Том 15, № 2. С. 201–400
2025
ISSN 2220-7619 (print)
ISSN 2313-7398 (online)

ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ

Данный выпуск реализован при финансовой поддержке Правительства Санкт-Петербурга

Иллюстрации к статье «Разработка мультиэпитопной вакцины против SARS-CoV-2: иммуноинформатический подход» (авторы: В. Аламдари-Паланги, З. Деган, М. Киан, С. Зонар, Дж. Фаллахи, М. Сисахт, С. Хадже, В. Разбан) (с. 319–328)

Illustrations for the article “Designing a multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2: an immunoinformatic approach” (authors: Alamdari-Palangi V., Dehghan Z., Kian M., Zonar S., Fallahi J., Sisakht M., Khajeh S., Razban V.) (pp. 319–328)

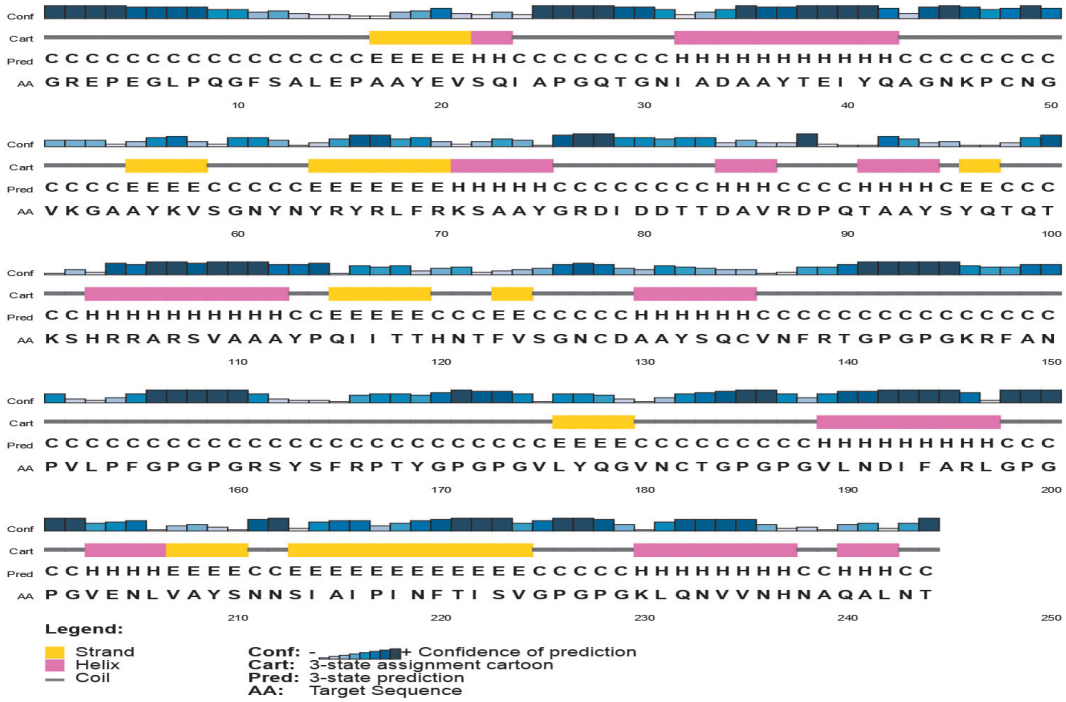


Figure 3. Secondary structure analysis of multi-epitope vaccine using PSIPRED server

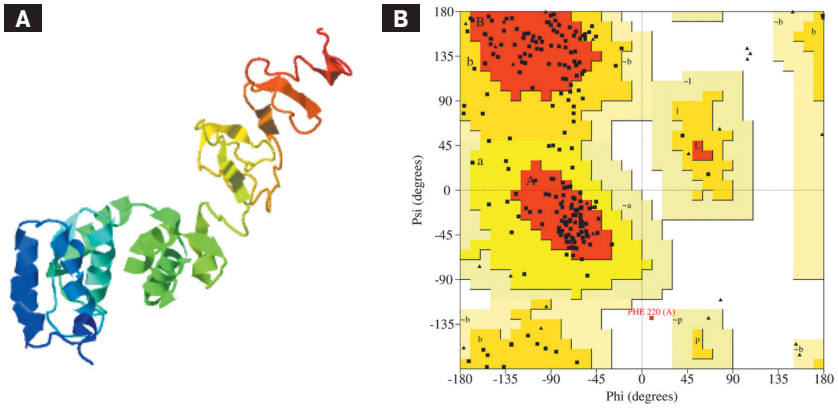
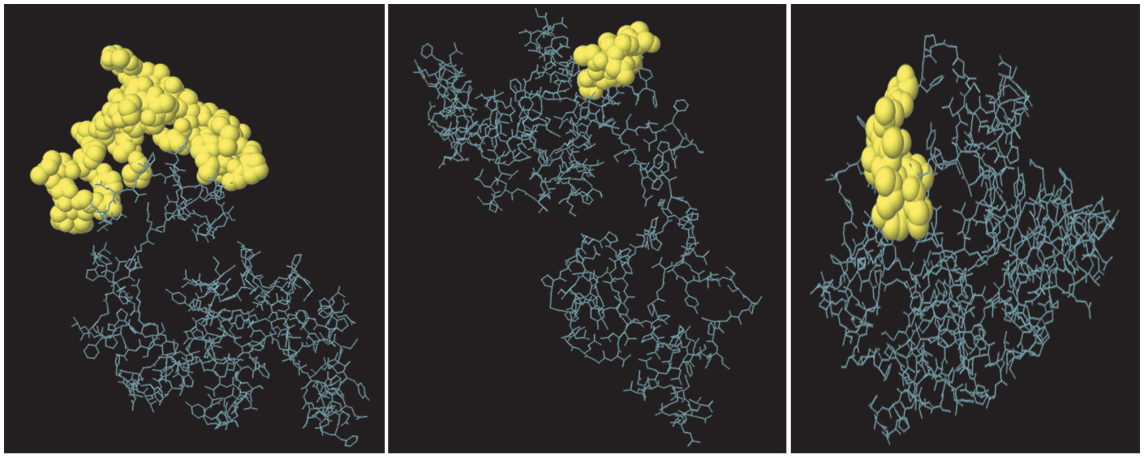


Figure 4. A) Tertiary structure of final vaccine construct refinement by PyProtModel software, B) Ramachandran plot analysis of structure predicted by PROCHEK server



1 2 3

Figure 5. The three conformational B-cell epitopes predicted by the ElliPro tool in the multi-epitope vaccine

СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПАСТЕРА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (СПб РО РААКИ)

ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ

март–апрель
2025, том 15 **№ 2**

Журнал издается при участии Отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов по Санкт-Петербургу и Ленинградской области

Главный редактор

Тотолян Арег А. д.м.н., профессор, академик РАН, директор Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, зав. лабораторией молекулярной иммунологии, Санкт-Петербург, Россия

Заместитель главного редактора

Мокроусов И.В. д.б.н., зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия

Апт А.С. д.б.н., профессор, зав. лабораторией иммуногенетики Центрального НИИ туберкулеза, Москва, Россия
Барбеито Л. д.м.н., профессор, зав. лабораторией нейродегенерации Института Пастера, Монтевидео, Уругвай
Брей П. д.б.н., профессор, зав. лабораторией медицинской энтомологии и биологии переносчиков болезней Института Пастера в Лаосе, Вьентьян, Лаос
Гинцбург А.Л. д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва, Россия
Лаврентьева И.Н. д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия
Лобзин Ю.В. д.м.н., профессор, академик РАН, президент ФГБУ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия
Лоузир Э. профессор, президент Института Пастера Туниса, Тунис
Львов Д.К. д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва, Россия
Маеда К. д.вет.н., профессор, директор Национального института инфекционных заболеваний, Токио, Япония
Медуницын Н.В. д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия
Михайлов М.И. д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. лабораторией вирусных гепатитов НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии Российского университета дружбы народов, Москва, Россия
Найденски Х. д.м.н., профессор, зав. отделом инфекционной микробиологии Института микробиологии им. Стефана Ангелоффа, София, Болгария
Онищенко Г.Г. д.м.н., профессор, академик РАН, зам. председателя Российской академии образования, Москва, Россия
Покровский В.В. д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель Федерального НМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом, Москва, Россия
Сантони А. зам. директора по научной работе Института Пастера в Риме, профессор иммунологии и иммунопатологии отдела молекулярной медицины Университета Сапиенца в Риме, Рим, Италия
Симбирцев А.С. д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия
Черешнев В.А. д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель Института иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Россия
Шпигель А. д.м.н., профессор, директор Института Пастера Камбоджи, Пномпень, Камбоджа

Редакционный совет

Алешкин В.А. д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

Бухарин О.В. д.м.н., профессор, академик РАН, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Оренбург, Россия

Вишневский Б.И. д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Долгушин И.И. д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент Южно-Уральского государственного медицинского университета, Челябинск, Россия

Зверев В.В. д.б.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Кафтырева Л.А. д.м.н., профессор, зав. лабораторией кишечных инфекций Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Кашкин К.П. д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры иммунологии Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ, Москва, Россия

Кубарь О.И. д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Малеев В.В. д.м.н., профессор, академик РАН, советник директора Центрального НИИ эпидемиологии, зав. отделом инфекционной патологии, Москва, Россия

Савичева А.М. д.м.н., профессор, зав. лабораторией микробиологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Сельков С.А. д.м.н., профессор, зав. лабораторией иммунологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Тец В.В. д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Харит С.М. д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

Чекнев С.Б. д.м.н., зам. директора по научной работе ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, зав. лабораторией межклеточных взаимодействий, Москва, Россия

Шкарин В.В. д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент Нижегородской государственной медицинской академии, зав. кафедрой эпидемиологии, Нижний Новгород, Россия

Ответственный секретарь: Ракитянская Н.В. (Санкт-Петербург)
Редактор перевода: Исаков Д.В., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Выпускающий редактор: Мурадян А.Я., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Редактор электронной версии: Ерофеева В.С. (Санкт-Петербург)

Учредители
Северо-Западное отделение медицинских наук
Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
Санкт-Петербургское региональное отделение Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов

Журнал зарегистрирован Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Санкт-Петербургу и Ленинградской области
Свидетельство о регистрации ПИ № ТУ 78–00578 от 26 апреля 2010 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ТУ 78–00910 от 24 июня 2011 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77–64788 от 02 февраля 2016 г.

Электронная версия журнала: www.iimmun.ru и www.elibrary.ru

С 2012 года журнал «Инфекция и иммунитет» входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

С 2014 года журнал «Инфекция и иммунитет» включен в международную базу Ulrich's Periodicals Directory

С 2016 года включен в базу данных Russian Science Citation Index (RSCI), интегрированную с платформой Web of Science

С 2016 года журнал «Инфекция и иммунитет» включен в Web of Science (Emerging Sources Citation Index)

С 2017 года журнал «Инфекция и иммунитет» включен в международную базу Scopus

Адрес редакции:
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: (812) 233-08-58.

Издательство НИИЭМ имени Пастера
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел./факс: (812) 644-63-11.
E-mail: izdatelstvo@pasteurorg.ru

Типография ООО «Либерпринт»
196084, Санкт-Петербург,
ул. Старообрядческая, д. 22,
литера В, помещ. 1-Н, 4.
Тел./факс: (812) 388-90-00.

Подписано в печать 28.04.2025 г. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсетная. Усл.-печ. л. 25.
Тираж 2000 экз. (1-й завод – 1000 экз.).
Заказ № 1091

© Инфекция и иммунитет
© Северо-Западное отделение медицинских наук, 2025
© НИИЭМ имени Пастера, 2025
© СПб РО РААКИ, 2025

NORTH-WEST REGIONAL BRANCH OF MEDICAL SCIENCES
SAINT PETERSBURG PASTEUR INSTITUTE
RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGISTS AND CLINICAL IMMUNOLOGISTS,
ST. PETERSBURG REGIONAL BRANCH (SPb RAACI)

Russian Journal of Infection and Immunity

(Infektsiya i immunitet)

March–April

2025, volume 15 **No. 2**

The journal is published with the assistance of the Branch of All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists for St. Petersburg and Leningrad Region

Editor-in-chief

Areg A. Totolian DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Director, Head of the Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg, Russian Federation

Deputy editor-in-chief

Igor V. Mokrousov DSc (Biology), St. Petersburg Pasteur Institute, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg, Russian Federation

Members of editorial board

Alexander S. Apt DSc (Biology), Professor, Central Research Institute of Tuberculosis, Head of the Laboratory of Immunogenetics, Moscow, Russian Federation

Luis Barbeito MD, PhD, Professor, Institut Pasteur de Montevideo, Head of the Laboratory of Neurodeneration, Montevideo, Uruguay

Paul Brey PhD, Professor, Institute Pasteur du Laos, Director; Laboratory of Medical Entomology and Biology of Disease Vectors, Head, Vientiane, Laos

Alexander L. Gintsburg DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, N.F. Gamaleya Federal Center of Epidemiology and Microbiology, Director, Moscow, Russian Federation

Irina N. Lavrentieva DSc (Medicine), St. Petersburg Pasteur Institute, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Virology, St. Petersburg, Russian Federation

Yuri V. Lobzin DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, President, St. Petersburg, Russian Federation

Hechmi Louzir Professor, Institut Pasteur de Tunis, President, Tunis, Tunisia

Dmitry K. Lvov DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya Federal Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Ken Maeda PhD, DVM, Professor, National Institute of Infectious Diseases, Director, Tokio, Japan

Nikolai V. Medunitsyn DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Scientific Center for Expertise of Medical Products, Moscow, Russian Federation

Michael I. Michailov DSc (Medicine), Professor, RAS Corresponding Member, I.I. Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, Head of the Laboratory of Viral Hepatitis; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Microbiology and Virology, Moscow, Russian Federation

Hristo Najdenski PhD, Professor, Institute Stephan Angeloff; Head of the Department of Infectious Microbiology, Sofia, Bulgaria

Gennadiy G. Onishchenko DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Deputy President of the Russian Academy of Education, Moscow, Russian Federation

Vadim V. Pokrovskiy DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Central Research Institute of Epidemiology, Head of the Federal AIDS Center, Moscow, Russian Federation

Angela Santoni PhD, Professor, Institut Pasteur in Italy — Cenci Bolognetti Foundation, Scientific Director; Full Professor of Immunology and Immunopathology, Department of Molecular Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

Andrei S. Simbirtsev DSc (Medicine), Professor, RAS Corresponding Member, St. Petersburg Institute of Pure Biochemicals, Scientific Director, St. Petersburg, Russian Federation

Valery A. Chereshnev DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Institute of Immunology and Physiology, Scientific Director, Yekaterinburg, Russian Federation

Andre Spiegel MD, PhD, Professor, Institut Pasteur du Cambodge, Director, Phnom Penh, Cambodia

Members of editorial council

Vladimir A. Aleshkin DSc (Biology), Professor, G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Director, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Bukharin DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Research Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Scientific Director, Orenburg, Russian Federation

Boris I. Vishnevsky DSc (Medicine), Professor, Research Institute of Phthisiopulmonology, Head Researcher, Department of Laboratory Diagnostic, St. Petersburg, Russian Federation

Ilja I. Dolgushin DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Chelyabinsk State Medical Academy, President, Moscow, Russian Federation

Vitaly V. Zverev DSc (Biology), Professor, RAS Full Member, I.I. Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, Scientific Director, Moscow, Russian Federation; I.M. Sechenov State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Lidiia A. Kaftyreva DSc (Medicine), Professor, St. Petersburg Pasteur Institute, Head of the Laboratory of Intestinal Infections, St. Petersburg, Russian Federation

Kirill P. Kashkin DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Professor of the Department of Immunology, Moscow, Russian Federation

Olga I. Kubar DSc (Medicine), Professor, St. Petersburg Pasteur Institute, Leading Researcher, St. Petersburg, Russian Federation

Victor V. Maleev DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Central Research Institute of Epidemiology, Adviser of the Director, Moscow, Russian Federation

Alevtina M. Savicheva DSc (Medicine), Professor, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Head of the Laboratory of Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Sergei A. Selkov DSc (Medicine), Professor, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Head of the Laboratory of Immunology, St. Petersburg, Russian Federation

Viktor V. Tets DSc (Medicine), Professor, Pavlov State Medical University, Head of the Department of Microbiology and Virology, St. Petersburg, Russian Federation

Susanna M. Kharit DSc (Medicine), Professor, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Head of the Prevention Department of Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

Sergei B. Cheknev DSc (Medicine), N.F. Gamaleya Federal Center of Epidemiology and Microbiology, Deputy Director on Science, Head of the Laboratory of Cellular Interactions, Moscow, Russian Federation

Vyacheslav V. Shkarin DSc (Medicine), Professor, RAS Corresponding Member, State Medical Academy, President, Head of the Department of Epidemiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Assistant editor: Natalia V. Rakitianskaia (St. Petersburg)
Translation editor: Dmitrii V. Isakov (St. Petersburg)
Copy editor: Aram Ya. Muradyan (St. Petersburg)
Online version editorial manager: Vera S. Erofeeva (St. Petersburg)

Founders
North-West Regional Branch of Medical Sciences
Saint Petersburg Pasteur Institute
Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, St. Petersburg Regional Branch (SPb RAACI)

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass media in Saint Petersburg and Leningrad region
Certificate of registration PI no. TU 78–00578 from April, 26, 2010
Certificate of registration PI no. TU 78–00910 from June, 24, 2011

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media
Certificate of registration PI no. FS 77–64788 from February, 02, 2016

Electronic version: www.iimmun.ru and www.elibrary.ru

Since 2012, the Infection and Immunity journal is admitted to the Index of leading peer-rewieded scientific journals intended for publication of key research results of MD Theses, as reccomended by the Higher Attestation Comission of the Russian Ministry of Education and Science

Since 2014 the Infection and Immunity journal is included into international Ulrich's Periodicals Directory database

Since 2016 included in Russian Science Citation Index (RSCI) database, integrated in Web of Science

Since 2016 the Russian Journal of Infection and Immunity is included in Web of Science (Emerging Sources Citation Index)

Since 2017 the Russian Journal of Infection and Immunity is included into international Scopus database

Editorial Office
197101, St. Petersburg, Mira str., 14.
Phone: +7 (812) 233-08-58.

Publishing House of St. Petersburg Pasteur Institute
197101, St. Petersburg, Mira str., 14.
Phone/fax: +7 (812) 644-63-11.
E-mail: izdatelstvo@pasteurorg.ru

Produced at the Allegro Printing House
196084, Russian Federation, St. Petersburg, Staroobryadcheskaya str., 22, build. B, suite 1-H, off. 4.
Phone/fax: +7 (812) 388-90-00.

Passed for printing 28.04.2025. Print format 60 x 90 1/8.
Offset printing. Printed sheets 25.
Circulation 2000 copies. (1st edition – 1000 copies).

© Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
© North-West Regional Branch of Medical Sciences, 2025
© St. Petersburg Pasteur Institute, 2025
© SPb RAACI, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная статья

Мокроусов И.В.
НАПИСАНИЕ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА 209

Обзоры

Фатима Г., Альхмади Х.Б., Махди А.А., Хади Н., Федако Дж., Магомедова А., Раза А.М., Джупина А.
ВСПЫШКИ ОСПЫ ОБЕЗЬЯН: КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОР ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ И МЕР ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 227

Конькова Л.С., Рогачева Е.В., Краева Л.А.
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К БОРЬБЕ С ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ПАТОГЕНАМИ ГРУППЫ ESKAPE 235

Долгашева Д.С., Ибрагимова М.К., Кравцова Е.А., Цыденова И.А., Гаптулбарова К.А., Цыганов М.М., Литвяков Н.В.
ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАКЕ ВУЛЬВЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР 247

Оригинальные статьи

Сашина Т.А., Морозова О.В., Великжанина Е.И., Епифанова Н.В., Новикова Н.А.
ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ АНТИГЕННЫХ ЭПИТОПОВ РОССИЙСКИХ РОТАВИРУСОВ В СРАВНЕНИИ С ВАКЦИННЫМИ ШТАММАМИ 258

Афанасьев М.С., Душкин А.Д., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В., Гришачева Т.Г., Бирюкова Е.С., Борисова О.Ю., Душкина И.А., Караулов А.В.
ТИПОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 271

Ермолаева Ю.А., Гришкевич И.Р., Самойлова Ю.Г.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ 287

Попова А.Ю., Горбунова А.Ю., Останкова Ю.В., Егорова С.А., Арыкбаева Б.К., Абдрахманова З.О., Каратаева У.С., Рейнгардт Д.Э., Иванова А.Р., Щемелев А.Н., Дрозд И.В., Жимбаева О.Б., Данилова Е.М., Миличкина А.М., Нурматов З.Ш., Саттарова Г.Ж., Темирбекова С.Н., Нуридинова Ж.Н., Касымбеков Ж.О., Джемуратов К.А., Смоленский В.Ю., Тотолян А.А.
ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСАМ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ У НАСЕЛЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ 297

Чернышева О.О., Потемкина М.С., Гаджикулиева М.М., Давыдова И.В., Смирнова Т.Ю., Партилхаева И.Ч., Шутько С.А.
ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ 310

Аламдари-Паланги В., Деган З., Киан М., Зонар С., Фаллахи Дж., Сисахт М., Хадже С., Разбан В.
РАЗРАБОТКА МУЛЬТИЭПИТОПНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ SARS-CoV-2: ИММУНОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД 319

Смирнова О.В., Гончарова Н.С.
ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ — АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ» ПЛАЗМЫ КРОВИ И СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА 329

Самади К., Горбансаббах М., Раези В., Марузи П., Шарифипюр Ф., Джаламбадани З.
ВЛИЯНИЕ ВАЛАЦИКЛОВИРА НА ПОЛИОМАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК 341

Сидоров С.П., Сергеев А.А., Жаковко Е.Б., Чепур С.В., Кузьмин А.А., Шефер Т.В., Алексеева А.С.
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННЫХ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ 348

Краткие сообщения

Цаканян А.В., Акинян А.Ш., Хачатрян Т.С., Маргарян А.В., Мелик-Андреасян Г.Г.
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ВНУТРИСЕМЕЙНОЙ ПЕРЕДАЧИ *HELICOBACTER PYLORI* СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ 361

Джовмардова Е.Д., Сергеева М.В., Кондратенко О.В., Залевский И.В., Никитина Т.Р.
ОПЫТ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ КОЛОНИЗАЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ ШТАММОМ *ROSEOMONAS AEROFRIGIDENS* НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ 366

Аитова Я.А., Гончаров А.Е., Журавлев В.Ю., Дмитриев К.А., Асланов Б.И., Краснов И.М., Мушкин А.Ю., Яблонский П.К.
ИНФЕКЦИЯ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ СПОНДИЛИТОМ 371

Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Бурцев Д.В.
РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ COVID-19 378

Сиволодский Е.П., Краева Л.А., Мельникова Е.В.
МЕТОД ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИЙ *ACINETOBACTER SEIFERTII* 383

В помощь практическому врачу

Люцова Е.Д., Радева Й.Г., Николова К.Н., Караиванов К.Б., Радкова Д.М., Господинова М.Д.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСПЫ ОБЕЗЬЯН, ОСЛОЖНЕННОЙ КАВЕРНИТОМ 389

Некролог

ПАМЯТИ КИРИЛЛА ПАВЛОВИЧА КАШКИНА 395

Правила для авторов 397

Авторский указатель 400

Предметный указатель 400

CONTENTS

Editorial article

Mokrousov I.V.
SCIENTIFIC WRITING FOR BIOMEDICAL JOURNAL 209

Reviews

Fatima G., Alhmadi H.B., Mahdi A.A., Hadi N., Fedacko J., Magomedova A., Raza A.M., Džupina A.
MONKEYPOX OUTBREAKS: A COMPREHENSIVE REVIEW OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANAGEMENT, AND PUBLIC HEALTH RESPONSES 227

Konkova L.S., Rogacheva E.V., Kraeva L.A.
NEW APPROACHES FOR COMBATING POLYRESISTANT ESKAPE PATHOGENS 235

Dolgasheva D.S., Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsydenova I.A., Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Litviakov N.V.
HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN VULVAR CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW 247

Original articles

Sashina T.A., Morozova O.V., Velikzhanina E.I., Epifanova N.V., Novikova N.A.
PHYLOGENETIC CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF THE ANTIGENIC EPITOPES OF RUSSIAN ROTAVIRUSES IN COMPARISON WITH VACCINE STRAINS 258

Afanasiev M.S., Dushkin A.D., Afanasiev S.S., Nesvizhsky Y.V., Grishacheva T.G., Biryukova E.S., Borisova O.Yu., Dushkina I.A., Karaulov A.V.
TYPE PROFILE OF HIGH ONCOGENIC RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN CLINICAL FORMS OF CERVICAL INFECTION IN RUSSIAN FEDERATION 271

Ermolaeva Yu.A., Grishkevich I.R., Samoilova Yu.G.
EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF VIRAL HEPATITIS C IN THE TOMSK REGION 287

Popova A.Yu., Gorbunova A.Yu., Ostankova Yu.V., Egorova S.A., Arykbaeva B.K., Abdrakhmanova Z.O., Karataeva U.S., Reingardt D.E., Ivanova A.R., Shchemelev A.N., Drozd I.V., Zhimbaeva O.B., Danilova E.M., Milichkina A.M., Nurmatov Z.Sh., Sattarova G.Zh., Temirbekova S.N., Nuridinova Zh.N., Kasymbekov Zh.O., Dzhemuratov K.A., Smolenskiy V.Yu., Totolian A.A.
ASSESSMENT OF COLLECTIVE IMMUNITY TO ENTERIC HEPATITIS VIRUSES IN THE KYRGYZ POPULATION 297

Chernysheva O.O., Potemkina M.S., Gadzhikulieva M.M., Davydova I.V., Smirnova T.Yu., Partilkhaeva I.Ch., Shutko S.A.
THE ETIOLOGICAL PROFILE AND ALTERATIONS IN CEREBROSPINAL FLUID CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH BACTERIAL MENINGITIS 310

Alamdari-Palangi V., Dehghan Z., Kian M., Zonar S., Fallahi J., Sisakht M., Khajeh S., Razban V.
DESIGNING A MULTI-EPITOPE VACCINE AGAINST SARS-CoV-2: AN IMMUNOINFORMATIC APPROACH 319

Smirnova O.V., Goncharova N.S.
CHARACTERISTICS OF THE BLOOD PLASMA "LIPID PEROXIDATION — ANTIOXIDANT PROTECTION" SYSTEM DEPENDING ON NASAL MUCOSA MICROFLORA COMPOSITION IN VARIOUS CHRONIC RHINITIS PHENOTYPES 329

Samadi K., Ghorbansabbagh M., Raesi V., Marouzi P., Sharifipour F., Jalambadani Z.
THE EFFECTS OF VALACYCLOVIR ON POLYOMAVIRUS INFECTION (BKV) IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS 341

Sidorov S.P., Sergeev A.A., Zhakovko E.B., Chepur S.V., Kuzmin A.A., Shefer T.V., Alekseeva A.S.
DYNAMICS OF ALTERATIONS IN WHITE BLOOD CELL AND SEPSIS-ASSOCIATED HUMORAL FACTORS DURING SULFUR MUSTARD INTOXICATION 348

Short communications

Tsakanyan A.V., Akinyan A.Sh., Khachatryan T.S., Margaryan A.V., Melik-Andreasyan G.G.
SOME ASPECTS OF PREVALENCE AND INTRAFAMILIAL TRANSMISSION OF *HELICOBACTER PYLORI* AMONG POPULATION OF THE REPUBLIC OF ARMENIA 361

Dzhovmardova E.D., Sergeeva M.V., Kondratenko O.V., Zalevskiy I.V., Nikitina T.R.
DYNAMIC OBSERVATION OF UPPER AIRWAYS COLONIZATION IN A CYSTIC FIBROSIS PATIENT INFECTED WITH *ROSEOMONAS AEROFRIGIDENS* UNDER TARGETED THERAPY 366

Aitova Ya.A., Goncharov A.E., Zhuravlev V.Yu., Dmitriev K.A., Aslanov B.I., Krasnov I.M., Mushkin A.Yu., Yablonsky P.K.
SURGICAL SITE INFECTION IN HIV-POSITIVE PATIENTS WITH CHRONIC SPONDYLITIS 371

Perevezentsev O.A., Mamedov I.S., Burtsev D.V.
THE ROLE OF GENETIC HEMOSTASIS GENE VARIANTS IN THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS AFTER COVID-19 INFECTION 378

Sivolodskii E.P., Kraeva L.A., Melnicova E.V.
METHOD FOR PHENOTYPIC IDENTIFICATION OF *ACINETOBACTER SEIFERTII* BACTERIA 383

For the physicians

Lyutsova E.D., Radeva I.G., Nikolova K.N., Karaivanov K.B., Radkova D.M., Gospodinova M.D.
CLINICAL CASE OF CAVERNITIS — COMPLICATED MONKEYPOX INFECTION 389

Obituary

IN MEMORY OF KIRILL P. KASHKIN 195

Instructions to Authors 397

Author index 400

Subject index 400

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 209–226

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 209–226

НАПИСАНИЕ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА

И.В. Мокроусов

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

SCIENTIFIC WRITING FOR BIOMEDICAL JOURNAL

I.V. Mokrousov

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Введение

Научные данные должны быть не только собраны и описаны, но и интерпретированы, объяснены и опубликованы. В настоящей редакционной статье будут рассмотрены ключевые аспекты написания научной статьи, направления в журнал и последующего прохождения статьи вплоть до публикации. Дополнительно будут рассмотрены такие взаимосвязанные темы, как наукометрия и альтметрика, хищнические журналы и плагиат. Статья основана на лекции «How to write a scientific article and how to interact with editors and reviewers. A Personal Experience of the Author/Reviewer/Editor» и на моем многолетнем опыте автора, рецензента и редактора междисциплинарных и специализированных журналов в области инфекционной микробиологии и эволюционной генетики.

Выбор журнала и метрики

Если журнал медицинский, следует предоставить больше медицинских данных и продемонстрировать бóльшую медицинскую значимость работы. Следует учитывать объем и уровень журнала. Некоторые журналы не принимают описательные статьи, некоторые не принимают (или в исключительных случаях) описания клинических случаев. Краткие сообщения и письма в редакцию иногда легче опубликовать: в печатном номере они оформлены также, как и полноразмерные статьи, а в дополнительном онлайн-материале (если речь о международных журналах) можно дать информацию в виде таблиц, рисунков и текста, которые не войдут в основной текст.

При выборе журнала нужно учитывать как ожидаемое время рассмотрения статьи, так и время от принятия статьи до ее публикации в Интернете (или в печатной версии, если это имеет значение). Некоторые журналы принимают рутинные качественные статьи, даже если новизна и значимость результатов незначительны. Иногда журнал прямо пишет, что новизна необязательна. Однако научные редакторы и рецензенты являются активно работающими опытными исследователями и могут иметь свое представление о том, насколько та

Introduction

I will address the crucial aspects of writing a scientific article and, equally important, selecting an appropriate target journal for submission and subsequent follow-up until successful publication. Additionally, I will explore various interconnected topics such as scientometrics, predatory journals, plagiarism, and altmetrics. It is essential that scientific data be not only described but also interpreted and elucidated. This article draws upon my lecture “How to write a scientific article and how to interact with editors and reviewers. A Personal Experience of the Author/Reviewer/Editor” that I delivered on multiple occasions in the last decade. This paper reflects my personal insights and is informed by my extensive experience as an active author and reviewer, and since 2008, as an editor for various multidisciplinary and specialized journals in the domains of infectious microbiology and evolutionary genetics.

Choice of journal and metrics

If the journal is medical, you should present more medical data and show more medical interest and impact of your work. The scope and level of a journal should be considered. Some journals do not accept some kind of descriptive articles, some do not accept (or only exceptionally) case reports. Short notes and Letters to the Editor are sometimes easier to publish and one can put a lot of information in the online supplement.

Consider the time from acceptance to publication online first (or print version, if it matters for you). Some journals accept routine (but scientifically sound) articles with only small advances. Sometimes

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

или иная рукопись отвечает высоким, по их мнению, требованиям данного журнала.

Следует учесть, если эта информация доступна, какой процент полученных статей отклоняется или принимается к публикации (rejection/acceptance rate) и понимать, что в международных журналах статьи часто отклоняют без рецензирования, если процент принятия составляет < 25% (то есть публикуют 1 из 4 полученных статей). Это не обязательно зависит от физического размера журнала — печатного (количества страниц в номере) или выходящего только онлайн. Некоторые онлайн-журналы (Nature Communications, eLife) придерживаются исключительно высоких стандартов и могут отклонять статьи без рассмотрения, если глобальная значимость, технический уровень и общий интерес недостаточны.

Лучшие журналы рады получать большое количество рукописей. Таким образом они смогут после тщательного рецензирования отобрать лучшие. Выбирая журнал, подумайте о том, что вы думаете и чувствуете по поводу своего исследования и его выводов. Хотите, чтобы ваши работы были известны многим и воспринимались как исследования высокого уровня? Если да, сначала попробуйте лучший журнал.

Оплата автором расходов на публикацию (APC — article processing charges) уже принятой статьи не гарантирует легкий путь рассмотрения, особенно и прежде всего в случае известных издательств хорошего уровня, таких как Frontiers, PLoS или BMC. Немалое число известных международных журналов перешло на гибридный формат, при котором автор статьи имеет выбор типа публикации: или в открытом доступе (optional open access, который должен оплатить сам автор), или классический вариант когда доступ к статье имеют только подписчики. В некоторых журналах взимается плата за подачу статей; обычно небольшая, 50—100 долларов США, которая оплачивается сразу при подаче статьи и не возвращается при ее отклонении.

Существует глобальная тенденция к публикации Open-access, то есть открытого доступа для читателей. Однако расходы на публикацию должны быть оплачены так или иначе, если не издательством, то автором или его организацией. Увеличение размера APC неизбежно связано с глобальным ростом цен. Более того, многие издатели журналов открытого доступа быстро конвертируют свой рост в мировом рейтинге в чрезмерный рост APC.

При выборе журнала нужно подумать и об издательстве, и о том, как оно воспринимается научным сообществом. Общение с более опытными коллегами позволит сделать более точный и информированный выбор. В некоторых издательствах и журналах (MDPI, Hindawi) публиковаться легче, но существуют разногласия относительно качества их рецензирования и особенностей процесса прохождения статей, редакционной практики, а также роли или отсутствия таковой академических (научных) редакторов.

Авторы, опубликовавшие хотя бы одну-две статьи, в которых даны их электронные адреса в открытом доступе, знают о существовании журналов, называемых хищническими (predatory), или, как я их называю,

it is directly stated in their editorial policy that impact and novelty are not mandatory. However academic editors and reviewers are scientists. They may be more critical than journal policy requires.

Consider the acceptance rate and be realistic: In international journals, papers are frequently rejected without review if the journal acceptance rate is < 30%. It does not necessarily depend on the size of the journal, printed or online only. Some online journals (Nature Communications, eLife) keep very high standards and can reject papers without review if the global impact, technical level, and general interest are not sufficient.

The best journals are happy to receive a high number of submissions. In this way, they can select the best papers (after rigorous peer-review). When you choose the journal, think about what you think and feel about your study and conclusions. Do you want your papers to be known to many and perceived as high-level research? If yes, try the top journal first.

Payment of page charges (payment per one printed page, and thus calculated after the article is accepted) or APC (article processing charges) is not equal to an easy road to acceptance especially, in the case of good level open access publishers such as Frontiers, PLoS and BMC journals. Check in advance if the fee is optional or mandatory. Your accepted article may be withdrawn if you are unable to pay. Some journals have a Submission fee; usually small, 50—100 USD, which is paid during submission.

There is a global trend towards Open-access publishing, i.e. open access for readers. However, someone should pay the cost of publishing. Regretfully, higher IF is rapidly converted into higher fees by some open-access publishers.

Consider not only the journal but more generally speaking, the publisher. How it is perceived by the scientific community? Talk to your colleagues and teachers. Some appear easier to publish but there is controversy concerning their quality of review and particular features of the article workflow, editorial practice, and the role or lack thereof of the academic editors.

Authors who have published at least one or two articles (and their emails are in open access) know too well about the journals called predatory, or, as I call them, spam-, or weed-journals. There is a lot of discussion in this regard. In particular, there is a list of journals that mimic legitimate publications by adopting their titles and metadata

спам-журналов или журналов-сорняков. Эти журналы активно рассылают массовые приглашения потенциальным авторам с предложениями быстрой и недорогой (до 500 евро) публикации. По этому поводу ведется много дискуссий. В частности, существует список журналов, которые имитируют полноценные издания, незначительно меняя их названия [https://www.nature.com/articles/d41586-019-03759-y; https://retractionwatch.com]. Самый простой способ понять реальность журналов — это проверить, присутствуют ли они в Pubmed и каковы их показатели в Web of Science и Scopus.

Подробное обсуждение наукометрии выходит за рамки данной статьи, однако хотелось бы напомнить некоторые основы. Наиболее широко используемым классическим показателем на уровне журнала является импакт-фактор (IF), предоставляемый Web of Science (принадлежит Clarivate Analytics). Двухлетний IF, опубликованный в июне 2023 г., рассчитывался как количество цитирований в 2022 г. статей, опубликованных в 2020–2021 гг., разделенное на количество статей в 2020–2021 гг. Журналы в базах данных включены в одну или несколько тематических категорий. Когда они сортируются по IF внутри категории, это позволяет разделить их на 4 квартиля, где Q1 соответствует 25% лучших журналов. Журнал может относиться к более чем одной категории и находиться в разных квартилях. Например, это может быть первый квартиль по инфекционным заболеваниям и второй квартиль по микробиологии. Лучший способ — проверить различные показатели для конкретного журнала непосредственно в Web of Science или Scopus. Иногда журналы публикуют эту информацию на своем сайте (но она не всегда быстро обновляется). Web of Science публикует свои квартили и IF в конце июня, и именно они должны быть приняты во внимание при подаче годового отчета по проекту в конце года. База данных Scopus, созданная Elsevier (https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic), имеет свои метрики (но не IF), включая квартили: h-Index, CiteScore, SJR (SCImago Journal Rank) и SNIP (source normalized impact per paper), которые можно найти по адресу https://www.scimagojr.com/journalrank.php. Scopus имеет более разнообразные категории по сравнению с WoS, поэтому журнал может быть включен в большее количество категорий и имеет больше шансов получить более высокий Q хотя бы в одной из них. В Scopus входит больше журналов, а это означает, что в него входит множество малозначимых региональных изданий. В результате пороговые значения для Q1 и Q2 гораздо ниже, и журнал, включенный в Q3 в WoS, вполне может оказаться в Q1 в Scopus. При поиске этих метрик лучше не проверять Q и IF с помощью глобального поиска (Google, Baidu или Яндекс). Это может привести к неофициальным сайтам (ResearchGate, Resurchify и т. д.) или получению устаревшей информации. Некоторые грантодатели проводят свою оценку на основе Q WoS, другие не делают разницы между WoS и Scopus. Некоторые журналы, публикуемые хорошими издателями, есть в WoS и Scopus, имеют приемлемый IF (~2), но их нет в Pubmed. Это, на мой взгляд, означает меньшую видимость таких журналов и является недо-

[https://www.nature.com/articles/d41586-019-03759-y] [https://retractionwatch.com]. The easy way to understand how are real are the journals is to check if they are present in Pubmed and what are their metrics in Web of Science and Scopus.

A detailed explanation of scientometrics is beyond the scope of this paper however I would like to remind some basics. The most widely used classical metric at the journal level is the Impact factor (IF) provided by Web of Science (owned by Clarivate Analytics). Two-year IF published in June 2023 was calculated as the number of citations in 2022 to papers published in 2020–2021 divided by the number of papers in 2020–2021. The journals in the databases are included in one or more subject categories. When they are sorted by IF within a category, this permits dividing them into 4 quartiles, Q1 being the top 25% of the journals. A journal may be in more than one category and it may be in different quartiles. E.g., it may be in Q1 in Infectious Diseases, and in Q2 in Microbiology. The best way is to check directly in Web of Science or Scopus about different metrics for a particular journal. Sometimes journals publish this information on their website (but sometimes it is not rapidly updated). Scopus database created by Elsevier (https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic) has its own metrics (but not IF), including quartiles: h-Index, CiteScore, SJR (SCImago Journal Rank) and SNIP (source normalized impact per paper) that can be found at https://www.scimagojr.com/journalrank.php. Scopus has more diverse categories compared to WoS so a journal can be included in more categories and has more chance to have a higher Q at least in one of the categories. Scopus includes more journals and this means that it includes a lot of low-impact national journals. As a result, the threshold for Q1 and Q2 is much less rigorous and a journal included in Q3 in WoS may well be in Q1 in Scopus. When looking for these metrics, it is better to not check Q and IF by global Google, Chinese Baidu, or Russian Yandex search. It can lead to non-official sources (ResearchGate, Resurchify, etc.) or outdated information. Some funding agencies perform their evaluation based on Q from WoS, some others do not make a difference between WoS and Scopus. Some journals published by good publishers are in WoS, and Scopus, they have reasonable IF (~2) but they are not in Pubmed, and to me, this means less visibility. Despite controversy about metrics, high IF means: (i) a high

статком. Несмотря на разногласия по поводу показателей и того, насколько они должны или нет влиять на оценку успешности научных сотрудников и научных проектов, высокий IF журнала означает: (i) большой поток получаемых статей и большое количество отказов, (ii) более тщательное и жесткое рецензирование и (iii) более высокую оценку уровня вашей статьи (если она будет принята) вами и вашими коллегами. В дополнение к классической наукометрии научных и научных публикаций, существует понятие альтметрики (альтернативной метрики https://en.wikipedia.org/wiki/Altmetrics), которая представляет нетрадиционный библиометрический подход, дополняющий более традиционные метрики цитирования, такие как импакт-фактор и индекс Хирша. Термин «альтметрика» был предложен в 2010 году как обобщение показателей качества статьи. Альтметрика рассчитывает значимость опубликованной статьи на основе различных онлайн-источников, таких как социальные сети, средства массовой информации, онлайн-менеджеры ссылок и т. д. Автор может проверить свою статью на сайте журнала и обновить ее альтметрику самостоятельно: послать в журнал ссылку на онлайн-цитирование в новостных СМИ (включая упоминания не только на английском, но и на родном языке), чтобы обновить альтметрику своей статьи. С другой стороны, упоминания в социальных сетях, новостях и т. п. сложно сравнивать и оценивать объективно, так как зачастую речь идет не о профессиональной научной среде.

Завершая раздел о выборе журнала, отмечу, что публикация автором большинства статей в одном и том же журнале создает впечатление особых отношений с этим журналом, особенно если он издается учреждением автора. В этом смысле напрашивается мысль, что статья рутинная и не выдающаяся и не могла быть опубликована где-либо еще, а автор выбрал простой способ публикации, пойдя по пути наименьшего сопротивления. То же самое касается публикации всех или почти всех статей в разных журналах в одном и том же достаточно простом для публикации издательстве открытого доступа, для которого характерна высокая скорость не всегда качественного и формального рецензирования (не буду давать его название, но коллеги в России и за рубежом знают о чем речь). Проактивный стиль общения с авторами в прошлом приводил к попаданию этого издательства в список хищнических журналов.

Написание статьи

Как правило, научная статья основана на результатах исследования, реализованного в соответствии с проектом. Проект должен быть хорошо спланирован, а ожидаемые результаты — значимыми и интересными. В действительности некоторые эксперименты могут потерпеть неудачу или дать неожиданные «неправильные» результаты, некоторые идеи могут оказаться ложными, начиная с основной идеи проекта. Тем не менее, проявив старание и воображение, обычно можно извлечь смысл и из ограниченных данных. В настоящее время английский язык является международным языком на-

flow of received articles and high rejection, (ii) more rigorous review, and (iii) higher appreciation of your paper by yourself and your colleagues.

In addition to the classical scientometrics, in scholarly and scientific publishing, altmetrics (alternative metrics) is a non-traditional bibliometrics approach complementing to more traditional citation impact metrics, such as impact factor and h-index. Altmetrics means alternative metrics (https://en.wikipedia.org/wiki/Altmetrics). The term altmetrics was proposed in 2010, as a generalization of article-level metrics, and has its roots in the #altmetrics hashtag. Altmetrics calculates scholar impact based on diverse online sources, such as social media, news media, online reference managers, and so on. It demonstrates both the impact and the detailed composition of the impact. You can check your article on the journal website, and update its altmetrics yourself: write to the journal and send a reference to online citation in news media (including mentions not only in English but in your language), to update the Altmetric of your article. On the other hand, such mentions in social media, news reports, etc. are difficult to compare and assess objectively.

To end this section about the choice of journal, I would like to note that when you publish most of your articles in one journal, this makes an impression that you have a special relationship with the journal, especially if this journal is published by the author's institution. In this sense, one can't help thinking that the paper is routine one and would not be published elsewhere and the author has chosen an easy way to publish. The same consideration concerns publishing all or almost all papers in one relatively easy-to-publish open-access publisher with very fast and non-robust peer-review (I prefer not to name it).

Article writing

The article is based on the results of the Project. The project should be well-planned, and results are expected to be interesting and novel. In reality, some experiments may fail or generate unexpected "wrong" results, some ideas may prove to be false, to begin with a basic idea, justification of the project. Nonetheless, with care and imagination, it is usually possible to make sense of limited data.

At present, English language is international language of science communication which is why the main body of the scientific

уки. Чтобы свободно выражать свои идеи, необходимо как знание предмета, так и знание языка. Как и в изучении языка, лучшим способом обучения является сочетание пассивного и активного обучения, то есть чтения (чужих статей) и написания (своих). Хороший английский язык не является обязательным, но желательным, в противном случае можно обратиться в компанию по языковому редактированию. Примерами некоторых бесплатных онлайн-инструментов, которые можно использовать для проверки мелких ошибок, являются Grammarly и AJE — среднего качества и бесплатные.

Недавняя разработка — использование инструментов искусственного интеллекта (ИИ) для редактирования статей, например ChatGPT (https://gpt-chatbot.ru/chat-gpt-ot-openai-dlya-generacii-teksta). В этой связи международные издательства в настоящее время находятся в процессе формулирования правил и ограничений на использование ИИ. Ниже я цитирую сокращенную выдержку из публикации «Использование ИИ и ИИ-технологий в научном письме» (The Use of AI and AI-assisted Technologies in Scientific Writing): «ИИ и ИИ-технологии в процессе должны использоваться только для улучшения читаемости и языка работы. Авторам следует внимательно редактировать результат, поскольку ИИ может генерировать неправильные формулировки, которые могут быть неполными или предвзятыми. Авторы несут полную ответственность за содержание и должны задекларировать в своей рукописи использование искусственного интеллекта и технологий, поддерживаемых искусственным интеллектом, если таковое имело место. Авторы не должны указывать ИИ в качестве соавтора, а также ссылаться на ИИ в качестве автора. Авторство подразумевает ответственность».

До начала написания статьи, по моему опыту, наиболее рационально заранее подготовить всю информацию: таблицы, рисунки и расчеты, составить план всей статьи и ее разделов. Пример генератора структуры статьи: https://www.taskade.com/generate/content/article-outline. Возможно, будет полезно записывать всевозможные идеи и мысли, возникающие в процессе анализа данных. Когда все будет готово, ничто не должно помешать вам сесть перед компьютером и начать писать.

Хотя подтверждающие исследования не запрещены и публикуемы, новизна является важным моментом. До написания собственной статьи необходимо сделать поиск в базах данных на предмет выявления похожих статей по методологии, выборке исследования и т. д. Это как минимум необходимо чтобы отдать должное предыдущим работам в данной области. Не будьте слишком скромными, но и не слишком преувеличивайте свои выводы, не игнорируйте предыдущие работы, выполненные другими исследователями.

Выбрав журнал, необходимо внимательно прочитать правила для авторов и оформить свою статью согласно структуре конкретного журнала в том числе соблюдая правила цитирования и стиль оформления списка литературы. Как минимум, необходимо посмотреть в качестве примера любую недавнюю статью. Иногда раздел «Методы» необходимо разместить в конце рукописи.

journals are published in English. You need both knowledge of the subject and knowledge of the language to fluently express your ideas. Like in language learning, combination of the passive and active learning is the best way to learn, i.e. reading (others' articles) and writing (your own), and both actions are necessary. Good English language is not mandatory but desirable, otherwise, you can send your article to the language editing company. Examples of some free online tools I use to check minor errors are Grammarly and AJE — medium quality and free. Finally, a recent development is a use of AI tools for article editing to begin with ChatGPT (https://gpt-chatbot.ru/chat-gpt-ot-openai-dlya-generacii-teksta).

Below I cite an extract from The Use of AI and AI-assisted Technologies in Scientific Writing (Elsevier): "AI and AI-assisted technologies in the writing process should only be used to improve readability and language of the work. Authors should carefully review and edit the result because AI can generate authoritative-sounding output that can be incorrect, incomplete, or biased. The authors are ultimately responsible for the contents. Authors should disclose in their manuscript the use of AI and AI-assisted technologies and a statement will appear in the published work. Declaring the use of these technologies supports transparency and trust between authors, readers, and reviewers. Authors should not list AI and AI-assisted technologies as an author or co-author, nor cite AI as an author. Authorship implies responsibilities and tasks that can only be attributed to and performed by humans."

Based on my own experience, the best and smoothest way is to prepare all information in advance, i.e. tables, figures, and calculations, to make an outline for the entire article and its sections. An example of the article outline generator: https://www.taskade.com/generate/content/article-outline. It may be helpful to write down all various ideas, not to forget something (you can save them in the Notes file). When all is ready, nothing should prevent you from sitting in front of the computer and writing it down.

Although confirmatory studies are not forbidden and publishable, novelty is an important point. It may be that similar work has been done, maybe recently, in this view, check the databases again when you start to write, and when you finish. Do not be too modest but do not exaggerate your findings too much, do not underscore or disregard the previous work done by others.

При повторной подаче в новый журнал обратите внимание на его правила и отредактируйте структуру статьи соответственно.

Название читают в первую очередь (редакторы, рецензенты, читатели), и оно может, а иногда и должно быть интересным и оригинальным, если вы считаете, что ваши результаты экстраординарны и необычны. Хотя название может быть и нейтральным и чисто описательным. Несмотря на рекомендации некоторых коллег, я бы не советовал использовать слишком общее название. В качестве антипримера можно привести название недавно встреченной мной работы «Популяционная структура M. tuberculosis», при том что содержание было очень конкретным и посвящено генотипированию клинических изолятов *M. tuberculosis* в одной из российских областей.

Ниже приведены несколько примеров того как было или могло бы быть улучшено название статьи. Название «Phylogenetic reconstruction within Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype in northwestern Russia» [doi: 10.1016/s0923-2508(02)01374-8] можно было бы сделать более общим, исключив «северо-западный», учитывая что статья была направлена в международный журнал, для которого в данном случае не имело значения, в какой части России было проведено исследование.

Публикация «Detection of embB306 mutations in ethambutol-susceptible clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis: implications for genotypic resistance testing» [doi: 10.1128/JCM.40.10.3810-3813.2002] была одной из наших первых статей в международных журналах. Ключевой и необычной находкой было обнаружение мутаций устойчивости к этамбутолу в чувствительных штаммах. Хотя название опубликованной статьи было правильным, добавление одного слова («Unusual») в самом начале названия статьи привлекло бы еще больший интерес со стороны читателей.

Следующий пример (такое название статьи было первоначально предложено соавторами): «Differentiation of Mycobacterium tuberculosis strains from Western-Siberian and Northern-West regions of Russia using polymorphic VNTR loci». В новой редакции оно стало более общим и кратким, с более четким выделением основного вывода: «Efficient differentiation of Mycobacterium tuberculosis strains from Russia using polymorphic VNTR loci» [doi: 10.1007/s10654-005-3636-5].

Другими примерами «интересных», отчасти преувеличенных названий являются следующие: «Bottlenecks and broomsticks: the molecular evolution of M. bovis» [doi: 10.1038/nrmicro1472]; «Myths and misconceptions: the origin and evolution of M. tuberculosis» [doi: 10.1038/nrmicro2165]; «On sunspots, click science and molecular iconography» [doi: 10.1016/j.tube.2018.04.004]. Недавно я встретил статью в названии которой сделана отсылка к популярному кино и фэнтези «When Voldemort Meets Sauron: Treatment Considerations for Emerging Dual-Carbapenemase-Producing Extensively Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa» [doi: 10.1128/aac.00475-23].

Проект и статья не обязательно должны давать окончательный ответ на все вопросы, но могут ставить новые вопросы, поэтому заголовок может заканчи-

Follow the structure and sections of articles in the chosen target journal. Look at any recent paper as an example. Sometimes Methods section must placed at the end of the manuscript. If resubmitting to a new journal pay attention to the revised structure.

The title is read first by all (editors, reviewers, readers) and it may be and sometimes must be striking if you believe your finding is extraordinary and unusual. Although the title may be just descriptive. Despite some recommendations, I would not recommend a very general title. An amazing example is the title of the BS thesis I have seen recently: the content was very precise (genotyping of clinical M. tuberculosis isolates in one Russian province) but the title was global ("Population structure of M. tuberculosis").

Below are a few examples of the Title improvement. The title "Phylogenetic reconstruction within Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype in northwestern Russia" [doi: 10.1016/s0923-2508(02)01374-8] could be made more general by removing "northwestern". Indeed that study was based on strains from Northwest Russia but to write just "Russia" would be also correct.

The study published under the title "Detection of embB306 mutations in ethambutol-susceptible clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis: implications for genotypic resistance testing" [doi: 10.1128/JCM.40.10.3810-3813.2002] was one of my early papers. This finding was unusual since ethambutol-resistant mutations were found in ethambutol-susceptible strains. While the title of the published paper was correct, the addition of one word "Unusual" at the beginning would attract more interest from the readers.

This title was suggested by my coauthors: "Differentiation of Mycobacterium tuberculosis strains from Western-Siberian and Northern-West regions of Russia using polymorphic VNTR loci" and I edited it to be more general, with the main finding to be better highlighted. Finally, it was published under this more concise and interesting title: "Efficient differentiation of Mycobacterium tuberculosis strains from Russia using polymorphic VNTR loci" [doi: 10.1007/s10654-005-3636-5].

The other examples of attractive, "interesting", partly exaggerating titles are as follows: "Bottlenecks and broomsticks: the molecular evolution of M. bovis" [doi: 10.1038/nrmicro1472]; "Myths and misconceptions: the origin and evolution of M. tuberculosis"

ваться знаком вопроса, например: «Does M. tuberculosis genomic diversity explain disease diversity?» [doi: 10.1016/j.ddmec.2010.09.004].

Однако в большинстве случаев заголовки носят описательный характер (Molecular characterisation of M. tuberculosis in Papua New Guinea [doi: 10.1186/s12866-014-0307-2]. Некоторые авторы формулируют в заголовке основные выводы: «Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes» [doi: 10.1038/ng.1038]; «Human T cell epitopes of Mycobacterium tuberculosis are evolutionarily hyperconserved» [doi: 10.1038/ng.590].

В то же время одна из наиболее основополагающих статей была краткой и простой (гениальной) как по содержанию так и по названию: «A structure for Deoxyribose Nucleic Acid» Джона Уотсона и Фрэнсиса Крика [https://www.nature.com/articles/171737a0]. Фактически это было письмо редактору объемом чуть больше одной страницы, но его последствия трудно переоценить. В 1962 году Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена Дж. Уотсону, Ф. Крику и М. Уилкинсу «за открытия, касающиеся молекулярной структуры нуклеиновых кислот и ее значения для передачи информации в живом материале». В 1968 году была опубликована книга Дж.Д. Уотсона «Двойная спираль», представляющая собой, на мой взгляд, увлекательный личный рассказ об истории открытия структуры ДНК [http://library.cshl. edu/naturalbestseller], переведенный на многие языки, в том числе и на русский (https://www.chem.msu.ru/rus/books/watson/welcome.html).

Помимо названия, правильное написание имен авторов является техническим, но критическим моментом, поскольку эти имена будут указаны в справочных источниках и базах данных, и следует избегать путаницы в именах и фамилиях. В международных журналах практически всегда используется порядок — сначала Имя (Имя Отчество), потом Фамилия (а не казенно-бюрократический формат Фамилия Имя Отчество, при котором Толстой Лев Николаевич превратится в T.L. Nikolaevich в базе Pubmed).

Наряду с названием, именами и аффилиацией авторов на титульном листе рукописи также должны указаны авторы для переписки. Важно заранее проверить, сколько авторов для переписки разрешает данный журнал. Некоторые журналы допускают не более двух или даже только одного. Некоторые российские журналы как правило дают информацию по одному автору для переписки. Но не возражают, если попросить, добавить второго автора для переписки. В любом случае только один автор ведет фактическую переписку с редакцией и именно его задачей является решение таких технических вопросов. То же касается и так называемых соавторов с равным вкладом (equal contribution; в данном случае, речь не о российских, а международных журналах). Это часто связано с тем, что аспиранты должны иметь определенное количество статей в качестве первого автора. Действительно существенный вклад в эксперименты могли внести не один, а два или три аспиранта, которые могут обосновано претендовать

[doi: 10.1038/nrmicro2165]; “On sunspots, click science and molecular iconography” [doi: 10.1016/j.tube.2018.04.004]. The most recent paper linking not high philosophy but popular cinema is “When Voldemort Meets Sauron: Treatment Considerations for Emerging Dual-Carbapenemase-Producing Extensively Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa” [doi: 10.1128/aac.00475-23].

A project and article should not necessarily give a final answer to all questions but may pose new questions, therefore a title may be a question itself, e.g. “Does M. tuberculosis genomic diversity explain disease diversity?” [doi: 10.1016/j.ddmec.2010.09.004].

However, in most cases, the titles are descriptive (Molecular characterisation of M. tuberculosis in Papua New Guinea [doi: 10.1186/s12866-014-0307-2]. Some state the major finding in the title. I believe this is not bad, even if there is no enigma and the reader immediately knows what your major finding is: Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes [doi: 10.1038/ng.1038]; Human T cell epitopes of Mycobacterium tuberculosis are evolutionarily hyperconserved [doi: 10.1038/ng.590].

To finish about the article title, I would remind the title of one of the most seminal papers ever published: “A structure for Deoxyribose Nucleic Acid” J.D. Watson, F.H.C. Crick [https://www.nature.com/articles/171737a0]. It was a letter just slightly longer than 1 page but its consequences are hard to exaggerate. In 1962, the Nobel Prize for Physiology or Medicine was awarded to J. Watson, F. Crick, and M. Wilkins “for discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material”. Further, in 1968, “The Double Helix”, by J.D. Watson, was published, being, in my opinion, a fascinating, inspiring, humorous, and controversial personal account of the discovery of DNA structure [http://library.cshl.edu/naturalbestseller], translated in many languages (https://www.chem.msu.ru/rus/books/watson/welcome.html).

Apart from the title, the correct writing names of the authors is technical but critical point as these names will be provided in reference sources and databases and confusion of given name(s) and surname(s) should absolutely be avoided. Otherwise, once you start to publish, you better not change

по крайней мере на техническое обозначение «первого автора». Конечно фактически только один человек находится на первом месте в списке соавторов. Хотя корреспондирующий автор (возможно, что это молодой ученый, который и выполнил большую часть работы и написал статью) является основным лицом, ответственным за написание статьи, от старших коллег также ожидается и желательна помощь, и не только формальным советом по исправлению опечаток, но и содержательными идеями по интерпретации результатов.

Вышеперечисленная информация (название статьи, список соавторов и их аффилиации, информация об авторе для переписки) размещается на первой (титульной) странице.

На второй странице основного файла рукописи приводится резюме (аннотация) статьи. Всегда полезно сразу кратко и логично представить читателю (и прежде всего первому читателю — редактору или рецензенту) ваше исследование: новизну и интерес, его не рутинный и нестандартный характер или значимость темы в целом. Некоторые журналы требуют структурированной аннотации: введение, методы, результаты, выводы. Некоторые журналы требуют начинать с предложения о цели («Целью данного исследования было...»).

Первое предложение должно быть как общим, так и конкретным, интересным и привлекающим внимание. Чрезмерно общая фраза нежелательна если речь идет о конкретном исследовании. Я не думаю, что начинать аннотацию фразой «Туберкулез является серьезной проблемой во всем мире» хорошая идея, если только статья действительно не посвящена глобальной ситуации с туберкулезом. Аннотация должна заканчиваться каким-либо выводом, а не просто повторять (другими или почти теми же словами) полученные результаты.

В аннотации (и в основном тексте) особенно важно логически связывать предложения, используя соответствующие слова-связки, такие как «в этом смысле», «в этом контексте», «в этой связи», «следовательно», «таким образом» и т. д. При этом, если автор пишет «в этой связи», такая связь между фразами действительно должна быть. Нередко статья пишется на русском, а потом переводится автоматическим переводчиком на английский. При этом некоторые русский вводные или связующие слова переводятся на английский буквально и неправильно. Очень часто по-русски начинают фразу со слова «Так» («Так, на 14 день во всех группах преимущественно проявлялось экссудативное повреждение»). Автоматически «так» переводится «thus», что неправильно, так как thus значит «таким образом».

При стандартном оформлении статьи для международного журнала, основной текст начинается на 3 странице и первым разделом обычно является «Введение» (Introduction), которое должно начинаться с вводной фразы, в которой дана краткая и актуальная информация относительно предмета исследования и конкретной темы. Далее на 1–2 страницах необходимо представить более развернуто и логично информацию о причинах исследования, его значимости и состоянии исследований в данной области. Следует иметь в виду, что

the presentation of your names i.e. either use all your given names or only the first one.

Along with the Title and authors' names and affiliations, the corresponding author(s) are also shown on the Title page of the manuscript. It is important to check in advance how many corresponding authors is allowed. Some journals allow only two or even only one. The same situation is about so-called co-first authors, that sometimes labeled as authors with equal contribution. PhD students are sometimes required to publish a certain number of articles as first authors and for the same reasons as with corresponding authors, there is more than one person who made a significant contribution to experiments or analysis and would qualify to be designated as first author, at least technically.

The corresponding author is the main person responsible for writing. Senior authors should help junior corresponding author. An excellent and true observation: "The process of science, from fellowships to collaborations, depends as much on personalities, on friendship, as it does on experimentation"[https://web.archive.org/web/20120313094918/http://www.brown.edu/Courses/BI0020_Miller/dh/guide.html].

Abstract. It is always helpful to immediately show to the reader (reviewer) your study briefly and logically: novelty and interest, why the subject is important. Some journals require structured Abstract: Background, Methods, Results, Principal findings/Conclusions. Some journals require to start with a sentence about the Objective ("The aim of this study was ...").

The first sentence should be interesting and catching attention, both general and specific. At the same time, it should be specific enough, not too general. I do not think that it is a very good idea to start the Abstract with a sentence that "Tuberculosis is a serious problem worldwide" unless your article is indeed about the global situation with TB. The abstract should end with some conclusion but not just repeat the already said major finding. In the Abstract (and in the main text) it is especially important to logically link sentences using relevant linking words such as, in this sense, in this view, hence, therefore, here, furthermore, etc.

The introduction should start with background and brief and relevant information regarding the field of your study and its specific topic. However, the article is not an MS/PhD thesis and even if temping it should

статья не является магистерской/кандидатской диссертацией, и «Введение» не должно быть повторением длинного обзора литературы. Когда автор пишет об актуальности, речь идет об актуальности данного конкретного исследования, а не всей обширной области науки. Необходимо обратить внимание на корректное цитирование и краткое обсуждение как выдающихся классических работ, так и актуальных статей в данной области. Это этично и справедливо и не умаляет важности и интереса представляемой работы.

Раздел «Материалы и методы» не должен представлять собой пространное описание известных методик (еще раз повторю, что научная статья — это не диплом или диссертация). Совершенно нет необходимости переписывать абзацы из технических руководств. Ссылки на опубликованные методы достаточны, а подробное описание нужно только для авторских модификаций известных методов. Подробная техническая информация может быть включена в дополнительный файл, который может быть размещен как онлайн-дополнение к основной статье (как правило, международные журналы дают такую возможность). Также обязательно написать, что все исходные необработанные данные (например геномные последовательности) были депонированы в общедоступные базы данных, и привести номер доступа. Это должно быть сделано до направления статьи в журнал.

Этическое одобрение исследования необходимо в случае экспериментов с людьми (в этом случае необходимо отдельное упоминание наличия письменного информированного согласия) или животными, или при работе с биологически или химически опасными соединениями, с генетически модифицированными организмами и т. п. Фраза про этическое одобрение (включая дату и номер протокола и местонахождение Совета по этике) может быть приведена в «Материалах и методах» и/или в конце основного текста в разделе «Декларации».

Раздел «Результаты» (иногда объединенный раздел «Результаты и обсуждение») является наиболее важной частью рукописи. Результаты должны быть представлены во всех необходимых (но не чрезмерных) подробностях, а в Приложении (если таковое допускается журналом) можно дать дополнительную расширенную информация, например описание всех образцов, штаммов, пациентов (все личные данные должны быть анонимизированы/скрыты). В то же время текст не должен детально пересказывать информацию, представленную в таблицах и рисунках. Многие исследования по определению носят описательный характер, и в тексте должно быть представлено самое существенное. Однако «Результатами» не могут быть один или два абзаца текста и 10 таблиц/рисунков. Простые рисунки хотя и наглядны, но подходят для слайдовой презентации, но не для статьи. Однажды я видел опубликованную статью с 10 дендрограммами с почти одинаковыми подписями примерно такого содержания: «Кластерный анализ лекарственно-устойчивых штаммов на основе 15-локусного VNTR-типирования». Подписи отличались количеством локусов VNTR (12, 15 или 19) и особенностями штаммов — штаммы генотипа Beijing,

not be a repetition of the long review of literature. When writing about relevance, write about the relevance of your specific study not about all large area of research. Pay attention to cite and briefly discuss recent and relevant articles in the field! This is both ethical and fair and does not diminish the importance and interest of your study.

Materials and Methods should not be a lengthy description of the well-known techniques (again I repeat that a research article is not an MS/PhD thesis). There is no need to copy-paste paragraphs from Technical manuals. References to the published methods whenever possible, are sufficient. At most, it is possible to write a few words like “in brief, ...” and to describe the most essential of the method in 2–3 sentences. Some detailed information can be put in the online supplement. On the other hand, if a modification of the published method was made, this should be mentioned.

Ethical approval of your study may be required if you work with animal or human subjects, and if you work with bio- or chemical hazards, perhaps GMO, etc. Ethical approval (including the date and number of the protocol and location of the Ethical board) may be given in Materials and Methods and/or at the end of the main text in the Declarations section.

The Results (sometime merged Results and Discussion) section is a very important part of the manuscript. Results should be given in all detail, and additional expanded information should be provided in the Supplement, such as raw data, e.g. all data for individual strains (in the case of human subjects all data must be anonymized/blinded). One of the statements at the end of the main text is about Data Availability i.e. you should write that the original data of this study are provided either as an online supplement (e.g. easy-to-use excel file) or are deposited in public databases. At the same time, being detailed enough does not mean meticulously repeating in the main text all information shown in Tables and Figures. Many studies are descriptive by definition and the text should present the most essential. However, Results may not be one or two text paragraphs and 10 tables/figures. On the other hand, simple and small information is suitable for ppt presentation but not for the Figure or Table in an article. Once I have seen an article with 10 dendrograms (with similar legends, in brief: Cluster analysis of drug-resistant strains based on 15-locus VNTR. or 19-locus, Beijing strains, non-

non-Beijing, устойчивые к одному, другому или третьему антибиотику. В статье полностью отсутствовало обсуждение дендрограмм, а сами они были использованы только для подсчета кластеров (ветвей) и количества кластеризованных и уникальных штаммов и расчета индекса разнообразия. Подобная информацию могла и должна была быть отражена в таблице.

Избегайте длинных, описательных и трудночитаемых предложений. Если в таблице много информации, не просто повторяйте ее в тексте, а старайтесь составлять краткие и обобщающие предложения. Следует избегать огромного количества простых цифр. Статья не является презентацией. Действительно, некоторая информация лучше воспринимается в виде цифр, но статьи должны быть краткими, в отличие от презентации, где цифры должны сразу привлекать внимание и их можно легко интерпретировать. Вместо этого рисунок в статье должен содержать достаточно информации, чтобы читатель мог спокойно изучить его содержание.

Обсуждение должно начинаться с общего предложения или абзаца, чтобы напомнить читателю контекст, важность и новизну исследования. Информация, уже представленная в разделе «Результаты», таблицах и рисунках, не должна повторяться одинаковыми длинными предложениями и напротив, уместно представить анализ всей совокупности данных, как полученных в рамках исследования, так и в контексте имеющихся знаний. В разделе «Обсуждение» можно объединить различные части вашего исследования, например, результаты различных анализов, проведенных на штаммах или химических соединениях, например исследование в экспериментальной модели на животных, и сделать общий вывод. Вы можете (скорее, должны) дополнить свои выводы результатами других исследований, и не бойтесь, если ваши результаты противоречат предыдущим результатам. Нередкий вывод о том, что полученные результаты «согласуются» с предыдущими исследованиями, подчеркивает обычность и рутинность работы. Подведите итоги предыдущих исследований, постарайтесь найти общие тенденции и закономерности в многочисленных, а иногда и хаотичных данных, а не просто пересказывайте предыдущие исследования одно за другим.

Если «Обсуждение» будет слишком длинным, при необходимости его можно сократить, если этого потребуют редактор или рецензент.

Параграф об ограничениях (Limitations) рекомендуется в любом случае и должен быть помещен в конце «Обсуждения». Примерами ограничений являются недостаточно большая выборка, недостаточно дискриминирующий метод типирования, отсутствие определенной и важной информации о пациентах и т. д. В то же время не стоит описывать эти ограничения слишком подробно, иначе рецензент может посчитать их существенными и критическими и предложит отклонить статью. Рассмотрите объективно ограничения вашего и других исследований и то, как эти ограничения могли повлиять на выводы. Критическая оценка собственных и ранее опубликованных данных чрезвычайно важна.

Beijing strains, drug-resistant strains, drug-susceptible strains). They had no discussion but only served to count the number of clusters and the number of strains per cluster. This information could (and should) have been shown in the table at most. Do not write long, descriptive, and hard-to-read sentences. If you have a lot of information in a table, do not just repeat it in the text but try to make concise and summarizing sentences. On the other hand, an enormous number of simple figures should be avoided. The article is not a PowerPoint presentation. Indeed, some information is better perceived as a figure, but articles should be concise, unlike PPT where figures should catch immediate attention and be easy to rapidly interpret. Instead, a figure in an article should contain enough information that the reader can read and reread calmly.

It is commonly agreed that a Discussion should start with a general sentence or paragraph to remind the reader why you did this study and its context and importance, as well as its novelty. The information already presented in the Results section, tables, and figures should not be repeated with the same long sentences. Here, you may write a long analysis. If the Discussion is long, and if requested by reviewers/editor, it may be changed/reduced. In Discussion, you may put together different pieces of your study for example, results of different analyses performed on your strains, or your chemical compounds such as experimental model study, virulence, lethality, cytotoxicity, and make a general conclusion. You may (rather should) complement your conclusions with results from other studies, and do not be afraid if our results contradict previous results. Consider objectively the limitations of your and others' studies and how these limitations could influence conclusions. Critical assessment of your own and previously published data is extremely important. Do summarize previous studies, try to find general rules, trends, and patterns in multiple and sometimes chaotic data, not just reiterate previous studies one by one.

A limitations paragraph is recommended in any case and should be placed at the end of the Discussion.

Section Conclusions is useful but not always mandatory. Basically, it provides a summary and contains the key findings and conclusions of your study and may also mention about future research as a continuation of your study. This can also address the question from the reviewer why you did

Раздел «Выводы» («Заключение») полезен, но не всегда обязателен и не все журналы его требуют. По сути, он представляет собой краткое изложение и содержит основные результаты и выводы вашего исследования, а также может упоминать о будущих исследованиях в качестве продолжения вашего. Фраза о перспективе также может быть непрямым ответом на вопрос рецензента, почему вы не провели какие-то эксперименты — потому что они выходят за рамки конкретной цели вашей текущей статьи и планируются в будущем как новое самостоятельное исследование.

Редактируйте внимательно язык (грамматику и орфографию), хотя бы с помощью Word Checker. Нумерация страниц важна (о ней часто забывают), также часто требуется нумерация строк (читайте «Правила для авторов»).

Список литературы. Следуйте стилю конкретного журнала. Приводите ссылки, которые вы реально использовали или, по крайней мере, теоретически могли прочитать. Чтение английской аннотации в Pubmed недостаточно. Если вы не знаете французского, немецкого или японского языка, не цитируйте подобные статьи. Некоторые журналы не требуют следовать их стилю при первом направлении статьи (это будет необходимо только в случае ревизии), но все же желательно сразу оформить список литературы в одном стиле, это производит хорошее впечатление на рецензентов.

Некоторые статьи представляют собой объединение результатов различных проектов в разных областях науки. Как следствие, разные соавторы описывают и отчасти обсуждают свои разделы, которые далее должны быть обобщены основным автором. Всем соавторам следует тщательно подготовить свои результаты, обращая внимание даже на мелкие детали, например подписи к рисункам и сами рисунки и таблицы. В этом смысле взаимодействие между соавторами важно для успешного анализа данных и написания статьи. Однако я бы посоветовал избегать длительных дискуссий о мелочах, простых фразах или словосочетаниях, и сосредоточиться на существенном.

Несколько слов о плагиате (который неприемлем, недопустим и позорен). При этом проблема плагиата не ограничивается наукой. Вот стихотворение «Отзыв на пьесу» анонимного автора: «Хвалю я пьесу вашу, сэр, особенно вторую часть. Но почему бы, например, Вам и начало не украсть [https://www.poetrynook.com/poem/living-author] (перевод С. Маршака).

Американское микробиологическое общество определяет плагиат следующим образом: «Незаконное присваивание интеллектуальной собственности другого человека представляет собой плагиат. Сюда входит дословное (или почти дословное) копирование предложений или абзацев из чужой работы, даже если в ссылках цитируется оригинальная работа. Плагиат не ограничивается текстом; он может включать любую часть рукописей, в том числе рисунки и таблицы, материалы которых скопированы из другой публикации без разрешения и указаний автора» [http://jcm.asm.org/site/misc/journal-ita_edi.xhtml#02]. Также следует помнить, что

not perform some kind of experiments — because they are beyond the specific objective of your current paper and are planned in the future as a new stand-alone prospective research.

Edit carefully, at least with Word Checker. Do not use jargon, nor movie/song style: Don't; It's; Wanna, etc. Page numbering is essential (and frequently forgotten), and lane numbering is also frequently required

References. Follow the style of the particular journal. Cite reasonable references that you could access/read in full. Reading the Pubmed abstract is not enough. If you do not know Russian, French, or Japanese do not cite such articles. Some journals do not request to follow their style upon first submission, but still try to present your references in the same style, this makes a good impression on reviewers.

Some articles are based on projects done by scientists working in different fields of science and frequently they write their own pieces of results/discussion that are put together by the major corresponding author. All co-authors should carefully prepare their results, paying attention to even small details e.g. Figure legends and Figure content. In this sense, interaction between co-authors is important for successful data analysis and article writing. However, I suggest avoiding lengthy talks about simple sentences or words and concentrating on the essentials.

The problem of plagiarism is not limited to science. This is a verse from the anonymous author: "Your Comedy I've read, my Friend, And like the half you pilfer'd best; But sure the Piece you yet may mend? — Take courage Man, and steal the rest." (Anon.) [https://www.poetrynook.com/poem/living-author].

When writing an article, especially its introduction and Discussion, remember not to copy-paste from the published (even your own) article as this is called Plagiarism. It is defined by the American Society for Microbiology as follows: "Misappropriating another person's intellectual property constitutes plagiarism. This includes copying sentences or paragraphs verbatim (or almost verbatim) from someone else's work, even if the original work is cited in the references. Plagiarism is not limited to the text; it can involve any part of the manuscript, including figures and tables, in which material is copied from another publication without permission and attribution. An author may not reuse his or her own previously published work without at-

копипаст даже собственной опубликованной статьи, называется плагиатом.

В случае точного копирования чужого текста простой ссылки недостаточно, необходимо использовать кавычки, однако составлять дискуссию из нескольких абзацев, заключенных в кавычки, было бы абсурдно и просто невозможно. Хотя это сейчас обсуждается на некоторых научных форумах.

Разрешение на перепечатку. Воспроизведение рисунка из другой статьи (даже своей), помимо обязательного цитирования первоисточника (в подписи к рисунку), требует и получения разрешения от издателя журнала, которому принадлежат авторские права. Во многих журналах при публикации статьи автор передает авторские права издателю (в журналах открытого доступа авторы сохраняют свои авторские права). Простой ссылки на опубликованную работу недостаточно, и ее всегда следует дополнять словами «перепечатано с разрешения» («reprinted with permission»). Некоторые журналы просят авторов получить такое разрешение, что обычно просто и бесплатно (особенно если вы повторно публикуете рисунок из своей собственной статьи). В случае крупных международных издательств процесс автоматизирован и нет необходимости писать письмо в журнал или издательство, чтобы получить разрешение о перепечатке. Например, откройте статью, которая вас интересует, нажмите «Tools» и выберите «Request Permission». Или откройте статью и нажмите «Get rights and content» и далее заполните электронную форму запроса. Эти формальные детали зависят от сайта издателя. Несколько примеров корректных подписей к перепечатываемым рисункам: «Reproduced with permission from Smith et al. (2007), Copyright Wiley-VCH»; или «Reprinted from ref. [15] by permission of Elsevier© 2009».

После направления статьи в журнал (обычно через онлайн-систему) она получает статус «отправлена в журнал» или «техническая проверка» («submitted to journal» или «technical check»). Будьте готовы к тому, что сотрудники журнала могут ответить вам и попросить сделать некоторые формальные и технические разъяснения или поправки. Иногда вы действительно могли не упомянуть некоторую важную информацию, например об этическом одобрении, о доступности данных.

Декларации требуются для всех журналов и включают различную дополнительную информацию, такую как конфликт интересов (COI), этическое одобрение, вклад авторов (неформальный или более формально сформулированный с использованием терминологии CRediT (Contributor Roles Taxonomy; https://www.elsevier.com/researcher/author/policies-and-guidelines/credit-author-statement) и доступность данных.

Препринты. Серверы препринтов — это онлайн-архивы или репозитории, содержащие работы или данные статей, которые еще не прошли рецензирование и не приняты для публикации традиционными академическими журналами. Размещение статьи на таком ресурсе (до или в процессе рассмотрения статьи в научном журнале) может быть полезно: 1) для улучшения статьи, если ее прочитают и прокомментируют другие эксперты;

tribution; this is considered self-plagiarism." [http://jcm.asm.org/site/misc/journal-ita_edi.xhtml#02].

Simple reference is not enough in case of exact copy-paste, and quotations should also be used, however, it would be absurd and just impossible to compose a discussion from multiple paragraphs all in quotations. Although this idea is being discussed.

Summing up about plagiarism, try to rephrase, or re-write. Best of all, even if this is challenging, especially in writing reviews: write in your own words coming from your head, and tell the story yourself!

Permission to reprint. When reproducing a figure from another article (even your own), check the rules of the publisher how to reproduce, permission, etc. In many journals, when you publish an article, you transfer Copyright to the publisher (in open-access journals you keep your copyright). Simple reference is not enough and should always be complemented with "reprinted with permission". Some journals ask authors to obtain such permission, which is easy, and free (if you republish a figure from your article). For example, open the article, click on Tools, and select Request Permission. Or open the article, and click on Get rights and content. These formal details depend on the publisher's website. A couple of examples of the legends for republished figures: Reproduced with permission from... et al. (2007), Copyright Wiley-VCH; Reprinted from ref. ... by permission of Elsevier© 2009.

When the article is submitted, it gets a status "submitted to journal" or "technical check". Be ready that journal staff may write back and ask for some formal and technical clarifications or amendments. Sometimes indeed you may have omitted to mention some important information, e.g. about ethical approval, about data availability.

Declarations are required by all journals and include different additional information such as Conflict of Interest (COI), Ethical approval, Author Contributions (either informal or more formally formulated using CreDit terminology), and Data availability.

Preprints. Preprint servers are online archives, or repositories, containing works or data associated with various scholarly papers that are not yet peer-reviewed or accepted by traditional academic journals. Preprints can help you to: (i) improve the paper if other experts read and comment on it, some advice may be useful; (ii) show the author's priority in the field; (iii) best sell the article. If the paper is rejected by one journal, other

2) обозначения приоритета автора в данной области; 3) лучшей «продажи» статьи в научный журнал. Имеется в виду, что если статья была отклонена одним журналом, другие журналы (которые отслеживают появление новых работ на препринт-серверах) могут заинтересоваться и пригласить направить им эту статью. Однако по крайней мере некоторые научные фонды (например, РНФ) не считают препринты настоящей публикацией, поскольку они еще не прошли рецензирование, и, следовательно, их нельзя включать в отчет.

Направление статьи в журнал

Необходимо внимательно следовать инструкциям конкретного журнала и оформить все документы и файлы соответственно. Набор требуемых документов может различаться, но сопроводительное письмо обязательно практически во всех случаях. Такое письмо может быть достаточно длинным (до 1 страницы) или кратким (2–3 предложения) в части описания проведенного исследования. Также можно выделить некоторые важные особые моменты: например упомянуть, что первый автор является аспирантом или докторантом и что вы были бы благодарны за более быстрое рецензирование. Также можно кратко и емко подчеркнуть значимость основных ключевых выводов. В сопроводительном письме можно привести список потенциальных рецензентов или, напротив, привести список экспертов, которые, по вашему мнению, не смогут объективно оценить вашу статью по какой-либо причине (сходные конкурирующие проекты, личные причины).

В списке рекомендуемых рецензентов не указывайте всех возможных рецензентов из вашей страны или города или, тем более, института. Даже если все они являются профильными экспертами, они могут не быть независимыми и могут быть вам известны (часто так и есть). Не рекомендуется включать в число возможных рецензентов ваших недавних соавторов. Лично я, будучи редактором, редко приглашаю рекомендованных рецензентов при рассылке первых приглашений на рецензирование. Рецензентов, рекомендованных авторами, я приглашаю только после того, как другие приглашенные рецензенты не ответили.

Решение редакции и рецензии

Большинство журналов имеет онлайн-платформу, через которую авторы могут направить статью и отслеживать ее статус. Направленные в журнал статьи имеют информацию о статусе, например: Submitted, Quality check, With Editor, Under review, Decision pending (all reviews received). Статья может быть помечена как «У редактора», но дата может меняться, например сначала статья у главного редактора, а через несколько дней была передана заместителю главного редактора. Если этот статус не изменится в течение нескольких недель, вы можете написать в журнал и выразить обеспокоенность тем, что ваша статья все еще не находится на рецензировании.

journals may be invited to resubmit to them. I have recently noticed that preprints are already included in Pubmed and have doi (but this concerns NIH [USA] supported research). However, the funding agencies (at least some of them) do not consider preprints as true publication, because it is not yet peer-reviewed.

Submission

Cover letter. You may write a long (up to 1 page) or concise (2–3 sentences) description of your study, especially if requested by some journals, also you may highlight some important special points: e.g., mention that 1st author is a PhD student and that you would be grateful for a faster evaluation. Or you may highlight very briefly the importance of your key findings. Or you may highlight opposed reviewers.

Recommended reviewers. Do not give all possible reviewers from your own country or city. Even if they are all relevant experts, they may be not independent and may be known to you (most likely the case). It is advised not to include your recent coauthors as possible reviewers. Personally, as Editor I rarely invited recommended reviewers when sending first invitations to review. At most, I invite reviewers recommended by authors only after other invited reviewers do not respond.

Decision and reviews

Nowadays most journals have online submission system that can be used by authors to submit and to follow-up their papers. The submitted papers have a Status information that tells the author about current situation with her/his article. The main variants of the Status of the article are: Submitted, Quality check, With Editor, Under review, and Decision pending (all reviews received). The article may be marked as With Editor but the date can change, which means that it was assigned first to Editor-in-Chief, and a few days later — to the Associate Editor. If this status does not change for several weeks you may write to the journal and express our concern that your paper is still not Under review.

Different journals (even within the same publisher) use different words to define status. Some journals feel it fair to give detailed information, other journals label the paper as Under review immediately after submission, so the author cannot follow changes of its status. There are different views on how

Разные журналы (даже в рамках одного и того же издательства) используют разные слова для определения статуса. Некоторые журналы считают справедливым предоставлять подробную информацию, другие журналы сразу после подачи помечают статью как «На рассмотрении» (Under review), поэтому автор не может следить за изменением ее статуса. Существуют разные точки зрения на то, насколько прозрачными должны быть журналы в этом смысле, однако я бы предпочел, чтобы авторы были в курсе всех конкретных этапов работы журнала.

В целом, через 6–8 недель ожидания (если ваша статья находится на рецензировании) можно напомнить журналу и попросить сообщить обновленную информацию и узнать, когда ожидается решение по статье. Следует иметь в виду, что хотя сотрудники редакции могут быть штатными оплачиваемыми сотрудниками издательства, сам главный редактор и члены редакционного совета (также возможно занимающиеся вашей статьей) являются, прежде всего, учеными и имеют собственную работу. Направление статьи в журнал в июле-августе требует особенного терпения от авторов. Журналы не могут (и не должны) сразу принимать статьи в том виде, в каком они были направлены в журнал, критические комментарии рецензентов обязательны, а два рецензента — необходимое количество, хотя решение по некоторым статьям может быть принято на основании только одной, но подробной рецензии. Поиск рецензентов зачастую представляет собой сложную задачу, даже если использовать различные инструменты поиска, реализованные в системе онлайн-журналов.

Не следует слишком расстраиваться из-за отказа или существенной ревизии (major revision). Первое впечатление может быть (частично) ошибочным. Если вы не понимаете комментарии, вы можете написать непосредственно в редакцию. Вполне возможно, что разные рецензенты высказали противоположные пожелания (расширить или сократить статью), а редактор не сформулировал свое мнение. В этом случае необходимо написать главному редактору и уточнить какой вариант ревизии он считает предпочтительным.

Письмо редакции обычно основано на шаблонах, все более и более сложных, но все же шаблонах. Не воспринимайте их содержание слишком буквально. Немедленный отказ без рецензирования (в случае журналов с очень высоким процентом отклонения) неприятен, но он также полезен, поскольку автор не тратит время на длительное ожидание решения и может сразу послать статью в следующий журнал. У влиятельных журналов очень низкий процент принятия — 10–15%. При подаче в такой журнал имеет смысл адекватно оценить уровень вашей статьи и стоит ли тратить даже 2–3 недели на получение отказа без рецензии.

Ревизия

Переработка (даже незначительная) требует тщательной правки с учетом всех замечаний рецензентов и редакторов. Могут потребоваться дополнительные эксперименты, и в таком случае автору следует попро-

transparent journals should be in this sense, however, I would prefer to let the authors know about all specific steps within the journal workflow.

On the whole, after 6–8 weeks of waiting (if your paper is Under review) you may remind the journal and ask for an update and when you expect a decision on your article. One should keep in mind that while the journal staff is paid staff of the Publisher, the EIC, Senior, and Associate Editors are first of all, scientists (although EIC and Senior Editors may have contracts with the publisher) and have their own job and life (and holidays). Submission in July-August is especially challenging and requires patience from the authors. The journals cannot (should not) accept papers as is, and critical comments from reviewers are mandatory, 2 reviewers are a normal number although some papers are decisioned based on only one detailed review. Finding reviewers is frequently a difficult task even if it is aided by various search tools implemented in the online journal system.

One should not be too depressed by rejection/or huge major revision. The first impression may be (partly) wrong, in case of revision. You may write directly to the editor if you do not understand the comments. It is possible that reviewers requested opposite things, and the editor did not make his/her recommendation on which course to follow. Reviewers may request either new experiments and analysis versus more focused study, or recommend to shorten versus expand. At this stage, advice from the handling editor is required.

Decision letters are based on templates indeed, more and more elaborated but still templates. Do not take too directly their content. Immediate rejection is painful but it is also helpful as the author does not waste his/her time. High-impact journals have a very low acceptance rate 10–15%. When submitting to such a journal it makes sense to adequately estimate the level of your article and whether it is worthwhile to waste 2–3 weeks to receive a rejection without review.

Revision

Revision (even the minor one) requires careful and point-to-point correction to address all comments from reviewers and editors. Additional experiments may be required, and in such a case, the author should ask for an extension if such experiments are time-consuming. In addition, in some cases,

сить о продлении срока ревизии, если такие эксперименты отнимают много времени. Кроме того, в некоторых случаях большую часть текста приходится переписывать, и может потребоваться значительная правка английского языка.

С одной стороны, доработка должна быть сделана быстро (в течение 2–3 недель). Иногда это требует журнал: если статью направляют на повторное рецензирование, это удобнее для рецензента, который хорошо помнит ее содержание и может быстро высказать свое мнение по исправленной версии.

С другой стороны, крайнее нежелательно отправлять в журнал исправленную версию статьи в течение 1–2 дней, если редактор ясно написал, что исправление является существенным, и рекомендовал не торопиться. Подобная спешка автора вызывает негативное восприятие редактора, поскольку качественная и значительная доработка просто не может быть выполнена в столь сжатые сроки. В исключительных случаях спешка авторов оправдана (например, сроки подачи отчетов по гранту, защита диссертации или диплома), и тогда это нужно это четко и прямо объяснить в сопроводительном письме и/или личном письме редактору.

Рекомендуется рассматривать все комментарии тщательно и не формально. Если рецензент рекомендовал процитировать ту или иную статью, это не обязательно означает, что это его собственная статья. В любом случае это не означает, что рецензент будет рад, если вы просто добавите ссылку на эти статьи где-нибудь в тексте без каких-либо дополнительных обсуждений. Напротив, вновь добавленные ссылки должны быть помещены в контекст и включены в обсуждение.

Помимо тщательного редактирования текста, вы должны предоставить рецензентам развернутые и конкретные ответы на все вопросы и критические замечания. Статья может быть отправлена на повторное рецензирование. Рецензенты не любят короткие ответы на свои длинные комментарии. Ответы должны быть подробными, ясными и точными; следует всеми средствами избегать расплывчатого и непонятного языка политиков и чиновников. Также желательно для каждого ответа указывать номер конкретной страницы и строки в исправленной версии. Даже если рецензент или редактор не сверит это с исправленным текстом, это свидетельствует об аккуратности автора. Не пишите непосредственно в статье или в ответе на вопрос рецензента, что так «делали или писали другие авторы в опубликованных статьях»; такой ответ неприемлем, так как в данном случае речь именно о вашей статье. Если вы возражаете, тщательно объясните прочему вы не согласны с рецензентом. Есть вежливый способ написать: «При всем уважении к рецензенту, мы позволим себе не согласиться с высказанным замечанием» («We respectfully disagree with reviewer»). Ответ на замечание рецензента, что «автор принимает данное замечание» или «данное замечание принимается автором», звучит, на мой взгляд, достаточно высокомерно и лично у меня вызывает только раздражение. Автор (безотносительно его научного уровня и/или административного веса) должен ясно понимать, что, хотя рецензирование

most of the text should be re-written and extensive language editing may be required.

On one hand, revision should be done fast, sometimes it is requested by the journal and the deadline may be short, within 2–3 weeks. If the paper is sent back for re-review it is more convenient for a reviewer who still remembers its content and can give his opinion on the revised version rapidly.

On the other hand, do not submit a revision within 1–2 days if the Editor wrote that the revision is major and recommended to take your time and do it carefully. A hasty submission of the revised paper within 1–2 days would negatively impact the editor since the high-quality major revision simply cannot be performed within such a short time.

Some relatively new publishers function as business machines and put short deadlines on all steps of their pipeline, e.g. 7 days for major revision. In this sense, I like the old style of the ASM journals that continue with the 2-month deadline for revision.

It is advised to address all comments in a careful way, not formally. If a reviewer recommended to cite one or another article, this does not necessarily mean that these are his own articles. In any case, this does not mean that the reviewer would be happy if you just add a reference to these articles somewhere in the text without any additional discussion. These newly added references must be placed within context, perhaps the text should be revised and these papers should be discussed.

In addition to the careful editing of the text, you should provide detailed and point-to-point answers to Reviewers and answer all questions and critiques. The paper may be sent for re-review. Reviewers do not like short answers to their long comments. The answers should be detailed, clear, and precise; the vague and incomprehensible language of politicians and bureaucrats should be avoided by all means. It is also advised — for each answer — to refer to particular page and line numbers in the revised version. Even if the reviewer or editor will not check this against the revised text, this shows the author's diligence and care. Do not say in the article or rebuttal that others did or wrote like this since you are not other. Do not repeat in each instance: thanks a lot, thank you very much, even to simple comments. Be careful when you contradict, explain carefully why you disagree. There is a polite way to write: "We respectfully disagree with reviewer...".

The author (regardless of his scientific level and/or administrative weight) must

и называется peer-review (peer — равный), автор и рецензент не находятся в равной позиции. Фактически, автор выступает в роли подсудимого, рецензент — в роли обвинителя, а редактор в роли судьи (но и прокурора, если он разбирается в тематике статьи и также может выступить ее рецензентом).

Некоторые журналы запрашивают переработанную рукопись с отслеживанием изменений (manuscript with trach changes), чтобы точно и объективно увидеть, как вы ее изменили. Вы можете либо воспользоваться функцией Word «Сравнить две версии и выделить изменения» (но иногда такую рукопись с абсолютно всеми изменениями тяжело читать), либо просто отметить цветом все изменения, внесенные в ответ на комментарии рецензентов.

На завершающем этапе направления статьи онлайн, прежде чем нажать «Approve submission» (одобрить отправку), следует тщательно перепроверить объединенный файл PDF, чтобы убедиться, что не произошло искажений текста при конвертации исходных файлов. Например, могут остаться какие-то следы редактирования, или может возникнуть проблема с конвертацией символов, или в сопроводительном письме может быть включен показ исправлений.

Повторная подача в новый журнал

Если статья отклонена, она может быть повторно отправлена в другой журнал. Многие авторы предпочитают немедленно повторно отправить те же файлы. Это имеет смысл, если статья была отклонена без рецензирования. Однако, если статья была отклонена после рецензирования, следует принять во внимание критику, высказанную предыдущими рецензентами. Новые рецензенты могут сделать те же замечания. По сути, статья может попасть к тем же рецензентам, особенно в случае очень узкоспециальной области исследования.

Никогда не отправляйте одну и ту же статью в разные журналы одновременно! Во-первых, это запрещено, во-вторых, статья может оказаться в руках одного и того же редактора или рецензента, который сообщит о таком неправомерном поведении автора, и статья будет сразу отклонена обоими журналами, а автор, возможно, будет внесен в черный список обоих издательств. Крупные издательства сейчас проверяют получаемые статьи не только на плагиат содержания полного текста, но и на дублирование названия.

Исследование может быть хорошим, но тема (например, микроб) «непопулярна», или малоприоритетна. Результатом может быть многократное отклонение статьи даже при наличии незначительных замечаний рецензентов. Наша статья в начале 2000-х годов по новому методу генотипирования Corynebacterium diphtheriae [doi: 10.1002/biot.200700035] была отклонена 4 раза, несмотря на то что критики было мало или замечаний не было вообще. Статья все-таки была опубликована в новом (на тот момент) журнале, но позже была процитирована в Nature Reviews Microbiology, Nature Reviews Genetics и Lancet Infectious Disease.

clearly understand that, although peer review is called peer-review i.e. author and reviewer are supposed to be peers and equals, in reality, the author and reviewer are not in an equal position. In fact, the author acts as the defendant, the reviewer as the prosecutor, and the editor as the judge (but also the prosecutor, if he understands the topic of the article).

Some journals request a Revised manuscript with track changes to see exactly and objectively how you revise. You may either use the Word function Compare two versions and highlight changes (but sometimes such manuscript with all track changes is heavy to read), or you may just mark up all changes made in response to reviewers' comments.

After you have almost submitted, you should check the merged PDF, before you click on Approve submission. This merged PDF should be checked very carefully to make sure that files were correctly converted to PDF. For example, some traces of editing may remain, or there may be a problem with converting symbols, or, the cover letter may contain track changes.

Resubmission to a new journal

If the article is rejected, it may be resubmitted to another journal. Many authors prefer to immediately resubmit the same files which makes sense if the paper was rejected without review. However, if the paper was rejected after peer review, critiques made by earlier reviewers should be taken into consideration. The new reviewers can do the same. In fact, new reviewers may be the same, especially in the case of a very specific topic.

Never submit the same paper to different journals simultaneously! First, this is just forbidden, second, the paper may be in the hands of the same editor or reviewer who will report such misconduct and the paper will be rejected by both journals. I do not know if the journals have a blacklist of such authors. Recently, large publishers work together and check new submissions not only for plagiarism, but also for duplicated title.

The study may be good but the topic (e.g. pathogen) is unpopular, of low priority. Be ready for several rejections/resubmissions. Our C. diphtheriae paper [doi: 10.1002/biot.200700035] was rejected 4 times, despite little or no critiques at all. Finally, it was published in a newly launched journal (not very selective at that time in terms of scope) but later cited in Nature Reviews Microbiology, Nature Reviews Genetics, and Lancet Infectious Disease.

Разные замечания

История вашей статьи не заканчивается в день ее публикации. Сразу после выхода статьи онлайн и/или в печатном виде авторы могут постараться привлечь внимание к своим выдающимся результатам, например, размещением ссылки на статью в социальных сетях авторов или их институтов или написанием пресс-релиза и направлением его в научно-популярные СМИ. Даже если это выглядит (и является) нескромной саморекламой, это вероятно высоко ценится вашим учреждением, его ведомством или финансирующим агентством. Писать такие пресс-релизы непросто: текст должен быть кратким, интересным и достаточно понятным для обычных людей, по крайней мере, для ученых, работающих в других областях науки (те, кто работает в той же области, прочитают саму статью). Такие пресс-релизы следует рассылать в средства массовой информации достаточно быстро, за несколько дней до публикации статьи в Интернете, и не позднее чем через 1–3 недели после публикации.

Данная статья не является исчерпывающим руководством по написанию статей и взаимодействию с редакциями научных журналов. Существует множество руководств, более или менее формальных или неформальных. Они отражают опыт и мнения своих авторов и могут отличаться. На мой взгляд, Nature Briefing (https://www.nature.com/nature/articles?type=nature-briefing) — один из наилучших международных ресурсов по коммуникации широкого спектра научных новостей до широкого научного сообщества. В качестве примеров полезных российских веб-ресурсов можно привести PCR.NEWS, Postnauka.org и Biomolecula.ru.

Некоторые интересные статьи по актуальным темам научной коммуникации можно прочитать по этим ссылкам: How to avoid copycat journals https://www.nature.com/articles/d41586-024-02399-1; Watch out for predatory conferences https://www.nature.com/articles/d41586-024-02358-w; The ‘PhD influencers’ https://www.nature.com/articles/d41586-024-02294-9

Конфликт интересов

Автор данной статьи является заместителем главного редактора российского журнала «Инфекция и иммунитет», старшим редактором (Senior Editor) журналов «BMC Microbiology» (Springer Nature) и «Infection, Genetics and Evolution» (Elsevier) и академическим редактором «PLoS One», входит в редакционные советы журналов «International Journal of Mycobacteriology» (Wolters Kluwer), «Biomedical and Biotechnology Research Journal» (Wolters Kluwer) «Pediatric Investigation» (Wiley), и «Acta Microbiologica Bulgarica» (Union of Scientists in Bulgaria), «Disease Biology, Genetics, and Socioecology» (Scilight Press).

Данная статья основана на моей лекции «How to write a scientific article and how to interact with editors and reviewers: Personal Experience of the Author/Reviewer/

Other remarks

The story of your article is not finished when it is published. After your paper is published, promote it in the news, write a press release, and send it to the newspapers or popular science websites. Post your paper on your own website, or on social media. Even if you do not like this unmodest self-advertisement, this is much appreciated by your institution and by your funding agency. Writing a press release is not easy. It should be short, interesting, and sufficiently understandable for ordinary people, at least to scientists who work in another field. Such press releases should be sent to mass media quite fast, a few days before the online publication of your article (but with embargo until your article is published), and no later than 1–3 weeks after.

In conclusion, this article is not intended to be a comprehensive guide to writing and interacting with scientific journals. Further reading on scientific writing is abundant. There are many available guidelines, more or less formal or informal. They reflect their authors’ experiences and opinions and may differ. Nature Briefing (https://www.nature.com/nature/articles?type=nature-briefing) is among the best to communicate scientific news from various fields to the broad science community. Examples of the useful Russian-language web resources are in my personal opinion, PCR.NEWS, Postnauka.org and Biomolecula.ru.

Conflict of interest

I am serving Deputy Editor-in-Chief of “Russian Journal of Infection and Immunity”, Senior Editor in “BMC Microbiology” (Springer Nature) and “Infection, Genetics and Evolution” (Elsevier) and Academic Editor in “PLoS One”. I also hold a passive position of Editorial Board member in “International Journal of Mycobacteriology” (Elsevier, Wolters Kluwer), “Biomedical and Biotechnology Research Journal” (Wolters Kluwer) “Pediatric Investigation” (Wiley), “Acta Microbiologica Bulgarica” (Union of Scientists in Bulgaria), “Disease Biology, Genetics, and Socioecology” (Scilight Press).

This article is based on my lecture given on several occasions as invited professor in different scientific and medical institutes in China in 2013–2024. It presents my personal views and is based on my long-term experience, since 2001, as an active author and reviewer and, since 2008, as Senior Editor, Editor, and Editorial Board member in the journals published by major international

Editor». Как статья, так и лекция представляет мои личные взгляды на редакционный процесс и основана на моем многолетнем опыте, начиная с 2001 года, в качестве активного автора и рецензента, а с 2008 года — в качестве редактора и старшего редактора в вышеперечисленных журналах. Мои текущие публикации в базе данных Clarivate Web of Science можно посмотреть по этой ссылке: https://www.webofscience.com/wos/author/record/331662.

Любое упоминание конкретных журналов или издательств ни в коем случае не является их рекламой. Все журналы, издательства, веб-сайты приведены только в качестве примеров.

publishers (BMC/Springer Nature, Elsevier, Wiley, Wolters Kluwer, and PLoS). My current publication record at Clarivate Web of Science database can be viewed at https://www.webofscience.com/wos/author/record/331662.

Some of my considerations are personal and perhaps too critical: they reflect only my views on the subject but no offence was meant in any case, with regard to any journal or publisher. On the other hand, any mention of the particular journals or publishers is by no means their promotion. All journals, publishers, web sites are cited only as examples.

Автор:
Мокроусов И.В., д.б.н., зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, зам. главного редактора журнала «Инфекция и иммунитет», Санкт-Петербург, Россия.

Author:
Mokrousov I.V., DSc (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, Deputy Editor-in-Chief of the “Russian Journal of Infection and Immunity”, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 227–234

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 227–234

MONKEYPOX OUTBREAKS: A COMPREHENSIVE REVIEW OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANAGEMENT, AND PUBLIC HEALTH RESPONSES

G. Fatima[a], H.B. Alhmadi[b], A.A. Mahdi[a], N. Hadi[c], J. Fedacko[d], A. Magomedova[e], A.M. Raza[f], A. Džupina[g]

[a] *Era University, Lucknow, India*
[b] *Al-Muthanna University, Samawah, Iraq*
[c] *University of Kufa, Najaf, Iraq*
[d] *P.J. Safarik University, Kosice, Slovakia*
[e] *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*
[f] *Career Dental College and Hospital, Lucknow, India*
[g] *National Institute of Cardiovascular Disease, Bratislava, Slovakia*

Abstract. Monkeypox, caused by a zoonotic virus, and has emerged as a significant public health issue, particularly with recent outbreaks extending beyond its traditional endemic areas in Central and West Africa. This virus, which belongs to the Orthopoxvirus genus, is closely related to the variola virus that causes smallpox. The resurgence of monkeypox underscores the urgent need to understand its epidemiology, clinical management, and public health responses, especially given the global spread observed in 2022. Monkeypox primarily transmits from animals to humans, with rodents and monkeys acting as the primary reservoirs. Secondary human-to-human transmission occurs through respiratory droplets or contact with contaminated materials. Clinically, monkeypox manifests with symptoms similar to smallpox, such as fever, rash, and lymphadenopathy, although it is generally less severe. Supportive treatments, including antivirals like tecovirimat, have shown efficacy in alleviating symptoms and reducing disease severity. Additionally, the development of new antiviral agents and treatment protocols remains an area of active research. Vaccination plays a crucial role in managing monkeypox outbreaks. The smallpox vaccine, which provides cross-protection against monkeypox, has been instrumental in controlling the spread of the disease. Public health strategies have emphasized targeted vaccination campaigns, thorough contact tracing, and comprehensive surveillance efforts. These measures highlight the necessity of rapid and coordinated actions to manage and prevent outbreaks effectively. Addressing the global burden of monkeypox requires strengthening healthcare infrastructure, enhancing disease surveillance systems, and fostering international collaboration. Efforts to improve diagnostics, vaccine distribution, and public health education are also vital. By focusing on these areas, the global community can improve its capacity to manage and mitigate the impact of this re-emerging infectious disease. Effective response strategies are essential for controlling current outbreaks and preventing future ones, ultimately reducing the global impact of monkeypox and improving public health outcomes.

Key words: *monkeypox, zoonotic virus, Orthopoxvirus, smallpox vaccine, disease surveillance, public health response.*

Адрес для переписки:
Гизал Фатима
Факультет биотехнологии, Университет Эра, Сарфараз Гандж, Лакнау, Индия.
Пин-код: 226017.
E-mail: ghizalfatima8@gmail.com

Contacts:
Ghizal Fatima
Department of Biotechnology, Era University, Sarfaraz Ganj, Lucknow, India.
Pin code: 226017.
E-mail: ghizalfatima8@gmail.com

Для цитирования:
Фатима Г., Альхмади Х.Б., Махди А.А., Хади Н., Федако Дж., Магомедова А., Раза А.М., Джупина А. Вспышки оспы обезьян: комплексный обзор эпидемиологии, клинического ведения и мер общественного здравоохранения // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 227–234. doi: 10.15789/2220-7619-MOA-17773

Citation:
Fatima G., Alhmadi H.B., Mahdi A.A., Hadi N., Fedacko J., Magomedova A., Raza A.M., Džupina A. Monkeypox outbreaks: a comprehensive review of epidemiology, clinical management, and public health responses // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 227–234. doi: 10.15789/2220-7619-MOA-17773

© Fatima G. et al., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-MOA-17773

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

ВСПЫШКИ ОСПЫ ОБЕЗЬЯН: КОМПЛЕКСНЫЙ ОБЗОР ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ И МЕР ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Фатима Г.[1], Альхмади Х.Б.[2], Махди А.А.[1], Хади Н.[3], Федако Дж.[4], Магомедова А.[5], Раза А.М.[6], Джупина А.[7]

[1] *Университет Эра, г. Лакнау, Индия*
[2] *Университет Аль-Мутанна, г. Самава, Ирак*
[3] *Университет Куфы, г. Наджаф, Ирак*
[4] *Университет им. П.Й. Шафарика, г. Кошице, Словакия*
[5] *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*
[6] *Профессиональное стоматологическое училище и больница, г. Лакнау, Индия*
[7] *Национальный институт сердечно-сосудистых заболеваний, Братислава, Словакия*

Резюме. Оспа обезьян, вызываемая зоонозным вирусом, стала серьезной проблемой общественного здравоохранения, особенно в связи с недавними вспышками, выходящими за пределы традиционных эндемичных районов Центральной и Западной Африки. Вирус оспы обезьян, принадлежащий к роду *Orthopoxvirus*, близко родственен вирусу натуральной оспы. Появление оспы обезьян подчеркивает настоятельную необходимость понимания ее эпидемиологии, клинического ведения и круга мер общественного здравоохранения, особенно с учетом глобального распространения, наблюдаемого в 2022 г. Оспа обезьян в основном передается от животных к человеку, причем основными резервуарами являются грызуны и обезьяны. Вторичная передача от человека к человеку происходит воздушно-капельным путем или через контакт с зараженными материалами. Клинически оспа обезьян проявляется симптомами, похожими на симптомы натуральной оспы, такими как лихорадка, сыпь и лимфаденопатия, хотя, как правило, она менее тяжелая. Поддерживающее лечение, включая противовирусные препараты, такие как тековиримат, показало эффективность в облегчении симптомов и снижении тяжести заболевания. Кроме того, разработка новых противовирусных препаратов и протоколов лечения остается областью активных исследований. Вакцинация играет решающую роль в борьбе со вспышками оспы обезьян. Вакцина против оспы, которая обеспечивает перекрестную защиту от оспы обезьян, сыграла важную роль в борьбе с распространением этого заболевания. Стратегии общественного здравоохранения подчеркивают необходимость проведения целевых кампаний вакцинации, тщательного отслеживания контактов и комплексных усилий по эпидемиологическому надзору. Указанные меры подчеркивают необходимость быстрых и скоординированных действий для эффективного управления и предотвращения вспышек. Решение проблемы глобальной оспы обезьян требует усовершенствования инфраструктуры здравоохранения, улучшения систем надзора за заболеваниями и содействия международному сотрудничеству. Усилия по улучшению диагностики, распространения вакцин и просвещения в области общественного здравоохранения также имеют жизненно важное значение, благодаря чему мировое сообщество может улучшить возможности по управлению и смягчению последствий этого вновь возникающего инфекционного заболевания. Эффективные стратегии реагирования необходимы для контроля текущих вспышек и предотвращения их в будущем, в конечном итоге уменьшая глобальное воздействие оспы обезьян и улучшая эффективность общественного здравоохранения.

Ключевые слова: *оспа обезьян, зоонозный вирус, ортопоксвирус, вакцина против оспы, надзор за заболеваниями, ответные меры общественного здравоохранения.*

Introduction

A rare but worrying viral zoonotic disease, monkey pox has drawn attention from all around the world recently because of outbreaks that have taken place outside of its traditional endemic regions in Central and West Africa. The virus that causes the disease is the monkey pox virus, which is a member of the Orthopoxvirus genus, which also contains the vaccinia and variola (smallpox) viruses. The necessity for a thorough understanding of monkeypox epidemiology, clinical care, and public health measures is highlighted by the epidemics growing frequency and geographic expansion. According to epidemiological research, rodents and primates are the main animals from whom humans contract monkeypox. Human-to-human transmission can happen when contaminated items, bodily fluids, or respiratory droplets come into contact with one another. The reappearance of monkeypox in non-endemic countries like North America and Europe highlights the significance of international travel and trade in the spread of illness. With cases recorded in more than 50 nations, the global outbreak of 2022 posed a serious threat to public health due to its unusual patterns of transmission and wider demographic effects than those of earlier outbreaks [13]. Clinically, monkeypox manifests as a fever, rash, and lymphadenopathy, just like smallpox. Nonetheless, the illness typically has a lower fatality rate and is less severe. Antivirals like tecovirimat show potential in severe cases, although the majority of treatment consists of supportive measures. Smallpox vaccination provides cross-protection and has been an important technique in controlling outbreaks, especially for high-risk groups like healthcare professionals. In response

to outbreaks of monkeypox, public health measures have prioritized isolation, contact tracing, surveillance, and vaccination programs. The pandemic of 2022 brought to light the significance of prompt action, global collaboration, and focused public health initiatives [11]. To reduce the likelihood of future outbreaks, it is imperative to improve disease surveillance, fortify the healthcare system, and increase public awareness. Gaining a better grasp of the monkeypox virus and its mechanics of transmission is crucial to creating preventative and control strategies that work and eventually lessen the worldwide impact of this resurgent illness.

Table 1. Key components of the monkeypox virus structure

Component	Description
Viral Envelope	Outer layer that protects the virus and helps it enter host cells
Core	Contains the viral DNA and enzymes necessary for replication
Lateral Bodies	Contains proteins important for early stages of infection
Surface Proteins	Help the virus attach and enter host cells
Viral DNA	Double-stranded DNA that carries the genetic material of the virus

The pathogenesis of monkey pox

The monkeypox virus, which causes the disease, is a viral zoonotic that was initially discovered in laboratory monkeys in 1958. The first human case was reported in the Democratic Republic of the Congo (DRC) in 1970, which signalled the start of a periodic but on-going public health issue that would mostly affect Central and West Africa. Monkeypox, which is native to these places, has historically been linked to sporadic outbreaks that are usually limited to rural areas where there is a higher frequency of human-wildlife interaction [5]. But in recent times, there has been a noticeable change in the epidemiological picture of monkeypox, with major outbreaks happening outside of Africa, raising concerns throughout the world. The monkeypox virus has a lipid envelope, a core containing double-stranded DNA, lateral bodies with viral proteins, and surface glycoproteins. These components are essential for viral entry, replication, and infection of host cells (Table 1). Monkeypox pathogenesis begins with the virus entering the body through respiratory droplets, broken skin, or mucous membranes. After entry, the virus undergoes primary replication at the site of inoculation or nearby lymphoid tissues. It then disseminates via the bloodstream (primary viremia), targeting reticulo-endothelial organs such as the spleen, liver, and lymph nodes. Secondary viremia follows, leading to the virus spreading to the skin and mucous membranes, where it causes the characteristic pustular rash. Cellular infection triggers an inflammatory response, contributing to the localized tissue damage and systemic symptoms like fever, lymphadenopathy, and malaise. The virus predominantly infects keratinocytes and endothelial cells, inducing apoptosis and cytopathic effects. Host immune responses, both innate and adaptive, play critical roles in limiting viral replication and resolving infection. However, in immune-compromised individuals or severe cases, extensive viral replication and immune evasion can result in complications, including secondary bacterial infections and encephalitis (Table 2).

Geographic Distribution and Current Epidemics (Table 3)

In the past, monkeypox was mostly limited to Central and West Africa, with the Democratic Republic of the Congo recording the greatest number of cases. Notable outbreaks have also occurred in countries like Nigeria; the Nigerian outbreak of 2017 was especially noteworthy because of its scope and the quantity of exported cases [15]. Still, the most alarming trend in monkeypox epidemiology has been its international dissemination. A major global outbreak in 2022 resulted in an unprecedented rise in infections in non-endemic areas. After being discovered in the UK in May 2022, this outbreak swiftly expanded to several nations in Europe, the Americas, and some regions of Asia. In July 2022, the epidemic was deemed a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) by the World Health Organization

Table 2. Showing pathogenesis of monkeypox

Stage	Process	Key Features
1. Viral Entry	Entry through respiratory droplets, broken skin, or mucous membranes	Initial infection site determined by exposure
2. Primary Replication	Virus replicates at the inoculation site or nearby lymphoid tissues	Local swelling or lymphadenopathy
3. Primary Viremia	Virus enters the bloodstream and disseminates to reticulo-endothelial organs (spleen, liver)	Early systemic symptoms like fever, malaise
4. Secondary Viremia	Virus spreads extensively to skin and mucous membranes	Onset of pustular rash and lesions
5. Immune Response	Activation of innate and adaptive immunity to control viral replication	Fever, lymph node swelling, and lesion healing
6. Tissue Damage	Cytopathic effects and apoptosis in keratinocytes and endothelial cells	Localized damage, rash progression
7. Complications	Potential secondary bacterial infections, sepsis, or encephalitis in severe cases	Observed in immune-compromised individuals

Table 3. Based on the data for the global distribution of monkeypox cases from January 2022 to July 2024, Monkeypox Cases by Country (2022–2024)

Country	Confirmed Cases (2022–2024)	Deaths	Percentage of Global Cases
USA	33 556	N/A	32.6%
Brazil	11 841	N/A	11.5%
Spain	8104	N/A	7.9%
Democratic Republic of Congo	4385	N/A	4.3%
France	4283	N/A	4.2%
Colombia	4256	N/A	4.1%
Mexico	4132	N/A	4.0%
UK	4018	N/A	3.9%
Peru	3939	N/A	3.8%
Germany	3886	N/A	3.8%

Table 4. Overview of monkeypox cases globally

Metric	Details
Total Global Confirmed Cases	102 997
Total Global Deaths	223
Most Affected Regions	African Region (54.9%)
	Region of the Americas (24.2%)

Table 5. India's Monkeypox Situation (2022–2024)

Metric	Details
Total Confirmed Cases in India	30
Cases by Region	Kerala: 15
	Delhi: 15
First Reported Case	14th July 2022 (Kollam, Kerala)
Last Reported Case	27th March 2024 (Kerala)
Current Status	No active cases as of July 2024

(WHO), highlighting the gravity and worldwide scope of the problem [11] (Table 4 and 5). This worldwide outbreak exposed the virus's propensity for spreading widely and brought attention to the shortcomings in the ability of international health agencies to identify and contain such outbreaks. In order to control newly emerging infectious illnesses, international collaboration and prompt public health interventions are critical, as demonstrated by the spread of monkeypox to non-endemic areas.

Dynamics of Transmission

Monkeypox transmission dynamics are intricate, encompassing both human-to-human and zoonotic transmission paths. Direct contact with the blood, body fluids, or skin lesions of infected animals especially rodents and primates, which are thought to be the virus's natural reservoirs is the main method of transmission. Because hunting and eating bush-meat expose people to more possibly sick animals, these activities are major risk factors for zoonotic transmission in Africa [16]. Transmission from person to person can happen via respiratory droplets, direct skin-to-skin contact, or contact with contaminated objects like clothes or bedding. In hospital settings, where intimate contact with patients might facilitate the spread of the virus if appropriate infection control measures are not in place, this route of transmission is especially worrying [1]. A number of variables, including as travel habits, population density, and the use of public health initiatives, affect the dynamics of transmission. With cases being recorded in nations distant from the original site of identification, the 2022 outbreak brought attention to the role that international travel plays in the rapid spread of monkeypox. In addition, the density of urban population played a role in the virus's ongoing spread in non-endemic areas [9] (Table 6).

Epidemiological Monitoring and Documentation

Monitoring monkeypox outbreaks epidemiologically is essential for early detection and control of the disease. Surveillance systems have been set up in endemic areas to track cases and identify possible outbreaks before they happen. However, the necessity for increased surveillance in non-endemic areas has been brought to light by the monkeypox epidemic's global spread [8]. One of the most important aspects of stopping further transmission is being able to promptly identify and isolate infections. Strong reporting procedures and data exchanges between nations and international health organizations are essential components of surveillance systems. In order to guarantee that data on instances of monkeypox are appropriately documented and disseminated worldwide, the WHO and other international health organizations are essential in organizing these efforts. The 2022 outbreak illustrated the value of real-time data sharing in monitoring the virus's spread. Improved surveillance is crucial for the efficient control of monkeypox and the advertence of further outbreaks, as is prompt reporting and data exchange. Monkeypox epidemiology has changed dramatically over time, and the outbreak in 2022 serves as a clear reminder of the virus's propensity for spreading far. To effectively tackle this increasing threat, public health measures must take into account the geographic dispersion, transmission patterns, and significance of epidemiological monitoring [6].

Clinical Management of Monkeypox

A typical progression of symptoms, including fever, lymphadenopathy, and a recognizable rash, characterizes the clinical history of monkeypox. Usually, the rash starts off as flat, discolored patches on the

Table 6. Summarizing the transmission pathways of monkeypox, highlighting both animal-to-human and human-to-human transmission

Transmission Type	Description	Examples
Animal-to-Human	Direct contact with infected animals or materials	– Handling wild animals (rodents, primates) – Contact with animal fluids or lesions – Consumption of undercooked meat
Human-to-Human	Close contact with infected individuals or materials	– Respiratory droplets (prolonged face-to-face contact) – Direct contact with skin lesions or body fluids – Contaminated objects (e.g., bedding, clothing)
Vertical Transmission	Transmission from mother to fetus	– Through the placenta, leading to congenital monkeypox
Indirect Transmission	Contact with contaminated surfaces	– Handling materials or surfaces contaminated by an infected individual

skin called macules. These macules develop into elevated papules, which are then transformed into pustules, which are pus-filled lesions, and vesicles, which are tiny blisters filled with fluid. One important characteristic that sets monkey pox apart from other rash-causing diseases is that the rash frequently starts on the face before moving to other areas of the body, such as the palms and soles [17] (Table 7).

Clinical Presentation and Diagnosis

Monkeypox differs from smallpox in that it presents clinically with an early prodromal phase marked by fever, headache, muscle pains, and lymphadenopathy. In the cervical, axillary, and inguinal regions, lymphadenopathy is more common. A rash develops a few days after the fever starts and goes through the various stages listed above [3]. Centrifugal distribution is typical for the rash, with a larger concentration on the face and extremities, such as the palms and soles. Orthopoxvirus infections are characterized by synchronous lesions, which grow at the same stage concurrently. Laboratory tests are used to confirm the diagnosis of monkeypox. PCR assays, which identify viral DNA from lesion swabs, blood, or other clinical samples, are the main method used in these testing. The gold standard for diagnosing monkeypox is PCR because of its excellent specificity and sensitivity. Additionally, though it is not as frequently employed, electron microscopy can show the virus in vesicular fluid. Serological tests can also be used to detect certain antibodies, but they are not as helpful for acute diagnosis as they are for epidemiological research [3].

Treatment and Supportive Care

Since there isn't a specific antiviral medication approved at the moment, supportive care is the mainstay of management for monkeypox patients in an effort to reduce symptoms and avoid consequences. Keeping hydrated, controlling fever, and taking good care of wounds to avoid secondary bacterial infections are all examples of supportive care. Hospitalization may be required in extreme circumstances, especially for patients with problems or immune-compromised individuals [13]. Antiviral medications, like tecovirimat (marketed as TPOXX), have shown promise in preclinical testing and are presently being assessed for their ability to treat monkeypox. With its particular focus on orthopoxviruses, tecovirimat has gained interest as a possible treatment. Research is currently being conducted to determine how well it works against this resurgent illness. Tecovirimat

Table 7. Representing the clinical symptoms timeline for monkeypox, highlighting the key stages from initial infection to recovery

Stage	Time Frame	Key Symptoms/Characteristics
Incubation Period	5 to 21 days (average 7–14 days)	No visible symptoms, virus is developing inside the body
Prodromal Stage	1 to 5 days	– Fever – Headache – Muscle aches – Fatigue – Swollen lymph nodes
Rash Development Stage	1 to 3 days after fever onset	– Rash begins on face, spreads t o other parts – Lesions evolve from macules to pustules
Lesion Progression	2 to 4 weeks	– Lesions progress through stages: macules → papules → vesicles → pustules → scabs – Rash may be itchy or painful
Crusting & Scabbing	2 to 4 weeks after rash onset	– Lesions crust over and scab – Once scabs fall off, the patient is no longer infectious
Recovery Phase	End of 2- to 4-week period	– Rash heals completely – Scabs fall off – Full recovery with scars in some cases

Table 8. Effectiveness of various interventions in different outbreak scenarios: public health interventions for monkeypox

Intervention	Effectiveness in Containing Outbreaks	Description	Best Applied In
Vaccination	High	Administering vaccines at-risk populations	Pre-exposure and post-exposure cases
Isolation Measures	Moderate	Isolating infected individuals to prevent spread	During outbreak peaks
Contact Tracing	Moderate	Identifying and monitoring contacts of infected people	Early stages of outbreaks
Public Awareness Campaigns	High	Educating communities on prevention and symptoms	All stages, especially during outbreaks
Quarantine	High	Restricting movement of exposed individuals	Large-scale outbreaks
Travel Restrictions	Low to Moderate	Limiting travel to prevent international spread	Early outbreak response

is an antiviral medication that inhibits the growth of the Orthopoxvirus by targeting a protein specific to the virus. It has been used in controlled clinical trials and under compassionate use guidelines, but it is still not a commonly available treatment for monkeypox. Because vaccination has cross-protective effects against monkeypox, it has been used as a preventive measure, especially with the smallpox vaccine (ACAM2000 and JYNNEOS). It has been demonstrated that the smallpox vaccination lessens the frequency and severity of monkeypox, particularly in high-risk groups like medical personnel and those who are close to confirmed cases [4].

Long-Term Effects and Complications

Monkeypox can have serious complications, especially in susceptible groups including young children, expectant mothers, and those with weakened immune systems. If left untreated, secondary bacterial infections of skin lesions are frequent and can result in sepsis. Other serious side effects include encephalitis, an inflammation of the brain that can cause neurological impairments or even death, and pneumonia, which can be brought on by a subsequent bacterial or viral infection. Scarring from the skin lesions is one of the long-term symptoms of monkeypox that can be deformative with negative affect the patient's quality of life. Loss of eyesight may result from corneal infections in some situations. In addition, psychological effects including stigma and post-traumatic stress disorder are potential long-term effects that need to be considered, especially *in situ*ations where there is obvious scarring [2].

Strategies and Reactions in Public Health

In order to effectively combat monkey pox epidemics, public health responses must be comprehensive and well-coordinated, include vaccination, fast reaction, international cooperation, and readiness. Effective methods for managing and containing outbreaks are necessary due to the zoonotic nature of monkey pox and its potential for human-to-human transmission, especially when the virus expands outside conventional endemic zones (Table 8).

Readiness and Reaction Schemes

When it comes to public health responses to monkeypox, preparedness is essential. Creating and executing strong preparation plans enables the quick deployment of staff and resources in the event of an outbreak. These measures usually entail setting up surveillance systems to keep an eye out for cases, gathering the appropriate medical supplies in advance, and educating healthcare professionals on how to recognize and treat monkeypox. The prompt isolation of confirmed cases, contact tracking, and the implementation of quarantine measures to stop further transmission all depend on rapid reaction procedures. Resources are employed effectively and these efforts are harmonized when local, national, and international health institutions effectively coordinate. Public health messaging is necessary to promote awareness and make sure that healthcare systems are prepared to handle cases in non-endemic locations where healthcare providers may not be experienced with monkeypox [7].

Immunizations and Preventative Steps

An important tool for containing monkeypox epidemics is vaccination. Since the smallpox vaccination has been shown to cross-protect against monkeypox, response attempts have made use of it especially the more recent JYNNEOS vaccine. One vaccine strategy is ring vaccination, in which the virus is not disseminated by immunizing close contacts of confirmed patients. In the past, this strategy has worked well to contain the spread of the pandemic. Public health authorities stress the need of preventive actions in addition to immunization. To lower the danger of infection, it is essential to educate the public about avoiding contact with potential animal reservoirs, such as mice and monkeys, and about practicing good hygiene, which includes washing your hands and taking care of your wounds. Prioritized vaccination lists include healthcare professionals and

those in close proximity to animals or infected people. Personal protective equipment (PPE) is also encouraged in order to reduce exposure [14].

International Assistance and Cooperation

International cooperation is necessary for the control and containment of monkeypox epidemics because of their worldwide consequences. The World Health Organization (WHO) is essential to the coordination of international responses, the provision of technical assistance, and the facilitation of international resource and information exchange. The World Health Organization (WHO) is a major role in global health. It organizes efforts to control and limit outbreaks and makes sure that nations have the resources and information needed to deal with newly developing infectious illnesses like monkeypox. The World Health Organization (WHO) has released thorough guidelines for laboratory testing, case treatment, and surveillance. The development of these guidelines has involved close coordination with member states and other international partners, offering crucial support to enhance public health responses and guarantee a cohesive and efficient strategy to contain the disease's spread. It has also coordinated the delivery of vaccinations and antivirals to impacted areas. Furthermore, the World Health Organization (WHO) and other global organizations strive to guarantee fair access to vaccines and treatments, especially for low- and middle-income nations that might not have the means to contain an outbreak. Addressing the issues raised by monkeypox requires forging closer international ties and encouraging collaboration between nations, especially as the virus is still spreading to areas outside of its conventional endemic zones. In order to avoid and mitigate future epidemics and, ultimately, safeguard public health globally, resource sharing and global solidarity are essential [16].

Conclusion

Outbreaks of monkeypox provide serious obstacles to international public health, emphasizing the urgent need for all-encompassing approaches that include clinical management, epidemiological surveillance, and coordinated response preparation. Monkeypox has recently become more commonplace worldwide, especially in areas where it is not endemic. This highlights how the virus is always changing and how easily it may spread. Because of this, the infrastructure supporting public health must be continuously strengthened. This includes having reliable surveillance systems that can identify new instances early and act quickly to address them. In order to lessen the effects of monkeypox, effective clinical management is still essential. Research into antiviral treatments like tecovirimat and supportive care are particularly important for improving patient outcomes. Immunization tactics, in particular the smallpox vaccine, have shown to be essential in stopping epidemics, offering cross-protection against the virus, and defending vulnerable groups. Controlling transmission requires the implementation of public health initiatives, such as educating people about preventive measures and enforcing isolation rules. The new outbreaks' worldwide scope emphasizes how crucial international cooperation and resource sharing are. Particularly in environments with limited resources, organizations like the WHO are crucial for organizing initiatives, offering technical assistance, and guaranteeing fair access to vaccinations and treatments. To enhance diagnostic instruments, provide targeted antiviral therapies, and comprehend the dynamics of monkeypox transmission better, further study is required. Mitigating the effects of monkeypox and averting further outbreaks will require the combination of scientific discoveries with public health protocols. In order to address the persistent and new hazards posed by monkeypox and other zoonotic diseases, international cooperation and a strong public health infrastructure are essential.

Acknowledgement

We extend our sincere gratitude to Era University for their generous provision of logistics support, which greatly facilitated the execution of this article.

Additional information

Conflict of Interest. None declared.
Funding. None.

References

1. Beeson A., Styczynski A., Hutson C.L., Whitehill F., Angelo K.M., Minhaj F.S., Morgan C., Ciampaglio K., Reynolds M.G., McCollum A.M., Guagliardo S.A.J. Mpox respiratory transmission: the state of the evidence. *Lancet Microbe, 2023, vol. 4, no. 4, pp. 277–283. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00034-4*
2. Billioux B.J., Mbaya O.T., Sejvar J., Nath A. Neurologic complications of smallpox and monkeypox: a review. *JAMA Neurol., 2022, vol. 79, no. 11, pp. 1180–1186. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.3491*
3. Cheema A.Y., Ogedegbe O.J., Munir M., Alugba G., Ojo T.K. Monkeypox: a review of clinical features, diagnosis, and treatment. *Cureus, 2022, vol. 14, no. 7: 26756. doi: 10.7759/cureus.26756*
4. De la Calle-Prieto F., Estébanez Muñoz M., Ramírez G., Díaz-Menéndez M., Velasco M., Azkune Galparsoro H., Salavert Lletí M., Mata Forte T., Blanco J.L., Mora-Rillo M., Arsuaga M., de Miguel Buckley R., Arribas J.R., Membrillo F.J.; Working Group of the UAAN — Grupo de Estudio de Patología Importada (GEPI) and the Working Group of the Monkeypox at the SEIMC. Treatment and prevention of monkeypox. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.), 2023, vol. 41, no. 10, pp. 629–634. doi: 10.1016/j.eimce.2022.12.010*

5. Dodd L.E., Lane H.C., Muyembe-Tamfum J.J. Vaccines for Mpox — an unmet global need. *NEJM Evid., 2024, vol. 3, no. 3: EVIDe2300348. doi: 10.1056/EVIDe2300348*
6. Dwivedi S., Singh V., Agrawal R., Misra R., Sadashiv, Fatima G., Abidi A., Misra S. Human monkeypox virus and host immunity: new challenges in diagnostics and treatment strategies. *Adv. Exp. Med. Biol., 2024, vol. 1451, pp. 219–237. doi: 10.1007/978-3-031-57165-7_14*
7. Freckelton I., Wolf G. Responses to monkeypox: learning from previous public health emergencies. *J. Law Med., 2022, vol. 29, no. 4, pp. 967–986*
8. Giovanetti M., Cella E., Moretti S., Scarpa F., Ciccozzi A., Slavov S.N., Benedetti F., Zella D., Ceccarelli G., Ciccozzi M., Borsetti A. Monitoring monkeypox: safeguarding global health through rapid response and global surveillance. *Pathogens, 2023, vol. 12, no. 9: 1153. doi: 10.3390/pathogens12091153*
9. Ilic I., Zivanovic Macuzic I., Ilic M. Global outbreak of human monkeypox in 2022: update of epidemiology. *Trop. Med. Infect. Dis., 2022, vol. 7, no. 10: 264. doi: 10.3390/tropicalmed7100264*
10. Jafari K., Woodward G.A. Mpox. *Pediatr. Emerg. Care, 2023, vol. 39; no. 11, pp. 883–889. doi: 10.1097/PEC.0000000000003063*
11. Laurenson-Schafer H., Sklenovská N., Hoxha A., Kerr S.M., Ndumbi P., Fitzner J., Almiron M., de Sousa L.A., Briand S., Cenciarelli O., Colombe S., Doherty M., Fall I.S., García-Calavaro C., Haussig J.M., Kato M., Mahamud A.R., Morgan O.W., Nabeth P., Naiene J.D., Navegantes W.A., Ogundiran O., Okot C., Pebody R., Matsui T., Ramírez H.L., Smallwood C., Tasigchana R.F.P., Vaughan A.M., Williams G.S.; WHO mpox Surveillance and Analytics team; Mala P.O., Lewis R.F., Pavlin B.I., le Polain de Waroux O. Description of the first global outbreak of mpox: an analysis of global surveillance data. *Lancet. Glob. Health, 2023, vol. 11, no. 7: e1012-e1023. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00198-5*
12. Lu J., Xing H., Wang C., Tang M., Wu C., Ye F., Yin L., Yang Y., Tan W., Shen L. Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention, and treatment. *Signal. Transduct. Target. Ther., 2023, vol. 27, no. 8: 458. doi: 10.1038/s41392-023-01675-2*
13. Maredia H., Sartori-Valinotti J.C., Ranganath N., Tosh P.K., O'Horo J.C., Shah A.S. Supportive care management recommendations for mucocutaneous manifestations of monkeypox infection. *Mayo Clin. Proc., 2023, vol. 98, no. 6, pp. 828–832. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.01.019*
14. Poland G.A., Kennedy R.B., Tosh P.K. Prevention of monkeypox with vaccines: a rapid review. *Lancet Infect. Dis., 2022, vol. 22, no. 12, pp. 349–358. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00574-6*
15. Precious N.D., Agboola P., Oluwatimilehin O., Olakunle O.K., Olaniyi P., Adiatu A.I., Olusogo A.P., Obiwulu D.J., Adeola O.A., Ebubechukwu E.S., Oluwakayode A.M., Akano O.S., Kolawole Q.O. Re-emergence of monkeypox virus outbreak in Nigeria: epidemic preparedness and response (Review-Commentary). *Ann. Med. Surg. (Lond.), 2023, vol. 85, no. 8, pp. 3990–3996. doi: 10.1097/MS9.0000000000001069.*
16. Shehryar A., Halappa Nagaraj R., Kanwal F., Reddy S.M., Grezenko H., Raut Y., Fareed M.U., Abdur Rehman, Şahin D., Bakht D., Ramteke P. Unraveling monkeypox: an emerging threat in global health. *Cureus, 2023, vol. 15 no. 8: e43961. doi: 10.7759/cureus.43961*
17. Wang X., Lun W. Skin manifestation of human monkeypox. *J. Clin. Med., 2023, vol. 12, no. 3: 914. doi: 10.3390/jcm12030914*

Авторы:
Фатима Г., PhD, профессор кафедры биотехнологии, Университет Эра, г. Лакнау, Индия;
Альхмади Х.Б., PhD, профессор кафедры химии медицинского колледжа, Университет Аль-Мутанна, г. Самава, Ирак;
Махди А.А., PhD, проректор, зав. кафедрой биохимии, Университет Эра, г. Лакнау, Индия;
Хади Н., PhD, зав. кафедрой фармакологии и терапии медицинского факультета, Университет Куфы, г. Наджаф, Ирак;
Федако Дж., PhD, зав. кафедрой геронтологии и гериатрии, Университет им. П.Й. Шафарика, г. Кошице, Словакия;
Магомедова А., к.э.н., кафедра народонаселения экономического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;
Раза А.М., PhD, профессор кафедры детской стоматологии, Профессиональное стоматологическое училище и больница, г. Лакнау, Индия;
Джупина А., PhD, зав. отделением кардиологии и ангиологии, Национальный институт сердечно-сосудистых заболеваний, Братислава, Словакия.

Authors:
Fatima G., PhD, FICN, Professor, Department of Biotechnology, Era University, Lucknow, India;
Alhmadi H.B., PhD, Professor, Department of Chemistry, College of Medicine, Al-Muthanna University, Samawah, Iraq;
Mahdi A.A., PhD, Vice Chancellor, Head of the Department of Biochemistry, Era University, Lucknow, India;
Hadi N., MD, PhD, Head, Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq;
Fedacko J., MD, PhD, Head, Department of Gerontology and Geriatric, Medipark, University Research Park, P.J. Safarik University, Kosice, Slovakia;
Magomedova A., PhD (Economics), Department of Population, Faculty of Economics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;
Raza A.M., MDS, PhD, Prof. Department of Pediatric Dentistry, Career Dental College and Hospital, Lucknow, India;
Džupina A., MD, PhD, Head, Department of Cardiology and Angiology, National Institute of Cardiovascular Disease, Bratislava, Slovakia.

Поступила в редакцию 10.09.2024
Отправлена на доработку 23.11.2024
Принята к печати 26.01.2025

Received 10.09.2024
Revision received 23.11.2024
Accepted 26.01.2025

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 235–246

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 235–246

NEW APPROACHES FOR COMBATING POLYRESISTANT ESKAPE PATHOGENS

L.S. Konkova[a], E.V. Rogacheva[a], L.A. Kraeva[a,b]

[a] *St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation*
[b] *Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Peterburg, Russian Federation*

Abstract. Antibiotic resistance of microorganisms is the most pressing global health problem due to the ever-increasing number of deaths caused by ineffective antibiotic therapy. The COVID-19 pandemic has only exacerbated pre-existing issue of increasing resistance of bacterial strains worldwide. Lack of public awareness about proper use of antibiotics directly impacts on uncontrolled antibiotic administration associated with weak antibiotic dispensing controls as well as limited access to health facilities in low- and middle-income countries. It is reported that 68.9% of COVID-19 patients used antibiotics for prophylaxis against bacterial complications or to treat coronavirus infection (mainly azithromycin and ceftriaxone) before hospitalization, with a self-medication rate of 33.0%. The most antibiotic-resistant and dangerous to global public health group of microorganisms is known as ESKAPE: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter species.* The proportion of resistant strains among these microorganisms can reach 95%. In light of the rapid increase in the number of infections caused by antibiotic-resistant strains, a need to create new antibacterial drugs is the most urgent task. The development of new antibiotics is a high-cost goal and it's often ineffective. Therefore, more and more often their developers resort to the use of antibiotics combinations or using them together with adjuvants of different mechanisms of action. In recent years, special devices and coatings with nanoparticles of various metals deposited on their surface have become increasingly widespread. Some successes achieved in the use of antimicrobial peptides have been leveled by the loss of activity in the human body and their high production cost. In this regard, the use of bacteriophages, especially in combination with antibiotics, has been becoming a promising approach. The observed synergism both *in vitro* and *in vivo* experiments allow to hope for certain successes in the fight against ESKAPE group multidrug-resistant pathogens.

Key words: *antibiotic resistance, multidrug resistance, gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, phage-antibiotic synergy, ESKAPE pathogens.*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К БОРЬБЕ С ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ПАТОГЕНАМИ ГРУППЫ ESKAPE

Конькова Л.С.[1], Рогачева Е.В.[1], Краева Л.А.[1,2]

[1] *ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия*
[2] *ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Антибиотикорезистентность микроорганизмов — наиболее актуальная проблема мирового здравоохранения, обусловленная все более возрастающим количеством смертей по причине неэффективной антибактериальной терапии. Пандемия COVID-19 лишь усугубила и без того существующую проблему нарастания резистентности штаммов бактерий во всем мире. Отсутствие осведомленности населения об адекватном применении антибиотиков оказало прямое влияние на их бесконтрольное применение, связанное со слабыми мерами контроля отпуска антибиотиков, а также ограниченным доступом к медицинским учреждениям

Адрес для переписки:
Краева Людмила Александровна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.
Тел.: 8 (812) 232-94-85. Факс: 8 (812) 498-09-39.
E-mail: lykraeva@yandex.ru

Contacts:
Lydmila A. Kraeva
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 (812) 232-94-85. Fax: +7 (812) 498-09-39.
E-mail: lykraeva@yandex.ru

Для цитирования:
Конькова Л.С., Рогачева Е.В., Краева Л.А. Современные подходы к борьбе с полирезистентными патогенами группы ESKAPE // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 235–246. doi: 10.15789/2220-7619-NAF-17784

Citation:
Konkova L.S., Rogacheva E.V., Kraeva L.A. New approaches for combating polyresistant ESKAPE pathogens // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 235–246. doi: 10.15789/2220-7619-NAF-17784

© Konkova L.S., Rogacheva E.V., Krayeva L.A., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-NAF-17784

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

в странах с низким и средним уровнем доходов. Сообщается, что 68,9% пациентов с COVID-19 использовали антибиотики в качестве профилактики бактериальных осложнений либо для лечения коронавирусной инфекции (в основном азитромицин и цефтриаксон) до госпитализации, при этом уровень самолечения составил 33,0%. Наиболее устойчивая к антибиотикам и опасная для мирового здравоохранения группа микроорганизмов известна как ESKAPE: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter species.* При этом доля резистентных штаммов среди этих микроорганизмов может достигать 95%. В свете стремительного роста количества случаев инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами, необходимость создания новых антибактериальных препаратов является наиболее актуальной задачей. Разработка новых антибиотиков высокозатратна и зачастую малоэффективна. Поэтому все чаще их разработчики прибегают к использованию комбинаций антибиотиков или сочетанию их с адъювантами с разным механизмом действия. В последние годы все более широкое распространение получают специальные устройства и покрытия с нанесенными на их поверхность наночастицами различных металлов. Некоторые успехи, достигнутые при использовании антимикробных пептидов, были нивелированы потерей активности в организме человека и высокой стоимостью их производства. В связи с этим перспективным направлением становится использование бактериофагов, особенно в сочетании с антибиотиками. Наблюдаемый при этом синергизм, как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*, позволяет надеяться на определенные успехи в борьбе с полирезистентными патогенами группы ESKAPE.

Ключевые слова: *антибиотикорезистентность, множественная лекарственная устойчивость, грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии, бактерии группы ESKAPE, синергизм фагов с антибиотиками.*

Introduction

In recent decades, the overuse and misuse of antibiotics, as well as social and economic factors, have accelerated the spread of antibiotic-resistant bacteria, making the etiologic therapy of infectious processes with antibacterial drugs ineffective. In 2024, in light of growing antibiotic resistance, the World Health Organization (WHO) published a list of pathogens designated by the acronym ESKAPE *(Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* and members of the genus *Enterobacter*). It is these microorganisms that pose the greatest threat to global health [105]. Understanding the resistance mechanisms of these bacteria is a key step in the development of new antimicrobial agents to combat antibiotic-resistant bacteria [63].

Currently, at least 700 000 people worldwide die each year from bacterial infections due to antimicrobial resistance. WHO predicts that without new and more effective treatments, this number could rise to 10 million by 2050 [94]. The global problem of antibiotic resistance was greatly exacerbated during the COVID-19 pandemic. Despite the fact that antibiotics are not effective against viruses, including the causative agent of COVID-19, antibiotic use increased throughout the pandemic along with the number of new COVID-19 infections.

Of concern is the dramatic increase in resistance of ESKAPE strains to carbapenems, which has become a major public health problem due to the lack of effective alternative antibacterial agents, as well as significant difficulties in developing new antibiotics. In 2021, only six of the thirty-two antibiotics in clinical development had some efficacy against ESKAPE group bacteria and were categorized as novel. This situation prompted the search for alternative treatments for bacterial infections to avoid the emergence or spread of resistance in microorganisms [21].

Alternative modern therapies currently in practice or undergoing trials include the use of antibiotics in combination with adjuvants, bacteriophage therapy, the use of antimicrobial peptides and antibodies, phytochemicals, and nanoparticles as antibacterial agents [64].

Main part

Background

Researchers all over the world note that microorganisms of the ESKAPE group are the main cause of nosocomial infections [25]. Carbapenem-resistant *A. baumannii* and representatives of the *Enterobacteriaceae* family (*K. pneumoniae, K. aerogenes, Enterobacter cloacae*, etc.) resistant to 3rd generation cephalosporins and carbapenems are included by WHO in the list of pathogens with critical priority, while vancomycin-resistant *E. faecium* and methicillin-resistant *E. faecium* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and carbopenem-resistant *P. aeruginosa* are listed as a high priority group [105].

One of the critical microorganisms is *A. baumannii*. It is defined as multidrug resistant when the pathogen is resistant to at least 3 classes of antibiotics (penicillins and cephalosporins including their combinations, fluoroquinolones and aminoglycosides) and as extensively drug resistant when it is resistant to more than 3 classes of antibiotics and to carbapenems. A strain resistant to all the above antibiotics as well as to polymyxin and tigecycline is referred to as pan-resistant [62]. The ability of *A. baumannii* to persist on surfaces and resist disinfectants helps the survival of the bacteria in healthcare settings [65].

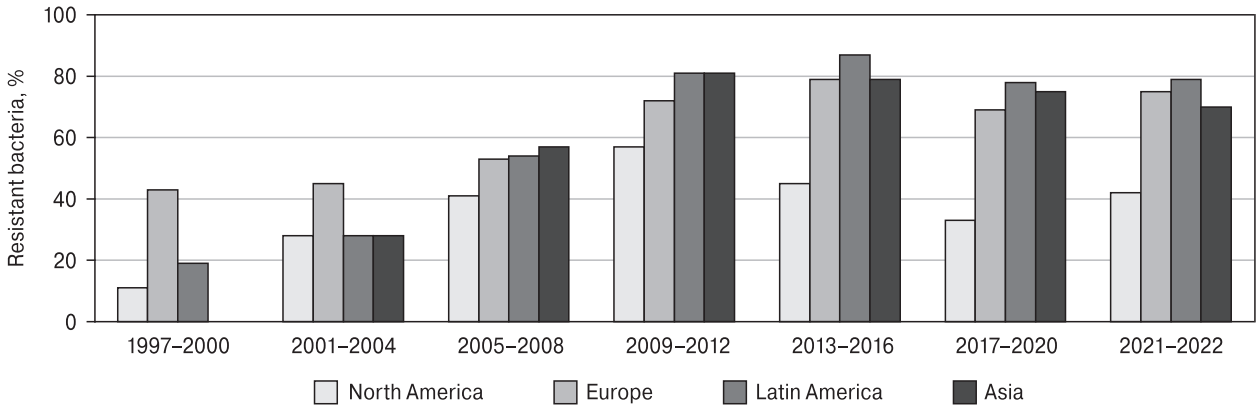


Figure 1. Global carbapenem resistance of *A. baumannii*
Note. Percentage of carbapenem-resistant *A. baumannii* strains from 1997 to 2022 worldwide.

A. baumannii poses a major challenge to clinicians due to the presence of a number of resistance determinants: efflux pumps, internal ADC cephalosporinase, OXA-51 β-lactamase, and acquired carbapenemases such as OXA (Fig. 1) [10].

P. aeruginosa is an opportunistic microorganism with intrinsic resistance mechanisms including impaired cell wall permeability to drugs, efflux pumps for drug efflux from the cell, and cephalosporinase [55]. In addition, *P. aeruginosa* expresses many virulence factors [46]. The resistance of *P. aeruginosa* clinical isolates worldwide is increasingly complemented by acquired resistance determinants, including extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases (Fig. 2) [6].

β-lactam antibiotics are the therapy of choice for infections caused by methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA). Meanwhile, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) shows resistance to most β-lactams (Fig. 3).

Therefore, vancomycin remains the antibiotic of choice in the therapy of staphylococcal infections. Toxicity and increasing resistance to vancomycin require a reassessment of the treatment strategy for such infections. However, clinical data on the use of alternative agents do not provide reliable evidence for the complete replacement of vancomycin as the working antibiotic for MRSA infections [67].

Enterococci are commensals of the human gastrointestinal tract. Most *E. faecalis* isolates retain sensitivity to ampicillin with low resistance to vancomycin (5–10%) [68]. At the same time, hospital-acquired *E. faecalis* strains are resistant to ampicillin in most cases, and 0.3–3% of strains are resistant to vancomycin in Eastern Europe, 30–60% of strains in South America, and 20–50% of strains in the United States (Fig. 4) [1].

Several members of the ESKAPE group belong to the *Enterobacteriaceae* family, including *K. pneumoniae, Klebsiella aerogenes,* and *Enterobacter cloacae* [97]. *Escherichia coli* is also a serious threat [79]. These microorganisms often manifest in urinary tract infections (UTIs), pneumonia, and bacteremia [78], and possess a genome complemented with conjugative plasmids carrying resistance genes: extended-spectrum β-lactamases and carbapenemases (e.g., KPC and OXA-48-like serine carbapenemases; NDM, VIM, and IMP metallo-β-lactamases) (Fig. 5) [85].

Thus, today there is an urgent need to develop new strategies for the therapy of bacterial infections, as existing drugs are increasingly ineffective. The search

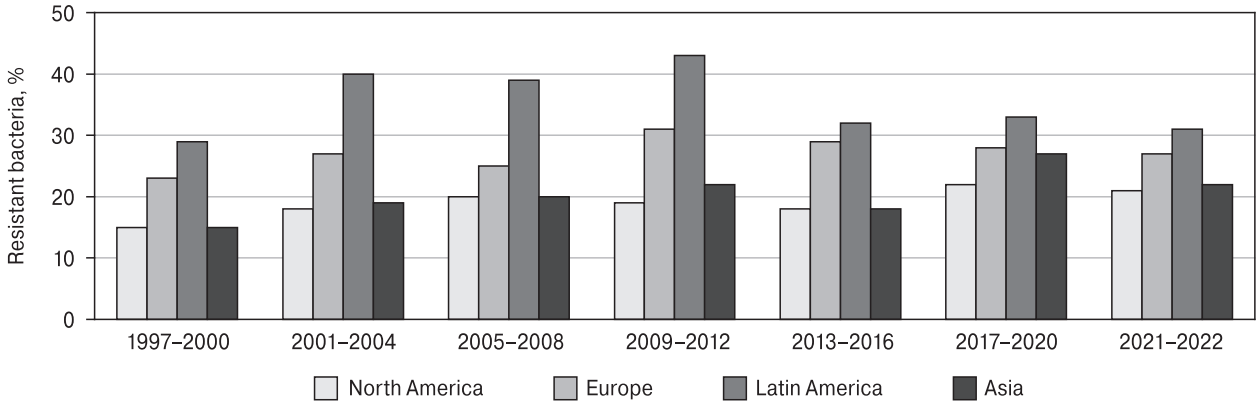


Figure 2. Global carbapenem resistance of *P. aeruginosa*
Note. Percentage of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* strains from 1997 to 2022 worldwide.

for new antibiotics seems to be the surest way out, as alternative therapies for bacterial infections have gained insufficient evidence and clinical trial base. But there are factors holding back the search for new antibiotics [21]:

1. High requirements for new antibiotics. Drugs including antibiotics undergo many tests and clinical trials to ensure their safety and efficacy. New antibiotics must meet strict criteria that are set by regulatory organizations. Recently approved antibiotics are delafloxacin, varobactam + meropenem (Vabomere), plazomicin, eravacycline, omadacycline, relabactam + imipenem (Recarbrio), lefamulin, pretomanid, lascufloxacin, cefiderocol, levonadifloxacin [2]. Of the 11 new antibiotics approved since 2017, including three newly approved antibiotics from 2019, only two, varobactam + meropenem and lefamulin, represent new classes. Resistance has already been detected to these antibiotics [14], as bacteria are forming resistance much faster than new antibacterial drugs entering the market. Other recently

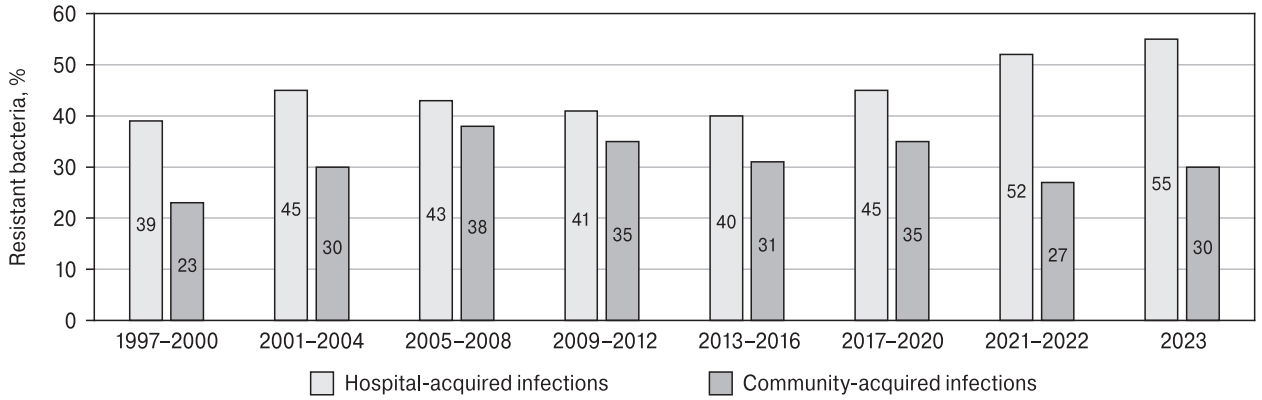


Figure 3. Global antibiotic resistance of MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*)
Note. Percentage of antibiotic-resistant *S. aureus* strains from 1997 to 2023 worldwide.

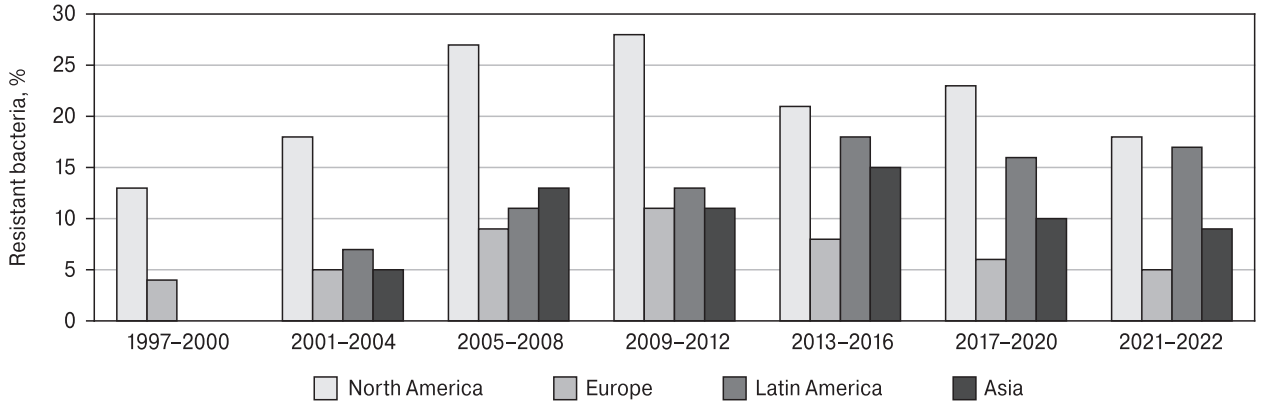


Figure 4. Global vancomycin resistance of *E. faecalis*
Note. Percentage of vancomycin resistant *E. faecalis* from 1997 to 2022 worldwide.

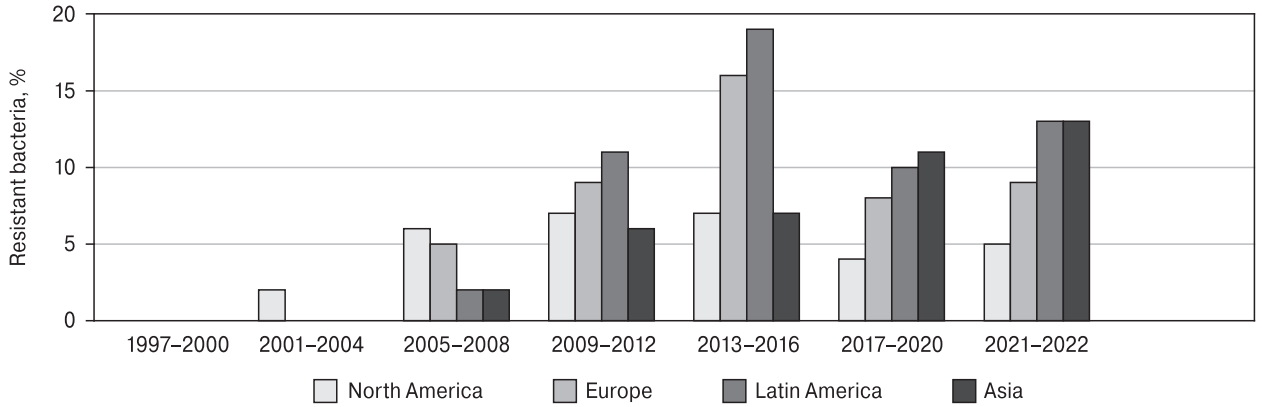


Figure 5. Global carbapenem resistance of *Enterobacteriaceae*
Note. Percentage of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* from 1997 to 2022 worldwide.

approved antibiotics are derivatives of existing classes whose clinical utility is limited and for which resistance mechanisms already exist.

2. High research costs, which are not always recouped due to the fact that most antibiotics are used for short courses of treatment, which may not be profitable for drug manufacturers in the long term. Because of this, many pharmaceutical companies are not interested in developing new antibiotics [2].

That is why our review emphasizes the need to develop modern alternative therapies for bacterial infections that will provide an opportunity to avoid the spread of global microbial resistance [104].

Alternative therapies currently in practice or undergoing clinical and preclinical trials include the use of antibiotics in combination or with adjuvants, phage therapy, the use of antimicrobial peptides, antibacterial antibodies, phytochemicals, and nanoparticles as antibacterial agents [64].

Phage therapy

With the increasing resistance of bacteria to antibiotics, bacteriophages have attracted the attention of researchers. The use of bacteriophage preparations has a significant advantage: phages have strict specificity without increasing the risk of opportunistic infections; the need for low doses to achieve a therapeutic effect; rapid proliferation within host bacteria and achievement of the necessary therapeutic concentrations [29]. In contrast to antibiotics, phages also have the advantage of being able to evolve and mutate with their host, circumventing emerging resistance [77]. Phages can become both therapeutic alternatives and adjuvants to traditional antibiotics [34].

A considerable amount of preclinical data and a growing body of clinical data indicate the enormous therapeutic potential of bacteriophages in a wide range of infectious diseases [58]. However, the use of phage therapy can be complicated by the development of resistance to bacteriophages and the need to tailor phage cocktails for the specific bacterial strain causing the infection, which confronts clinicians with strict public health legislation [99].

One of the limitations of using phages as standalone antimicrobials is that bacteria develop resistance to phages as well with high frequency [39]. The use of a combination of phages can limit resistance, but like antibiotics, combinations need to be carefully selected [41].

Various methods of administration of bacteriophages have been investigated and data from clinical studies have been reported, including topical, inhalation, oral, and injectable methods of administration (intravenous, intramuscular, subcutaneous, and directly into the lesion). When phages are administered orally, recombination between phage genomes in the intestine is possible [11], but intravenous delivery is effective in almost all known cases [24, 98] (Table 1).

Table 1. Studies on the use of bacteriophages *in vivo*

Target microorganism	Study model	Agent, doses	Effectiveness
P. aeruginosa	Clinical case, man, 76 years old, chronic aortic graft infection	1×10^8 PFU of personalized phage cocktail + ceftazidime intravenously 2 times daily for 21 days [15]	Elimination of infection
P. aeruginosa	Clinical case, man, 26 years old, cystic fibrosis, bacterial lung infection	4×10^9 PFU of personalized phage cocktail intravenously every 8 hours daily for 8 weeks [51]	Elimination of infection
P. aeruginosa	Clinical case, man, 67 years old, bacterial infection of urinary tract	2×10^7 PFU of personalized phage cocktail + colistin and meropenem into the bladder every 12 hours daily for 10 days [45]	Elimination of infection
K. pneumoniae	Clinical case, man, 62 years old, knee prothesis infection	6.3×10^{10} PFU of monovalent bacteriophage intravenously daily for 40 days [13]	Elimination of infection
A. baumannii	Clinical case, man, 77 years old, hospital-acquired bacterial infection after craniectomy	8.5×10^7 PFU of monovalent bacteriophage suspended in Ringer solution with lactate through the central catheter every 2 hours 98 times [50]	Elimination of infection
S. aureus	Clinical case, woman, 35 years old, trophic leg ulcer	3.2×10^{10} PFU of the phage cocktail topically on the wound surface daily for 7 days [48, 83]	Treatment failure, purulent inflammation of the wound
K. pneumoniae	Clinical case, woman, 40 years old, cystic fibrosis, bacterial lung infection	2-phage cocktail with 2×10^8 PFU by inhalation and 1.8×10^9 PFU daily via nasogastric tube for 4 days [86]	Elimination of the pathogen in bronchoalveolar lavage but presence in feces
E. faecalis	Clinical case, 3 men, 52, 61 and 68 years old, chronic bacterial prostatitis	2×10^9 PFU of personalized phage cocktail rectally 2 times a day for 1 month [53]	Elimination of infection
E. coli	Clinical case, man, 66 years, chronic bacterial prostatitis	Intesti and Ses phage cocktails orally and rectally daily for 30 days [45]	Elimination of infection

Phage-antibiotic combinations are a promising therapeutic alternative, especially when limited antibiotic options are available. Combination therapy has achieved success in the treatment of infectious diseases such as endocarditis, bacteremia, osteomyelitis and peritonitis [26]. Reports [94] describing the effects of phage-antibiotic combinations often demonstrate enhanced phage activity in the presence of sub-inhibitory concentrations of antibiotics. This phenomenon was named [22] phage-antibiotic synergy (PAS), which is characterized by an increase in the number of phages released after phage cell lysis in the presence of sublethal doses of β-lactam antibiotics.

The effectiveness of combinations of antibiotics and lytic bacteriophages was first shown in 1941 by the example of the combined use of bacteriophages with sulfonamide drugs against *S. aureus* and *Escherichia coli* [49]. Later, the positive effects of joint exposure were demonstrated in animal models [26]. Similar results were obtained with penicillin [42]. The term "synergism" ("synergistic effect") was introduced in 2007. An increase in the size of lysis zones of *E. coli* culture under the action of bacteriophage in the presence of subinhibitory concentrations of antibiotics (aztreonam, cefotaxime, ticarcillin, piperacillin, ampicillin, nalidixic acid, mitomycin C) was described [22]. Over time, the term "synergism" acquired a broader meaning. It began to be understood as cases when the efficacy of the phage and antibiotic combination as a whole significantly exceeds the sum of individual effects [27, 89]. In one of the studies, positive effects are subdivided into additive effect, synergism and facilitation, where under additive effect the authors understand the result when the combined use of two agents leads to cell growth suppression equal to the sum of the effects of each component separately, under synergism — exceeding the additive effect, and under facilitation — the effect when the combined action gives a more significant suppression of bacterial growth than the most effective agent when administered separately, but less in comparison with additive effect [89].

Combination therapy

Combination therapy is the use of several antibiotics in combination to target different mechanisms of bacterial resistance simultaneously. Combination therapy can be effective in the treatment of bacterial infections because it targets several aspects of the pathogen's infectious potential simultaneously. Combination antimicrobial therapy has become an option for the treatment of infections caused by multidrug-resistant bacteria due to its broader coverage of susceptible microorganisms and synergistic effect [12]. However, with such therapy, there is a risk of increased toxicity and development of multidrug resistance [70].

Combination of antibiotics has been tested as a treatment method by a number of researchers because the probability of pathogen resistance development to a combination of two drugs is much less than to a single drug. The combination of drugs also extends the spectrum of action [100] in severe infections caused by multidrug-resistant pathogens [3]. Gram-positive members of ESKAPE, *E. faecium* and *S. aureus*, have been tested against a combination of fosfomycin and daptomycin, which successfully eliminated the infection [23, 91]. Most combinations tested against *S. aureus in vitro* include daptomycin or vancomycin with other antibiotics, including ceftaroline, an antibiotic recently approved for use. The effects of these and other similar combinations have also been tested in various mouse models that eliminated staphylococcal infection with minimal toxicity [60]. The efficacy of combination therapy has also been demonstrated with combinations with colistin. Colistin (polymyxin E) is an antibiotic of last resort prescribed against Gram-negative bacteria. In recent years, studies on the treatment of infections caused by *K. pneumoniae* and *A. baumannii* using the combination of colistin or tigecycline with other antibiotics *in vitro* and in cohort studies have been conducted and promising results have been shown [5, 110].

The original β-lactam-β-lactamase β-lactamase inhibitor (BL-BLI) combinations (i.e., amoxicillin-clavulanic acid, ampicillin-sulbactam, cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam, and ticarcillin-clavulanic acid) were highly active against class A serine β-lactamases [30, 74]. *K. pneumoniae* resistance to them evolved with the emergence of four structurally and functionally different groups of β-lactamases: class B metallo-β-lactamases (MBL), class C serine β-lactamases AmpC, oxacillinases (OXA)-class D serine β-lactamases, and novel class A carbapenemases (KPC) [30, 74].

As a result, BL-BLIs with activity against all clinically important β-lactamases (e.g., KPC-2, OXA-23, OXA-24/40, AmpC, and New Delhi MBL-1 [NDM-1]) have become less effective, but new combinations such as cefepime-taniborbactam and cefepime-zidebactam are being developed that cover a broad spectrum of these enzymes and may fulfill this need [74, 108].

Diazabicyclooctanes (DBOs) are non-β-lactam synthetic inhibitors of β-lactamases [30]. Most studies show that DBOs inhibit class A and C β-lactamases, while minor activity against class D β-lactamases has also been observed [74]. In February 2015, avibactam became the first DBO drug approved by the FDA, the Food and Drug Administration, which is responsible for protecting and promoting public health through the control and supervision of food, drugs, and cosmetics. The activity of avibactam depends on the partner (e.g., ceftazidime, ceftaroline, aztreonam, cefepime, or imipenem), β-lactam-avibactam combinations are potentially highly effective against many ESKAPE pathogens, including Enterobacteriales and

P. aeruginosa [72]. Replacing the β-lactam partner antibiotic with a clinically available β-lactamase inhibitor is another approach to treat infections caused by strains carrying multiple classes of β-lactamases, such as combining tazobactam with the novel cephalosporin ceftolozane [106, 109].

Nevertheless, the increasing resistance of microorganisms every year requires testing more and more new combinations of antibiotics, which leads to an endless search. Therefore, antibiotic combinations are a temporary solution to preserve the use of existing drugs while alternative strategies are being developed and tested.

Nanoparticles

Nanomedicine is one of the emerging areas for the elimination of antibiotic-resistant pathogens. Various nanomaterials with intrinsic antibacterial properties are being developed: metal-based nanoparticles (NPs) (e.g. silver, gold, copper and zinc oxide). They are widely used not only to enhance the efficacy of already existing antibiotics but also to reduce bacterial drug resistance [35, 61]. At the nanoscale, the physical and chemical properties of metals change dramatically compared to bulk material due to size and shape effects and the high surface area to volume ratio of nanomaterials [95]. That is, several properties must be considered at once: ion release, hardness, plasmon and superparamagnetism [20].

Nanoparticles affect the cell in several ways at once. Physical contact of bacteria with nanoparticles leads to membrane damage due to their adsorption and penetration into the cell [96]. Adsorption of nanoparticles causes depolarization of the cell wall, changing its negative charge and making it more permeable. As a result, the cell wall is destroyed and reactive oxygen species are formed [80] causing DNA denaturation [90]. The antibacterial activity of nanoparticles can also be due to leaching of ions. These ions can diffuse inside the cell and interact with the cell membrane and wall, as well as with cell macromolecules such as proteins and nucleic acids [17, 52]. High concentrations of reactive oxygen species produced inside or outside the cell due to nanoparticles, damage the cell membrane [82], put bacterial cells into oxidative stress, carry out lipid peroxidation, and destroy the cell wall by disrupting the structure of peptidoglycan [43, 44], degrade proteins and nucleic acids [33], leading to cell death.

One of the most common applications of nanoparticles in modern medicine is implantable devices. Implants must have biocompatibility, corrosion resistance, and antibacterial properties that nanoparticles can provide [56]. Nanoparticles are used to treat catheters, dental implants, and are used as antibacterial additives in dressings to treat skin wounds and burns. Both Gram-positive and Gram-negative pathogenic bacteria can cause chronic infections associated with skin wounds. For example, silver nanoparticles significantly inhibit bacterial growth and increase the rate of wound healing when used in combination with polyvinyl alcohol and chitosan [19, 36, 57].

In the field of new antibacterial agents, nanoparticles represent a promising alternative to antibiotics. Due to the combination of different effects on the bacterial cell, they have a wide range of antibacterial activity, affecting also drug-resistant microorganisms [40]. Nevertheless, toxicity to eukaryotic cells at high dosages of nanoparticles, as well as acceleration of horizontal transfer of resistance genes at low dosages, sublethal for bacteria, requires further study of this area and refinement of existing methods of nanoparticle application [92].

Antibiotic adjuvants

Antibiotic adjuvants are compounds that are used in combination with antibiotics to enhance their action against bacterial infections. Some molecules are combined with antibiotics to make an ineffective drug effective. These molecules, called “adjuvants” or “resistance disruptors”, have little or no intrinsic antimicrobial activity [38], but can inhibit mechanisms that confer resistance, making pathogens susceptible to the action of antibiotics [8]. Adjuvants can effectively enhance the action of existing antibiotics by reducing the minimum inhibitory concentration of antibiotic required to kill bacteria, allowing the use of existing therapies that may have been ineffective for a particular patient [66].

Several classes of adjuvants are known such as efflux pump inhibitors, β-lactamase inhibitors, quorum sensing inhibitors and adjuvants that disrupt bacterial cell wall synthesis and membrane permeability [73]. Also, depending on the intended purpose and the tasks performed, adjuvants can be categorized into 2 classes: class I antibiotic adjuvants act directly on the resistance mechanisms of bacterial cells to help antibiotics regain their efficacy, while class II adjuvants enhance the activity of the antibiotic in the host [107]. Class I includes active resistance inhibitors (β-lactamase inhibitors) [38], passive resistance inhibitors (efflux pump inhibitors [87], quorum sensing inhibitors [37, 47], biofilm inhibitors [37] and cell membrane permeability enhancers [81]. Class II includes antibiotic action enhancers (antimicrobial peptides that stimulate immunity) [4].

The strategy of using antibiotic adjuvants also has certain limitations, such as the labor-intensive and expensive identification of compounds and substances with the required physicochemical properties that can be used as adjuvants and administered together with antibiotics. In addition, it is necessary to evaluate the possibility of side effects when using certain adjuvants in each patient [18].

Antimicrobial peptides

Antimicrobial peptides are short, positively charged defense oligopeptides produced by all living organisms including protozoa, bacteria, archaea,

fungi, plants and animals [103]. They show a broad spectrum of activity against a large number of bacterial pathogens. The ability of antimicrobial peptides to interact with the bacterial cell membrane and thereby induce cell lysis makes them a potential alternative for combating multidrug-resistant pathogens [7]. In addition, unlike antibiotics, antimicrobial peptides physically damage the bacterial cell through electrostatic interactions, thereby making it difficult for bacteria to develop resistance to them [76].

Histatin 5 is a natural cationic peptide of human saliva that is rich in histidine. This peptide shows strong antibiofilm and bactericidal activity against ESKAPE *in vitro* [31]. The cationic peptide WLBU-2 and the natural antimicrobial peptide LL-37 demonstrated 90% biofilm inhibition compared to tobramycin, ciprofloxacin, ceftazidime and vancomycin [54].

Similar to the positive *in vitro* results, antimicrobial peptides also show promising *in vivo* activity against ESKAPE group bacteria. For example, the peptide HLR1r, a structural derivative of the human milk protein, lactoferrin, at a very low concentration (5 mg/kg) was found to exhibit antimicrobial activity against an MRSA-infected rat wound excision model, as well as anti-inflammatory and anticytotoxic effects *in vitro*, suggesting the use of HLR1r in topical application formulations for the treatment of skin infections [9].

However, the paucity of antimicrobial peptides seeking clinical approval makes them an underpowered alternative to antibiotics for widespread use in healthcare settings. Despite their high *in vitro* and *in vivo* activity, antimicrobial peptides have yet to be clinically tested. Also, cytotoxicity for mammalian cells, tendency to degradation by tissue proteases, loss of activity at low salt concentrations or in the presence of plasma proteins, and higher production costs compared to other antimicrobial agents make it difficult to implement this type of therapy [59, 84].

Conclusion

Economic incentives for pharmaceutical companies and private and public sector collaboration can help filling the gap in antimicrobial drug development. Continuous epidemiologic surveillance and monitoring of antibiotic prescribing and consumption can delay the spread of antibiotic-resistant microorganisms. In addition, other potential ways to reduce the incidence of resistance are the use of antibiotic combinations or the development of alternative therapies [102].

However, despite the large number of studies conducted on the efficacy of alternative therapies for bacterial infections, each of them has been found to have drawbacks that hinder their adoption into routine use by clinicians. When combinations of antibiotics are used, the phenomenon of antagonism may occur [16]. The toxicity of such a drug increases [32, 70]. The use of adjuvants is complicated by labor costs in the search for new representatives and insufficient base of clinical use [101]. When phage therapy is used, resistance is also formed due to alteration of phage receptors of the host cell, and patient side effects are also possible [70]. Antibacterial peptides lose their activity at low salt concentrations or in the presence of plasma proteins and also have cytotoxicity [60, 84]. Nanoparticles are not used in routine clinical practice due to the lack of research base to verify toxicity, immunomodulatory response and pharmacokinetics conducted *in vivo* [69].

Therefore, document No. 2045-r (dated September 25, 2017) “Strategy for the Prevention of the Spread of Antimicrobial Resistance” was adopted at the state level, according to which one of the main directions of public health will be to study the mechanisms of antibiotic resistance, create alternative drugs for treatment, and inform the population about the rational use of antibiotics.

References

1. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И., Воронин Е.М. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности // Инфекционные болезни. 2021. Т. 19, № 3. С. 133–138. [Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И., Воронин Е.М. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases, 2021, vol. 19, no. 3, pp. 133–138. (In Russ.)*] *doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-133-138*
2. 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. *Geneva: World Health Organization, 2022. URL: https://www.researchgate.net/publication/362630806_2021_Antibacterial_agents_in_clinical_and_preclinical_development_an_overview_and_analysis*
3. Ahmed A., Azim A., Gurjar M., Baronia A. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. *Indian J. Crit. Care Med., 2014, vol. 18, no. 5, pp. 310–314. doi: 10.4103/0972-5229.132495*
4. Ahmed S., Raqib R., Guðmundsson G., Bergman P., Agerberth B., Rekha R. Host-directed therapy as a novel treatment strategy to overcome tuberculosis: targeting immune modulation. *Antibiotics, 2020, vol. 9, no. 1: 21. doi: 10.3390/antibiotics9010021*
5. Baronia A., Ahmed A. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. *Indian J. Crit. Care Med., 2014, vol. 18, no. 5, pp. 310–314. doi: 10.4103/0972-5229.132495*
6. Barrio-Tofiño E., López-Causapé C., Oliver A. Pseudomonas aeruginosa epidemic high-risk clones and their association with horizontally-acquired β-lactamases. *Int. J. Antimicrob. Agents, 2020, vol. 56, no. 6, pp. 106–126. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106196*
7. Berglund N., Piggot T., Jefferies D., Sessions R., Bond P., Khalid S. Interaction of the antimicrobial peptide polymyxin B1 with both membranes of E. coli: a molecular dynamics study. *PLoS Comput. Biol., 2015, vol. 11, no. 4, pp. 1004–1018. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004180*

8. Bernal P., Molina-Santiago C., Daddaoua A., Llamas M. Antibiotic adjuvants: Identification and clinical use. *Microb. Biotechnol., 2013, vol. 6, no. 5, pp. 445–449. doi: 10.1111/1751-7915.12044*
9. Björn C., Mahlapuu M., Mattsby-Baltzer I., Håkansson J. Anti-infective efficacy of the lactoferrin-derived antimicrobial peptide HLR1r. *Peptides (NY), 2016, vol. 81, pp. 21–28. doi: 10.1016/j.peptides.2016.08.004*
10. Bonomo R., Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. *Clin. Infect. Dis., 2006, vol. 43, no. 2, pp. 49–56. doi: 10.1086/504477*
11. Brüssow H. Phage therapy: the Escherichia coli experience. *Microbiology, 2005, vol. 151, pp. 2133–2140. doi: 10.1099/mic.0.27849-0*
12. Cai Y., Wang J., Liu X., Wang R., Xia L. A review of the combination therapy of low frequency ultrasound with antibiotics. *Biomed. Res. Int., 2017, vol. 2017, pp. 1–14. doi: 10.1155/2017/2317846*
13. Cano E., Caflisch K., Bollyky P., Van Belleghem J., Patel R., Fackler J. Phage therapy for limb-threatening prosthetic knee Klebsiella pneumoniae infection: case report and in vitro characterization of anti-biofilm activity. *Clin. Infect. Dis., 2021, vol. 73, no. 1, pp. 144–151. doi: 10.1093/cid/ciaa705*
14. Castanheira M., Kimbrough J., DeVries S., Mendes R., Sader H. Trends of β-lactamase occurrence among Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in United States Hospitals during a 5-year period and activity of antimicrobial agents against isolates stratified by β-lactamase type. *Open Forum Infect. Dis., 2023, vol. 10, no. 2, pp. 1–11. doi: 10.1093/ofid/ofad038*
15. Chan B., Turner P., Kim S., Mojibian H., Elefteriades J., Narayan D. Phage treatment of an aortic graft infected with Pseudomonas aeruginosa. *Evol. Med. Public Health, 2018, vol. 2018, no. 1, pp. 60–66. doi: 10.1093/emph/eoy005*
16. Chang S., Hsieh S., Chen M., Sheng W., Chen Y. Oral fusidic acid fails to eradicate methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and results in emergence of fusidic acid-resistant strains. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2000, vol. 36, no. 2, pp. 131–136. doi: 10.1016/s0732-8893(99)00116-9.*
17. Chatterjee A., Chakraborty R., Basu T. Mechanism of antibacterial activity of copper nanoparticles. *Nanotechnology, 2014, vol. 25, no. 13, pp. 101–135. doi: 10.1088/0957-4484/25/13/135101*
18. Chawla M., Verma J., Gupta R., Das B. Antibiotic potentiators against multidrug-resistant bacteria: discovery, development, and clinical relevance. *Front. Microbiol., 2022, vol. 13, pp. 1–19. doi: 10.3389/fmicb.2022.887251*
19. Chen P., Wu Z., Leung A., Chen X., Landao-Bassonga E., Gao J. Fabrication of a silver nanoparticle-coated collagen membrane with anti-bacterial and anti-inflammatory activities for guided bone regeneration. *Biomedical Materials, 2018, vol. 13, no. 6, pp. 14–25. doi: 10.1088/1748-605X/aae15b*
20. Chernousova S., Epple M. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2013, vol. 52, no. 6, pp. 1636–1653. doi: 10.1002/anie.201205923*
21. Chinemerem Nwobodo D., Ugwu M., Oliseloke A., Al-Ouqaili M., Chinedu I., Victor C. Antibiotic resistance: the challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J. Clin. Lab. Anal., 2022, vol. 36, pp. 1–10. doi: 10.1002/jcla.24655*
22. Comeau A., Tétart F., Trojet S., Prère M., Krisch H. Phage-antibiotic synergy (PAS): β-lactam and quinolone antibiotics stimulate virulent phage growth. *PLoS One, 2007, vol. 2, no. 8, pp. 1–4. doi: 10.1371/journal.pone.0000799*
23. Coronado-Álvarez N., Parra D., Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomycin combinations against a variety of gram-positive cocci. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin., 2019, vol. 37, no. 1, pp. 4–10. doi: 10.1016/j.eimc.2018.05.009*
24. Dąbrowska K. Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? Systematic and critical review. *Med. Res. Rev., 2019, vol. 39, pp. 2000–2025. doi: 10.1002/med.21572*
25. Denissen J., Reyneke B., Waso-Reyneke M., Havenga B., Barnard T., Khan S. Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk to human health. *Int. J. Hyg. Environ. Health, 2022, vol. 244: 114006. doi: 10.1016/j.ijheh.2022.114006*
26. Diallo K., Dublanchet A. A Century of clinical use of phages: a literature review. *Antibiotics, 2023, vol. 751, vol. 12, no. 4: 751. doi: 10.3390/antibiotics12040751*
27. Dickey J., Perrot V. Adjunct phage treatment enhances the effectiveness of low antibiotic concentration against Staphylococcus aureus biofilms in vitro. *PLoS One, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0209390*
28. Diekema D., Pfaller M., Shortridge D., Zervos M., Jones R. Twenty-year trends in antimicrobial susceptibilities among Staphylococcus aureus from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect. Dis., 2019, vol. 6, pp. 47–53. doi: 10.1093/ofid/ofy270*
29. Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics, 2018, vol. 7, no. 3: 66. doi: 10.3390/antibiotics7030066*
30. Drawz S., Bonomo R. Three decades of β-lactamase inhibitors. *Clin. Microbiol. Rev., 2010, vol. 23, pp. 160–201. doi: 10.1128/CMR.00037-09*
31. Du H., Puri S., McCall A., Norris H., Russo T., Edgerton M. Human Salivary Protein Histatin 5 Has Potent Bactericidal Activity against ESKAPE Pathogens. *Front. Cell. Infect. Microbiol., 2017, vol. 7, pp. 1–12. doi: 10.3389/fcimb.2017.00041*
32. Durante-Mangoni E., Signoriello G., Andini R., Mattei A., De Cristoforo M., Murino P. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin. Infect. Dis., 2013, vol. 57, no. 3, pp. 349–358. doi: 10.1093/cid/cit253*
33. Ezraty B., Gennaris A., Barras F., Collet J. Oxidative stress, protein damage and repair in bacteria. *Nat. Rev. Microbiol, 2017, vol. 15, no. 7, pp. 385–396. doi: 10.1038/nrmicro.2017.26*
34. Fauconnier A. Phage therapy regulation: from night to dawn. *Viruses, 2019, vol. 11, no. 4, pp. 1–8. doi: 10.3390/v11040352*
35. Franco D., Calabrese G., Guglielmino S., Conoci S. Metal-based nanoparticles: antibacterial mechanisms and biomedical application. *Microorganisms, 2022, vol. 10, no. 9: 1778. doi: 10.3390/microorganisms10091778*
36. Galiano K., Pleifer C., Engelhardt K., Brössner G., Lackner P., Huck C. Silver segregation and bacterial growth of intraventricular catheters impregnated with silver nanoparticles in cerebrospinal fluid drainages. *Neurol. Res., 2008, vol. 30, no. 3, pp. 285–287. doi: 10.1179/016164107X229902*
37. Ghosh A., Jayaraman N., Chatterji D. Small-molecule inhibition of bacterial biofilm. *ACS Omega, 2020, vol. 5, no. 7, pp. 3108–3115. doi: 10.1021/acsomega.9b03695*

38. González-Bello C. Antibiotic adjuvants — a strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett., 2017, vol. 27, pp. 4221–4228. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.08.027*
39. Hampton H., Watson B., Fineran P. The arms race between bacteria and their phage foes. *Nature, 2020, vol. 577, pp. 327–336. doi: 10.1038/s41586-019-1894-8*
40. Hemeg H. Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. *Int. J. Nanomedicine, 2017, vol. 12, pp. 8211–8225. doi: 10.2147/IJN.S132163*
41. Hesse S., Rajaure M., Wall E., Johnson J., Bliskovsky V., Gottesman S. Phage resistance in multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae st258 evolves via diverse mutations that culminate in impaired adsorption. *mBio, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 1–14. doi: 10.1128/mBio.02530-19*
42. Himmelweit F. Combined action of penicillin and bacteriophage on staphylococci. *Lancet, 1945, vol. 246, pp. 104–105. doi: 10.1016/s0140-6736(45)91422-x*
43. Ivask A., ElBadawy A., Kaweeteerawat C., Boren D., Fischer H., Ji Z. Toxicity mechanisms in Escherichia coli vary for silver nanoparticles and differ from ionic silver. *ACS Nano, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 374–386. doi: 10.1021/nn4044047*
44. Jahnke J., Cornejo J., Sumner J., Schuler A., Atanassov P., Ista L. Conjugated gold nanoparticles as a tool for probing the bacterial cell envelope: The case of Shewanella oneidensis MR-1. *Biointerphases, 2016, vol. 11, no. 1: 011003. doi: 10.1116/1.4939244*
45. Johri A., Johri P., Hoyle N., Nadareishvili L., Pipia L., Nizharadze D. Case report: Successful treatment of recurrent E. coli infection with bacteriophage therapy for patient suffering from chronic bacterial prostatitis. *Front. Pharmacol., 2023, vol. 14: 1243824. doi: 10.3389/fphar.2023.1243824*
46. Juan C., Peña C., Oliver A. Host and pathogen biomarkers for severe Pseudomonas aeruginosa infections. *J. Infect. Dis, 2017, vol. 215, no. 1, pp. 44–51. doi: 10.1093/infdis/jiw299*
47. Kalia V. Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnol. Adv., 2013, vol. 31, no. 2, pp. 224–245. doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.10.004*
48. Khawaldeh A., Morales S., Dillon B., Alavidze Z., Ginn A., Thomas L. Bacteriophage therapy for refractory Pseudomonas aeruginosa urinary tract infection. *J. Med. Microbiol., 2011, vol. 60, no. 11, pp. 1697–1700. doi: 10.1099/jmm.0.029744-0*
49. Klem J., Dömötör D., Schneider G., Kovács T., Tóth A., Rákhely G. Bacteriophage therapy against staphylococci. *Acta Microbiol. Immunol. Hung., 2013, vol. 60, no. 4, pp. 411–422. doi: 10.1556/AMicr.60.2013.4.3*
50. LaVergne S., Hamilton T., Biswas B., Kumaraswamy M., Schooley R., Wooten D. Phage therapy for a multidrug-resistant Acinetobacter baumannii craniectomy site infection. *Open Forum Infect. Dis., 2018, vol. 5, no. 4: ofy064 doi: 10.1093/ofid/ofy064*
51. Law N., Logan C., Yung G., Furr C., Lehman S., Morales S. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infection in a cystic fibrosis patient. *Infection, 2019, vol. 47, no. 4, pp. 665–668. doi: 10.1007/s15010-019-01319-0*
52. Lemire J., Harrison J., Turner R. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nat. Rev. Microbiol, 2013, vol. 11, no. 6, pp. 371–384. doi: 10.1038/nrmicro3028*
53. Letkiewicz S., Międzybrodzki R., Fortuna W., Weber-Dąbrowska B., Górski A. Eradication of Enterococcus faecalis by phage therapy in chronic bacterial prostatitis — case report. *Folia Microbiol (Praha), 2009, vol. 54, no. 5, pp. 457–461. doi: 10.1007/s12223-009-0064-z*
54. Lin Q., Deslouches B., Montelaro R., Di Y. Prevention of ESKAPE pathogen biofilm formation by antimicrobial peptides WLBU2 and LL37. *Int. J. Antimicrob. Agents, 2018, vol. 52, no. 5, pp. 667–672. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.019*
55. Lister P., Wolter D., Hanson N. Antibacterial-resistant Pseudomonas aeruginosa : clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin. Microbiol. Rev., 2009, vol. 22, no. 4, pp. 582–610. doi: 10.1128/CMR.00040-09*
56. Liu J., Liu J., Attarilar S., Wang C., Tamaddon M., Yang C. Nano-modified titanium implant materials: a way toward improved antibacterial properties. *Front. Bioeng. Biotechnol., 2020, no. 8: 576969 doi: 10.3389/fbioe.2020.576969*
57. Lu L., Fu R., Li C., Yu C., Li Z., Guan H. Silver nanoparticle/chitosan oligosaccharide/poly(vinyl alcohol) nanofibers as wound dressings: a preclinical study. *Int. J. Nanomedicine, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 4131–4145. doi: 10.2147/IJN.S51679*
58. Luong T., Salabarria A., Roach D. Phage therapy in the resistance era: where do we stand and where are we going? *Clinical Therapeutics, 2020, vol. 42, pp. 1659–1680. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.07.014*
59. Mahlapuu M., Håkansson J., Ringstad L., Björn C. Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents. *Front Cell. Infect. Microbiol., 2016, vol. 6: 194. doi: 10.3389/fcimb.2016.00194*
60. Mahlapuu M., Antimicrobial peptides as therapeutic agents: opportunities and challenges. *Crit. Rev. Biotechnol., 2020, vol. 40, no. 7, pp. 978–992. doi: 10.1080/07388551.2020.1796576*
61. Mammari N., Lamouroux E., Boudier A., Duval R. Current knowledge on the oxidative-stress-mediated antimicrobial properties of metal-based nanoparticles. *Microorganisms, 2022, vol. 10, no. 2, pp. 437–448. doi: 10.3390/microorganisms10020437*
62. Manchanda V., Sanchaita S., Singh N. Multidrug resistant Acinetobacter. *J. Glob. Infect. Dis, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 293–302. doi: 10.4103/0974-777X.68538*
63. Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. *Pathogens, 2021, vol. 10, pp. 116–126. doi: 10.3390/pathogens10101310*
64. Mandal S., Roy A., Ghosh A., Hazra T., Basak A., Franco O. Challenges and future prospects of antibiotic therapy: from peptides to phages utilization. *Front. Pharmacol., 2014, vol. 5, pp. 105–117. doi: 10.3389/fphar.2014.00105*
65. Maragakis L., Perl T. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin. Infect. Dis., 2008, vol. 146, pp. 1254–1263. doi: 10.1086/529198*
66. Melander R., Melander C. The challenge of overcoming antibiotic resistance: an adjuvant approach? *ACS Infect. Dis., 2017, vol. 3, no. 8, pp. 559–563. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00071*
67. Miller W., Arias C. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nat. Rev. Microbiol, 2024, vol. 10, pp. 598–616. doi: 10.1038/s41579-024-01054-w*
68. Miller W., Murray B., Rice L., Arias C. Resistance in vancomycin-resistant enterococci. *Infect. Dis. Clin. North Am., 2020, vol. 34, no. 4, pp. 751–771. doi: 10.1016/j.idc.2020.08.004*

69. Mohanty S., Mishra S., Jena P., Jacob B., Sarkar B., Sonawane A. An investigation on the antibacterial, cytotoxic, and antibiofilm efficacy of starch-stabilized silver nanoparticles. *Nanomedicine, 2012, vol. 8, no. 6, pp. 916–924. doi: 10.1016/j.nano.2011.11.007*
70. Mulani M., Kamble E., Kumkar S., Tawre M., Pardesi K. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front. Microbiol., 2019, vol. 10, pp. 539–563. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539*
71. Murray C., Ikuta K., Sharara F., Swetschinski L., Robles Aguilar G., Gray A. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet, 2022, vol. 399, pp. 629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0*
72. Nichols W., Newell P., Critchley I., Riccobene T., Das S. Avibactam pharmacokinetic/pharmacodynamic targets. *Antimicrob. Agents Chemother., 2018, vol. 62, no. 6: e02446-17. doi: 10.1128/AAC.02446-17*
73. De Oliveira D., Forde B., Kidd T., Harris P., Schembri M., Beatson S. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin. Microbiol. Rev., 2020, vol. 33, no. 3, pp. 181–190. doi: 10.1128/CMR.00181-19*
74. Papp-Wallace K., Bonomo R. New β-lactamase inhibitors in the clinic. *Infect. Dis. Clin. North Am., 2016, vol. 30, no. 2, pp. 441–464. doi: 10.1016/j.idc.2016.02.007*
75. Pfaller M., Cormican M., Flamm R., Mendes R., Jones R. Temporal and geographic variation in antimicrobial susceptibility and resistance patterns of Enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2016. *Open Forum Infect. Dis., 2019, vol. 6, pp. 54–62. doi: 10.1093/ofid/ofy344*
76. Pfalzgraff A., Brandenburg K., Weindl G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Front. Pharmacol., 2018, vol. 9: 281. doi: 10.3389/fphar.2018.00281*
77. Pirnay J., Verbeken G., Ceyssens P., Huys I., de Vos D., Ameloot C., Fauconnier A. The magistral phage. *Viruses, 2018, vol. 10, no. 2: 64. doi: 10.3390/v10020064*
78. Podschun R., Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin. Microbiol. Rev., 1998, vol. 11, no. 4, pp. 589–603. doi: 10.1128/CMR.11.4.589*
79. Poirel L., Madec J., Lupo A., Schink A., Kieffer N., Nordmann P. Antimicrobial resistance in Escherichia coli. *Microbiol. Spectr., 2018, vol. 6, no. 4: 10. doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017*
80. Ramalingam B., Parandhaman T., Das S. Antibacterial effects of biosynthesized silver nanoparticles on surface ultrastructure and nanomechanical properties of gram-negative bacteria viz. Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. *ACS Appl. Mater. Interfaces, 2016, vol. 8, no. 7, pp. 4963–4976. doi: 10.1021/acsami.6b00161*
81. Ramirez D., Ramirez D., Arthur G., Zhanel G., Schweizer F. Guanidinylated Polymyxins as outer membrane permeabilizers capable of potentiating rifampicin, erythromycin, ceftazidime and aztreonam against gram-negative bacteria. *Antibiotics, 2022, vol. 11, no. 10: 1277. doi: 10.3390/antibiotics11101277*
82. Ranjan S., Ramalingam C. Titanium dioxide nanoparticles induce bacterial membrane rupture by reactive oxygen species generation. *Environ. Chem. Lett., 2016, vol. 14, no. 4, pp. 487–494. doi: 10.1007/s10311-016-0586-y*
83. Rhoads D., Wolcott R., Kuskowski M., Wolcott B., Ward L., Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *J. Wound Care, 2009, vol. 18, no. 6, pp. 237–243. doi: 10.12968/jowc.2009.18.6.42801*
84. Rios A., Moutinho C., Pinto F., Del Fiol F., Jozala A., Chaud M. Alternatives to overcoming bacterial resistances: state-of-the-art. *Microbiol. Res., 2016, vol. 191, pp. 51–80. doi: 10.1016/j.micres.2016.04.008*
85. Rodríguez-Baño J., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I., Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, Ampc-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clin. Microbiol. Rev., 2018, vol. 31, no. 2, pp. 79–87. doi: 10.1128/CMR.00079-17*
86. Rubalskii E., Ruemke S., Salmoukas C., Boyle E., Warnecke G., Tudorache I. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery. *Antibiotics, 2020, vol. 9, no. 5, pp. 232–244. doi: 10.3390/antibiotics9050232*
87. Sapkota J., Sharma M., Shrestha D., Jha B. Antimicrobial susceptibility pattern of Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex isolated from sputum in a tertiary care hospital. *Journal of Institute of Medicine Nepal, 2019, vol. 41, no. 3, pp. 59–62. doi: 10.3126/jiom.v4Ii3.37367*
88. Shortridge D., Gales A., Streit J., Huband M., Tsakris A., Jones R. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in pseudomonas aeruginosa over 20 years from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2016. *Open Forum Infect. Dis., 2019, vol. 6, pp. 63–68. doi: 10.1093/ofid/ofy343*
89. Simon K., Pier W., Krüttgen A., Horz H. Synergy between phage sb-1 and oxacillin against methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Antibiotics, 2021, vol. 10, no. 7, pp. 849–858. doi: 10.3390/antibiotics10070849*
90. Sirelkhatim A., Mahmud S., Seeni A., Kaus N., Ann L., Bakhori S. Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nanomicro Lett., 2015, vol. 7, no. 3, pp. 219–242. doi: 10.1007/s40820-015-0040-x*
91. Snyder A., Werth B., Nonejuie P., McRoberts J., Pogliano J., Sakoulas G. Fosfomycin enhances the activity of daptomycin against vancomycin-resistant enterococci in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob. Agents Chemother., 2016, vol. 60, no. 10, pp. 5716–5723. doi: 10.1128/AAC.00687-16*
92. Spirescu V., Chircov C., Grumezescu A., Vasile B., Andronescu E. Inorganic nanoparticles and composite films for antimicrobial therapies. *Int. J. Mol. Sci., 2021, vol. 22, no. 9, pp. 4595–4620. doi: 10.3390/ijms22094595*
93. Tagliaferri T., Jansen M., Horz H. Fighting pathogenic bacteria on two fronts: phages and antibiotics as combined strategy. *Front. Cell. Infect. Microbiol., 2019, vol. 9, pp. 22–35. doi: 10.3389/fcimb.2019.00022*
94. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Chaired by J. O'Neill. 2016. *URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf*
95. Thambirajoo M., Maarof M., Lokanathan Y., Katas H., Ghazalli N., Tabata Y. Potential of nanoparticles integrated with antibacterial properties in preventing biofilm and antibiotic resistance. *Antibiotics, 2021, vol. 10, no. 11, pp. 1338–1364. doi: 10.3390/antibiotics10111338*
96. Thill A., Zeyons O., Spalla O., Chauvat F., Rose J., Auffan M. Cytotoxicity of CeO_2 nanoparticles for Escherichia coli. Physicochemical insight of the cytotoxicity mechanism. *Environ. Sci. Technol., 2006, vol. 40, no. 19, pp. 6151–6156. doi: 10.1021/es060999b*

97. Tindall B., Sutton G., Garrity G. Enterobacter aerogenes Hormaeche and Edwards 1960 (Approved Lists 1980) and Klebsiella mobilis Bascomb et al. 1971 (Approved Lists 1980) share the same nomenclatural type (ATCC 13048) on the Approved Lists and are homotypic synonyms, with consequences for the name Klebsiella mobilis Bascomb et al. 1971 (Approved Lists 1980). *Int. J. Syst. Evol. Microbiol., 2017, vol. 67, no. 2, pp. 502–504. doi: 10.1099/ijsem.0.001572*
98. Tsonos J., Vandenheuvel D., Briers Y., De Greve H., Hernalsteens J., Lavigne R. Hurdles in bacteriophage therapy: deconstructing the parameters. *Vet. Microbiol., 2014, vol. 171, no. 3, pp. 460–469. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.11.001*
99. Uddin T., Chakraborty A., Khusro A., Zidan B., Mitra S., Emran T. Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J. Infect. Public Health, 2021, vol. 14, pp. 1750–1766. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020*
100. Vazquez-Grande G., Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy of sepsis and septic shock: focus on antibiotic combination therapy. *Semin. Respir. Crit. Care Med., 2015, vol. 36, no. 1, pp. 154–166. doi: 10.1055/s-0034-1398742*
101. Vestergaard M., Paulander W., Marvig R., Clasen J., Jochumsen N., Molin S. Antibiotic combination therapy can select for broad-spectrum multidrug resistance in Pseudomonas aeruginosa. *Int. J. Antimicrob. Agents, 2016, vol. 47, no. 1, pp. 48–55. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.014*
102. Wang C., Hsieh Y., Powers Z., Kao C. Defeating antibiotic-resistant bacteria: exploring alternative therapies for a post-antibiotic era. *Int. J. Mol. Sci., 2020, vol. 21, pp. 1061–1079. doi: 10.3390/ijms21031061*
103. Wang G., Li X., Zasloff M. A database view of naturally occurring antimicrobial peptides: nomenclature, classification and amino acid sequence analysis. In: Antimicrobial peptides: discovery, design and novel therapeutic strategies. Ed. by G. Wang. *Wallingford: CABI, 2010, vol. 18, pp. 1–21. doi: 10.1079/9781845936570.0001*
104. WHO (2017). Global priority list of antibiotic-resistance bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.
105. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. *URL:https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1*
106. Wilson G., Fitzpatrick M., Walding K., Gonzalez B., Schweizer M., Suda K. Meta-analysis of clinical outcomes using ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, and meropenem/vaborbactam for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. *Open Forum Infect. Dis., 2021, vol. 8, no. 2: ofaa651. doi: 10.1093/ofid/ofaa651*
107. Wright G. Antibiotic adjuvants: rescuing antibiotics from resistance. *Trends Microbiol., 2016, vol. 24, no. 11, pp. 862–871. doi: 10.1016/j.tim.2016.06.009*
108. Yahav D., Giske C., Grāmatniece A., Abodakpi H., Tam V., Leibovici L. New β-lactam–β-lactamase inhibitor combinations. *Clin. Microbiol. Rev., 2020, vol. 34, no. 1, pp. 115–120. doi: 10.1128/CMR.00115-20*
109. Zhanel G., Chung P., Adam H., Zelenitsky S., Denisuik A., Schweizer F. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs, 2014, vol. 74, pp. 31–51. doi: 10.1007/s40265-013-0168-2*
110. Zhao C., Kristoffersson A., Khan D., Lagerbäck P., Lustig U., Cao S. Quantifying combined effects of colistin and ciprofloxacin against Escherichia coli in an in silico pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Sci. Rep., 2024, vol. 14, no. 1, pp. 106–117. doi: 10.1038/s41598-024-61518-0*

Авторы:

Конькова Л.С., младший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Рогачева Е.В., к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Краева Л.А., д.м.н., доцент, зав. лабораторией медицинской бактериологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры микробиологии ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Konkova L.S., Junior Researcher, Laboratory of Medical Bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Rogacheva E.V., PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Medical Bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Kraeva L.A., DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Medical Bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Microbiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 26.09.2024
Принята к печати 21.12.2024

Received 26.09.2024
Accepted 21.12.2024

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 247–257

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 247–257

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАКЕ ВУЛЬВЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Д.С. Долгашева, М.К. Ибрагимова, Е.А. Кравцова, И.А. Цыденова, К.А. Гаптулбарова, М.М. Цыганов, Н.В. Литвяков

НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия

Резюме. *Введение.* Злокачественные новообразования вульвы относятся к редким онкопатологиям женской репродуктивной системы, и считаются одними из самых трудноизлечимых. Установлено, что плоскоклеточный рак вульвы имеет два пути развития. В первом случае опухоль может развиваться на фоне дистрофических заболеваний вульвы, таких как склероатрофический лихен и дифференцированная интраэпителиальная неоплазия. Другой путь связан непосредственно с наличием ВПЧ-инфекции. Давно известно, что высокоонкогенные типы ВПЧ напрямую связаны с канцерогенезом шейки матки, а также участвуют в развитии вульварных, вагинальных и анальных интраэпителиальных неоплазий, которые считаются предшественниками карцином. В последние десятилетия отмечается рост числа пациенток с раком вульвы, развившимся на фоне предшествующих дистрофических процессов. Ассоциация вируса папилломы человека и рака шейки матки давно известна и подтверждена, а потому вопрос о возможной связи этиологии рака вульвы с наличием ВПЧ является актуальным. Цель данной работы — систематизация и анализ результатов исследований, касающихся канцерогенеза вульвы в присутствии инфекции ВПЧ. *Материалы и методы.* Поиск литературы проводился с использованием баз данных PubMed, Web of Science и поискового сервиса Google Scholar. Обзор литературы осуществлялся по всем исследованиям, опубликованным с 1993 по 2024 г. В обзор включались работы, в которых имелись данные о наличии ВПЧ более чем в одном случае опухоли вульвы, а также если ДНК ВПЧ была найдена с помощью метода полимеразной цепной реакции. Первично было отобрано 249 статей, в качественный анализ вошли 25 работ, из которых в дальнейшем отобрали 6 исследований типа «случай–контроль», полностью соответствующих заданным критериям включения. Общая распространенность ВПЧ была рассчитана как процент от всех случаев, протестированных на ВПЧ. *Результаты.* Показана высокая распространенность папилломавирусной инфекции в опухолях вульвы (31%), при этом 16 тип ВПЧ встречался в подавляющем большинстве случаев. Распространенность ВПЧ при злокачественных новообразованиях вульвы в исследованиях типа «случай–контроль» составила 30% (OR = 10,46), при этом частота встречаемости ВПЧ в контрольной группе составила менее 3%. *Выводы.* Результаты проведенного систематического обзора подтвердили, что ВПЧ-инфекциия является ключевым фактором риска развития злокачественных новообразований вульвы. В данном исследовании мы продемонстрировали высокую распространенность папилломавирусной инфекции в опухолях вульвы. Кроме того, показана высокая частота встречаемости высокоонкогенных типов ВПЧ в опухолевой ткани.

Ключевые слова: *рак вульвы, новообразования вульвы, папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, ВПЧ, высокий канцерогенный риск.*

Адрес для переписки:
Ибрагимова Марина Константиновна
634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., 5,
НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН.
Тел.: 8 909 548-16-36.
E-mail: imk1805@yandex.ru

Contacts:
Marina K. Ibragimova
634009, Russian Federation, Tomsk, Kooperativny lane, 5,
Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the RAS.
Phone: +7 909 548-16-36.
E-mail: imk1805@yandex.ru

Для цитирования:
Долгашева Д.С., Ибрагимова М.К., Кравцова Е.А., Цыденова И.А., Гаптулбарова К.А., Цыганов М.М., Литвяков Н.В. Вирус папилломы человека при раке вульвы: систематический обзор // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 247–257. doi: 10.15789/2220-7619-HPI-17789

Citation:
Dolgasheva D.S., Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsydenova I.A., Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Human papillomavirus in vulvar cancer: a systematic review // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 247–257. doi: 10.15789/2220-7619-HPI-17789

© Долгашева Д.С. и др., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-HPI-17789

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN VULVAR CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

Dolgasheva D.S., Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsydenova I.A., Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Litviakov N.V.

Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* Being considered as one of the most difficult to cure, vulvar malignant neoplasms belong to rare oncopathologies of the female reproductive system. It is established that vulvar squamous cell cancer develops via two pathways. In the first scenario, the tumor may develop during vulvar dystrophic diseases such as scleroatrophic lichen and differentiated intraepithelial neoplasia. Another opportunity is directly related to HPV infection. Highly oncogenic HPV types are known to be associated with cervical carcinogenesis and are involved in developing vulvar, vaginal, and anal intraepithelial neoplasia, which are considered precursors to carcinomas. In recent decades, a rise in incidence of vulvar cancer developed after preceding degenerative processes was noted. A relationship between human papillomavirus and cervical cancer has long been known and confirmed, so an issue regarding a potential relation between the etiology of vulvar cancer and of HPV remains relevant. The aim of the paper is to systematize and analyze the study data on vulvar carcinogenesis related to HPV infection. *Materials and methods.* A literature search was performed using PubMed, Web of Science and Google Scholar databases. A literature review was conducted by analyzing studies published between 1993 and 2024. The review included papers in which HPV was found in more than one case of vulvar tumor and if HPV DNA was detected by using polymerase chain reaction. Initially 249 articles were selected, 25 papers were included in the qualitative analysis, from which 6 case-control studies that fully met the specified inclusion criteria were further analyzed. Overall HPV prevalence was calculated as the percentage of all HPV tested cases. *Results.* A high prevalence of papillomavirus infection in vulvar tumors was shown (31%), with HPV type 16 occurring in the vast majority of cases. The prevalence of HPV in vulvar tumors in case-control studies was 30% (OR = 10.46). *Conclusion.* The results of the current systematic review confirmed that HPV infection is a key risk factor for developing vulvar malignancies. We demonstrated a high prevalence of HPV infection in vulvar tumors. In addition, a high incidence of highly oncogenic HPV types in tumor tissue was shown.

Key words: *vulvar cancer, vulvar neoplasms, papillomavirus infection, human papillomavirus, HPV, high carcinogenic risk.*

Введение

Рак вульвы является наименее распространенным в ряду онкологических заболеваний женской части населения и встречается, в подавляющем большинстве случаев, у женщин пожилого возраста. Так, по данным литературного обзора 2013 г., рак наружных женских половых органов встречается в 8% случаев от общего числа всех злокачественных опухолей женских половых органов и занимает 4-е место (3–4%) среди них [5]. На сегодняшний день тенденции к снижению заболеваемости раком вульвы не наблюдается и, как отмечается в обзоре 2021 г., частота встречаемости, рассматриваемой онкопатологии составляет 3–7% от всех гинекологических злокачественных новообразований [49]. По данным GLOBCAN в 2020 г. было зарегистрировано 45 240 новых случаев заболевания раком вульвы в мире, а в России было отмечено 2087 новых случаев (рис. 1) [25].

Важно отметить, что несмотря на относительную редкость и визуально доступное расположение, рассматриваемая онкопатология считается одной из самых трудноизлечимых благодаря своему агрессивному клиническому течению, пожилому возрасту пациенток и наличию тяжелых сопутствующих заболеваний [5, 8]. Зачастую ситуация усугубляется еще и тем, что более 50% пациенток с раком вульвы поступают на лечение уже с распространенными формами заболевания. Рак вульвы может протекать бессимптомно и даже несмотря на то, что у большинства женщин отмечаются зуд или боль вульвы, пациентки далеко не сразу обращаются за медицинской помощью [9, 49]. Поскольку на данный момент специфического скрининга данных больных не существует, наиболее эффективной стратегией снижения заболеваемости раком вульвы является своевременное лечение предопухолевых поражений наружных половых органов [49]. Как известно, плоскоклеточный рак вульвы имеет два пути развития, каждому из которых предшествуют определенные предопухолевые заболевания. В отсутствие вируса папилломы человека (ВПЧ) плоскоклеточный рак вульвы может развиваться, например, на фоне склероатрофического лихена и дифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы [52, 57]. Другой путь, ведущий к плоскоклеточному раку вульвы, связан непосредственно с наличием ВПЧ-инфицирования, и также способствует развитию интраэпителиальной неоплазии вульвы [49].

Убедительно доказано, что высокоонкогенные типы ВПЧ напрямую связаны с канцерогенезом шейки матки, а также обнаруживаются при различных других видах злокачественных новообразований, таких как опухоли головы и шеи, колоректальный рак, рак аногенитальной области [24]. Необходимо отметить, что еще в 2005 г. группа ученых Международного агент-

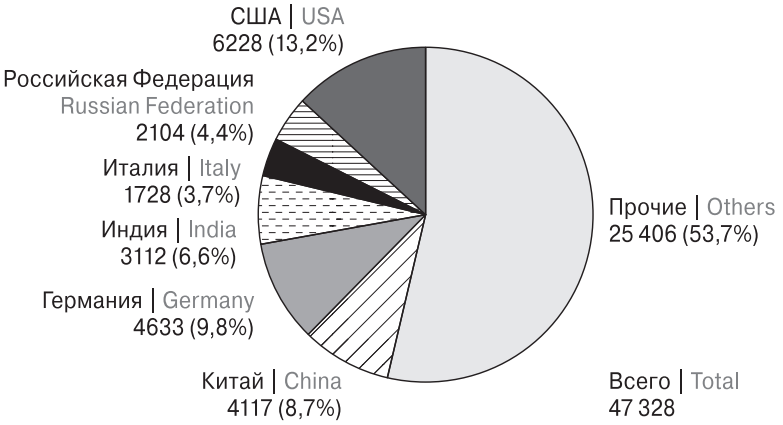


Рисунок 1. Расчетное количество новых случаев рака вульвы в 2020 г. среди женщин всех возрастов
Figure 1. Estimated number of new cases of vulvar cancer in 2020 among women of all ages

ства по изучению рака установила причинную роль ВПЧ 16 типа в подмножестве рака вульвы, влагалища и анального канала [19, 28]. Кроме того, также известно, что с ВПЧ тесно связаны вульварные, вагинальные и анальные интраэпителиальные неоплазии (VIN, VAIN, AIN) 1–3 степени, которые считаются предшественниками карцином [14].

В последние десятилетия отмечается увеличение числа дистрофических заболеваний вульвы, на фоне которых довольно часто (до 50% случаев) возникают злокачественные опухоли. Отмечается рост числа пациенток с раком вульвы, развившимся на фоне предшествующих дистрофических процессов [7]. Тем не менее на сегодняшний день представлено мало исследований, в особенности русскоязычных, касающихся участия различных типов ВПЧ в развитии интраэпителиальной неоплазии и последующим ее прогрессировании в карциному аногенитального тракта. И поскольку ассоциация ВПЧ и рака шейки матки давно известна и подтверждена, вопрос о возможной связи этиологии рака вульвы с носительством данной инфекции является актуальным.

Общая характеристика рака вульвы

Как уже было сказано ранее, рак вульвы является относительно редким гинекологическим заболеванием, но при этом тяжело поддается лечению. Низкий процент стойкого излечения от опухолей вульвы обусловлен недостаточной эффективностью применяемых методов диагностики и лечения. Так, пятилетняя выживаемость больных после различных методов оперативного лечения варьируется в широком диапазоне от 27 до 98% [11, 48, 56]. Кроме того, при оценке смертности и выживаемости необходимо учитывать и стадию заболевания. Многофакторный регрессионный анализ показал, что наибольшее прогностическое значение имеет именно стадия заболевания. Отмечается, что при лечении опухолей вульвы на ранних стадиях проводимая терапия имеет достаточно высокую эффективность [35].

Для классификации опухолей вульвы в России чаще всего применяется клинико-морфологическая классификация заболеваний вульвы по Я.В. Бохману (1989). В данном случае выделяют фоновые процессы, дисплазии, преинвазивные карциномы, развивающиеся на фоне дистрофии, болезни Боуэна и эритроплактии Кейра, микроинвазивный рак, болезнь Педжета (преинвазивная/инвазивная формы), инвазивный рак и неэпителиальные злокачественные опухоли (саркома и злокачественная меланома). К фоновым процессам относят склеротический лишай, гиперпластическую дистрофию; смешанную дистрофию (сочетание гиперпластической дистрофии со склеротическим лишаем), кондиломы и невус. В случае с дисплазией выделяют слабую, умеренную и тяжелую форму. К инвазивному раку относят плоскоклеточный, аденокарциному, базальноклеточный и низкодифференцированный рак [2]. Что касается гистологической классификации, различают карциному бартолиновой железы, бородавчатую карциному, плоскоклеточную карциному *in situ*, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную интрэпителиальную неоплазию, базальноклеточную карциному, аденокарциному, болезнь Педжета и аденоплоскоклеточную карциному [5].

Согласно результатам лечения пациенток с раком вульвы, подвергавшихся терапии в 1993–1995 гг. в ведущих клиниках мира, общая 5-летняя выживаемость больных с I стадией составила 86,5%, II — 67,7%, III — 43,3% и IV стадии — 21,7% [5]. В обзорной статье 2018 г. было отмечено, что смертность от рака вульвы составляет приблизительно 0,5 на 100 тыс. населения, а общая пятилетняя выживаемость пациенток не превышает 75% [6]. Если рассматривать пятилетнюю

выживаемость больных с конкретными стадиями, то на I стадии данный показатель составляет 98%, на II стадии — 85%, пациентки с III стадией имеют пятилетнюю выживаемость 74%, и для больных IV стадией данный показатель составляет всего 31% [6].

Одним из важных прогностических факторов является степень поражения лимфатических узлов. Так при одностороннем поражении лимфоузлов пятилетняя выживаемость больных составляет 75%, в случае двустороннего поражения данный показатель составляет 30%, контрлатеральных узлов — 27%, при поражении более 2 лимфатических узлов 25% и более 6 лимфоузлов — 0% [5, 58]. В обзорной статье 2018 г. авторы отмечают, что при отсутствии лимфогенных метастазов, вне зависимости от стадии заболевания, выживаемость пациенток составляет 96%, однако при наличии метастатического поражения данный показатель снижается до 66% [6]. Но поскольку большая часть пациенток поступает на лечение уже имея местнораспространенные процессы, эффективность терапии и, соответственно, выживаемость больных остается на низком уровне [3].

Немаловажную роль играет и возраст пациенток. Существует два различных профиля факторов риска возникновения рака вульвы, которые зависят от возраста. Злокачественные новообразования, развивающиеся у женщин в возрасте до 65 лет, как правило, имеет тот же профиль риска, что и другие аногенитальные виды рака, а именно связь с низким социально-экономическим статусом, рискованным сексуальным поведением, наличием инфекции ВПЧ и курением [1, 20, 50]. Кроме того, эти новообразования чаще возникают у женщин с диагнозом других видов рака, особенно связанных с ВИЧ-инфекцией и курением сигарет [38]. Повышенному риску развития рака вульвы и внутриэпителиальной неоплазии вульвы подвержены женщины с ослабленным иммунитетом. Во многих современных работах отмечается, что от 1 до 37% ВИЧ-позитивных пациенток также имеют внутриэпителиальную неоплазию вульвы [20].

Интересно отметить, что у больных раком вульвы, находящихся в постменопаузе (55–85 лет), как правило, отсутствуют в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем и, в большинстве своем, данные пациентки не курят. В подобных случаях ДНК ВПЧ обнаруживается только в 15% случаев рака [38].

Тем не менее последние исследования говорят о том, что с каждым годом рак вульвы «молодеет» и данному заболеванию могут быть подвержены и очень молодые девушки. До сих пор неясно, связана ли тенденция к увеличению частоты неоплазии вульвы с большей осведомленностью населения и врачей о риске заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, или это когортный эффект, связанный с изменениями в сексуальных практиках, которые начались в конце 1960-х гг., таких как повышенная сексуальная активность (раннее начало половой жизни, увеличение числа половых партнеров), отсутствие барьерной контрацепции и повышенная распространенность курения среди женщин репродуктивного возраста [1].

Этиология и эпидемиология

Долгое время считалось, что основным этиологическим факторам развития рака вульвы являются нарушения в системе нейроэндокринного гомеостаза. Однако на сегодняшний день этиология рака вульвы изучена достаточно широко. Теперь среди основных факторов риска развития данного вида рака выделяют пожилой возраст, инфицирование ВПЧ, курение, различные воспалительные состояния вульвы, предшествующее облучение органов малого таза и иммунодефицит. Также в качестве этиологического фактора выделяют позднее начало менструации (15–17 лет) и раннее наступление менопаузы (до 40 лет) [1, 16].

Исследователи выделяют два ранних патогенетических варианта развития рака вульвы: позитивный (кондиломатозный) и негативный (кератозный). Кондиломатозный вариант обычно обнаруживается у молодых пациенток (35–55 лет) с внутриэпителиальной неоплазией I–III степени тяжести, при этом опухоль отличается мультифокальным ростом и малым содержанием в ней кератина. Кератозный же характерен для женщин пожилого и старческого возраста (старше 55 лет) и ассоциирован с дистрофическими процессами (например, склеротический лишай, лейкоплакия, крауроз, атрофический или диабетический вульвит), или хронической инфекцией (длительная иммуносупрессия), при этом чаще имеет место инвазивный плоскоклеточный рак, монофокальный, с высоким содержанием кератина [16, 46].

Как правило, первичное поражение чаще представлено язвой или экзофитной опухолью, располагающейся преимущественно в области большой половой губы. Встречается также двустороннее поражение половых губ, оно может быть как симметричным, так и мультицентричным. Установлено, что гистологически более чем в 80% случаев рак вульвы является плоскоклеточным. К другим типам злокачественных опухолей вульвы относят базально-клеточную карциному, которая представляет собой бляшку, возвышающуюся над поверхностью эпителия, с небольшим углублением в центре. Еще один тип — карцинома из бартолиновой железы

или придатков кожи, являет собой опухолевидное образование и располагается в толще малых или больших половых губ, что приводит их к отеку, деформации и дальнейшему изъязвлению. Также выделяют фибро- или миосаркому, которая формируется из тканевых элементов вульвы, и меланому, представляющую собой экзофитное эластичное образование округлой формы черного или темнокоричневого цвета [52]. Следует также отметить, что меланома вульвы является второй по распространенности злокачественной опухолью вульвы и составляет около 5% всех случаев рака вульвы. Характерна в большей степени для женщин белой расы пожилого возраста (50–70 лет) [4, 16].

ВПЧ и рак вульвы: систематический анализ

Как уже было отмечено, ВПЧ относится к одним из основных этиологических факторов виска развития рака вульвы. Нами был проведен поиск исследований, касающихся участия ВПЧ в канцерогенезе вульвы.

Систематический поиск литературы проводился с использованием баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Обзор литературы осуществлялся по всем исследованиям, которые были опубликованы с 1993 по 2024 гг. Для поиска потенциально релевантных исследований использовались следующие термины: рак вульвы (vulvar cancer), плоскоклеточный рак вульвы (vulvar squamous cell carcinoma или vulvar SCC) вирус папилломы человека (Human papillomavirus), ВПЧ (HPV).

Критерии включения и исключения. В обзор включались исследования, в которых имелись данные о наличии ВПЧ более чем в одном случае опухоли вульвы, а также если ДНК ВПЧ была найдена с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Работы, в которых упоминалось использование менее чувствительных методов обнаружения ВПЧ (таких как гибридизация *in situ* и дот-блоттинг), были исключены. Общая распространенность ВПЧ была рассчитана как процент от всех случаев, протестированных на ВПЧ.

Для повышения качества представления информации и результата обзора был использован

Рисунок 2. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в анализ, составленная с учетом требований PRISMA

Figure 2. Flowchart for searching and analyzing studies for inclusion in the analysis, tailored to PRISMA requirement

Таблица 1. Распространенность вируса папилломы человека при раке вульвы
Table 1. Prevalence of human papillomavirus in vulvar cancer

Автор, год, страна Author, year, country	**Генотипы ВПЧ** HPV genotypes	**Опухолевая ткань вульвы** Tumor tissue of the vulva	
		Всего пациентов Total number of patients	**Число ВПЧ+ случаев** Number of HPV+ cases
[27]	16, 18, 33	63	19 (30,2%)
[12]	6, 11, 16, 18, 31, 32	60	19 (32%)
[54]	16, 18, 33	147	45 (30,6%)
[41]	16, 18, 31, 33, 52	308	209 (67,9%)
[33]	16, 18, 33	74	27 (36%)
[42]	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 6, 11, 26, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84	116	58 (50%)
[53]	16, 33, 45, 52, 6, 18, 53, 62	116	81 (70%)
[55]	16, 18, 33, 52, 53, 54, 58 66	130	45 (34,6%)
[23]	16, 18, 31, 33, 45, 52, 59	176	121 (68,8%)
[39]	16, 18, 33, 52	144	34 (24%)
[10]	16, 33, 31, 51, 52	98	19 (19,4%)
[37]	16, 18, 33, 56, 59	130	40 (30,8%)
[44]	16, 35, 33, 18, 58	25	11 (44%)
[18]	45	1709	489 (28,6%)
[13]	16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59	58	12 (20,6%)
[36]	16	67	1 (1,5%)
[22]	2, 16, 33, 45, 52, 53, 54, 66, 70, 74	902	30 (3,33%)
[4]	16, 56, 45, 52	148	52 (35,13%)
[47]	16, 26, 33, 35, 39, 52, 66	74	42 (56,8%)
[45]	16, 31, 33, 44,	177	41 (23%)
[43]	16, 18, 45. 33, 31	30	23 (76,7)
[46]	16, 6, 18, 53, 56, 58, 82	102	17 (16,7%)
[31]	16	45	33 (73,33%)
[34]	16	36	20 (55,6%)
[40]	16	53	41 (77,4%)
Всего Total	–	4988	1529 (31%)

инструмент PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis). Для проведения систематического анализа учитывались исследования типа «случай–контроль», когда материалом служили образцы опухолевой ткани, в том числе фиксированные формалином и залитые парафином образцы (случай) и нормальной ткани (контроль). Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в систематический обзор представлена на рис. 2.

В результате было отобрано 25 исследований, включающих 4988 образцов опухоли и 2524 образцов контроля.

В табл. 1 в хронологическом порядке представлены все отобранные исследования для проведения систематического обзора.

Показана высокая распространенность вируса папилломы человека при злокачественных новообразованиях вульвы, она составила 31%. Во всех рассмотренных случаях был обнаружен ВПЧ 16 типа, также наиболее часто в опухолях больных встречались 18, 31, 33, 52 и 53 типы ВПЧ, являющиеся папилломавирусами высокого онкогенного риска.

Из общего пула исследований было отобрано 6 работ типа «случай–контроль», они представлены в табл. 2.

Распространенность вируса папилломы человека при злокачественных новообразованиях вульвы в исследованиях типа «случай–контроль» составила 30%. Самым распространенным типом ВПЧ оказался 16, но также часто в опухолях встречались и 18, 33 и 52 типы. Несмотря на отсутствие статистической значимости, полученные результаты все же показывают риск развития рака вульвы в присутствии ВПЧ. Более того, результаты, полученные в исследованиях, не относящиеся к типу «случай–контроль», также нельзя не учитывать. В настоящее время опубликовано достаточно много подобных работ, показывающих высокую распространенность ВПЧ при злокачественных новообразованиях вульвы.

Таблица 2. Связь вируса папилломы человека с риском развития рака вульвы
Table 2. Association of human papillomavirus with risk of vulvar cancer

Автор, год, страна Author, year, country	**Материал** Material	**Метод** Method	**Генотипы ВПЧ** HPV genotypes	**Случай** Case		**Контроль** Control		**OR (95% CI)** p-value
				Всего Total	**ВПЧ+** HPV+	**Всего** Total	**ВПЧ+** HPV+	
U. Hording, Дания, 1993 [27]	**Ткань (парафин)** Tissue (FFPE)	**ПЦР** PCR	16, 18, 33	63	19 (30,2%)	101	0	OR = 43,182 (5,604–332,74) P = 2,5992 × 10^{-8}
M.M. Madeleine, США, 1997 [41]	**Ткань, кровь** Tissue, blood	**ПЦР** PCR	16, 18, 31, 33, 52	253 *(in situ)*	181 (71,5%)	1088	0	OR = 2732,6 (377,353–19788,071) P < 0,0001
				55 (инв.)	28 (50,9%)		0	OR = 1127,3 (147,914–8590,9) P < 0,0001
B.S. Madsen, 2008, Дания [42]	**Ткань (парафин)** Tissue (FFPE)	**ПЦР** PCR	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	116	58 (50%)	518	0	OR = 517,0 (70,29–3802,494) P = 3,4043 × 10^{-48}
A.R. Kreimer, Финляндия, 2015 [36]	**Ткань** Tissue	**ПЦР** PCR	16	67	1 (1,5%)	718	4 (0,6%)	OR = 2,705 (0,298–24,551) P = 0,361
M. Felez-Sanchez, Испания, 2016 [22]	**Ткань (парафин)** Tissue (FFPE)	**ПЦР** PCR	2, 16, 33, 45, 52, 53, 54, 66, 70, 74	902	30 (3,33%)	83	62 (75%)	OR = 0,0117 (0,0063–0,0215) P = 1,047
S. Pils, Австрия, 2017 [45]	**Ткань (парафин)** Tissue (FFPE)	**ПЦР** PCR	16, 31, 33, 44,	177	41 (23%)	16	0	OR = 4,522 (0,5797–35,274) P = 0,202
Всего Total				1633	358 (30%)	2524	66 (2,61%)	OR = 10,46 (7,974–13,714) P < 0,0001

Обсуждение

Известно, что вирус папилломы человека может быть причастен к развитию преинвазивного и инвазивного рака нижних отделов половых путей. В частности установлено, что ВПЧ-инфекция играет ключевую роль в канцерогенезе шейки матки [26]. И несмотря на то что связь ВПЧ с раком шейки матки доказана, на данный момент в литературе нет убедительных данных, показывающих прямую ассоциацию ВПЧ с другими аногенитальными опухолями.

В последние годы отмечается рост заболеваемости относительно редкими видами аногенитального рака, такими как рак ануса, рак полового члена и вульвы. Изменение распространенности аногенитального рака исследователи в основном связывают с изменением сексуального поведения населения, которое способствует увеличению передачи ВПЧ [15, 32].

Согласно опубликованным ныне литературным данным, распространенность ВПЧ при раке вульвы варьируется от 34 до 55,5% [59, 30, 51, 21]. Наш систематический обзор включил 25 исследований, 7 из которых исследования типа «случай–контроль». Была показана высокая распространенность инфекции ВПЧ в опухолях вульвы (31%) по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными. Так, например, в корейском исследовании J. Ngamkham и соавт. из 25 исследованных образцов ВПЧ-положительными оказались 11 пациентов (44%). Показано, что наиболее часто встречающимся типом ВПЧ был 16, реже встречались 35, 33, 18 и 58. Кроме того, 7 из 11 (63,63%) пациентов были инфицированы одним типом вируса. У 45,45% (5/7) пациентов был обнаружен 16 тип ВПЧ, один пациент имел моноинфекцию 33 типом и еще один — 35 типом. В 36,36% случаев выявлена микст-инфекция, показано сочетание 16 и 18 типов, 16/33, 16/35, а также 16/58. ВПЧ низкого онкогенного риска в данном исследовании не обнаружены [44].

P.S. Rantshabeng с соавт. в 2017 г. показал, что самую высокую распространенность имел ВПЧ 16 типа, он обнаруживался при плоскоклеточном раке вульвы — 81% (34/42), а самая низкая распространенность наблюдалась при плоскоклеточном раке полового члена — 39% (5/13). Интересно отметить, что другие высокоонкогенные типы HPV (26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 66 и 68) наиболее часто встречались при

плоскоклеточном раке полового члена — 46% (6/13), при этом самая низкая частота встречаемости отмечалась при плоскоклеточном раке вульвы — 19% (8/42). Нами также была показана высокая распространенность ВПЧ 16, 18, 33, 35 и 53 типов [47].

К интересному выводу пришли E. Kolitz с соавт. Они показали, что статус ВПЧ при раке вульвы не влиял на общую выживаемость пациенток или выживаемость без прогрессирования, тогда как другие источники свидетельствуют о том, что ВПЧ-позитивные онкологические больные имеют лучшую выживаемость по сравнению с пациентами, не несущими вирус папилломы [17, 34]. В частности, такой результат был показан для больных раком шейки матки. При этом следует отметить, что выживаемость пациенток зависит в большей степени от физического статуса ВПЧ. Так эписомальная форма вируса является благоприятным прогностическим фактором, тогда как выживаемость пациенток с интегрированной формой вируса значительно ниже по сравнению с больными, имеющими смешанную эписомальную формы [29].

Также в литературе встречаются исследования, говорящие об отсутствии прямой связи папилломавирусной инфекции с раком вульвы. Так, например, в своем исследовании M. Preti с соавт. предположили, что роль ВПЧ в канцерогенезе вульвы маловероятна. ДНК ВПЧ была обнаружена лишь в 9 случаях из 115 (7,8%) [46].

Заключение

ВПЧ-инфекция является ключевым фактором риска развития злокачественных новообразований вульвы и это подтверждается ныне существующими исследованиями. В данном систематическом обзоре мы продемонстрировали высокую распространенность папилломавирусной инфекции при раке вульвы. Кроме того, показана высокая частота встречаемости высоко онкогенных типов ВПЧ в опухолях вульвы.

Поскольку рак вульвы может протекать бессимптомно, пациентки, как правило, поступают на лечение уже с распространенными формами заболевания. Это является существенной проблемой при лечении данной онкопатологии. В настоящее время не существует специфического скрининга таких пациентов, а потому наиболее эффективной стратегией снижения заболеваемости раком вульвы является лечение предопухолевых поражений наружных половых органов.

Полученные результаты показывают необходимость проводить своевременный скрининг пациентов, имеющих в анамнезе папилломавирусную инфекцию с целью предупредить развитие злокачественных новообразований вульвы.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ивашина С.В., Баранов И.И. Современный взгляд на этиологию и патогенез предраковых заболеваний и рака вульвы // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 1. С. 31–38. [Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Ivashina S.V., Baranov I.I. Modern view on etiology and pathogenesis of pre-malignant conditions and vulvar cancer. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 31–38. (In Russ.)*] *doi: 10.24411/2303-9698-2019-11004*
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с. [Bokhman Ya.V. Manual on oncogynecology. *Leningrad: Medicine, 1989. 464 p. (In Russ.)*]
3. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Интраэпителиальная неоплазия вульвы: современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20, № 1. С. 44–53. [Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K. Vulvar intraepithelial neoplasia: current approach to the problem. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 44–53. (In Russ.)*] *doi: 10.17116/rosakush20202001144*
4. Неродо Г.А., Зыкова Т.А., Иванова В.А., Неродо Е.А. Наличие вирусной ДНК в тканях больных раком вульвы // Акушерство и гинекология. 2017. № 12. С. 89–95. [Nerodo G.A., Zykova T.A., Ivanova V.A., Nerodo E.A. Presence of viral DNA in tissues of vulvar cancer patients. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology, 2017, no. 12, pp. 89–95. (In Russ.)*] *doi: 10.18565/aig.2017.12.89-95*
5. Пушкарев В.А., Мазитов И.М. Рак вульвы // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, № 1. С. 123–132. [Pushkarev V.A., Mazitov I.M. Vulvar cancer. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 123–132. (In Russ.)*]
6. Солопова А.Г., Москвичева В.С., Блбулян Т.А., Шкода А.С., Макацария А.Д. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения рака вульвы и влагалища // Акушерство, гинекология и репродукция. 2018. Т. 12, № 4. С. 62–70. [Solopova A.G., Moskvichyova V.S., Blbulyan T.A., Shkoda A.S., Makatsariya A.D. Topical issues of prevention, diagnosis and treatment of vulvar and vaginal cancer. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction, 2018, vol. 12, no. 4, pp. 62–70. (In Russ.)*] *doi: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.062-070*
7. Черенков В.Г. Онкология: учебник. 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Cherenkov V.G. Oncology: textbook. 4th ed., corrected. and add. *Moscow: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.)*]
8. Черенков В.Г., Александрова И.В., Шпенкова А.А. Рак вульвы: патогенетические варианты, диагностика, лечение, пластические операции // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 4. С. 78–83. [Cherenkov V.G.,

Aleksandrova I.V., Shpenkova A.A. Vulvar cancer: pathogenetic types, diagnosis, treatment, plastic operations. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy = Tumors of Female Reproductive System, 2010, vol. 4, pp. 78–82. (In Russ.)*] *doi: 10.17650/1994-4098-2010-0-4-78-82*

9. Чулкова О.В., Новикова Е.Г. Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у молодых // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. Т. 15, № 1. С. 83–88. [Chuikova O.V., Novikova E.G. Features of a clinical progression of premalignant and vulvar cancer at young people. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 83–88. (In Russ.)*] *doi: 10.24411/2303-9698-2017-00022*
10. Alonso I., Fusté V., del Pino M., Castillo P., Torné A., Fusté P., Rios J., Pahisa J., Balasch J., Ordi J. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? *Gynecol. Oncol., 2011, vol. 122, no. 3, pp. 509–514. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.016*
11. Ansink A.C., van Tinteren H., Aartsen E.J., Heintz A.P. Outcome, complications and follow-up in surgically treated squamous cell carcinoma of the vulva 1956–1982. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol., 1991, vol. 42, no. 2, pp. 137–143. doi: 10.1016/0028-2243(91)90174-j*
12. Ansink A.C., Krul M.R., De Weger R.A., Kleyne J.A., Pijpers H., Van Tinteren H., De Kraker E.W., Helmerhorst T.J., Heintz A.P. Human papillomavirus, lichen sclerosus, and squamous cell carcinoma of the vulva: detection and prognostic significance. *Gynecol. Oncol., 1994, vol. 52, no. 2, pp. 180–184. doi: 10.1006/gyno.1994.1028*
13. Antonets A.V., Nerodo G.A., Dvadnenko K.V., Zykova T.A., Ohremenko N.V., Nerodo E.A. Detection of human papillomavirus in vulva cancer tissue. *J. Clin. Oncology, 2013. vol. 30, no. 15 (suppl.).*
14. Bertoli H.K., Thomsen L.T., Iftner T., Dehlendorff C., Kjær S.K. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: a population-based prospective cohort study. *Gynecol. Oncol., 2020, vol. 157, no. 2, pp. 456–462. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.030*
15. Bosch F.X., Castellsagué X., Muñoz N., de Sanjosé S., Ghaffari A.M., González L.C., Gili M., Izarzugaza I., Viladiu P., Navarro C., Vergara A., Ascunce N., Guerrero E., Shah K.V. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J. Natl Cancer Inst., 1996, vol. 88, no. 15, pp. 1060–1067. doi: 10.1093/jnci/88.15.1060*
16. Capria A., Tahir N., Fatehi M. Vulva Cancer. *StatPearls [Internet]. 2021.*
17. Cuschieri K., Brewster D.H., Graham C., Nicoll S., Williams A.R., Murray G.I., Millan D., Johannessen I., Hardie A., Cubie H.A. Influence of HPV type on prognosis in patients diagnosed with invasive cervical cancer. *Int. J. Cancer., 2014, vol. 135, no. 11, pp. 2721–2726. doi: 10.1002/ijc.28902*
18. De Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., Tous S., Alejo M., Bigby S.M., Joura E.A., Maldonado P., Laco J., Bravo I.G., Vidal A., Guimerà N., Cross P., Wain G.V., Petry K.U., Mariani L., Bergeron C., Mandys V., Sica A.R., Félix A., Usubutun A., Seoud M., Hernández-Suárez G., Nowakowski A.M., Wilson G., Dalstein V., Hampl M., Kasamatsu E.S., Lombardi L.E., Tinoco L., Alvarado-Cabrero I., Perrotta M., Bhatla N., Agorastos T., Lynch C.F., Goodman M.T., Shin H.R., Viarheichyk H., Jach R., Cruz M.O., Velasco J., Molina C., Bornstein J., Ferrera A., Domingo E.J., Chou C.Y., Banjo A.F., Castellsagué X., Pawlita M., Lloveras B., Quint W.G., Muñoz N., Bosch F.X.; HPV VVAP study group. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur. J. Cancer., 2013, vol. 49, no. 16, pp. 3450–3461. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033*
19. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C., Madeleine M.M., Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int. J. Cancer., 2009, vol. 124, no. 7, pp. 1626–1636. doi: 10.1002/ijc.24116*
20. Duarte-Franco E., Franco E.L. Other Gynecologic Cancers: endometrial, ovarian, vulvar and vaginal cancers. *BMC Womens Health, 2004, vol. 4, suppl. 1: S14. doi: 10.1186/1472-6874-4-S1-S14*
21. Faber M.T., Sand F.L., Albieri V., Norrild B., Kjaer S.K., Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int. J. Cancer, 2017, vol. 141, no. 6, pp. 1161–1169. doi: 10.1002/ijc.30821*
22. Félez-Sánchez M., Vergara M., de Sanjosé S., Castellsagué X., Alemany L., Bravo I.G.; VVAPO/RIS HPV TT study groups. Searching beyond the usual papillomavirus suspects in squamous carcinomas of the vulva, penis and head and neck. *Infect. Genet. Evol., 2016, vol. 45, pp. 198–204. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.003*
23. Gargano J.W., Wilkinson E.J., Unger E.R., Steinau M., Watson M., Huang Y., Copeland G., Cozen W., Goodman M.T., Hopenhayn C., Lynch C.F., Hernandez B.Y., Peters E.S., Saber M.S., Lyu C.W., Sands L.A., Saraiya M. Prevalence of human papillomavirus types in invasive vulvar cancers and vulvar intraepithelial neoplasia 3 in the United States before vaccine introduction. *J. Low Genit. Tract. Dis., 2012, vol. 16, no. 4, pp. 471–479. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182472947*
24. Ghittoni R., Accardi R., Chiocca S., Tommasino M. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedicalscience., 2015, no. 9: 526. doi: 10.3332/ecancer.2015.526*
25. GLOBOCAN 2020. *URL: https://gco.iarc.fr/ (25.05.22)*
26. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *BMJ, 2015, vol. 350: h2372. doi: 10.1136/bmj.h2372*
27. Hørding U., Kringsholm B., Andreasson B., Visfeldt J., Daugaard S., Bock J.E. Human papillomavirus in vulvar squamous-cell carcinoma and in normal vulvar tissues: a search for a possible impact of HPV on vulvar cancer prognosis. *Int. J. Cancer, 1993, vol. 55, no. 3, pp. 394–396. doi: 10.1002/ijc.2910550310*
28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. *Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2007.*
29. Ibragimova M., Tsyganov M., Shpileva O., Churuksaeva O., Bychkov V., Kolomiets L., Litviakov N. HPV status and its genomic integration affect survival of patients with cervical cancer. *Neoplasma, 2018, vol. 65, no. 3, pp. 441–448. doi: 10.4149/neo_2018_170414N277*
30. Insinga R.P., Liaw K.L., Johnson L.G., Madeleine M.M. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2008, vol. 17, no. 7, pp. 1611–1622. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2922*

31. Islam K.M.S., Hui Y., Singh K., Hansen K., James Sung C., Ruhul Quddus M. Localized amyloidosis in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia: high-risk HPV association and potential clinical significance. A series of 45 cases. *Gynecol. Oncol. Rep., 2021, no. 37: 100790. doi: 10.1016/j.gore.2021.100790*
32. Itarat Y., Kietpeerakool C., Jampathong N., Chumworathayi B., Kleebkaow P., Aue-Aungkul A., Nhokaew W. Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18. *Int. J. Womens Health, 2019, vol. 11, pp. 489–494. doi: 10.2147/IJWH.S218441*
33. Iwasawa A., Nieminen P., Lehtinen M., Paavonen J. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the vulva by polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol., 1997, vol. 89, no. 1, pp. 81–84. doi: 10.1016/s0029-7844(96)00376-6*
34. Kolitz E., Lucas E., Hosler G.A., Kim J., Hammer S., Lewis C., Xu L., Day A.T., Mauskar M., Lea J.S., Wang R.C. Human papillomavirus-positive and -negative vulvar squamous cell carcinoma are biologically but not clinically distinct. *J. Invest. Dermatol., 2022, vol. 142, no. 5, pp. 1280–1290.e7. doi: 10.1016/j.jid.2021.10.009*
35. Konidaris S., Bakas P., Gregoriou O., Kalampokas T., Kondi-Pafiti A. Surgical management of invasive carcinoma of the vulva. A retrospective analysis and review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol., 2011, vol. 32, no. 5, pp. 505–508.*
36. Kreimer A.R., Brennan P., Lang Kuhs K.A., Waterboer T., Clifford G., Franceschi S., Michel A., Willhauck-Fleckenstein M., Riboli E., Castellsagué X., Hildesheim A., Fortner R.T., Kaaks R., Palli D., Ljuslinder I., Panico S., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C., Mesrine S., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Peeters P.H., Cross A.J., Bueno-de-Mesquita H.B., Vineis P., Larrañaga N., Pala V., Sánchez M.J., Navarro C., Barricarte A., Tumino R., Khaw K.T., Wareham N., Boeing H., Steffen A., Travis R.C., Quirós J.R., Weiderpass E., Pawlita M., Johansson M. Human papillomavirus antibodies and future risk of anogenital cancer: a nested case-control study in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J. Clin. Oncol., 2015, vol. 33, no. 8, pp. 877–884. doi: 10.1200/JCO.2014.57.8435*
37. Larsson G.L., Helenius G., Andersson S., Elgh F., Sorbe B., Karlsson M.G. Human papillomavirus (HPV) and HPV 16-variant distribution in vulvar squamous cell carcinoma in Sweden. *Int. J. Gynecol. Cancer, 2012, vol. 22, no. 8, pp. 1413–1419. doi: 10.1097/IGC.0b013e31826a0471*
38. Levi F., Randimbison L., La Vecchia C. Descriptive epidemiology of vulvar and vaginal cancers in Vaud, Switzerland, 1974–1994. *Ann. Oncol., 1998, vol. 9, no. 11, pp. 1229–1232. doi: 10.1023/a:1008433817832*
39. Lindell G., Näsman A., Jonsson C., Ehrsson R.J., Jacobsson H., Danielsson K.G., Dalianis T., Källström B.N., Larson B. Presence of human papillomavirus (HPV) in vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and sentinel node. *Gynecol. Oncol., 2010, vol. 117, no. 2, pp. 312–316. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.12.031*
40. Maate F., Julius P., Siyumbwa S., Pinder L., Kaile T., Mwanahamuntu M., Parham G. High-risk human papillomavirus-associated vulvar neoplasia among women living with human immunodeficiency virus in Zambia. *Afr. J. Lab. Med., 2022, vol. 11, no. 1: 1563. doi: 10.4102/ajlm.v11i1.1563*
41. Madeleine M.M., Daling J.R., Carter J.J., Wipf G.C., Schwartz S.M., McKnight B., Kurman R.J., Beckmann A.M., Hagensee M.E., Galloway D.A. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J. Natl Cancer Inst., 1997, vol. 89, no. 20, pp. 1516–1523. doi: 10.1093/jnci/89.20.1516*
42. Madsen B.S., Jensen H.L., van den Brule A.J., Wohlfahrt J., Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina — population-based case-control study in Denmark. *Int. J. Cancer., 2008, vol. 122, no. 12, pp. 2827–2834. doi: 10.1002/ijc.23446*
43. Mpunga T., Chantal Umulisa M., Tenet V., Rugwizangoga B., Milner D.A. Jr., Munyanshongore C., Heideman D.A.M., Bleeker M.C.G., Tommasino M., Franceschi S., Baussano I., Gheit T., Sayinzoga F., Clifford G.M. Human papillomavirus genotypes in cervical and other HPV-related anogenital cancer in Rwanda, according to HIV status. *Int. J. Cancer., 2020, vol. 146, no. 6, pp. 1514–1522. doi: 10.1002/ijc.32491*
44. Ngamkham J., Homcha-Aim P., Boonmark K., Phansri T., Swangvaree S.S. Preliminary study on human papillomavirus frequency and specific type-distribution in vulva cancer from Thai women. *Asian Pac. J. Cancer Prev., 2013, vol. 14, no. 4, pp. 2355–2359. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2355*
45. Pils S., Gensthaler L., Alemany L., Horvat R., de Sanjosé S., Joura E.A. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. *Wien. Klin. Wochenschr., 2017, vol. 129, no. 21–22, pp. 805–809. doi: 10.1007/s00508-017-1255-2*
46. Preti M., Rotondo J.C., Holzinger D., Micheletti L., Gallio N., McKay-Chopin S., Carreira C., Privitera S.S., Watanabe R., Ridder R., Pawlita M., Benedetto C., Tommasino M., Gheit T. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect. Agent. Cancer., 2020, no. 15: 20. doi: 10.1186/s13027-020-00286-8*
47. Rantshabeng P.S., Moyo S., Moraka N.O., Ndlovu A., MacLeod I.J., Gaseitsiwe S., Kasvosve I. Prevalence of oncogenic human papillomavirus genotypes in patients diagnosed with anogenital malignancies in Botswana. *BMC Infect. Dis., 2017, vol. 17, no. 1: 731. doi: 10.1186/s12879-017-2832-8*
48. Rottmann M., Beck T., Burges A., Dannecker C., Kiechle M., Mayr D., Schlesinger-Raab A., Schubert-Fritschle G., Engel J. Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol., 2016, vol. 142, no. 6, pp. 1331–1341. doi: 10.1007/s00432-016-2135-2*
49. Saidu R., Denny L. Cancers of the vagina and vulva. Contemporary obstetrics and gynecology for developing countries. *Springer, Cham, 2021, pp. 599–608.*
50. Sasco A.J., Gendre I. Current epidemiology of vulvar cancer. *Contraception, Fertilite, Sexualite (1992), 1998, vol. 26, no. 12, pp. 858–864.*
51. Smith J.S., Backes D.M., Hoots B.E., Kurman R.J., Pimenta J.M. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet. Gynecol., 2009, vol. 113, no. 4, pp. 917–924. doi: 10.1097/AOG.0b013e31819bd6e0*
52. Steinkasserer L., Hachenberg J., Hillemanns P., Jentschke M. Characterization of patients with vulvar lichen sclerosus and association to vulvar carcinoma: a retrospective single center analysis. *Arch. Gynecol. Obstet., 2023, vol. 307, no. 6, pp. 1921–1928. doi: 10.1007/s00404-022-06848-y*
53. Sutton B.C., Allen R.A., Moore W.E., Dunn S.T. Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive squamous carcinoma of the vulva. *Mod. Pathol., 2008, vol. 21, no. 3, pp. 345–354. doi: 10.1038/modpathol.3801010*

54. Trimble C.L., Hildesheim A., Brinton L.A., Shah K.V., Kurman R.J. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet. Gynecol., 1996, vol. 87, no. 1, pp. 59–64. doi: 10.1016/0029-7844(95)00351-7*
55. Van de Nieuwenhof H.P., van Kempen L.C., de Hullu J.A., Bekkers R.L., Bulten J., Melchers W.J., Massuger L.F. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2009, vol. 18, no. 7, pp. 2061–2067. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0209*
56. Videira H.M., Miguel Camargo M., Cesar Teixeira J., Evangelista Santiago A., Bastos Eloy Costa L., Bhadra Vale D. Surgery as primary treatment improved overall survival in vulvar squamous cancer: a single center study with 108 women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2024, vol. 294, pp. 143–147. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.017*
57. Vieira-Baptista P., Pérez-López F.R., López-Baena M.T., Stockdale C.K., Preti M., Bornstein J. Risk of development of vulvar cancer in women with lichen sclerosus or lichen planus: a systematic review. *J. Low Genit. Tract Dis., 2022, vol. 26, no. 3, pp. 250–257. doi: 10.1097/LGT.0000000000000673*
58. Woelber L., Jaeger A., Prieske K. New treatment standards for vulvar cancer 2020. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2020, vol. 32, no. 1, pp. 9–14. doi: 10.1097/GCO.0000000000000595*
59. Zhang J., Zhang Y., Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One, 2018, vol. 13, no. 9: e0204162. doi: 10.1371/journal.pone.0204162*

Авторы:
Долгашева Д.С., младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;
Ибрагимова М.К., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;
Кравцова Е.А., младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;
Цыденова И.А., младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;
Гаптулбарова К.А., младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;
Цыганов М.М., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;
Литвяков Н.В., д.б.н., профессор, зав. лабораторией онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия.

Authors:
Dolgasheva D.S., Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;
Ibragimova M.K., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;
Kravtsova E.A., Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;
Tsydenova I.A., Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;
Gaptulbarova K.A., Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;
Tsyganov M.M., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;
Litviakov N.V., DSc (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 10.10.2024
Принята к печати 10.11.2024

Received 10.10.2024
Accepted 10.11.2024

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 258–270

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 258–270

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ АНТИГЕННЫХ ЭПИТОПОВ РОССИЙСКИХ РОТАВИРУСОВ В СРАВНЕНИИ С ВАКЦИННЫМИ ШТАММАМИ

Т.А. Сашина, О.В. Морозова, Е.И. Великжанина, Н.В. Епифанова, Н.А. Новикова

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

Резюме. Накопление мутаций в аминокислотной последовательности иммунологически значимых регионов белков наружного капсида у локально циркулирующих ротавирусов может привести к снижению эффективности защиты, сформированной вакциной. Цель работы — сравнительный анализ российских ротавирусов и штаммов индийской пентавалентной вакцины, одобренной для применения в РФ в 2020 г. *Материалы и методы.* Использовали 38 ротавирус-положительных образцов от детей с острой кишечной инфекцией, выявленных в 2022—2023 гг. Фрагменты кДНК гена VP7 длиной 877 п.н. секвенировали по двум цепям на приборе «Нанофор 05». Филогенетический анализ проводили в пакете программ BEAST. В итоговую выборку вошла 161 последовательность гена VP7 изолятов РВА из трех городов России (Нижний Новгород, Москва, Новосибирск), других стран и штаммов вакцин. *Результаты.* Установлена принадлежность российских ротавирусов к 13 линиям и/или сублиниям (G1-I-A, G1-II-C, G2-IVa-1, G2-IV-3, G3-I, G3-3-a, G3-3-e, G4-I-c, G6-I, G8-IV, G9-III-d, G9-VI-e, G12-III). Вакцинные штаммы (D, WI79-9, A41CB052A, DS-1, SC2–9, P, WI78-8, ST3, BrB-9, WI79-4, AU-32, 116E) в каждом случае группировались обособленно (G1-III, G1-II-A, G2-I, G2-II, G3-3-d, G4-I-a, G6-IV, G9-I, G9-II). Сравнительный анализ в области антигенных эпитопов, к которым формируются нейтрализующие антитела, показал от 3 до 6 аминокислотных различий между российскими и гомотипичными им вакцинными штаммами. Наибольшее количество отмечено у изолятов сублиний G1-I-A, G2-IVa-1 и линии G3-I. В области Т-клеточных эпитопов обнаружено от 1 до 4 замен. Наибольшее число различий имели ротавирусы линии G3-I и сублинии G4-I-c. *Выводы.* Для широко распространенного на территории России варианта генотипа G3P[8] линии G3-I выявлено 6 замен в нейтрализующих и 4 замены в Т-клеточных эпитопах в сравнении с гомотипичными вакцинными штаммами. Результаты работы имеют значение для понимания потенциального воздействия вакцин на антигенную структуру популяции ротавирусов в России.

Ключевые слова: *ротавирусы, антигенные эпитопы, аминокислотные замены, ротавирусные вакцины, филогенетический анализ, линии ротавирусов, сублинии ротавирусов.*

Адрес для переписки:
Сашина Татьяна Александровна
603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71, ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (831) 469-79-11.
E-mail: tatyana.sashina@gmail.com

Contacts:
Tatiana A. Sashina
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Malaya Yamskaya str., 71, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology.
Phone: +7 (831) 469-79-11.
E-mail: tatyana.sashina@gmail.com

Для цитирования:
Сашина Т.А., Морозова О.В., Великжанина Е.И., Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Филогенетическая характеристика и анализ антигенных эпитопов российских ротавирусов в сравнении с вакцинными штаммами // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 258–270. doi: 10.15789/2220-7619-PCA-17805

Citation:
Sashina T.A., Morozova O.V., Velikzhanina E.I., Epifanova N.V., Novikova N.A. Phylogenetic characteristics and analysis of the antigenic epitopes of Russian rotaviruses in comparison with vaccine strains // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 258–270. doi: 10.15789/2220-7619-PCA-17805

© Сашина Т.А. и др., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-PCA-17805

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

PHYLOGENETIC CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF THE ANTIGENIC EPITOPES OF RUSSIAN ROTAVIRUSES IN COMPARISON WITH VACCINE STRAINS

Sashina T.A., Morozova O.V., Velikzhanina E.I., Epifanova N.V., Novikova N.A.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Abstract. Accumulation of mutations in the amino acid sequence of immunologically significant regions of the outer capsid proteins in locally circulating rotaviruses may reduce the effectiveness of vaccine-generated protection. The aim of the work was to comparatively analyze Russian rotaviruses and strains of the Indian pentavalent vaccine approved for use in the Russian Federation in 2020. *Materials and methods.* There were used 38 rotavirus-positive samples derived from children with acute intestinal infection identified in 2022–2023. cDNA fragments of the VP7 gene 877 bp long were sequenced by two strands using "Nanofor 05" device. Phylogenetic analysis was performed using BEAST software package. The final sample included 161 VP7 gene sequences of RVA isolates from three Russian cities (Nizhny Novgorod, Moscow, Novosibirsk), other countries, and vaccine strains. *Results.* Based on the results of phylogenetic analysis, Russian rotaviruses were found to belong to 13 lineages and/or sublineages (G1-I-A, G1-II-C, G2-IVa-1, G2-IV-3, G3-I, G3-3-a, G3-3-e, G4-I-c, G6-I, G8-IV, G9-III-d, G9-VI-e, G12-III). Vaccine strains (D, WI79-9, A41CB052A, DS-1, SC2–9, P, WI78-8, ST3, BrB-9, WI79-4, AU-32, 116E) were grouped separately in each case (G1-III, G1-II-A, G2-I, G2-II, G3-3-d, G4-I-a, G6-IV, G9-I, G9-II). Comparative analysis in the regions of antigenic epitopes targeted by neutralizing antibodies showed 3 to 6 amino acid differences between Russian and homotypic vaccine strains. The highest number was observed in isolates of sublineages G1-I-A, G2-IVa-1 and lineage G3-I. In the regions of T-cell epitopes, 1 to 4 substitutions were found. The greatest number of differences had rotaviruses of the G3-I lineage and the G4-I-c sublineage. *Conclusion*. For the G3P[8] variant of the G3-I lineage, which is widespread in Russia, 6 substitutions in neutralizing epitopes and 4 substitutions in T-cell epitopes were found in comparison with homotypic vaccine strains. The study results are important for understanding a potential impact of vaccines on the antigenic structure of the rotavirus population in Russia.

Key words: *rotaviruses, antigenic epitopes, amino acid substitutions, rotavirus vaccines, phylogenetic analysis, rotavirus lineages, rotavirus sublineages.*

Введение

Ротавирусы А (РВА, вид Rotavirus A, род *Rotavirus*, сем. *Sedoreoviridae*) вызывают острый гастроэнтерит у детей младше 5 лет и являются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. По оценкам, полученным в Глобальном Исследовании Бремени Болезней в 2016 г. (Global Burden of Disease Study 2016), после начала применения вакцин, они стали причиной 258 млн случаев гастроэнтерита, 1 537 000 госпитализаций и 128 500 смертей среди детей до 5 лет, при этом 104 733 из них — в Центральной Африке [65]. В России ротавирусы ежегодно вызывают зимне-весенний подъем заболеваемости острым гастроэнтеритом. В 2023 г. ротавирусная инфекция (РВИ) составила почти половину случаев острой кишечной инфекции (ОКИ) установленной этиологии (44,62%), при этом показатель заболеваемости РВИ составил 59,6 на 100 тыс. населения и оставался несколько ниже среднемноголетнего уровня (74,95) [3], что отражает мировую тенденцию, связанную с ограничениями во время пандемии COVID-19 [17].

Вирионы ротавирусов представляют собой безоболочечные трехслойные частицы размером около 100 нм. Геном состоит из 11 сегментов днРНК и окружен белком сердцевины VP2, который в свою очередь заключен во внутренний капсид из белка VP6. Наружный слой формируют белки VP4 и VP7 [30]. Гены, кодирующие белки наружного капсида, лежат в основе бинарной классификации ротавирусов с использованием G- и P-генотипов. Обнаружено более 70 комбинаций генотипов, однако в мире чаще всего встречаются G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и G12P[8] [10].

Учитывая широкую распространенность и актуальность РВИ в мире, специалисты ВОЗ рекомендовали для глобального применения четыре живые ротавирусные вакцины. Более 110 стран ввели их в национальные программы иммунизации. С 2006 г. широко используются моновалентная вакцина (RV1, Бельгия), содержащая штамм генотипа G1P[8], выделенный от ребенка, и пентавалентная вакцина (RV5, США), в состав которой входят реассортантные штаммы, полученные от вирусов человека и крупного рогатого скота и имеющие генотипы G1, G2, G3, G4 и P[8] (табл. 1). Несколько позднее, в 2018 г., были одобрены для применения еще две вакцины, разработанные в Индии: моновалентная и пентавалентная. Моновалентная вакцина основана на природном реассортантном штамме 116E генотипа G9P[11], выделенном от новорожденных с бессимптомной инфекцией. Пентавалентная вакцина содержит реассортанты, полученные от ротавируса крупного рогатого скота и ротавирусов человека с генотипами G1, G2, G3, G4 и G9 [18].

К 2019 г. применение вакцин позволило существенно снизить заболеваемость и смертность от ротавирусной инфекции в мире [16, 35]. По оценкам специалистов Центров по контро-

Таблица 1. Характеристика вакцинных штаммов ротавируса
Table 1. Characteristics of rotavirus vaccine strains

Вакцина Vaccine	**Название вакцинного/исходного штамма** Name of vaccine/original strain	**Генотип вакцинного штамма** Vaccine strain genotype	**Год выделения исходного штамма** Year of original strain isolation	**Номер GenBank** GenBank number	**Ссылка** Reference
Моновалентная, RV1 (Бельгия) Monovalent, RV1 (Belgium)	A41CB052A	G1P[8]	1988	JN849114	[72]
Моновалентная (Индия) Monovalent (India)	116E	G9P[11]	1985	L14072	[32]
Пятивалентная, RV5 (США) Pentavalent, RV5 (USA)	WI79-9	G1P[5]	1983	GU565057	[45]
	SC2–9	G2P[5]	1981	GU565068	
	WI78-8	G3P[5]	1983	GU565079	
	BrB-9	G4P[5]	1984	GU565090	
	WI79-4	G6P[8]	1983	GU565046	
Пятивалентная (Индия) Pentavalent (India)	D	G1P[5]	1974	AB118022	[69]
	DS-1	G2P[5]	1976	AB118023	
	P	G3P[5]	1974	AB118024	
	ST3	G4P[5]	1975	EF672616	
	AU-32	G9P[5]	1985	AB045372	

лю и профилактике заболеваний США (CDC), вакцинация способствовала сокращению числа смертей на 36% [15]. Ежегодно они помогают предотвратить около 751 609 госпитализаций [35]. На территории России с 2012 и 2020 г. соответственно разрешены для применения две пентавалентные вакцины. Однако охват вакцинацией детского населения в целом по стране в 2022 и 2023 гг. оставался крайне низким (7,15 и 12,07% соответственно) и не оказывал влияние на проявления эпидемического процесса РВИ [3].

Ротавирусы характеризуются большим генетическим и антигенным разнообразием. Они реализуют молекулярные механизмы генерации новых вариантов, что позволяет им уходить от иммунного ответа хозяина — как естественного, так и сформированного вакциной. Эти механизмы включают быстрое возникновение новых вариантов посредством реассортации и заимствования генов от ротавирусов животных (антигенный шифт), и постепенное накопление точечных мутаций в иммунологически важных областях (антигенный дрейф) [30]. Основными белками, которые распознаются нейтрализующими антителами и вирус-специфическими Т-лимфоцитами, считаются компоненты наружного капсида VP4 и VP7 [67, 72]. Различия между локально циркулирующим ротавирусами и вакцинными штаммами в антигенных эпитопах на поверхности этих белков могут влиять на эффективность действия вакцин. Тример VP7 на два антигенных эпитопа для нейтрализующих антител: 7-1 и 7-2. Эпитоп 7-1 охватывает область на границе двух субъединиц и поэтому разделен на участки 7-1a и 7-1b [9]. В N-концевом участке белка VP7 обнаружены две области, распознаваемые Т-клетками [36, 68].

В предыдущих исследованиях были охарактеризованы различия российских РВА и компонентов одной пентавалентной (RV5, США) и двух моновалентных вакцин (Бельгия, Индия) в иммунологически значимых областях белков ротавируса [2, 48, 49]. Настоящая работа является продолжением этих исследований и посвящена сравнительному анализу гена и белка VP7 российских штаммов и компонентов пентавалентной вакцины (Индия), одобренной для применения в России в 2020 г.

Материалы и методы

В работе использовали 38 ротавирус-положительных образцов фекалий детей, госпитализированных в инфекционный стационар Нижнего Новгорода с диагнозом ОКИ в период с июля 2022 г. по июнь 2023 г. Для них амплифицировали фрагменты кДНК гена VP7 длиной 877 п.н. по методике, опубликованной ранее [59]. Полученные фрагменты очищали с помощью коммерческого набора для выделения ДНК из геля (ООО «Фрактал Био», Россия) и секвенировали на приборе «Нанофор 05» (ООО «Синтол», Россия) по двум цепям с использованием набора для секвенирования BigDye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США).

Из базы данных GenBank отобрали нуклеотидные последовательности гена VP7 49 ротавирусов, циркулировавших в Нижнем Новгороде в 2016–2022 гг., и 35 ротавирусов, выделенных в Москве и Новосибирске в 2017–2020 гг. Также в анализ взяли нуклеотидные последовательности РВА из других стран и вакцинных штаммов или тех, что послужили для них основой (табл. 1). Всего в выборку вошла 161 нуклеотидная последовательность.

Нуклеотидные и аминокислотные последовательности гена VP7 выравнивали в программе MEGA X. Процент сходства нуклеотидных последовательностей между штаммами рассчитывали с использованием метода p-дистанций. Филогенетический анализ проводили в BEAUTi 1.8.2 и BEAST 1.8.2. Оптимальную модель замен нуклеотидов для выравнивания подбирали с помощью Байесовского информационного критерия (Bayesian Information Criterion, BIC). Наименьшее значение BIC было рассчитано для модели GTR (General Time-Reversible). Для моделирования скорости эволюции на разных участках последовательности использовали гамма-распределение (+G) и допущение, что некоторая часть сайтов является эволюционно неизменными (+I). Скорость эволюции задавали с помощью логнормальных нестрогих молекулярных часов. Значений эффективного размера выборки (Effective Sample Size, ESS) более 200 позволила достичь Марковская цепь Монте-Карло (Markov chain Monte Carlo, MCMC) длиной 80 млн шагов. Для построения и редактирования филогенетического дерева с максимальной надежностью ветвей (Maximum clade credibility, MCC) использовали программы TreeAnnotator 1.8.2. и FigTree 1.4.2. Классификация сублиний внутри G-генотипов на филогенетическом дереве представлена в соответствии с литературой [6, 12, 14, 26, 28, 52, 57, 66]. Для визуализации антигенных сайтов в программе Chimera использовали структурную модель тримера VP7, доступную в PDB под номером 3FMG.

Результаты

Филогенетический анализ российских и вакцинных штаммов на основе гена VP7

Филогенетическое дерево, построенное на основе нуклеотидных последовательностей изолятов РВА из России (Нижний Новгород, Москва, Новосибирск) и других стран, а также компонентов вакцин, представлено на рис. 1. Российские штаммы вошли в состав 13 кластеров, соответствующих разным филогенетическим линиям и сублиниям. Двенадцать штаммов генотипа G1, цирукулировавшие в Нижнем Новгороде, Москве и Новоисбирске в 2017–2023 гг., относились к филогенетической линии G1-II (сублиния C). Один штамм из Нижнего Новгорода 2017 г. вошел в состав линии G1-I (сублиния A). Вакцинные штаммы принадлежали другим филогенетическим кластерам, соответствующим линии G1-III (WI79-9, D) и сублинии G1-II-A (A41CB052A). Ротавирусы генотипа G2, взятые в исследование, были представителями двух сублиний филогенетической линии G2-IV: a-1 (6 штаммов) и a-3 (20 штаммов). Вакцинные штаммы DS-1 и SC2-9 принадлежали линиям I и II соответственно.

Российские ротавирусы генотипа G3 были наиболее генетически гетерогенны. Основная часть штаммов (n = 19), выявленных в 2017–2023 гг., имели генотип G3P[8] и были представителями линии G3-I, которая включает широко распространенный в мире DS-1-подобный реассортантный вариант, который в литературе обозначают как «equine-like» — подобный ротавирусам лошадей [24]. Циркуляция данных штаммов на территории России ранее уже была отмечена [4, 5, 47, 60]. Один штамм генотипа G3P[8], выявленный в 2023 г. в Нижнем Новгороде, относился к сублинии G3-3-a. Ранее ротавирусы данной сублинии были широко представлены в России [5]. Однако после 2019 г. они не выявлялись. В Италии, напротив, представители данных филогенетических линий коциркулировали в период 2017–2020 гг. [13]. Небольшая часть штаммов (n = 6) относилась к сублинии G3-3-e, которая включает эволюционно обособленные штаммы генотипа G3P[9], родственные ротавирусам кошек и собак [60]. Вакцинные штаммы WI78-8 и P относились к сублинии G3-3-d, в состав которой не вошел ни один из российских ротавирусов.

Ротавирусы генотипа G4P[8] (n = 7), как и большинство выявленных в России ранее, были представителями сублинии G4-I-c. Вакцинные штаммы ST3 и BrB-9 относились к сублинии G4-I-a. Один штамм генотипа G6P[9] принадлежал линии G6-I, в то время как вакцинный штамм WI79-4 вошел в состав линии G6-IV. Ротавирусы генотипа G8P[8] (n = 13) группировались в кластер, соответствующий сублинии G8-IV, и были филогенетически близки реассортантным ротавирусам из Вьетнама, Испании, Таиланда, Японии и других стран (2013–2017 гг.).

Ротавирусы генотипа G9 были генетически гетерогенны и вошли в состав двух филогенетических линий (III и VI). Основная часть штаммов (n = 25) были представителями сублинии G9-III-d, зафиксированной в России с 2011 г. [1]. Остальные штаммы (n = 7) относились к сублинии G9-VI-e, редкой для территории нашей страны. Увеличение доли штаммов данной линии также было отмечено в Малайзии, где в целом был показан рост вклада ротавирусов в структуру ОКИ до 37,2% [8], и в Китае [42]. Вакцинные штаммы AU-32 и 116E принадлежали линиям G9-I и G9-II соответственно. Ротавирусы генотипа G12P[8] вошли в кластер, соответствующий линии G12-III.

Сравнение аминокислотной последовательности белка VP7 российских и вакцинных штаммов в области антигенных эпитопов

Сравнительный анализ компонентов индийской пентавалентной вакцины и гомотипичных им российских штаммов в области нейтрализующих антигенных эпитопов 7-1a, 7-1b

и 7-2 показал от 3 до 6 аминокислотных различий (табл. 2). При этом наибольшее количество присутствовало у штаммов сублиний G1-I-A, G2-IV a-1 и линии G3-I. Наименьшее число замен имели представители сублиний G1-II-C, G3-3-e и G9-VI-e. Гетеротипичные штаммы генотипов G6, G8 и G12 в своей аминокислотной последовательности имели существенно больше аминокислотных замен (от 13 до 19). В области Т-клеточных эпитопов белка VP7 у гомотипичных штаммов было обнаружено от 1 до 4 замен (табл. 3). Наибольшее количество различий имели представители линии G3-I и сублинии G4-I-c, а наименьшее — сублинии G2-IVa-1. У гетеротипичных штаммов в структуре антигенных сайтов выявлено от 10 до 16 замен.

Поскольку на территории России ротавирусы линии G3-I были обнаружены только в 2017 г., анализ данного варианта в области антигенных эпитопов в сравнении с вакцинными штаммами ранее не проводился. В эпитопах 7-1a, 7-1b и 7-2 для него показано по 6 замен в сравнении со штаммами P и WI78-8 (рис. 2), в то время как в структуре Т-клеточных эпитопов в каждом случае выявлено по 4 замены.

Обсуждение

В данном исследовании было охарактеризовано разнообразие VP7-геновариантов ротавируса А, циркулирующего в Нижнем Новгороде и других городах России. Установлена принадлежность штаммов к 13 филогенетическим линиям и сублиниям. При этом в каждом случае вакцинные штаммы группировались обособленно от российских.

Ранее при анализе конформационных антигенных эпитопов 7-1a, 7-1b и 7-2 в сравнении с вакцинным штаммом A41CB052A (RV1) было показано от 8 до 19 замен, при этом наименьшее

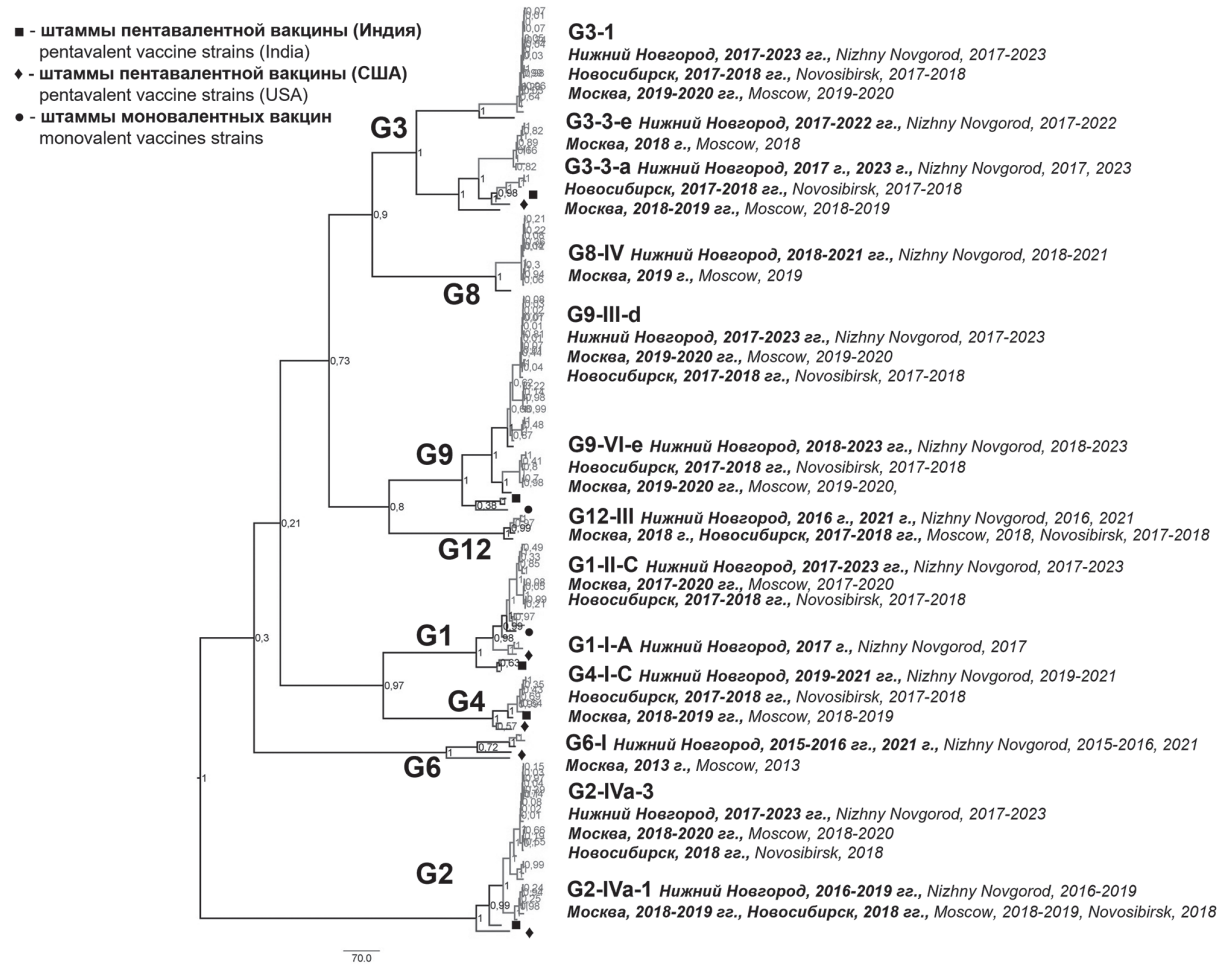


Рисунок 1. Филогенетическое дерево на основе гена VP7 ротавирусов

Figure 1. Phylogenetic tree on the base of rotavirus VP7 gene

Примечание. Квадраты соответствуют штаммам пентавалентной вакцины (Индия), ромбы — штаммам пентавалентной вакцины (США), круги — штаммам обеих моновалентных вакцин.

Note. Squares represent strains of the pentavalent vaccine (India), diamonds — strains of the pentavalent vaccine (USA), circles — strains of both monovalent vaccines.

Таблица 2. Замены аминокислот в конформационных антигенных эпитопах для нейтрализующих антител на поверхности белка VP7 у российских РВА разных сублиний в сравнении с вакцинными штаммами

Table 2. Amino acid substitutions in the conformational antigenic epitopes for neutralizing antibodies on the VP7 surface in Russian RVA of different sublineages compared with vaccine strains

Штамм, сублиния Strain, sublineage	**Эпитопы и позиции** Epitopes and positions																												**Всего** Total
	7-1a														**7-1b**						**7-2**									
	87	**91**	**94**	**96**	**97**	**98**	**99**	**100**	**104**	**123**	**125**	**129**	**130**	**291**	**201**	**211**	**212**	**213**	**238**	**242**	**143**	**145**	**146**	**147**	**148**	**190**	**217**	**221**	**264**	
Гомотипичные штаммы Homotypic strains																														
Вакцинный D, G1-III Vaccine D, G1-III	T	T	N	G	D	W	K	D	Q	S	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	S	L	S	M	N	G	
G1-I-A	T	T	S	G	E	W	K	D	Q	N	V	V	D	–	Q	N	T	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	T	N	G	6
G1-II-C	T	T	N	G	E	W	K	D	Q	S/N	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	M	N	G	3
Вакцинный DS-1, G2-I Vaccine DS-1, G2-I	A	N	S	D	E	W	E	N	Q	D	N	V	N	K	Q	D	V	N	N	N	R	D	N	T	S	D	I	S	G	
G2-IVa-1	T/I	N	S	N	E	W	E	N	Q	D	T	M	N	K	Q	D	V	D	N	S	R	D	N	T	S	D	I	S	G	6
G2-IVa-3	T	N	S	N	E	W	E	N	Q	D	T	I/M	N	K	Q	D	V	D	N	N	R	D	N	T	S	D	I	S	G	4
Вакцинный P, G3-3-d Vaccine P, G3-3-d	T	T	N	N	S	W	K	D	Q	D	A	V	D	K	Q	D	T	N	N	N	K	D	A	T	L	S	E	A	G	
G3-I	S/N	T	N	N	S	W	K	D	Q	D	A/V	V	D	K	Q	D	A/T	T	D/E	A	K	D	A	T	L	S	E	A	G	6
G3-3-e	S	T	N	N	S	W	K	D	Q	N/D	A	I/V	D	K	Q	D	T	N	N	N	K	D	A	T	L	S	E	A	G	3
Вакцинный ST3, G4-I-a Vaccine ST3, G4-I-a	S	T	S	T	E	W	K	D	Q	N	L	I	D	K	Q	N	T	A	N	T	R	V	S	G	E	S	T	S	G	
G4-I-C	S	T	S/T	T	E	W	K	D	Q	N	L	I	E	K	Q	N	T	A	D	T	K	T/P	S	G	E	S	T	S	G	5
Вакцинный AU32, G9-I Vaccine AU32, G9-I	A	T	G	T	E	W	K	D	Q	D	A	I	D	K	Q	N	T	A	D	T	K	D	S	T	L	S	E	S	G	
G9-III-d	T/I	T	G	T	E	W	K	D/N	Q	D	A	I	D/N	K	Q	N	T	A	D	N	K	D	S	T	L	S	E	S	G	4
G9-VI-e	T	T	G	T	E	W	K	N	Q	D	A	I	D	K	Q	N	T	A	D	N	K	D	S	T	L	S	E	S	G	3
Гетеротипичные штаммы Heterotypic strains																														
G6-I	T	N	A	T	E	W	K	N/S	Q	D/N	A	V	D	–	Q	D	P	S	N	E/D	K	D/N	S	A	L	S	T	T	G	15–19
G8-IV	T	T	A	S	S	W	K	D	Q	D	S	I	N	–	Q	D	T	T	N	T	K	N	A	D	S	S	E	A	G	10–19
G12-III	S	T	T	P	D	W	T/M	N/S	Q	D	S	V	D	K	Q	D	V	T	N	N	Q	Q	N	S	L	S	E	A	G	13–19

Таблица 3. Замены аминокислот в Т-клеточных эпитопах VP7 у российских РВА разных сублиний в сравнении с вакцинными штаммами

Table 3. Amino acid substitutions in the VP7 T-cell epitopes in Russian RVA of different sublineages compared with vaccine strains

Штамм, сублиния Strain, sublineage	**Позиции** Positions																									**Всего** Total
	16	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**40**	**41**	**42**	**43**	**44**	**45**	**46**	**47**	**48**	**49**	**50**	**51**	**52**	
Гомотипичные штаммы Homotypic strains																											
Вакцинный D, G1-III Vaccine D, G1-III	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R	I	T	V	A	L	F	A	L	T	R	A	Q	N	
G1-I-A	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R	I	F	V	A	L	F	A	L	T	K	A	Q	N	2
G1-II-C	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R/Q	I	F/S	V	A	L	F	A	L	T	R	A	Q	N	2
Вакцинный DS-1, G2-I Vaccine DS-1, G2-I	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	T	I	T	N	L	I	A	L	I	S	P	F	V	R	T	Q	N	
G2-IVa-1	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	T	I	T	N	L	I	A	L	M	S	P	F	V	R	T	Q	N	1
G2-IVa-3	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	T/I	I	T	N	L	I	A/N/S	L	M	S	P	F	V	R	T	Q	N	3
Вакцинный P, G3-3-d Vaccine P, G3-3-d	V	I	L	L	N	Y	V	L	K	S	L	T	R	I	I	V	I	L	S	P	L	L	N	A	Q	N	
G3-I	F	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	L/V	T	R	I	I	V	I	L	S	P	L	L	K	A	Q	N	4
G3-3-e	V	I	L	L	N	Y	V	L	K	S	L	T	R	I	I	V	V	L	S	P	F	L	N	A	Q	N	2
Вакцинный ST3, G4-I-a Vaccine ST3, G4-I-a	F	V	L	V	S	Y	I	L	K	T	I	I	K	V	I	V	V	L	S	V	L	S	N	A	Q	N	
G4-I-C	L/F	V	F	V/L	S	Y	I	L	K/R	T	I	I	K	V	I/V	V	V	L	S	V	L	S	N	A	Q	N	4
Вакцинный AU32, G9-I Vaccine AU32, G9-I	I	I	L	L	N	Y	T	L	K	S	L	T	S	L	I	V	I	V	S	P	F	V	K	T	Q	N	
G9-III-d	I	V	L	L	N	Y	I/M	L	K	S	L	T	S	L	I	V	I	T/L/ A/V	S	P	F	V	K	T	Q	N	3
G9-VI-e	I	V	L	L	N	Y	I	L	K	S	L	T	S	L	I	V	I	L	S	P	F	V	K	T	Q	N	3
Гетеротипичные штаммы Heterotypic strains																											
G6-I	I	T/S	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R	V	V	V	I	M/V	T/A	I	I/T	A/V/T	N	A	Q	N	10–15
G8-IV	L	V	L	L	N/I	Y	I	L	K	S	I/R	T	R	F	I	V	I	I	T	P	F	V	N	S	Q	N	11–15
G12-III	I	I	L/I	L	N	Y	I	L	K	S	I	T	N	I	V/F	V	V	V/I	L	P	F	I	K	A	Q	N	11–16

их число было у штаммов генотипа G1, гомотипичных вакцинному, а наибольшее — у ротавирусов генотипа G2. В сравнении со штаммами вакцины RV5 для гомотипичных им штаммов было обнаружено от 2 до 10 замен аминокислот. В этом случае, напротив, наибольшим количеством различий характеризовались штаммы генотипа G1 (сублиния G1-I-A), а наименьшим — ротавирусы генотипа G2 [49]. Для вакцинного штамма 116E среди гомотипичных ему ротавирусов выявлено 4 замены аминокислот [2]. В области Т-клеточных антигенных эпитопов у российских ротавирусов, гомотипичных штаммам разных вакцин, было обнаружено от 2 до 6 замен (генотипы G4 и G1 соответственно) [48].

Мы дополнили имеющиеся данные результатами сравнения ротавирусов, циркулировавших в Москве, Нижнем Новгороде и Новосибирске в 2016–2023 гг., со штаммами индийской пентавалентной вакцины, одобренной для применения в России в 2020 г. В структуре конформационных В-клеточных антигенных эпитопов белка VP7 гомотипичные вакцинным штаммы имели от 3 до 8 замен аминокислот, а гетеротипичные — до 19 замен аминокислот. Область линейных Т-клеточных эпитопов также характеризовалась вариабельностью аминокислотной последовательности: обнаружены мутации в 1–4 позициях у гомотипичных штаммов и в 10–16 позициях у гетеротипичных штаммов.

В литературе доступна обширная информация об аминокислотных заменах в антигенных сайтах, благодаря проведению аналогичных исследований во многих странах. В большинстве случаев, эти работы посвящены сравнительному анализу локально циркулирующих ротавирусов с компонентами двух наиболее распространенных вакцин — моновалентной (RV1, Бельгия) и пентавалентной (RV5, США). Так, проанализированы ротавирусы, циркулировавшие в Габоне, США, Катаре, Тунисе, Руанде, на Ближнем Востоке, в Северной Африке и в других регионах [29, 41, 44, 51, 53, 58]. В случае моновалентной вакцины RV1 для ротавирусов генотипа G1P[8] из разных стран, гомотипичных штамму A41CB052A, было обнаружено от 1 до 10 замен аминокислот [53, 58]. Штаммы других генотипов отличались от него в 7-19 позициях антигенных эпитопов, наибольшее количество различий было показано для генотипов G2 и G12 [29, 44, 53]. В сравнении с компонентами пятивалентной вакцины (RV5, США) гомотипичные ротавирусы имели от 2 до 13 аминокислотных замен (генотипы G4 и G3 соответственно) [41, 44], а гетеротипичные — от 3 до 24 (генотипы G9 и G12 соответственно) [29, 51].

В сравнении со штаммом моновалентной вакцины 116E (Индия) проанализированы ротавирусы генотипа G9P[8], циркулировавшие в Китае, Катаре, Аргентине, Сербии, Индии

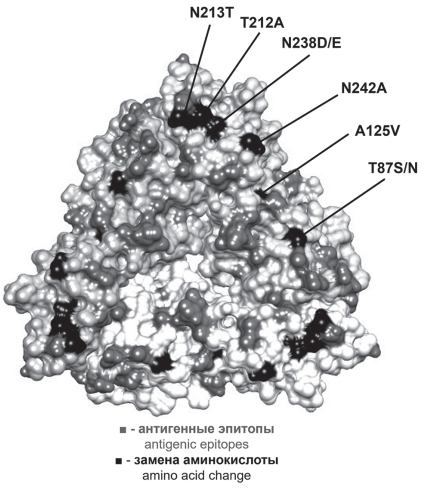


Рисунок 2. Структурная модель тримера VP7

Figure 2. Structural model of trimeric VP7

Примечание. Разные субъединицы тримера окрашены оттенками серого. Области конформационных антигенных эпитопов для нейтрализующих антител отмечены темно-серым. Замены аминокислот, характерные для российских ротавирусов генотипа G3P[8] (линия G3-I) в сравнении с вакцинным штаммом P отмечены черным.

Note. Different subunits of the trimer are colored in shades of gray. Regions of conformational antigenic epitopes for neutralizing antibodies are marked in dark gray. Amino acid changes specific to Russian genotype G3P[8] rotaviruses (G3-I lineage) compared to the vaccine strain P are shown in black.

и Тунисе [25, 34, 42, 44, 51]. Для них обнаружено от 3 до 6 замен, что соизмеримо с количеством, выявленным у российских штаммов [2].

Сравнению локально циркулирующих ротавирусов и штаммов пятивалентной вакцины (Индия) посвящено только небольшое число опубликованных работ. Изучены штаммы лишь отдельных генотипов, выделенные в Китае, на юге Индии и в Малайзии [7, 42, 61]. Так, у ротавирусов генотипа G9P[8] (линия VI) обнаружено от 2 до 4 замен в сравнении с соответствующим вакцинным компонентом [7, 42]. Для ротавирусов генотипа G1P[8] линии G1-I выявлено 8 мутаций, а у представителя линии G1-II — 2 мутации [61]. Это согласуется с числом замен, обнаруженных у российских штаммов, гомотипичным вакцинным.

В литературе имеются сведения об аминокислотных различиях с вакцинными компонентами в области антигенных эпитопов нового геноварианта вируса линии G3-I, подобного ротавирусам лошадей. У ротавирусов из Ирана показаны 3 замены в сравнении с гомотипичным штаммом пятивалентной вакцины (RV5, США) [50]. В Малайзии для штаммов, выделенных в штате Сарауак, выявлено 5 мутаций [63], а в штате Сабах — 7 замен [8]. Изоляты из Танзании имели 5 замен [40], и аналогичные результаты показаны для ротавирусов, циркулировавших в Италии в 2017–2020 гг. [13]. Российские штаммы имели

по 6 мутаций в сравнении с гомотипичными компонентами обеих пятивалентных вакцин, что свидетельствует о том, что реассортантные ротавирусы, циркулирующие на разных территориях, могут иметь некоторые различия в структуре антигенных эпитопов, несмотря на их филогенетическое родство. Примечательно, что и реассортантные штаммы, и штаммы разных вакцин имеют вариабельность аминокислотной последовательности в позиции 238, которая в случае присутствия аспарагина потенциально является сайтом N-гликозилирования [13, 29, 41, 42, 50, 51, 55]. Сайты гликозилирования сами по себе редки среди ротавирусов. У других вирусов, например, SARS-CoV-2, гликозилирование определяет их иммуногенность путем модуляции взаимодействия с рецепторами или маскировки антигенных сайтов [42]. В случае замен аминокислот в этом сайте возможно изменение заряда и полярности, что может повлиять на химические свойства белка в целом, а также на гидрофобность данного эпитопа и сделать его недоступным для антител [55]. Например, замена K238N вызывала снижение нейтрализации штаммов PB животных [22].

У ротавирусов других генотипов аминокислоты в некоторых позициях (94, 96, 97, 147, 148, 190, 208, 211, 213 и 217) также имеют значение для нейтрализации, а мутации в этих сайтах могут изменять антигенные свойства. Например, имеется информация об антигенных различиях между штаммами линий II и III генотипа G1, которые имеют сходство аминокислотного состава белка VP7 в диапазоне 95,9–96,5% и различаются аминокислотами в положениях 97 и 147. Антисыворотка против штамма линии III (D, входит в состав пятивалентной вакцины) нейтрализовала другой штамм той же линии (Wa) более эффективно, чем штаммы линии II [38]. Российские штаммы линии G1-I имели 5 замен аминокислот в таких позициях (94, 97, 123, 147 и 217), линии G1-II — 3 замены (97, 147 и 217). Мутации в положениях 94 и 217 связаны с «ускользанием» вируса от действия иммунной системы [43, 72]. Замена S123N не является мутацией, способствующей ускользанию от иммунитета. Однако она чаще обнаруживалась среди вакцинированных детей, что может указывать на возможное селективное давление [44].

Штаммы генотипа G2 обычно связаны с генотипом P[4], поэтому при использовании пятивалентных вакцин защита от них во многом зависит от VP7-компонента. Было выдвинуто предположение, что внезапное возникновение эпидемически значимых штаммов генотипа G2 на Тайване и их быстрое распространение в мире произошло благодаря их способности к уклонению от иммунного ответа за счет антигенных изменений, вызванных заменой аминокислоты в положении 96 в антигенном регионе 7-1a [27, 28, 33]. Российские штаммы имели указанную замену, а также мутации в позициях 87, 213 и 242. Имеются сведения, что эти мутации связаны с введением вакцинации в разных странах, возможно вследствие антигенного давления на эти сайты [64, 72].

Российские и вакцинные штаммы генотипа G4 принадлежат к одной и той же филогенетической линии. Однако российские изоляты, как и все представители сублинии G4-I-c, имеют инсерцию аспарагина в положении 76. Эта вставка близка к мотиву гликозилирования NST в остатках 69–71, который консервативен у большинства штаммов генотипа G4, инфицирующих людей. Нельзя исключить, что вставка влияет на гликозилирование в данном регионе и, следовательно, изменяет антигенные свойства штаммов. Остаток 76 расположен в гидрофильной области, и введение аспарагина в данный регион может еще более усилить его гидрофильность [11, 21].

Эффекты применения вакцин на популяцию ротавирусов остаются до конца неясны. В Бельгии, где средний охват вакцинацией моновалентной вакциной RV1 составил 88,5%, среди привитых детей наблюдалась значимо более высокая доля ротавирусов генотипа G2P[4] по сравнению с непривитыми [46]. Другие исследовательские группы сообщили о похожих результатах в Бразилии, Австралии и Австрии [20, 39, 56]. В США и регионах Австралии с высоким уровнем охвата пятивалентной вакциной RV5 отмечалось повышение распространенности генотипа G3P[8] [37, 39, 46]. Однако неизвестно, связана ли такая картина с воздействием вакцин или колебаниями доли разных генотипов, происходящими в процессе естественной циркуляции ротавирусов. Влияние вакцин на популяцию ротавирусов также может быть более сложным, чем просто отбор штаммов определенного генотипа. Об этом свидетельствует более частое обнаружение реассортантов типа G2P[4], содержащих сегменты животного происхождения, или ротавирусов типа G1P[8], имеющих внутренние гены, отличающиеся от штамма RV1, в поствакцинальных исследованиях в Бельгии [70, 71].

Большинство работ, посвященных иммунитету к ротавирусам, сосредоточены на антителах к белкам наружного капсида вириона. Однако и другие иммунологические механизмы могут играть важную роль в течении заболевания и защите от инфекции. Они включают антитела, направленные против белка внутреннего капсида VP6, который может обеспечивать защиту у мышей, или направлены против других структурных и неструктурных белков, которые потенциально могут распознаваться Т-клетками [19, 31, 54]. Более ранние исследования показали, что первичные ротавирусные инфекции связаны с повышением уровня в сыворотке крови анти-

тел, направленных против структурных белков VP2, VP4, VP6, VP7, а также неструктурных белков NSP2 и NSP4 [23, 62]. Так как используемые в настоящее время ротавирусные вакцины являются живыми, все эти пути могут быть в разной степени реализованы при формировании поствакцинального иммунитета.

Заключение

Вакцины показали себя надежным инструментом защиты детского населения от ротавирусной инфекции. В то же время их применение требует постоянного мониторинга циркулирующих ротавирусов, пристального внимания к необычным штаммам, которые могут быть результатом селективного давления, и подробного изучения иммунологических механизмов, за счет которых достигается защита от инфекции, формируемая той или иной вакциной. В рамках настоящей работы охарактеризовано разнообразие российских ротавирусов по гену VP7 и установлена их принадлежность к 13 линиям и/или сублиниям. На филогенетическом дереве они группировались обособленно от вакцинных штаммов. В антигенных эпитопах для нейтрализующих антител между ними показано 3–6 аминокислотных различий. В области Т-клеточных эпитопов обнаружено 1–4 замены аминокислот. Эта информация важна для понимания потенциального воздействия вакцин на антигенную структуру популяции ротавирусов в России.

Список литературы/References

1. Епифанова Н.В., Морозова О.В., Сашина Т.А., Новикова Н.А. Характеристика ротавируса генотипа G9, выявленного в Нижнем Новгороде в 2011–2012 годах // Медицинский алфавит. 2013. Т. 4, № 24. С. 20–26. [Epifanova N.V., Morozova O.V., Sashina T.A., Novikova N.A. Characteristics of rotavirus with G9-genotype identified in Nizhny Novgorod during years 2011–2012. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet, 2013, vol. 4, no. 24, pp. 20–26. (In Russ.)*]
2. Морозова О.В., Сашина Т.А., Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Различия в аминокислотном составе антигенных эпитопов белка VP7 российских ротавирусов с генотипом G9 и вакцинных штаммов RotaTeq, Rotavac и Rotarix // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1. С. 57–66. [Morozova O.V., Sashina T.A., Epifanova N.V., Novikova N.A. Differences in the amino acid composition of the antigen epitop es of the VP7 protein of Russian rotaviruses with the G9 genotype and the vaccine strains RotaTeq, Rotavac, and Rotarix. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 57–66. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-57-66*]
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2024. 364 p. *(In Russ.)*] *URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf*
4. Петруша О.А., Корчевая Е.Р., Минтаев Р.Р., Исаков И.Ю., Никонова А.А., Мескина Е.Р., Ушакова А.Ю., Хадисова М.К., Зверев В.В., Файзулоев Е.Б. Молекулярно-генетические особенности ротавирусов группы А, выявленных в Москве в 2015–2020 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 1. С. 7–19. [Petrusha O.A., Korchevaya E.R., Mintaev R.R., Nikonova A.A., Isakov I.Y., Meskina E.R., Ushakova A.Y., Khadisova M.K., Zverev V.V., Faizuloev E.B. Molecular and genetic characteristics of group a rotaviruses detected in Moscow in 2015–2020. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2022, vol. 99, no. 1, pp. 7–19. (In Russ.)*] *doi: 10.36233/0372-9311-208*
5. Сашина Т.А., Морозова О.В., Епифанова Н.В., Кашников А.Ю., Леонов А.В., Новикова Н.А. Молекулярный мониторинг ротавирусов (Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A), циркулирующих в Нижнем Новгороде (2012–2020 гг.): обнаружение штаммов с новыми генетическими характеристиками // Вопросы вирусологии. 2021. Т. 66, № 2. С. 140–151. [Sashina T.A., Morozova O.V., Epifanova N.V., Kashnikov A.U., Leonov A.V., Novikova N.A. Molecular monitoring of the Rotavirus (Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A) strains circulating in Nizhny Novgorod (2012–2020): detection of the strains with the new genetic features. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2021, vol. 66, no. 2, pp. 140–151. (In Russ.)*] *doi: 10.36233/0507-4088-46*
6. Agbemabiese C.A., Nakagomi T., Doan Y.H., Nakagomi O. Whole genomic constellation of the first human G8 rotavirus strain detected in Japan. *Infect. Genet. Evol., 2015, vol. 35, pp. 184–193. doi: 10.1016/j.meegid.2015.07.033*
7. Amit L.N., John J.L., Mori D., Chin A.Z., Mosiun A.K., Ahmed K. Increase in rotavirus prevalence with the emergence of genotype G9P[8] in replacement of genotype G12P[6] in Sabah, Malaysia. *Arch. Virol., 2023, vol. 168, no. 6: 173. doi: 10.1007/s00705-023-05803-9*
8. Amit L.N., Mori D., John J.L., Chin A.Z., Mosiun A.K., Jeffree M.S., Ahmed K. Emergence of equine-like G3 strains as the dominant rotavirus among children under five with diarrhea in Sabah, Malaysia during 2018–2019. *PLoS One, 2021, vol. 16, no. 7: e0254784. doi: 10.1371/journal.pone.0254784*
9. Aoki S.T., Settembre E.C., Trask S.D., Greenberg H.B., Harrison S.C., Dormitzer P.R. Structure of rotavirus outer-layer protein VP7 bound with a neutralizing Fab. *Science, 2009, vol. 324, no. 5933, pp. 1444–1447. doi: 10.1126/science.1170481*
10. Bányai K., László B., Duque J., Steele A.D., Nelson E.A., Gentsch J.R., Parashar U.D. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs. *Vaccine, 2012, vol. 30, suppl. 1, pp. A122–A130. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.111*
11. Berois M., Libersou S., Russi J., Arbiza J., Cohen J. Genetic variation in the VP7 gene of human rotavirus isolated in Montevideo-Uruguay from 1996–1999. *J. Med. Virol., 2003, vol. 71, no. 3, pp. 456–462. doi: 10.1002/jmv.10511*

12. 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, pp. 2016–2022. doi: 10.1128/JCM.40.6.2016-2022.2002*
13. Bonura F., Mangiaracina L., Filizzolo C., Bonura C., Martella V., Ciarlet M., Giammanco G.M., De Grazia S. Impact of vaccination on rotavirus genotype diversity: a nearly two-decade-long epidemiological study before and after rotavirus vaccine introduction in Sicily, Italy. *Pathogens, 2022, vol. 11, no. 4: 424. doi: 10.3390/pathogens11040424*
14. Bucardo F., Karlsson B., Nordgren J., Paniagua M., González A., Amador J.J., Espinoza F., Svensson L. Mutated G4P[8] rotavirus associated with a nationwide outbreak of gastroenteritis in Nicaragua in 2005. *J. Clin. Microbiol., 2007, vol. 45, no. 3, pp. 990–997. doi: 10.1128/JCM.01992-06*
15. Burnett E., Parashar U.D., Tate J.E. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children < 5 years old: 2006–2019. *J. Infect. Dis., 2020, vol. 222, no. 10, pp. 1731–1739. doi: 10.1093/infdis/jiaa081*
16. Burnett E., Parashar U.D., Tate J.E. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health., 2020, vol. 8, no. 9, pp. e1195–e1202. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30262-X*
17. Burnett E., Parashar U.D., Winn A., Tate J.E. Trends in rotavirus laboratory detections and internet search volume before and after rotavirus vaccine introduction and in the context of the coronavirus disease 2019 pandemic — United States, 2000–2021. *J. Infect. Dis., 2022, vol. 226, no. 6, pp. 967–974. doi: 10.1093/infdis/jiac062*
18. Burnett E., Parashar U., Tate J. Rotavirus vaccines: effectiveness, safety, and future directions. *Paediatr. Drugs, 2018, vol. 20, no. 3, pp. 223–233. doi: 10.1007/s40272-018-0283-3*
19. Burns J.W., Siadat-Pajouh M., Krishnaney A.A., Greenberg H.B. Protective effect of rotavirus VP6-specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity. *Science, 1996, vol. 272, no. 5258, pp. 104–107. doi: 10.1126/science.272.5258.104*
20. Carvalho-Costa F.A., Araújo I.T., Santos de Assis R.M., Fialho A.M., de Assis Martins C.M., Bóia M.N., Leite J.P. Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg. Infect. Dis., 2009, vol. 15, no. 1, pp. 95–97. doi: 10.3201/eid1501.071136*
21. Caust J., Dyall-Smith M.L., Lazdins I., Holmes I.H. Glycosylation, an important modifier of rotavirus antigenicity. *Arch. Virol., 1987, vol. 96, no. 3–4, pp. 123–134. doi: 10.1007/BF01320955*
22. Ciarlet M., Hoshino Y., Liprandi F. Single point mutations may affect the serotype reactivity of serotype G11 porcine rotavirus strains: a widening spectrum? *J. Virol., 1997, vol. 71, no. 11, pp. 8213–8220. doi: 10.1128/JVI.71.11.8213-8220.1997*
23. Colomina J., Gil M.T., Codoñ P., Buesa J. Viral proteins VP2, VP6, and NSP2 are strongly precipitated by serum and fecal antibodies from children with rotavirus symptomatic infection. *J. Med. Virol, 1998, vol. 56, pp. 58–65. doi: 10.1002/(SICI)1096-9071(199809)56:1<58::AID-JMV10>3.0.CO;2-S*
24. Cowley D., Donato C.M., Roczo-Farkas S., Kirkwood C.D. Emergence of a novel equine-like G3P[8] inter-genogroup reassortant rotavirus strain associated with gastroenteritis in Australian children. *J. Gen. Virol., 2016, vol. 97, no. 2, pp. 403–410. doi: 10.1099/jgv.0.000352*
25. Cuffia V.I., Díaz Ariza Mdel C., Silvera A., Sabini L.I., Cordoba P.A. Comparison of antigenic dominants of VP7 in G9 and G1 rotavirus strains circulating in La Rioja, Argentina, with the vaccine strains. *Viral Immunol., 2016, vol. 29, no. 6, pp. 367–371. doi: 10.1089/vim.2015.0126*
26. Das S., Varghese V., Chaudhury S., Barman P., Mahapatra S., Kojima K., Bhattacharya S.K., Krishnan T., Ratho R.K., Chhotray G.P., Phukan A.C., Kobayashi N., Naik T.N. Emergence of novel human group A rotavirus G12 strains in India. *J. Clin. Microbiol., 2003, vol. 41, no. 6, pp. 2760–2762. doi: 10.1128/JCM.41.6.2760-2762.2003*
27. Do L.P., Nakagomi T., Doan Y.H., Kitahori Y., Nakagomi O. Molecular evolution of the VP7 gene of Japanese G2 rotaviruses before vaccine introduction. *Arch. Virol., 2014, vol. 159, no. 2, pp. 315–319. doi: 10.1007/s00705-013-1804-6*
28. Doan Y.H., Nakagomi T., Cunliffe N.A., Pandey B.D., Sherchand J.B., Nakagomi O. The occurrence of amino acid substitutions D96N and S242N in VP7 of emergent G2P[4] rotaviruses in Nepal in 2004–2005: a global and evolutionary perspective. *Arch. Virol., 2011, vol. 156, no. 11, pp. 1969–1978. doi: 10.1007/s00705-011-1083-z*
29. Elbashir I., Aldoos N.F., Mathew S., Al Thani A.A., Emara M.M., Yassine H.M. Molecular epidemiology, genetic diversity, and vaccine availability of viral acute gastroenteritis in the middle East and North Africa (MENA) region. *J. Infect. Public. Health., 2022, vol. 15, no. 11, pp. 1193–1211. doi: 10.1016/j.jiph.2022.09.001*
30. Estes M.K., Greenberg H.B. Rotaviruses. Fields Virology. Eds. Knipe D.M., Howley P.M. *Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013, pp. 1347–1401.*
31. Franco M.A., Greenberg H.B. Immunity to rotavirus infection in mice. *J. Infect. Dis., 1999, vol. 179, suppl. 3, pp. S466–S469. doi: 10.1086/314805*
32. Glass R.I., Bhan M.K., Ray P., Bahl R., Parashar U.D., Greenberg H., Rao C.D., Bhandari N., Maldonado Y., Ward R.L., Bernstein D.I., Gentsch J.R. Development of candidate rotavirus vaccines derived from neonatal strains in India. *J. Infect. Dis., 2005, vol. 192, suppl. 1, pp. S30–S35. doi: 10.1086/431498*
33. Gómara M.I., Cubitt D., Desselberger U., Gray J. Amino acid substitution within the VP7 protein of G2 rotavirus strains associated with failure to serotype. *J. Clin. Microbiol., 2001, vol. 39, no. 10, pp. 3796–3798. doi: 10.1128/JCM.39.10.3796-3798.2001*
34. Gupta S., Tiku V.R., Gauhar M., Khatoon K., Ray P. Genetic diversity of G9 rotavirus strains circulating among diarrheic children in North India: a comparison with 116E rotavirus vaccine strain. *Vaccine, 2021, vol. 39, no. 4, pp. 646–651. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.037*
35. Hallowell B.D., Chavers T., Parashar U., Tate J.E. Global estimates of rotavirus hospitalizations among children below 5 years in 2019 and current and projected impacts of rotavirus vaccination. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc., 2022, vol. 11, no. 4, pp. 149–158. doi: 10.1093/jpids/piab114*
36. Honeyman M.C., Stone N.L., Falk B.A., Nepom G., Harrison L.C. Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *J. Immunol., 2010, vol. 184, no. 4, pp. 2204–2210. doi: 10.4049/jimmunol.0900709*
37. Hull J.J., Teel E.N., Kerin T.K., Freeman M.M., Esona M.D., Gentsch J.R., Cortese M.M., Parashar U.D., Glass R.I., Bowen M.D.; National Rotavirus Strain Surveillance System. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. *Pediatr. Infect. Dis. J., 2011, vol. 30, no. 1 (suppl.), pp. S42–S47. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefd78*

38. Jin Q., Ward R.L., Knowlton D.R., Gabbay Y.B., Linhares A.C., Rappaport R., Woods P.A., Glass R.I., Gentsch J.R. Divergence of VP7 genes of G1 rotaviruses isolated from infants vaccinated with reassortant rhesus rotaviruses. *Arch. Virol., 1996, vol. 141, no. 11, pp. 2057–2076. doi: 10.1007/BF01718215*
39. Kirkwood C.D., Boniface K., Barnes G.L., Bishop R.F. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia. *Pediatr. Infect. Dis. J., 2011, vol. 30, no. 1 (suppl.), pp. S48–S53. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefd90*
40. Malakalinga J.J., Misinzo G., Msalya G.M., Shayo M.J., Kazwala R.R. Genetic diversity and genomic analysis of G3P[6] and equine-like G3P[8] in children under-five from Southern Highlands and Eastern Tanzania. *Acta Trop., 2023, no. 242: 106902. doi: 10.1016/j.actatropica.2023.106902*
41. Manouana G.P., Niendorf S., Tomazatos A., Mbong Ngwese M., Nzamba Maloum M., Nguema Moure P.A., Bingoulou Matsougou G., Ategbo S., Rossatanga E.G., Bock C.T., Borrmann S., Mordmüller B., Eibach D., Kremsner P.G., Velavan T.P., Adegnika A.A. Molecular surveillance and genetic divergence of rotavirus A antigenic epitopes in Gabonese children with acute gastroenteritis. *EBioMedicine, 2021, no. 73: 103648. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103648*
42. Mao T., Wang M., Wang J., Ma Y., Liu X., Wang M., Sun X., Li L., Li H., Zhang Q., Li D., Duan Z. Phylogenetic analysis of the viral proteins VP4/VP7 of circulating human rotavirus strains in China from 2016 to 2019 and comparison of their antigenic epitopes with those of vaccine strains. *Front. Cell. Infect. Microbiol., 2022, no. 12: 927490. doi: 10.3389/fcimb.2022.927490*
43. Maranhão A.G., Vianez-Júnior J.L., Benati F.J., Bisch P.M., Santos N. Polymorphism of rotavirus genotype G1 in Brazil: in silico analysis of variant strains circulating in Rio de Janeiro from 1996 to 2004. *Infect. Genet. Evol., 2012, vol. 12, no. 7, pp. 1397–1404. doi: 10.1016/j.meegid.2012.04.018*
44. Mathew S., Al Khatib H.A., Al Ibrahim M., Al Ansari K., Smatti M.K., Nasrallah G.K., Ibrahim E., Al Thani A.A., Zaraket H., Yassine H.M. Vaccine evaluation and genotype characterization in children infected with rotavirus in Qatar. *Pediatr. Res., 2023, vol. 94, no. 2, pp. 477–485. doi: 10.1038/s41390-023-02468-7*
45. Matthijnssens J., Joelsson D.B., Warakomski D.J., Zhou T., Mathis P.K., van Maanen M.H., Ranheim T.S., Ciarlet M. Molecular and biological characterization of the 5 human-bovine rotavirus (WC3)-based reassortant strains of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq. *Virology, 2010, vol. 403, no. 2, pp. 111–127. doi: 10.1016/j.virol.2010.04.004*
46. Matthijnssens J., Nakagomi O., Kirkwood C.D., Ciarlet M., Desselberger U., Van Ranst M. Group A rotavirus universal mass vaccination: how and to what extent will selective pressure influence prevalence of rotavirus genotypes? *Expert Rev. Vaccines, 2012, vol. 11, no. 11, pp. 1347–1354. doi: 10.1586/erv.12.105*
47. Morozova O.V., Sashina T.A., Epifanova N.V., Velikzhanina E.I., Novikova N.A. Phylodynamic characteristics of reassortant DS-1-like G3P[8]-strains of rotavirus type A isolated in Nizhny Novgorod (Russia). *Braz. J. Microbiol., 2023, vol. 54, no. 4, pp. 2867–2877. doi: 10.1007/s42770-023-01155-3*
48. Morozova O.V., Sashina T.A., Epifanova N.V., Zverev V.V., Kashnikov A.U., Novikova N.A. Phylogenetic comparison of the VP7, VP4, VP6, and NSP4 genes of rotaviruses isolated from children in Nizhny Novgorod, Russia, 2015–2016, with cogent genes of the Rotarix and RotaTeq vaccine strains. *Virus Genes, 2018, vol. 54, no. 2, pp. 225–235. doi: 10.1007/s11262-017-1529-9*
49. Morozova O.V., Sashina T.A., Fomina S.G., Novikova N.A. Comparative characteristics of the VP7 and VP4 antigenic epitopes of the rotaviruses circulating in Russia (Nizhny Novgorod) and the Rotarix and RotaTeq vaccines. *Arch. Virol., 2015, vol. 160, no. 7, pp. 1693–1703. doi: 10.1007/s00705-015-2439-6*
50. Motamedi-Rad M., Farahmand M., Arashkia A., Jalilvand S., Shoja Z. VP7 and VP4 genotypes of rotaviruses cocirculating in Iran, 2015 to 2017: comparison with cogent sequences of Rotarix and RotaTeq vaccine strains before their use for universal mass vaccination. *J. Med. Virol., 2020, vol. 92, no. 8, pp. 1110–1123. doi: 10.1002/jmv.25642*
51. Mouna B.H., Hamida-Rebaï M.B., Heylen E., Zeller M., Moussa A., Kacem S., Van Ranst M., Matthijnssens J., Trabelsi A. Sequence and phylogenetic analyses of human rotavirus strains: comparison of VP7 and VP8(*) antigenic epitopes between Tunisian and vaccine strains before national rotavirus vaccine introduction. *Infect. Genet. Evol., 2013, vol. 18, pp. 132–144. doi: 10.1016/j.meegid.2013.05.008*
52. Ndze V.N., Esona M.D., Achidi E.A., Gonsu K.H., Dóró R., Marton S., Farkas S., Ngeng M.B., Ngu A.F., Obama-Abena M.T., Bányai K. Full genome characterization of human Rotavirus A strains isolated in Cameroon, 2010–2011: diverse combinations of the G and P genes and lack of reassortment of the backbone genes. *Infect. Genet. Evol., 2014, vol. 28, pp. 537–560. doi: 10.1016/j.meegid.2014.10.009*
53. Ogden K.M., Tan Y., Akopov A., Stewart L.S., McHenry R., Fonnesbeck C.J., Piya B., Carter M.H., Fedorova N.B., Halpin R.A., Shilts M.H., Edwards K.M., Payne D.C., Esona M.D., Mijatovic-Rustempasic S., Chappell J.D., Patton J.T., Halasa N.B., Das S.R. Multiple introductions and antigenic mismatch with vaccines may contribute to increased predominance of G12P[8] Rotaviruses in the United States. *J. Virol., 2018, vol. 93, no. 1: e01476-18. doi: 10.1128/JVI.01476-18*
54. Parra M., Herrera D., Calvo-Calle J.M., Stern L.J., Parra-López C.A., Butcher E., Franco M., Angel J. Circulating human rotavirus specific CD4 T cells identified with a class II tetramer express the intestinal homing receptors α4β7 and CCR9. *Virology, 2014, vol. 452–453, pp. 191–201. doi: 10.1016/j.virol.2014.01.014*
55. Patić A., Vuković V., Kovačević G., Petrović V., Ristić M., Djilas M., Knežević P., Pustahija T., Štrbac M., Djekić Malbaša J., Rajčević S., Hrnjaković Cvjetković I. Detection and molecular characterization of rotavirus infections in children and adults with gastroenteritis from Vojvodina, Serbia. *Microorganisms, 2022, vol. 10, no. 10: 2050. doi: 10.3390/microorganisms10102050*
56. Paulke-Korinek M., Kollaritsch H., Aberle S.W., Zwazl I., Schmidle-Loss B., Vécsei A., Kundi M. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine, 2013, vol. 31, no. 24, pp. 2686–2691. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.001*
57. Phan T.G., Khamrin P., Quang T.D., Dey S.K., Takanashi S., Okitsu S., Maneekarn N., Ushijima H. Detection and genetic characterization of group A rotavirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan. *J. Virol., 2007, vol. 81, no. 9, pp. 4645–4653. doi: 10.1128/JVI.02342-06*
58. Rasebotsa S., Mwangi P.N., Mogotsi M.T., Sabiu S., Magagula N.B., Rakau K., Uwimana J., Mutesa L., Muganga N., Murenzi D., Tuyisenge L., Jaimes J., Esona M.D., Bowen M.D., Mphahlele M.J., Seheri M.L., Mwenda J.M., Nyaga M.M. Whole genome and in-silico analyses of G1P[8] rotavirus strains from pre- and post-vaccination periods in Rwanda. *Sci. Rep., 2020, vol. 10, no. 1: 13460. doi: 10.1038/s41598-020-69973-1*

59. Sashina T.A., Morozova O.V., Epifanova N.V., Novikova N.A. Predominance of new G9P[8] rotaviruses closely related to Turkish strains in Nizhny Novgorod (Russia). *Arch. Virol., 2017, vol. 162, no. 8, pp. 2387–2392. doi: 10.1007/s00705-017-3364-7*
60. Sashina T.A., Velikzhanina E.I., Morozova O.V., Epifanova N.V., Novikova N.A. Detection and full-genotype determination of rare and reassortant rotavirus A strains in Nizhny Novgorod in the European part of Russia. *Arch. Virol., 2023, vol. 168, no. 8: 215. doi: 10.1007/s00705-023-05838-y*
61. Selvarajan S., Reju S., Gopalakrishnan K., Padmanabhan R., Srikanth P. Evolutionary analysis of rotavirus G1P[8] strains from Chennai, South India. *J. Med. Virol., 2022, vol. 94, no. 6, pp. 2870–2876. doi: 10.1002/jmv.27462*
62. Svensson L., Sheshberadaran H., Vene S., Norrby E., Grandien M., Wadell G. Serum antibody responses to individual viral polypeptides in human rotavirus infections. *J. Gen. Virol., 1987, vol. 68 (Pt 3), pp. 643–651. doi: 10.1099/0022-1317-68-3-643*
63. Tahar A.S., Ong E.J., Rahardja A., Mamora D., Lim K.T., Ahmed K., Kulai D., Tan C.S. Emergence of equine-like G3 and porcine-like G9 rotavirus strains in Sarawak, Malaysia: 2019–2021. *J. Med. Virol., 2023, vol. 95, no. 8: e28987. doi: 10.1002/jmv.28987*
64. Thanh H.D., Tran V.T., Lim I., Kim W. Emergence of human G2P[4] rotaviruses in the post-vaccination era in South Korea: footprints of multiple interspecies re-assortment events. *Sci. Rep., 2018, vol. 8, no. 1: 6011. doi: 10.1038/s41598-018-24511-y*
65. Troeger C., Khalil I.A., Rao P.C., Cao S., Blacker B.F., Ahmed T., Armah G., Bines J.E., Brewer T.G., Colombara D.V., Kang G., Kirkpatrick B.D., Kirkwood C.D., Mwenda J.M., Parashar U.D., Petri W.A. Jr., Riddle M.S., Steele A.D., Thompson R.L., Walson J.L., Sanders J.W., Mokdad A.H., Murray C.J.L., Hay S.I., Reiner R.C. Jr. Rotavirus Vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr., 2018, vol. 172, no. 10, pp. 958–965. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1960*
66. Wang Y.H., Pang B.B., Ghosh S., Zhou X., Shintani T., Urushibara N., Song Y.W., He M.Y., Liu M.Q., Tang W.F., Peng J.S., Hu Q., Zhou D.J., Kobayashi N. Molecular epidemiology and genetic evolution of the whole genome of G3P[8] human rotavirus in Wuhan, China, from 2000 through 2013. *PLoS One, 2014, vol. 9, no. 3: e88850. doi: 10.1371/journal.pone.0088850*
67. Ward R. Mechanisms of protection against rotavirus infection and disease. *Pediatr. Infect. Dis J., 2009, vol. 28, no. 3 (suppl.), pp. S57–S59. doi: 10.1097/INF.0b013e3181967c16*
68. Wei J., Li J., Zhang X., Tang Y., Wang J., Wu Y. A naturally processed epitope on rotavirus VP7 glycoprotein recognized by HLA-A2.1-restricted cytotoxic CD8+ T cells. *Viral Immunol., 2009, vol. 22, no. 3, pp. 189–194. doi: 10.1089/vim.2008.0091*
69. Zade J.K., Kulkarni P.S., Desai S.A., Sabale R.N., Naik S.P., Dhere R.M. Bovine rotavirus pentavalent vaccine development in India. *Vaccine, 2014, vol. 32, suppl. 1, pp. A124–A128. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.003*
70. Zeller M., Donato C., Trovão N.S., Cowley D., Heylen E., Donker N.C., McAllen J.K., Akopov A., Kirkness E.F., Lemey P., Van Ranst M., Matthijnssens J., Kirkwood C.D. Genome-wide evolutionary analyses of G1P[8] strains isolated before and after rotavirus vaccine introduction. *Genome. Biol. Evol., 2015, vol. 7, no. 9, pp. 2473–2483. doi: 10.1093/gbe/evv157*
71. Zeller M., Nuyts V., Heylen E., De Coster S., Conceição-Neto N., Van Ranst M., Matthijnssens J. Emergence of human G2P[4] rotaviruses containing animal derived gene segments in the post-vaccine era. *Sci. Rep., 2016, no. 6: 36841. doi: 10.1038/srep36841*
72. Zeller M., Patton J.T., Heylen E., De Coster S., Ciarlet M., Van Ranst M., Matthijnssens J. Genetic analyses reveal differences in the VP7 and VP4 antigenic epitopes between human rotaviruses circulating in Belgium and rotaviruses in Rotarix and RotaTeq. *J. Clin. Microbiol., 2012, vol. 50, no. 3, pp. 966–976. doi: 10.1128/JCM.05590-11*

Авторы:

Сашина Т.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Морозова О.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Великжанина Е.И., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Епифанова Н.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Новикова Н.А., д.б.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия.

Authors:

Sashina T.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation;
Morozova O.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation;
Velikzhanina E.I., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation;
Epifanova N.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation;
Novikova N.A., DSc (Biology), Professor, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Head of the Laboratory Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation.

Поступила в редакцию 02.11.2024
Принята к печати 24.12.2024

Received 02.11.2024
Accepted 24.12.2024

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 271–286

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 271–286

ТИПОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

М.С. Афанасьев[1], А.Д. Душкин[1,4], С.С. Афанасьев[2], Ю.В. Несвижский[1], Т.Г. Гришачева[3], Е.С. Бирюкова[1], О.Ю. Борисова[2], И.А. Душкина[5], А.В. Караулов[1]

[1] ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[2] ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия
[3] ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
[4] ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
[5] ГБУЗ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. Цель — установить зависимости клинических форм папилломавирусной инфекции шейки матки от типовых особенностей вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска. В исследование включены 1063 пациентки в возрасте от 16 до 71 года (Me = 33; IQR: 29–38), у которых была выявлена активная папилломавирусная инфекция и ее клинические формы. Пациентки были разделены на группы в зависимости от клинических форм заболевания на фоне активной ВПЧ-инфекции: вирусоносители, цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени, цервикальная интраэпителиальная неоплазия умеренной степени, цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени, карцинома *in situ* и инвазивный рак шейки матки. Для диагностики использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с типированием ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы). Результаты исследования показали, что вирусы из альфа-филогенетической ветви ответственны за развитие клинических форм папилломавирусной инфекции. При этом было выявлено, что при тяжелых формах инфекции, включая рак шейки матки, преобладают вирусы семейства А9 (ВПЧ16, ВПЧ31, ВПЧ58), тогда как на начальных стадиях заболевания чаще встречаются вирусы из семейств А5 и А6 (ВПЧ51 и ВПЧ66). Особенно важным является наблюдение о переходе от инфицирования ВПЧ семейств А5, А6 и А7, которые имеют низкую степень родства с ВПЧ16, к семейству А9, характеризующемуся высокой степенью родства с ВПЧ16. Данное наблюдение подтверждает высокую значимость моноинфицирования ВПЧ16 при раке шейки матки в контексте теории о репликации ВПЧ16-подобного типа вируса. Вирусная нагрузка демонстрирует волнообразный характер в зависимости от клинической формы и семейства ВПЧ. Это указывает на динамичность инфекционного процесса и возможность изменений

Адрес для переписки:
Душкин Александр Дмитриевич
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3,
ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 ДЗМ.
Тел.: 8 (999) 839-97-03.
E-mail: alex@drdushkin.ru

Contacts:
Dushkin D. Alexander
123182, Russian Federation, Moscow, Pekhotnaya str., 3,
Moscow City Hospital No. 52 of the Moscow Healthcare Department.
Phone: +7 (999) 839-97-03.
E-mail: alex@drdushkin.ru

Для цитирования:
Афанасьев М.С., Душкин А.Д., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В., Гришачева Т.Г., Бирюкова Е.С., Борисова О.Ю., Душкина И.А., Караулов А.В. Типовое разнообразие папилломавирусов человека высокого канцерогенного риска при клинических формах инфекции шейки матки в Российской Федерации // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 271–286. doi: 10.15789/2220-7619-TPO-17690

Citation:
Afanasiev M.S., Dushkin A.D., Afanasiev S.S., Nesvizhsky Y.V., Grishacheva T.G., Biryukova E.S., Borisova O.Yu., Dushkina I.A., Karaulov A.V. Type profile of high oncogenic risk human papillomavirus in clinical forms of cervical infection in Russian Federation // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 271–286. doi: 10.15789/2220-7619-TPO-17690

© Афанасьев М.С. и др., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TPO-17690

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

вирусной нагрузки в зависимости от стадии заболевания и типа вируса. Исследование подчеркивает важность определения конкретного типа ВПЧ при моно- или полиинфицировании для оценки клинической формы заболевания. Это может оказать значительную помощь клиническим специалистам в определении степени тяжести инфекции и выборе дальнейшей тактики ведения пациенток. Таким образом, наши результаты свидетельствуют о необходимости учитывать тип ВПЧ при диагностике и лечении папилломавирусной инфекции шейки матки. Это позволит улучшить точность прогнозов и эффективность терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессии заболевания и развитие рака шейки матки.

Ключевые слова: *цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, высокий канцерогенный риск, вирусная нагрузка, папилломавирусная инфекция, филогенетический профиль.*

TYPE PROFILE OF HIGH ONCOGENIC RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN CLINICAL FORMS OF CERVICAL INFECTION IN RUSSIAN FEDERATION

Afanasiev M.S.[a], Dushkin A.D.[a,d], Afanasiev S.S.[b], Nesvizhsky Yu.V.[a], Grishacheva T.G.[c], Biryukova E.S.[a], Borisova O.Yu.[b], Dushkina I.A.[e], Karaulov A.V.[a]

[a] *I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*
[b] *G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*
[c] *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*
[d] *Moscow City Hospital No. 52 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation*
[e] *Vorohobov's City Clinical Hospital No. 67 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation*

Abstract. Aim: To establish a relationship between the clinical forms of cervical papillomavirus infection and the specific characteristics of high-risk human papillomavirus (HPV) types. The study included 1063 patients aged 16 to 71 years (Me = 33; IQR: 29–38) with active papillomavirus infection and its clinical forms. The patients were stratified into groups based on disease clinical forms during active HPV infection: carriers, mild cervical intraepithelial neoplasia, moderate cervical intraepithelial neoplasia, severe cervical intraepithelial neoplasia, carcinoma *in situ*, and invasive cervical cancer. Diagnostics was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR) with HPV typing (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68). The results demonstrated that viruses from the alpha-phylogenetic branch are responsible for developing clinical forms of HPV infection. It was found that severe forms of infection, including cervical cancer, was mainly linked to A9 family (HPV16, HPV31, HPV58) viruses, whereas initial disease stages — to A5 and A6 families (HPV51 and HPV66). A particularly significant observation is the transition from A5, A6, and A7 family HPV viruses with relation to HPV16, to the A9 family showing highly related to HPV16. This observation underscores the high significance of HPV16 monoinfection in cervical cancer within the context of the replication theory for HPV16-like viruses. Viral load exhibits a wave-like pattern depending on the clinical form and HPV family, indicating the dynamic nature of the infection process and the potential changes in viral load based on the disease stage and virus type. The study highlights the importance of identifying a specific HPV type in mono- or polyinfection to assess disease clinical form. This can provide significant aid to clinicians for assessing severity of the infection and devising the appropriate management strategy for patients. In conclusion, our findings emphasize a need to take into consideration a HPV type in diagnostics and treatment of cervical papillomavirus infection. This approach will enhance prognostic accuracy and effectiveness of therapeutic interventions aimed at preventing disease progression and cervical cancer development.

Key words: *cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, high oncogenic risk, viral load, papillomavirus infectious, phylogenetic profile.*

Введение

Около 4,5% всех случаев злокачественных новообразований, исключая другие факторы, связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [11]. Среди них — рак шейки матки (РШМ), влагалища, полового члена, вульвы, ротоглотки и гортани [10]. ВПЧ является важным объектом для исследований не только из-за его связи с терминальной стадией инфекции, такой как рак, но и из-за его роли в вирус-ассоциированном воспалении и предраковых изменениях.

Для более глубокого понимания влияния ВПЧ важно учитывать такой немаловажный признак, как таксономия. Базовый подход таксономии ВПЧ включает в себя классификацию вирусов папилломы на основе связи между последовательностями ДНК сегмента 291-bp в высококонсервативной области ORF (open reading frame) гена L1 [6]. Этот подход позволяет ученым классифицировать и различать различные штаммы ВПЧ на основе их генетического состава [12]. Из 448 задокументированных типов ВПЧ [33, 45], 14 классифицированы как канцерогенные (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68), что означает, что они являются этиологической причиной развития рака [22]. Примечательно, что наиболее заметными канцерогенными типами ВПЧ являются ВПЧ16 и ВПЧ18, которые ответственны за большин-

ство случаев РШМ по всему миру. Однако ВПЧ16 и ВПЧ18 относятся к различным семействам А9 и А7 соответственно. Согласно кладограмме (рис. 1), представленной de Villiers (2013), родственными ВПЧ ВКР к ВПЧ16 являются ВПЧ31, ВПЧ33, ВПЧ35, ВПЧ52 и ВПЧ58, а к ВПЧ18 — ВПЧ39, ВПЧ45, ВПЧ59 и ВПЧ68 [12].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) редко приводит к клиническим проявлениям/клиническим формам (КФ), а именно к развитию CIN I/LSIL — цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) легкой степени, CIN II/HSIL — CIN умеренной степени, CIN III/HSIL — CIN тяжелой степени, карциноме *in situ* и раку шейки матки. Примерно в 80% случаев происходит элиминация ВПЧ иммунной системой человека в течение 3 лет, и только около 3% случав переходит в предраковые состояния и рак в течение 7 лет [14].

Считается, что для развития ПВИ многослойного эпителия кожи и слизистых оболочек необходимо инфицирование быстро делящихся базальных клеток, включая стволовые или стволоподобные клетки [16]. При успешном инфицировании клеток базального слоя вирусные геномы локализуются в ядре и реплицируются в определенном количестве, которое, как полагают, составляет от 50 до 200 копий на клетку [5, 19, 26, 42]. ВПЧ поддерживает стабильное количество копий в первоначально инфицированном числе базальных клеток.

В базальном слое клеток экспрессия генов остается низкой, что ограничивает вероятность иммунного обнаружения [16, 38]. При достижении эпителиальными клетками высокодифференцированного состояния начинается экспрессия промежуточных и поздних генов ВПЧ, что в свою очередь приводит к увеличению числа копий вирусного генома [15, 26, 35, 41] и образованию вирусных частиц. Процесс репликации происходит без виремии, вирус-индуцируемой программируемой клеточной гибели и вирус-ассоциированного воспаления, что позволяет вирусу оставаться практически незаметным для иммунной системы человека [41].

Продуцирование вирусных частиц начинает происходить в верхних слоях эпителия в синергизме с дифференцировкой эпителиальных клеток. Таким образом, при нормальных обстоятельствах в базальном слое не происходит горизонтального инфицирования соседних клеток. Клетки содержат вирусные геномы, но не вирусные частицы. Вирусные геномы сохраняются в виде свободных от вирионов эписом, которые реплицируются в среднем один раз за клеточный цикл [16], но иногда может происходить интеграция в геном хозяина [28].

Вероятно, что количество вирусных геномов, зависит от анатомической локализации, а также времени взятия образцов. Образцы, полученные с поверхности эпителия во время продуктивной инфекции, могут включать как полностью жизнеспособные кольцевые геномы, так и инкапсулированные в инфекционные вирусные частицы.

С другой стороны, образцы, полученные с поверхности опухолевой ткани, могут включать частичные вирусные геномы, которое могут быть интегрированы в геном клетки-хозяина и уже подверглись мутационным изменениям.

По меньшей мере существует четыре различных механизма, которые приводят к мутациям ВПЧ на разных стадиях его жизненного цикла. В базальном слое клеток количество копий поддерживается с помощью двунаправленной репликации, которая может непропорционально приводить к мутациям и рекомбинации в области между E2 и L2, где встречаются репликационные вилки [18, 36, 38, 49].

Рисунок 1. Схема из кладограммы ВПЧ, основанная на полных нуклеотидных последовательностях гена L1 (модифицировано из de Villiers, 2013 [12])

Figure 1. HPV cladogram scheme based on L1 gene complete nucleotide sequence (modified from de Villiers, 2013 [12])

Количество вирусных копий увеличивается вместе с клеточной дифференцировкой. ВПЧ переключается на однонаправленную репликацию [18, 27, 38], которая может запускать различные мутационные процессы. Редактирование происходит при помощи дезаминаз APOBEC3 семейства aid/APOBEC (Activation Induced Deaminase/Apolipoprotein B mRNA Editing enzyme, Catalytic polypeptide-like), вовлеченных в противовирусный иммунный ответ [40]. При переходе ДНК в одноцепочечное состояние во время транскрипции или репликации, ферменты APOBEC3 хозяина «нацеливаются» на динуклеотиды TpC, индуцируя мутации C→T (G→A) [47]. Мутационная нагрузка также нарастает и на эпигенетическом уровне. Дезаминирование метилированных динуклеотидов CpG, которое также происходит в одноцепочечном состоянии [20], также может вызывать мутации C→T (G→A) в сайтах генов ВПЧ [8, 24].

ВПЧ использует ферменты (ДНК-полимеразы) хозяина для репликации генома, которые, хотя и редко, могут «допускать ошибки». Прямая оценка частоты мутаций ВПЧ затруднена из-за сложностей в выделении из культуры эпителиальных клеток дисплазии, карцином шейки матки и высокой точности репликации [17, 30, 37]. В этом контексте эволюционные сравнения становятся ключевым методом, позволяющим определить частоту мутаций в геноме ВПЧ на основе частоты замещений. Отмечается, что во всем геноме ВПЧ частота эволюционных замещений примерно в 5 раз выше, чем в геномах их хозяев — млекопитающих [43]. Это указывает на то, что эволюция ВПЧ преимущественно происходит путем случайного генетического дрейфа, а не естественного отбора [23].

Приведенные выше факты обусловливают актуальность нашего исследования, целью которого явилось установить зависимости клинических проявлений ПВИ шейки матки от типовых особенностей ВПЧ ВКР с учетом вирусной нагрузки и лейкоцитарной реакции.

Материалы и методы

В период с ноября 2015 по декабрь 2023 г. на базе кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) совместно с сотрудниками многопрофильных медицинских центров проведен анализ КФ ПВИ шейки матки в зависимости от типовых и филогенетических особенностей ВПЧ ВКР. Данное исследование не требовало одобрения локального этического комитета. Предварительный расчет выборки для оценки мощности исследования не проводился. Исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками и «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

Исследование проводилось в рамках диссертационной работы «Показатели мукозального иммунитета шейки матки в мониторинге клинического течения и эффективности фотодинамической терапии папилломавирусной инфекции», которое было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) № 15-21 от 01.09.2021.

Критерии включения в исследование:

– ВПЧ-тестирование с обязательным включением 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типов;

– морфологическое исследование (традиционная или жидкостная цитология/гистологическое исследование) на наличие атипичных клеток или цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN)/плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) [36, 37];

– подписанное информированное согласие пациенток на включение в исследование.

Критерии невключения в исследование:

– недостаточное число типов ВПЧ в панели тестирования;

– атипия плоского эпителия неопределенной степени по результатам цитологического исследования.

Обследовано 1063 пациентки на наличие активной ПВИ и ее КФ в возрасте от 16 лет до 71 года (Me = 33; IQR: 29–38). Пациентки были разделены на группы в зависимости от КФ на фоне активной ПВИ:

– группа I — вирусоносители (ПВИ без КФ) — n = 151; 14,2% (95%ДИ: 12,2–16,4);

– группа II — CIN I/LSIL — n = 181; 17% (95%ДИ: 14,8–19,4);

– группа III — CIN II/HSIL — n = 219; 20,6% (95%ДИ: 18,2–23,2);

– группа IV — CIN III/HSIL — n = 351; 33% (95%ДИ: 30,2–35,9);

– группа V — карцинома *in situ* — n = 103; 9,7% (95%ДИ: 8–11,6);

– группа VI — инвазивный РШМ — n = 58; 5,5% (95%ДИ: 4,2–7).

Пациентки проходили дифференцированное определение ДНК ВПЧ 14 типов + контроль взятия материала в соскобе эпителиальных клеток с эндо- и экзоцервикса с использованием полимеразной цепной реакции

в режиме реального времени («РеалБест ДНК ВПЧ ВКР генотип количественный» по ТУ 9398-320-23548172-2011 от 06.04.2017 № ФСР 2012/13457). Определение ВПЧ в соскобе проводилось в специализированных клинико-диагностических лабораториях, обеспечивающих качество исследований с помощью сертифицированной системы управления качеством, соответствующей международным стандартам: ISO 9001:2015, ISO 15189:2012, и надлежащей лабораторной практике (GLP). Вирусная нагрузка была рассчитана исходя из значений ведущего (наибольшего lg копий ДНК ВПЧ на 10^5 эпителиальных клеток) типа ВПЧ. Моноинфицированием считали обнаружение одного типа ВПЧ, а полиинфицированием — двух типа ВПЧ и более.

Число лейкоцитов в цервикальном секрете рассчитывали исходя из подсчета в поле зрения при световой микроскопии. Тип лейкоцитарной реакции описывали согласно пособию Караулова и соавт. (2019) [2]. Обследование проводили в первую половину менструального цикла.

Сбор и хранение данных проводили с использование пакета программ Microsoft Office 365 (пакет Excel). Математическую и статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов языка программирования Python 3.10 в среде IDE Visual Studio Code 1.76.1 (Universal). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью теста Шапиро–Уилка. Количественные признаки описывали с помощью медианы (Me); нижнего и верхнего квартилей [IQR]. Сравнение проводили с использованием H-критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна. Сравнение между двумя группами проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для представления анализа частоты встречаемости использовали тепловые карты. Корреляционную связь оценивали с помощью метода Спирмена.

Результаты

Нами проанализировано 1063 результата ВПЧ-тестирования у женщин, проживающих на территории Российской Федерации. У 99 пациенток (9,3%) не определялся ВПЧ на фоне клинических проявлений ПВИ. Результаты тестирований данных пациенток не учитывались при дальнейшем описании результатов. Моноинфицирование ВПЧ регистрировалось в 53,3% случаев (n = 567). В 37,4% случаев (n = 397) отмечено полиинфицирование ВПЧ.

Количество участников исследования в разных возрастных группах было неодинаковым ($p < 0,001$), значимых различий в весе, жалобах при первичном обращении к врачу, в наличии ВПЧ-вакцинации, возрасте начала половой жизни, терапевтического лечения патологии шейки матки и ИППП, в наличии сопутствующей гинекологического заболевания или инфекции, наличии уксусно-белого эпителия, мозаики и пунктации при расширенной кольпоскопии не наблюдалось ($p > 0,05$). Результаты анализа факторов связанных с КФ ПВИ, показали значительные различия в количестве половых партнеров, беременностей и родов, в наличии хирургического вмешательства на шейке матки в анамнезе, длительности ПВИ более 6 месяцев, числе лейкоцитов в цервикальном секрете, типе лейкоцитарной реакции и вирусной нагрузки, типе зоны трансформации, наличии кондилом между всеми КФ ($p < 0,05$). По мере прогрессирования заболевания уменьшаются такие клинические проявления ПВИ, как кондиломы. В табл. 1 представлены результаты анализа данных пациенток, включенных в исследование в зависимости от КФ.

Сравнительная характеристика КФ в зависимости от инфицирования ВПЧ

Нами проанализированы частоты встречаемости ВПЧ ВКР в общей когорте, при моно-/полиинфицировании, в зависимости от КФ и при моно-/полиинфицировании в зависимости от КФ. По результатам ВПЧ-тестирования у 964 пациенток обнаружена активная ПВИ (рис. 2А). В подавляющем большинстве это была ВПЧ16. ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ52 и ВПЧ58 встречались в 5–10% случаев. Доля остальных ВПЧ ВКР была менее 5%.

При анализе структуры ВПЧ ВКР в зависимости от моно- и полиинфицирования (рис. 2Б) нами обнаружено, что ВПЧ16 на 12,61% чаще встречается при моноинфицировании ($p = 0,0001$). Доля остальных ВПЧ ВКР превалировала при полиинфицировании: ВПЧ18 — в 3,6 раза ($p < 0,0001$); ВПЧ31 — в 3,2 раза ($p < 0,0001$); ВПЧ33 — в 4,6 раза ($p = 0,0021$); ВПЧ35 — в 6,2 раза ($p < 0,0001$); ВПЧ39 — в 4,2 раза ($p < 0,0001$); ВПЧ45 — в 3,1 раза ($p = 0,0006$); ВПЧ51 — в 5,2 раза ($p < 0,0001$); ВПЧ52 — в 3,4 раза ($p < 0,0001$); ВПЧ56 — в 4,4 раза ($p < 0,0001$); ВПЧ58 — в 5,8 раз ($p < 0,0001$); ВПЧ59 — в 32,2 раза ($p < 0,0001$); ВПЧ66 — в 8,1 раза ($p = 0,0001$); ВПЧ68 — в 30,8 раз ($p < 0,0001$).

При анализе частот встречаемости ВПЧ ВКР в зависимости от КФ (рис. 2В) определено, что максимальная частота встречаемости ВПЧ16

наблюдается у пациенток с CIN III/HSIL и карциномой *in situ*, по сравнению с остальными КФ (p < 0,0001). ВПЧ31 статистически значимо чаще регистрировался при CIN I/LSIL и CIN II/HSIL, по сравнению с остальными КФ (p = 0,0142). ВПЧ39 статистически значимо чаще встречается у пациенток с CIN I/LSIL и вирусоносительстве при анализе с другими КФ (p = 0,0001). ВПЧ51 типа значимо превалировал у пациенток с CIN I/LSIL по сравнению с остальными КФ (p = 0,0007). ВПЧ58 выявлялся у пациенток с CIN II/HSIL статистически значимо чаще, чем при других клинических формах (p = 0,0077). При CIN I/LSIL наблюдали доминирование ВПЧ66 типа (p = 0,0339). Остальные типы ВПЧ не имели статистически значимых различий частоты регистрации в зависимости от КФ.

При оценке частоты встречаемости ВПЧ ВКР при моноинфицировании в зависимости от КФ (рис. 3А) было обнаружено, что частота регистрации ВПЧ16 нарастает от вирусоносительства к инвазивному РШМ (p < 0,0001). ВПЧ31 превалирует у пациенток при вирусоносительстве и начальных КФ ПВИ по сравнению с CIN III/HISL, карциномой *in situ* и инвазивным РШМ (p = 0,0103). ВПЧ39 встречался на одинаково сопоставимом уровне у CIN I/LSIL и вирусоносителей по сравнению с остальными КФ (p = 0,0009). ВПЧ51 в 2,8 раза чаще встречается у CIN I/LSIL по сравнению с вирусоносителями. По мере нарастания степени тяжести КФ частота регистрации ВПЧ51 снижается (p = 0,0002). При CIN III/HSIL, карциноме *in situ* и инвазивном РШМ ВПЧ51 не регистрировался. ВПЧ58 был обнаружен только в КФ с CIN I/LSIL, CIN II/HSIL и CIN III/HSIL. При нарастании степени тяжесть КФ частота регистрации ВПЧ58 снижалась (p = 0,0093). Остальные ВПЧ ВКР не имели значимых различий по частоте встречаемости в зависимости от КФ.

Частота встречаемости ВПЧ ВКР при полиинфицировании находится на одинаково сопоставимом уровне в зависимости от КФ (рис. 3Б).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток в зависимости от КФ

Table 1. CF-based patient clinical characteristics

	Группа I Group I **(n = 128)**	**Группа II** Group II **(n = 155)**	**Группа III** Group III **(n = 200)**	**Группа IV** Group IV **(n = 332)**	**Группа V** Group V **(n = 95)**	**Группа VI** Group VI **(n = 54)**	**P значение** P value
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	
Возраст Age	31 [26; 36]	31 [26; 37]	32 [28; 37]	34 [29; 39]	37 [31; 42]	37 [33; 42]	< 0,001 p_{1-4} = 0,003 p_{1-5} < 0,001 p_{1-6} < 0,001 p_{2-4} < 0,001 p_{2-5} < 0,001 p_{2-6} < 0,001 p_{3-5} = 0,002 p_{3-6} = 0,003
Вес Weight	59 [55; 67]	60 [53; 66,5]	60 [55; 70]	60 [55; 70]	62,5 [56,25; 71,75]	65 [55; 70]	0,091
Жалобы Complaints	28 (22)	23 (14,9)	32 (16,5)	46 (14,4)	15 (15,8)	15 (28,3)	0,1
Менархе Menarche	13 [12; 14]	13 [13; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13,5 [12; 14]	0,914
Начало половой жизни Sexual life onset	18 [17; 20]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	0,162
Число половых партнеров Number of sexual partners	4 [2; 5]	3 [2; 5]	5 [3; 8]	4 [2; 7]	5 [3; 10]	5 [3; 10]	0,009
Беременность Pregnancies	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	2 [1; 3]	1 [0,75; 3]	< 0,001 p_{1-4} = 0,011 p_{1-5} < 0,001 p_{2-5} = 0,005
Роды Childbirth	0 [0; 1]	0 [0; 1]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,006
ВПЧ вакцинация HPV vaccination	0 (0)	2 (1,3)	1 (0,5)	5 (1,6)	0 (0)	1 (1,9)	0,482
Терапевтическое лечение Therapeutics treatment	60 (46,9)	77 (49,7)	83 (42,8)	134 (42)	34 (35,8)	3 (23,1)	0,166

	Группа I Group I **(n = 128)**	**Группа II** Group II **(n = 155)**	**Группа III** Group III **(n = 200)**	**Группа IV** Group IV **(n = 332)**	**Группа V** Group V **(n = 95)**	**Группа VI** Group VI **(n = 54)**	**P значение** P value
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	
Хирургическое лечение Surgical treatment	31 (24,2)	43 (27,7)	37 (19,1)	112 (35,1)	44 (46,3)	4 (30,8)	< 0,001 p_{1-5} = 0,007 p_{2-5}= 0,033 p_{3-4} = 0,001 p_{3-5} < 0,001
Наличие сопутствующих гинекологических заболеваний Concomitant gynecological comorbidity	89 (69,5)	105 (67,7)	140 (72,2)	232 (73)	60 (63,2)	37 (71,2)	0,512
Наличие сопутствующих гинекологических инфекций Concomitant gynecological infections	21 (16,5)	33 (21,3)	31 (16)	45 (14,2)	12 (12,6)	6 (11,5)	0,34
ВПЧ в анамнезе HPV in anamnesis	100 (78,1)	115 (74,2)	122 (64,2)	223 (69,7)	58 (61,1)	22 (45,8)	< 0,001 p_{1-6} < 0,001 p_{2-6} = 0,003 p_{4-6} = 0,014
Число лейкоцитов Number of leukocytes	10 [5; 25]	8 [5; 15]	15 [8; 25]	13 [5; 15]	20 [15; 35]	24,5 [10,5; 25,75]	< 0,001 p_{1-5} = 0,044 p_{2-3} = 0,029 p_{2-5} < 0,001 p_{4-5} = 0,003
Лейкоцитарная реакция Leukocytic reaction							
I тип/I type	10 (20,4)	13 (21,3)	8 (11,8)	14 (13,9)	1 (3,6)	1 (16,7)	0,003 p_{1-5} = 0,033 p_{2-5} = 0,008 p_{4-5} = 0,012
II тип/II type	18 (36,7)	26 (42,6)	21 (30,9)	48 (47,5)	4 (14,3)	1 (16,7)	
III тип/III type	14 (28,6)	21 (34,4)	30 (44,1)	34 (33,7)	20 (71,4)	3 (50)	
IV тип/IV type	7 (14,3)	1 (1,6)	9 (13,2)	5 (5)	3 (10,7)	1 (16,7)	
Вирусная нагрузка (lg копий ДНК/10^5) Viral load (lg copies DNA/10^5)	5,2 [4,2; 6,1]	6,25 [5,14; 6,97]	6,1 [5; 7,11]	5,8 [4,73; 6,83]	6,32 [5,45; 7,63]	5,70 [5,05; 7,82]	0,003 p_{1-2} = 0,008 p_{1-3} = 0,012 p_{1-5} = 0,007
Зона трансформации Transformation zone							
1 тип/1 type	30 (23,8)	32 (21,3)	64 (33,9)	96 (30,6)	31 (33,3)	20 (41,7)	0,02
2 тип/2 type	27 (21,4)	51 (34)	54 (28,6)	91 (29)	26 (28)	14 (29,2)	
3 тип/3 type	69 (54,8)	67 (44,7)	71 (37,6)	127 (40,4)	36 (38,7)	14 (29,2)	
УБЭ AWE	103 (81,1)	137 (89)	170 (88,5)	272 (85,3)	78 (83)	40 (83,3)	0,346
УБЭ+М+П AWE+M+P	51 (40,2)	67 (43,5)	92 (47,9)	159 (49,8)	40 (42,6)	29 (60,4)	0,133
Кондиломы Condylomas	54 (42,5)	45 (29,2)	49 (25,1)	67 (21)	17 (18,1)	11 (20,8)	< 0,001 p_{1-3} = 0,014 p_{1-4} < 0,001 p_{1-5} = 0,002
Моноинфицирование Monoinfection	73 (57)	78 (50,3)	113 (56,5)	212 (63,9)	63 (66,3)	28 (51,9)	0,053
Полиинфицирование Polyinfection	55 (43)	77 (49,7)	87 (43,5)	120 (36,1)	32 (33,7)	26 (48,1)	

Примечание. Me [IQR]; n (%); ПВИ — папилломавирусная инфекция; РШМ — рак шейки матки; М — мозаика; П — пунктация; УБЭ — уксусно-белый эпителий. Вирусная нагрузка рассчитана исходя из значений ведущего (наибольшего lg копий ДНК ВПЧ на 10^5 эпителиальных клеток) типа ВПЧ; наличие сопутствующей гинекологической инфекции оценивали исходя из следующих патогенов: *Candida* spp., *Ureaplasma* spp., *Chlamydia*, CMV, HSV-1, *Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis*.

Note. Me [IQR]; n (%); PVI — papillomavirus infection; CC — cervical cancer; M — mosaic; P — punctation; AWE — acetic-white epithelium. Viral load was calculated based on the values of the leading (highest lg of HPV DNA copies per 10^5 epithelial cells) HPV type; the presence of concomitant gynecologic infection was assessed based on the following pathogens: *Candida* spp., *Ureaplasma* spp., *Chlamydia*, CMV, HSV-1, *Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis*.

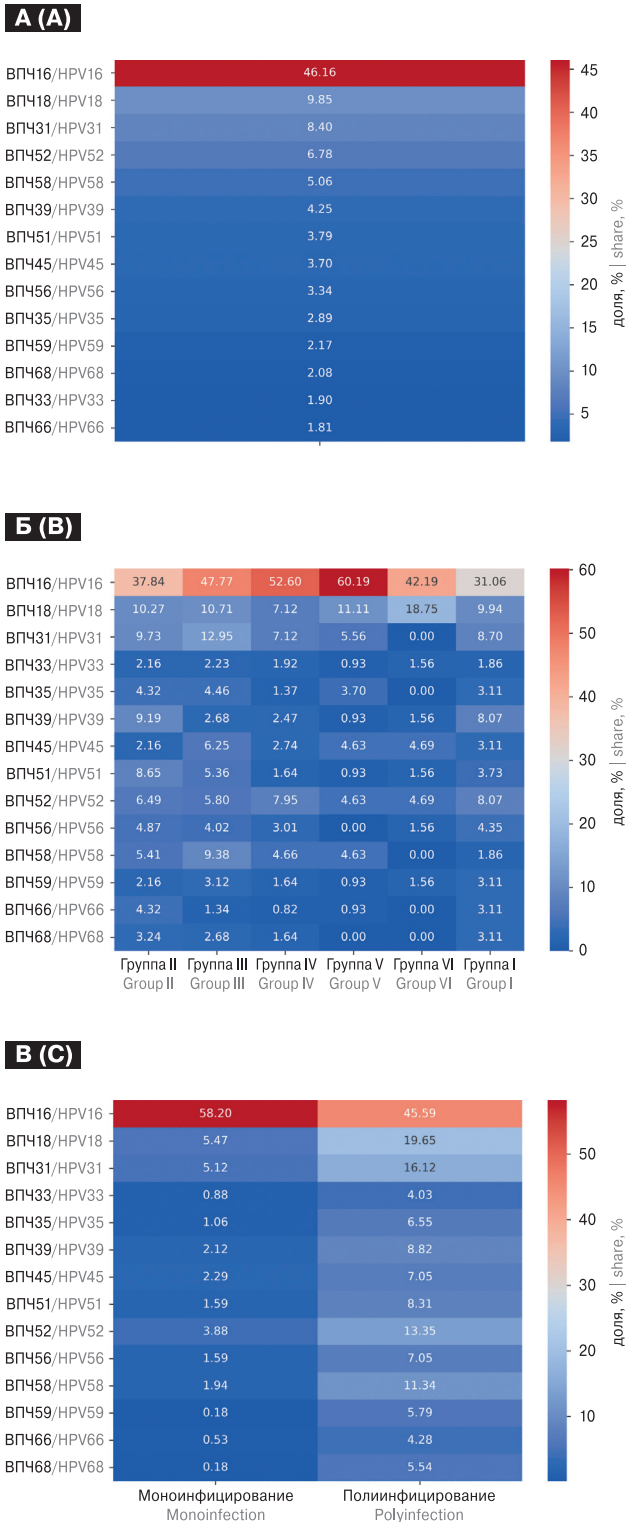


Рисунок 2. А. Частота встречаемости ВПЧ ВКР в общей выборке пациенток. Б. Частота встречаемости ВПЧ ВКР в зависимости от моно- и полиинфицирования. В. Частота встречаемости ВПЧ ВКР в зависимости от КФ

Figure 2. A. Frequency of high-risk HPV viruses in total patient cohort. B. Frequency of high-risk HPV viruses related to mono- and polyinfection. C. Frequency of high-risk HPV viruses related to clinical forms

Анализ вирусной нагрузки, числа лейкоцитов в цервикальном секрете и типа лейкоцитарной реакции

Проведен субанализ вирусной нагрузки у 519 пациенток. Медиана вирусной нагрузки в полученной когорте была 5,86. У пациенток с моноинфицированием (Me [IQR] = 5,8 [4,7–6,9]) вирусная нагрузка была ниже, по сравнению с полиинфицированим (Me = 6). Различия не были статистически значимыми (p = 0,25).

Самая высокая вирусная нагрузка выявлена у пациенток с карциномой *in situ* (Me [IQR] = 6,32 [5,45–7,63]), а наименьшее значение при вирусоносительстве (Me [IQR] = 5,2 [4,2–6,1]). Различия были статистически значимыми (p = 0,003). При post-hoc анализе обнаружено, что вирусная нагрузка при ПВИ без КФ ниже при сравнении с CIN I (Me [IQR] = 6,25 [5,14–6,97] — p = 0,008), CIN II (Me [IQR] = 6,1 [5–7,11] — p = 0,012) и карциномой *in situ* (Me [IQR] = 6,32 [5,45–7,63] — p = 0,007). При сравнении ПВИ без КФ с CIN III и инвазивным РШМ вирусная нагрузка была на одинаково сопоставимом уровне (p > 0,05).

Проведена оценка инфицирования альфа-семействами ВПЧ при различных КФ (рис. 4А). Инфицированность ВПЧ различными альфа-семействами имеет статистически значимые различия (p < 0,001). Обнаружено, что инфицирование семействами А6 и А7 в группе I выше в 2,24 и 2,83 раза соответственно по сравнению с группой III (p = 0,017). В группе IV нарастает инфицирование ВПЧ из семейства А9 на 23,6% по сравнению с группой I, а ВПЧ из остальных семейств встречаются значительно реже (p < 0,001). Аналогичная ситуация прослеживается и для пациенток из группы V (p = 0,006). В группе II статистически значимо выше инфицированность ВПЧ из семейств А7, А6 и А5 в 1,93; 2,93; 4,04 раза соответственно по сравнению с группой III (p = 0,005). При сравнении групп II и IV прослеживается схожий и нарастающий тренд инфицирования семействами А5, А6, А7 (p < 0,001). У пациенток из групп V и VI отсутствует инфицирование ВПЧ из семейств А5 и А6 по сравнению с остальными группами.

Проведен анализ вирусной нагрузки в зависимости от альфа-семейства ВПЧ. Вирусная нагрузка нарастает от семейства А7А9А6А5 (p = 0,018). По результатам оценки вирусной нагрузки в различных альфа-семействах ВПЧ в зависимости от КФ обнаружено, что в группе V (Me[IQR] = 6,3 [5,55–8]) и VI (Me[IQR] = 6,3 [5,2–8,1]) пациентки имеют самую высокую вирусную нагрузку, а группы I (Me[IQR] = 5,2 [3,9–6]) и II (Me[IQR] = 5,76 [4,88–6,8]) наименьшую (p = 0,004) при инфицировании ВПЧ из семейства А9 (рис. 4Б). Для семейств А7 (рис. 4В), А6 (рис. 4Г) и А5 (рис. 4Д) статисти-

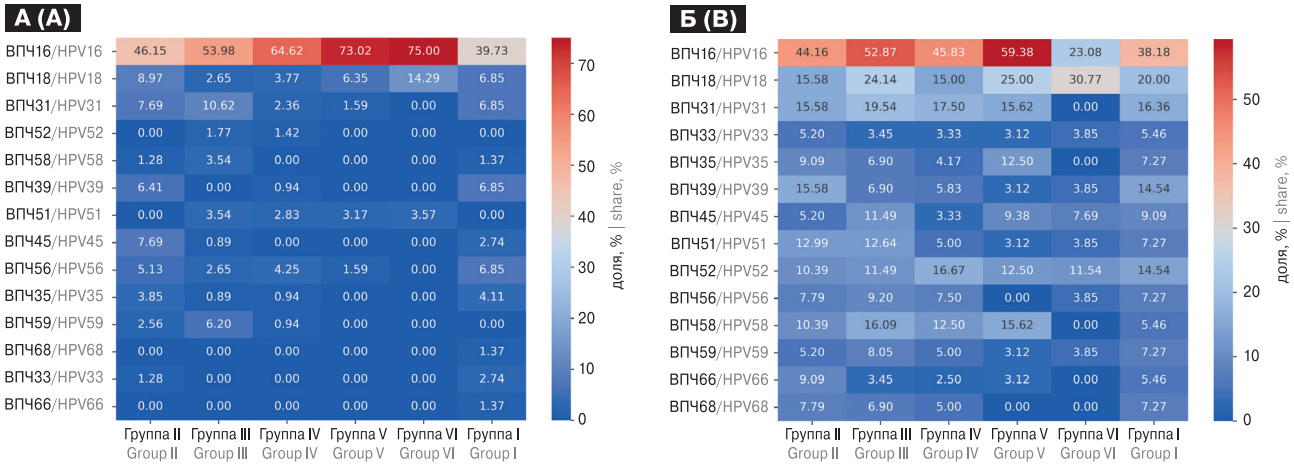


Рисунок 3. А. Частота встречаемости ВПЧ ВКР в зависимости от КФ при моноинфицировании. Б. Частота встречаемости ВПЧ ВКР в зависимости от КФ при полиинфицировании

Figure 3. A. Frequency of high-risk HPV viruses based on clinical forms in monoinfection. B. Frequency of high-risk HPV viruses based on clinical forms in polyinfection

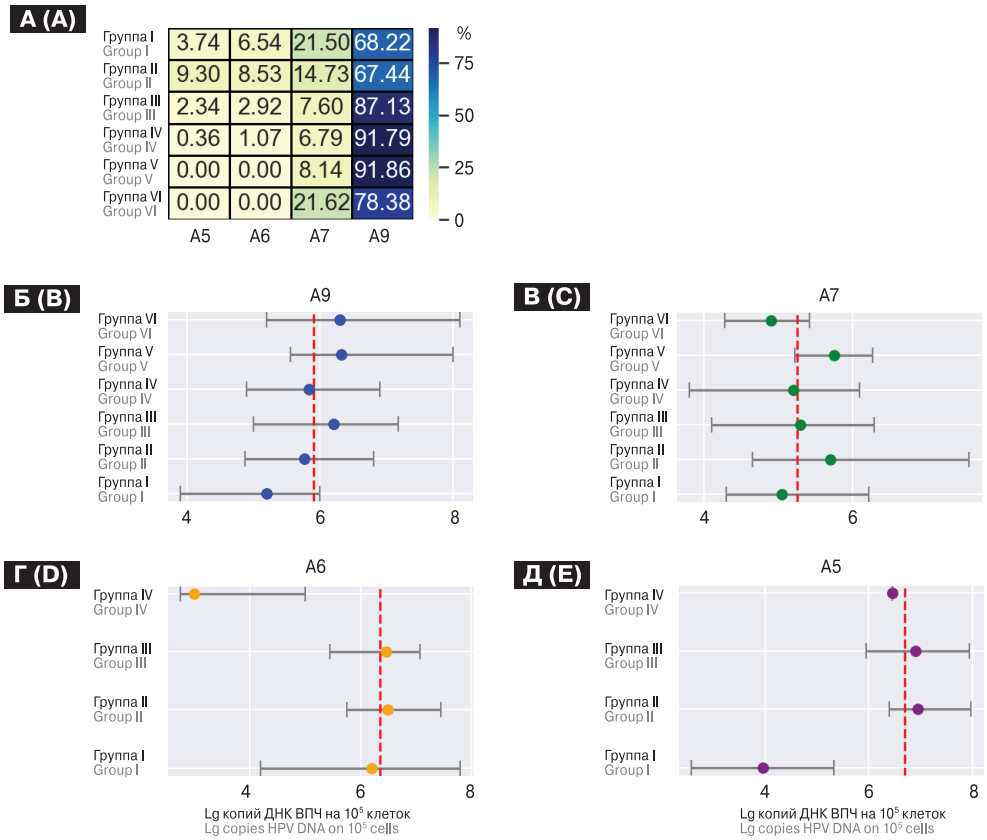


Рисунок 4. Вирусная нагрузка и инфицированность альфа-семейством ВПЧ в зависимости от исследуемых групп. А. Инфицирование альфа-семействами ВПЧ в зависимости от степени тяжести ПВИ. Б. Вирусная нагрузка при инфицировании ВПЧ А9. В. Вирусная нагрузка при инфицировании ВПЧ А7. Г. Вирусная нагрузка при инфицировании ВПЧ А6. Д. Вирусная нагрузка при инфицировании ВПЧ А5

Figure 4. Viral load and HPV alpha-family infection. A. HPV alpha-family infection related to PVI severity. B. Viral load in HPV A9 infection. C. Viral load in HPV A7 infection. D. Viral load in HPV A6 infection. E. Viral load in HPV A5 infection

Примечание. Красной пунктирной линией обозначена медиана вирусной нагрузки альфа-семейства ВПЧ.

Note. The red dotted line denotes the median HPV alpha-family viral load.

чески значимых различий вирусной нагрузки обнаружено не было (p = 0,765, p = 0,539 и p = 575 соответственно).

Проведена оценка корреляционной связи вирусной нагрузки с числом лейкоцитов в цервикальном секрете, типом лейкоцитарной реакции и типом зоны трансформации (табл. 2). В общей когорте значимой корреляции между вирусной нагрузкой и числом лейкоцитов в цервикальном секрете не обнаружено (r_S = 0,033, p = 0,628). III тип лейкоцитарной реакции имел статистически значимо слабую корреляционную связь с вирусной нагрузкой (r_S = 0,155, p = 0,023). Остальные типы лейкоцитарной реакции не имели значимых корреляционных связей. Внутри исследуемых групп также не обнаружено статистически значимых корреляционных связей между вирусной нагрузкой и числом лейкоцитов в цервикальном секрете. При корреляционном анализе вирусной нагрузки с типом зоны трансформации шейки матки нам не удалось обнаружить статистически значимых связей (p > 0,05). Однако пациентки со 2-м типом зоны трансформации из группы II имеют тренд на прямую зависимость (r_S = 0,21, p = 0,052).

Сравнительная характеристика КФ в структуре ПВИ

Проведен анализ распределения КФ в зависимости от ВПЧ ВКР (рис. 5А). Обнаружено статистически значимое превалирование в частоте встречаемости: ВПЧ16 в CIN II/HSIL (20,9%) и CIN III/HSIL (37,6%) — p < 0,001; ВПЧ31 в CIN II/HSIL (31,2%) и CIN III/HSIL (28%) — p = 0,02; ВПЧ39 в CIN I/LSIL (36,2%) — p < 0,001; ВПЧ51 в CIN I/LSIL (38,1%) и CIN II/HSIL (28,6%) — p < 0,001; ВПЧ58 в CIN II/HSIL (37,5%) и CIN III/HSIL (30,4%) — p = 0,011; ВПЧ66 при вирусоносительстве и CIN I/LSIL (40%) — p = 0,036. Проведен анализ распределения моно- и полиинфицировании в структуре ВПЧ ВКР (рис. 5Б). В структуре инфекции ВПЧ16 статистически значимо чаще (p < 0,001) встречались случаи моноинфицирования (64,6%), чем полиинфицирования (35,4%). Остальные типы ВПЧ ВКР имели характер полиинфицирования (p < 0,001).

При анализе распределения КФ в зависимости от типов ВПЧ ВКР при моно- и полиинфицировании обнаружено, что в структуре ВПЧ45 при полинфицировании чаще встречаются пациентки с вирусоносительством (p = 0,0302). CIN I/LSIL с полиинфицированием превалирует в структуре ВПЧ68 (p = 0,0359). CIN II/HSIL с полиинфицированием преобладают в структуре ВПЧ18, ВПЧ39, ВПЧ51, ВПЧ52, ВПЧ56, ВПЧ58, ВПЧ59 и ВПЧ68 типы по сравнению с мониинфицированием (p < 0,001, p = 0,0157, p = 0,0015, p = 0,0261, p = 0,0136, p = 0,0423, p = 0,0073 и p = 0,0157 соответственно). CIN III/HSIL на фоне моноинфицирования превалировало в структуре ВПЧ16 (p = 0,0013). CIN III/HSIL на фоне полиинфицирования превалировало в структуре остальных типов ВПЧ ВКР, кроме ВПЧ45 и ВПЧ66 (ВПЧ18 — p = 0,0006; ВПЧ31 — p < 0,0001; ВПЧ35 — p = 0,0115; ВПЧ39 — p = 0,0224; ВПЧ51 — p = 0,0043; ВПЧ52 — p = 0,0003; ВПЧ56 — p = 0,0039; ВПЧ58 — p <

Таблица 2. Корреляционный анализ вирусной нагрузки, типом лейкоцитарной реакции, числом лейкоцитов в цервикальном секрете и типа ЗТ в зависимости от исследуемых групп

Table 2. Correlation between viral load, leukocyte reaction type, cervical smear leukocyte count and transformation zone types

	Группа I Group I	**Группа II** Group II	**Группа III** Group III	**Группа IV** Group IV	**Группа V** Group V	**Группа VI** Group VI
Лейкоцитарная реакция Leukocyte reaction						
I тип/I type	–0,125/0,476	0,178/0,285	0,03/0,84	–0,069/0,572	0,164/0,515	–0,775/0,225
II тип/II type	–0,058/0,741	–0,071/0,674	0,127/0,39	–0,164/0,175	–0,258/0,302	NaN
III тип/III type	0,269/0,118	–0,086/0,608	–0,065/0,661	0,261/0,029	0,159/0,529	0,894/0,106
IV тип/IV type	–0,113/0,519	NaN/NaN	–0,105/0,479	–0,086/0,481	–0,164/0,515	–0,258/0,742
Число лейкоцитов в цервикальном секрете Number of leukocytes in the cervical smear	0,101/0,564	–0,148/0,376	–0,156/0,288	0,171/0,156	–0,09/0,732	0,2/0,8
Тип зоны трансформации Transformation zone type						
I тип/I type	–0,172/0,137	–0,08/0,464	–0,071/0,452	–0,03/0,693	0,035/0,825	–0,352/0,218
II тип/II type	0,184/0,112	0,21/0,052	–0,002/0,983	–0,009/0,904	0,131/0,402	0,393/0,165
III тип/III type	–0,013/0,913	–0,141/0,197	0,073/0,439	0,037/0,623	–0,147/0,346	–0,034/0,907

Примечание. NaN — нет данных. Значения в ячейках отражают силу корреляционной связи и ее значимость (r_S/P значение).
Note. NaN — no data. The values in the cells reflect the strength of the correlation and its significance (r_S/P value).

0,0001; ВПЧ59 — p = 0,0043; ВПЧ68 — p = 0,0043). Пациентки с карциномой *in situ* преобладают в структуре ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ35, ВПЧ58 при полиинфицировании (p = 0,0238, p = 0,0269, p = 0,02, p = 0,0062). Пациентки больные РШМ в основном регистрируются в структуре ВПЧ16 при моноинфицировании (p = 0,0004).

Таким образом, вирусоносительство и CIN I/LSIL в структуре ВПЧ при полинфицировании чаще встречаются для ВПЧ45 и ВПЧ68 — семейство А7. CIN II/HSIL на фоне полиинфицирования чаще встречается у ВПЧ18, ВПЧ39, ВПЧ59, ВПЧ68 — А7; ВПЧ56 — А6; ВПЧ51 — А5; ВПЧ52, ВПЧ58 — А9. CIN III/HSIL на фоне моноинфекции чаще встречался в структуре ВПЧ16 — А9. CIN III/HSIL на фоне полиинфицирования чаще встречался в структуре семейств: А5 — ВПЧ51; А6 — ВПЧ56; А7 — ВПЧ18, ВПЧ39, ВПЧ59, ВПЧ68; А9 — ВПЧ31, ВПЧ35, ВПЧ52, ВПЧ58. Карцинома *in situ* на фоне полиинфицирования чаще встречалась в структуре семейств: А7 — ВПЧ18; А9 — ВПЧ31, ВПЧ35, ВПЧ58. РШМ регистрировался статистически значимо при моноинфицировании в структуре ВПЧ16 — семейство А9.

Обсуждение

В 2008 г. была доказана роль ВПЧ в развитии КФ ПВИ и РШМ, за что Харальду цур Хаузену была присуждена Нобелевская премия [21].

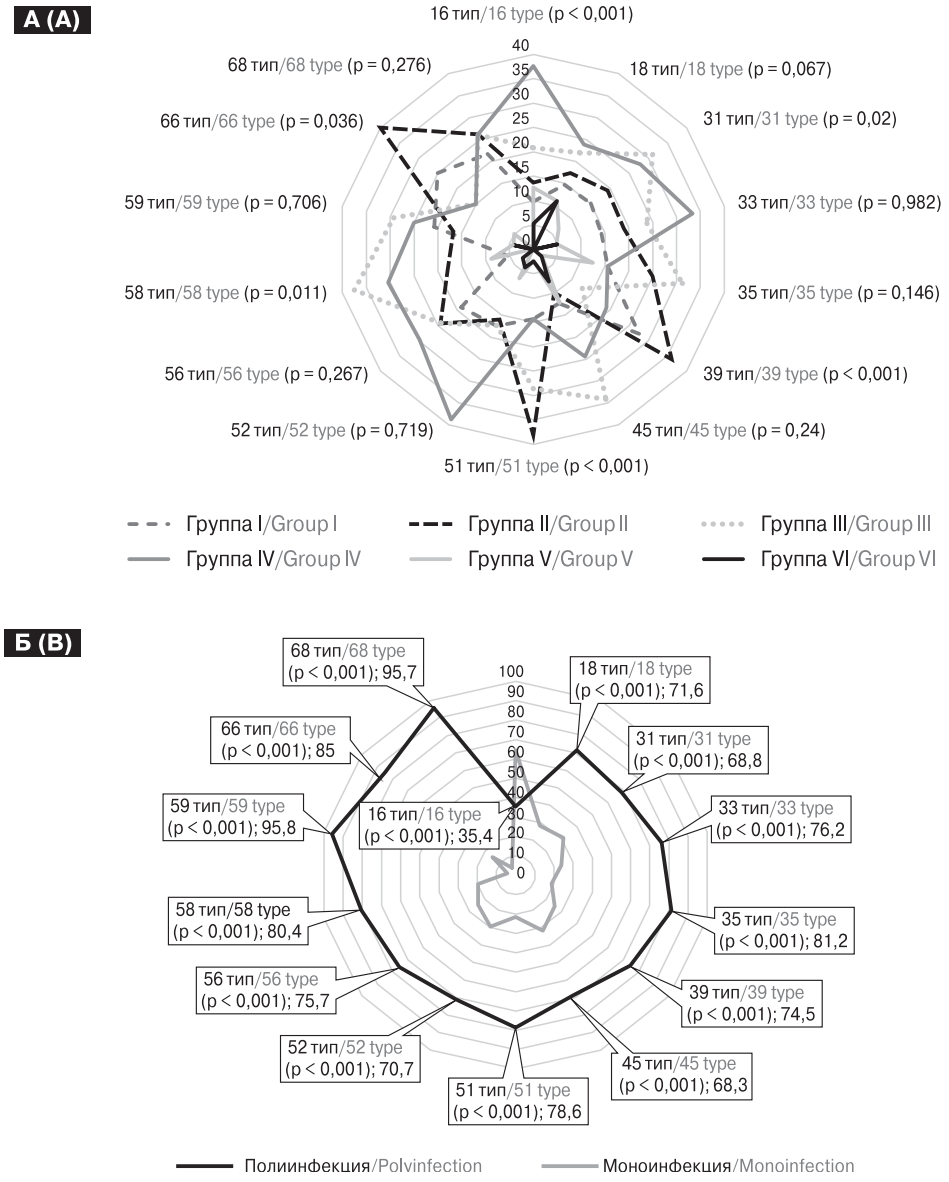


Рисунок 5. А. Распределение КФ в структуре ВПЧ ВКР. Б. Распределение моно-/полиинфицирования в структуре ВПЧ ВКР

Figure 5. A. Distribution of clinical forms in high-risk HPV pattern. B. Distribution of mono-/polyinfection in high-risk HPV pattern

Известно, что белки Е6 и Е7 наделяют вирус онкогенным потенциалом и оказывают влияние на белки супрессоры опухолевой трансформации. Онкопротеин Е6 способен вызывать деградацию белка гена Р53, а Е7 подавляет белок ретинобластомы [7, 39, 48]. С появлением новых научных данных в текущей модели канцерогенеза стали появляться несоответствия. Например, белок Е6 ВПЧ58 вызывает деградацию белка гена Р53 при концентрации в 17 раз меньшей, чем таковая у родственного ВПЧ16. Для ВПЧ59 концентрации этого онкопротеина требуется уже в 53 раза меньше, чем для ВПЧ18 [44, 48]. Таким образом онкогенный потенциал ВПЧ необходимо оценивать шире, нежели только через единый механизм блокирования апоптоза и активацию пролиферации опухолевых клеток. Наличие рекомбинаций между двумя и более родственными вирусами дает преимущество новому типу вируса перед вирусами-донорами. Согласно Van Doorslaer K. (2013), в процессе эволюционирования каждый тип папилломавирусов оптимизировал свой генетический код, чтобы инфицировать определенный тип клеток у своего хозяина [43].

Большинством авторов ранее начало половой жизни описывается как неблагоприятный фактор для развития РШМ [29, 46]. Примечательно, но нам не удалось установить различий между возрастом начала половой жизни и степенью тяжести КФ. Однако по нашим данным число половых партнеров оказывает значимое влияние. Это может свидетельствовать о том, что первый половой контакт может происходить в разные возрастные периоды, а та вирусно-бактериальная нагрузка, которая происходит при частой смене полового партнера, увеличивает шансы на интеграцию ВПЧ и развитие РШМ.

Вопросы взаимодействия вирусов и бактериальных инфекций приобретают все большее значение. Влияние сопутствующих инфекций на динамику инфицирования ВПЧ также является важным аспектом этого процесса. Нами не обнаружено значимых различий у пациенток с сопутствующей гинекологической инфекцией при активной ПВИ в зависимости от КФ, включенных в наше исследование. Однако по результатам проведенного мета-анализа Liang и соавт. (2019) было показано, что бактериальный вагиноз, *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* ассоциированы с повышенной частотой инфицирования ВПЧ, в то время как *Candida albicans* — со снижением частоты инфицирования [25].

Роль типового профиля ВПЧ ВКР в развитие конкретных КФ остается неопределенной. Большинство панелей для ВПЧ-тестирования используют для определения наиболее часто встречающихся ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 типы), что позволяет оценить типовой ВПЧ ВКР профиль на основе семейств alpha-ветви. По результатам нашего исследования роль ВПЧ16 остается ведущей в развитии инвазивного РШМ. Почти половина (46,16%) из исследуемых пациенток были инфицированы данным типом. Частота встречаемости остальных типов не превышала 10%. Примечательно, что ВПЧ16 чаще встречается при моноинфицировании, а остальные типы при полиинфицировании. Эта особенность инфицирования наводит на мысль о том, что в геноме ВПЧ16 содержатся ключевые гены, определяющие характеристики остальных ВПЧ ВКР. Длительная персистенция приводила к генетическим мутациям и появлению новых ВПЧ ВКР. Согласно нашим предположениям, для персистенции остальных типов ВПЧ ВКР необходима коинфицированность. С другой стороны, основываясь на теории о едином родстве ВПЧ ВКР, можно предположить, что при инфицировании ВПЧ ВКР происходит экспрессия древних генов ответственных за репликацию ВПЧ16-подобного типа. Результатом репликации является выявление при ВПЧ-тестировании именно ВПЧ16. На это указывают ранее проведенные работы по изучению вирусной нагрузки как прогностического фактора риска развития дисплазии и РШМ [34]. Однако положительные результаты корреляции вирусной нагрузки с развитием HSIL и РШМ были получены только для ВПЧ16 [9, 31], что также косвенно подтверждает теорию об экспрессии «древних» генов и репликации ВПЧ16-подобного типа.

При полиинфицировании нами обнаружены ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ52 и ВПЧ58. Остальные ВПЧ ВКР встречались в менее 10% случаев. Интересно, что ВПЧ16, ВПЧ31, ВПЧ52 и ВПЧ58 имеют общую ветвь филогенетического дерева. Согласно предположениям Van Doorslaer K. (2013), ВПЧ31, ВПЧ52 и ВПЧ58 могут быть рекомбинантами ВПЧ16 — основного вируса-донора [43]. В нашей работе раскрываются иные данные относительно вирусной нагрузки и ее влияния на прогрессирование CIN и развитие РШМ. Вирусная нагрузка нарастает при инфицировании ВПЧ из семейства А9, а при инфицировании семейством А6 происходит ее снижение. При инфицировании ВПЧ из семейств А7 и А5 обнаруживается волнообразное течение инфекции.

Влияние вирусной нагрузки в канцерогенезе остается противоречивой. По данным исследования по оценке влияния вирусной нагрузки ВПЧ16 типа было выдвинуто предположение о том, что высокая вирусная нагрузка увеличивает риск перехода инфекции в интегративную форму и может быть фактором риска развития CIN и РШМ [1]. Противоположные

данные получены в исследовании, проведенном в Колумбии [13]. Авторами обнаружено значимое снижение вирусной нагрузки при прогрессировании CIN при инфицировании ВПЧ16 и ВПЧ31. Нами установлена наибольшая вирусная нагрузка при карциноме *in situ*. В исследовании Zuo и соавт. (2019) снижение вирусной нагрузки описывают как неблагоприятный прогностический фактор выживаемости [50].

По результатам оценки структуры ВПЧ ВКР в зависимости от КФ определено, что филогенетическая ветвь alpha ответственна за развитие КФ, однако при тяжелых клинических формах встречаются типы из семейства А9 (ВПЧ16, ВПЧ31, ВПЧ58), а на начальных стадиях КФ встречаются из alpha-ветвей соседей (ВПЧ51 — семейство А5 и ВПЧ66 — семейство А6). Такое деление семейств может помочь при определении тактик ведения пациентов клиницистами. Полиинфицирование ВПЧ при тяжелых КФ показало переход от семейств А5, А6 и А7, которые имеют низкую степень родства с ВПЧ16, к семейству А9 с высокой степенью родства. Это сопровождается высокой значимостью моноинфицирования ВПЧ16 при РШМ, что может свидетельствовать о гипотезе об экспрессии «древних» генов, ответственных за репликацию ВПЧ16-подобного типа, особенно при тяжелых КФ.

Традиционное представление о ВПЧ высокого и низкого канцерогенного потенциала не может в полной мере объяснить механизм канцерогенеза ПВИ шейки матки. Так, например, ВПЧ6/ВПЧ11 имеют тропность к другой анатомической нише тела человека и разделены примерно 30 млн лет эволюционных изменений с ВПЧ16 и ВПЧ18 [43]. Анализ типового профиля ПВИ может способствовать обнаружению новых механизмов развития рака, основанных на вирусной теории, включая РШМ.

Заключение

При ВПЧ-тестировании учитываются такие факторы, как канцерогенный риск, уровень вирусной нагрузки. При выявлении полиинфицирования ВПЧ также определяют семейство, к которому принадлежит конкретный тип. Тем не менее вопросы, касающиеся моно- и полиинфицирования, включая комбинированные случаи полиинфицирования ВПЧ и их влияние на течение ПВИ и переход в КФ разной степени тяжести, остаются недостаточно изученными. Подавляющее большинство работ по эпидемиологии ВПЧ ВКР оценивают распространенность среди КФ. Однако анализ КФ в структуре ПВИ в зависимости от моно-/полинфицирования и типовой принадлежности ВПЧ не проводился, что делает значимым вклад данной работы в эпидемиологическую составляющую ПВИ. Дополнительно исследование помогает определить влияние типового профиля ПВИ в развитии КФ при моно- или полиинфицировании. Это позволит клиническому специалисту определиться с дальнейшей тактикой ведения пациентки. Представленные в нашем исследовании результаты, а также данные литературы, указывают на сложное взаимодействие между вирусной репликацией и злокачественной трансформацией эпителиальной клетки. Этот феномен можно охарактеризовать как своеобразный «равновесный» процесс симбиоза — репликации вируса и злокачественной трансформации эпителиальной клетки, где ключевую роль в поддержании этого равновесия играет иммунная система человека.

В процессе злокачественной трансформации клеток, обусловленной вирусной инфекцией, наблюдается тонкий баланс между вирусной репликацией и онкогенным потенциалом клетки. При полноценном противоопухолевом иммунном ответе организм эффективно распознает и устраняет аномальные клетки, что приводит к программируемой клеточной гибели. Однако при недостаточном или ослабленном иммунном ответе этот механизм нарушается, что позволяет трансформированным клеткам избегать апоптоза и продолжать делиться. Опухолевые клетки способны адаптироваться к присутствию вируса. Они могут подавлять механизмы, необходимые для вирусной репликации, что подтверждается снижением вирусной нагрузки при РШМ. Это свидетельствует о том, что вирусная репликация и злокачественная трансформация находятся в постоянном конфликте, стремясь к установлению равновесия, которое способствует выживанию клетки-хозяина несмотря на присутствие вируса. Этот процесс можно рассматривать как стратегию выживания опухолевых клеток, при которой снижение вирусной нагрузки является адаптивным ответом, позволяющим клеткам избегать иммунного распознавания и уничтожения. Это явление подчеркивает важность иммунной системы в контроле как вирусной активности, так и онкогенной трансформации клеток. В условиях ослабленного иммунного ответа баланс смещается в сторону опухолевой прогрессии, что требует дальнейших исследований для разработки более эффективных терапевтических подходов. Такие подходы должны быть направлены на усиление противоопухолевого иммунного ответа и восстановление механизмов программируемой клеточной гибели в трансформированных клетках.

Согласно проведенному нами исследованию, при переходе ПВИ от поли- к моноинфицированию можно судить об агрессивности течения

ПВИ при выявлении морфологических изменений в клетках, а снижение вирусной нагрузки говорит о начале злокачественной трансформации при инфицировании ВПЧ из семейств А9 и А7. На сегодняшний день скрининг ВПЧ ВКР (не менее 12 типов) рекомендуется проводить у пациенток в возрасте от 30 до 65 лет и вне зависимости от возраста при выявлении атипичных или злокачественных клеток по данным цитограммы [3]. В рамках клинической практики чаще проводят тестирование только ВПЧ16/ВПЧ18, однако данные нашего исследования показывают вариативность типов ВПЧ (ВПЧ45/ВПЧ52 и др.) у пациенток больных РШМ и другими КФ. Существенным недостатком данной работы является оценка лишь 14 типов ВПЧ ВКР, что не позволяет в полной мере оценить вклад и других типов ВПЧ ВКР в развитие КФ. Еще одним недостатком данной работы является отсутствие разделения пациенток по этнической принадлежности и региону проживания, что может оказывать влияние на наличие конкретного типа ВПЧ ВКР.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Список литературы/References

1. Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В., Чуруксаева О.Н., Шпилева О.Н., Бычков В.А., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки // Вопросы вирусологии. 2016. Т. 61, № 6. С. 270–274. [Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Karabut I.V., Churuksaeva O.N., Shpileva O.N., Bychkov V.A., Kolomiets L.A., Litviakov N.V. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2016, vol. 61, no. 6, pp. 270–274. (In Russ.)*] *doi: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274*
2. Караулов А.В, Афанасьев М.С., Бондаренко Н.Л., Афанасьев С.С., Евсегнеева И.В., Алешкин А.В., Несвижский Ю.В., Карсонова А.В., Урбан Ю.Н., Воропаева Е.А., Затевалов А.М., Лахтин В.М., Борисова О.Ю., Калюжин О.В., Борисова А.Б., Лахтин М.В., Пылев Л.А., Воропаев А.Д. Врожденный иммунитет в патогенезе, диагностике и лечении урогенитальной инфекции беременных. М.: ООО «Контакт», 2019. 160 с. [Karaulov A.V., Afanasyev M.S., Bondarenko N.L., Afanasyev S.S., Evsegneeva I.V., Aleshkin A.V., Nesvizh Yu.V., Karsonova A.V., Urban Yu.N., Voropaeva E.A., Zatevalov A.M., Lakhtin V.M., Borisova O.Yu., Kalyuzhin O.V., Borisova A.B., Lakhtin M.V., Pylev L.A., Voropaev A.D. Innate immunity in the pathogenesis, diagnosis and treatment of urogenital infection in pregnant women. *Moscow: LLC Contact, 2019. 160 p. (In Russ.)*]
3. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки — 2020–2021–2022 (31.05.2021): клинические рекомендации; утверждены Минздравом Р.Ф. [Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion – 2020–2021–2022 (31.05.2021): Clinical guidelines; Approved by Russian Ministry of Healthcare. *(In Russ.)*]
4. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. 2-е изд. М.: Медиабюро Статус Презенс, 2016. 832 с. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. The cervix, vagina, vulva: physiology, pathology, colposcopy, aesthetics. Moscow: Status presence, 2016. 832 p. (In Russ.)]
5. Bedell M.A., Hudson J.B., Golub T.R., Turyk M.E., Hosken M., Wilbanks G.D., Laimins L.A. Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *J. Virol., 1991, vol. 65, no. 5, pp. 2254–2260. doi: 10.1128/JVI.65.5.2254-2260.1991*
6. Bernard H.U., Burk R.D., Chen Z., van Doorslaer K., zur Hausen H., de Villiers E.M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology, 2010, vol. 401, no. 1, pp. 70–79. doi: 10.1016/j.virol.2010.02.002*
7. Bravo I.G., Félez-Sánchez M. Papillomaviruses: viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol. Med. Public Health, 2015, vol. 2015, no. 1, pp. 32–51. doi: 10.1093/emph/eov003*
8. Chen Z., Utro F., Platt D., DeSalle R., Parida L., Chan P.K.S., Burk R.D. K-mer analyses reveal different evolutionary histories of alpha, beta, and gamma papillomaviruses. *Int. J. Mol. Sci., 2021, vol. 22, no. 17: 9657. doi: 10.3390/ijms22179657*
9. Clavel C., Masure M., Bory J.P., Putaud I., Mangeonjean C., Lorenzato M., Nazeyrollas P., Gabriel R., Quereux C., Birembaut P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br. J. Cancer, 2001, vol. 84, no. 12, pp. 1616–1623. doi: 10.1054/bjoc.2001.1845*
10. De Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet. Glob. Health., 2020, vol. 8, no. 2, pp. e180–e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7*
11. De Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer., 2017, vol. 141, no. 4, pp. 664–670. doi: 10.1002/ijc.30716*
12. De Villiers E.M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology, 2013, vol. 445, no. 1–2, pp. 2–10. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023*
13. Del Río-Ospina L., Soto-De León S.C., Camargo M., Moreno-Pérez D.A., Sánchez R., Pérez-Prados A., Patarroyo M.E., Patarroyo M.A. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer, 2015, no. 15: 100. doi: 10.1186/s12885-015-1126-z*
14. Demarco M., Hyun N., Carter-Pokras O., Raine-Bennett T.R., Cheung L., Chen X., Hammer A., Campos N., Kinney W., Gage J.C., Befano B., Perkins R.B., He X., Dallal C., Chen J., Poitras N., Mayrand M.H., Coutlee F., Burk R.D., Lorey T., Castle P.E., Wentzensen N., Schiffman M. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine, 2020, no. 22: 100293. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100293*

15. Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., Stoler M., Broker T.R., Stanley M.A. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine, 2012, vol. 30, suppl. 5: F55–70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083*
16. Egawa N., Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res., 2017, vol. 231, pp. 119–127. doi: 10.1016/j.virusres.2016.12.017*
17. Fausch S.C., Da Silva D.M., Eiben G.L., Le Poole I.C., Kast W.M. HPV protein/peptide vaccines: from animal models to clinical trials. *Front. Biosci., 2003, vol. 8, pp. s81–s91. doi: 10.2741/1009*
18. Flores E.R., Lambert P.F. Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. *J. Virol., 1997, vol. 71, no. 10, pp. 7167–7179. doi: 10.1128/JVI.71.10.7167-7179.1997*
19. Frattini M.G., Lim H.B., Laimins L.A. In vitro synthesis of oncogenic human papillomaviruses requires episomal genomes for differentiation-dependent late expression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA, 1996, vol. 93, no. 7, pp. 3062–3067. doi: 10.1073/pnas.93.7.3062*
20. Fryxell K.J., Zuckerkandl E. Cytosine deamination plays a primary role in the evolution of mammalian isochores. *Mol. Biol. Evol., 2000, vol. 17, no. 9, pp. 1371–1383. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a026420*
21. Harald zur Hausen – Biographical. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2024. Tue. 11 Jun 2024.
22. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, online database. *URL: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2022/08/OrganSitePoster.PlusHandbooks.Russian.03082022.pdf (02.01.2024)*
23. Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature, 1968, vol. 217, no. 5129, pp. 624–626. doi: 10.1038/217624a0*
24. King K.M., Rajadhyaksha E.V., Tobey I.G., Van Doorslaer K. Synonymous nucleotide changes drive papillomavirus evolution. *Tumour. Virus. Res., 2022, no. 14: 200248. doi: 10.1016/j.tvr.2022.200248*
25. Liang Y., Chen M., Qin L., Wan B., Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect. Agent Cancer, 2019, no. 14: 29. doi: 10.1186/s13027-019-0243-8. doi: 10.1186/s13027-019-0258-1*
26. Maglennon G.A., McIntosh P., Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology, 2011, vol. 414, no. 2, pp. 153–163. doi: 10.1016/j.virol.2011.03.019*
27. McBride A.A. Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biol. Chem., 2017, vol. 398, no. 8, pp. 919–927. doi: 10.1515/hsz-2017-0113*
28. McBride A.A., Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog., 2017, vol. 13, no. 4: e1006211. doi: 10.1371/journal.ppat.1006211*
29. Mekonnen A.G., Mittiku Y.M. Early-onset of sexual activity as a potential risk of cervical cancer in Africa: a review of literature. *PLoS Glob. Public Health, 2023, vol. 3, no. 3: e0000941. doi: 10.1371/journal.pgph.0000941*
30. Meyers C., Frattini M.G., Hudson J.B., Laimins L.A. Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. *Science, 1992, vol. 257, no. 5072, pp. 971–973. doi: 10.1126/science.1323879*
31. Moberg M., Gustavsson I., Wilander E., Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br. J. Cancer, 2005, vol. 92, no. 5, pp. 891–894. doi: 10.1038/sj.bjc.6602436*
32. Nayar R., Wilbur D.C. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol., 2015, vol. 123, no. 5, pp. 271–281. doi: 10.1002/cncy.21521*
33. PaVE, The Papillomavirus Episteme. *URL: https://pave.niaid.nih.gov (21.06.2022)*
34. Peirson L., Fitzpatrick-Lewis D., Ciliska D., Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev., 2013, no. 2: 35. doi: 10.1186/2046-4053-2-35*
35. Roden R.B.S., Stern P.L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat. Rev. Cancer, 2018, vol. 18, no. 4, pp. 240–254. doi: 10.1038/nrc.2018.13*
36. Roerink S.F., van Schendel R., Tijsterman M. Polymerase theta-mediated end joining of replication-associated DNA breaks in C. elegans. *Genome Res., 2014, vol. 24, no. 6, pp. 954–962. doi: 10.1101/gr.170431.113*
37. Rowson K.E., Mahy B.W. Human papova (wart) virus. *Bacteriol. Rev., 1967, vol. 31, no. 2, pp. 110–131. doi: 10.1128/br.31.2.110-131.1967*
38. Sakakibara N., Chen D., McBride A.A. Papillomaviruses use recombination-dependent replication to vegetatively amplify their genomes in differentiated cells. *PLoS Pathog., 2013, vol. 9, no. 7: e1003321. doi: 10.1371/journal.ppat.1003321*
39. Schiffman M., Doorbar J., Wentzensen N., de Sanjosé S., Fakhry C., Monk B.J., Stanley M.A., Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat. Rev. Dis. Primers, 2016, no. 2: 16086. doi: 10.1038/nrdp.2016.86*
40. Shilova O.N., Tsyba D.L., Shilov E.S. Mutagenic activity of AID/APOBEC deaminases in antiviral defense and carcinogenesis. *Mol. Biol., 2022, vol. 56, no. 1, pp. 46–58. doi: 10.1134/S002689332201006X*
41. Stanley M.A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin. Microbiol. Rev., 2012, vol. 25, no. 2, pp. 215–222. doi: 10.1128/CMR.05028-11*
42. Stanley M.A., Browne H.M., Appleby M., Minson A.C. Properties of a non-tumorigenic human cervical keratinocyte cell line. *Int. J. Cancer, 1989, vol. 43, no. 4, pp. 672–676. doi: 10.1002/ijc.2910430422*
43. Van Doorslaer K. Evolution of the papillomaviridae. *Virology, 2013, vol. 445, no. 1–2, pp. 11–20. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.012*
44. Van Doorslaer K., Burk R.D. Evolution of human papillomavirus carcinogenicity. *Adv. Virus. Res., 2010, vol. 77, pp. 41–62. doi: 10.1016/B978-0-12-385034-8.00002-8*
45. Van Doorslaer K., Li Z., Xirasagar S., Maes P., Kaminsky D., Liou D., Sun Q., Kaur R., Huyen Y., McBride A.A. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res., 2017, vol. 45, no. D1, pp. D499–D506. doi: 10.1093/nar/gkw879*
46. Voidăzan T.S., Uzun C.C., Kovacs Z., Rosznayai F.F., Turdean S.G., Budianu M.A. The hybrid capture 2 results in correlation with the pap test, sexual behavior, and characteristics of romanian women. *Int. J. Environ. Res. Public Health., 2023, vol. 20, no. 5: 3839. doi: 10.3390/ijerph20053839*
47. Warren C.J., Santiago M.L., Pyeon D. APOBEC3: friend or foe in human papillomavirus infection and oncogenesis? *Annu. Rev. Virol., 2022, vol. 9, no. 1, pp. 375–395. doi: 10.1146/annurev-virology-092920-030354*

48. Willemsen A., Bravo I.G. Origin and evolution of papillomavirus (onco)genes and genomes. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci., 2019, vol. 374, no. 1773: 20180303. doi: 10.1098/rstb.2018.0303*
49. Willemsen A., Félez-Sánchez M., Bravo I.G. Genome plasticity in papillomaviruses and de novo emergence of E5 oncogenes. *Genome Biol. Evol., 2019, vol. 11, no. 6, pp. 1602–1617. doi: 10.1093/gbe/evz095*
50. Zuo J., Huang Y., An J., Yang X., Li N., Huang M., Wu L. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: an observational study with a long-term follow-up. *Chin. J. Cancer Res., 2019, vol. 31, no. 2, pp. 389–399. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13*

Авторы:
Афанасьев М.С., д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия;
Душкин А.Д., к.м.н., аналитик данных проектного офиса ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; аналитик данных лаборатории иммунопатологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия;
Афанасьев С.С., заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;
Несвижский Ю.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия;
Гришачева Т.Г., к.б.н., директор центра лазерной медицины ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Бирюкова Е.С., аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия;
Борисова О.Ю., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории диагностики дифтерийной инфекции ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;
Душкина И.А., к.м.н., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;
Караулов А.В., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия.

Authors:
Afanasiev M.S., DSc (Medicine), Professor of the Department of Clinical Allergology and Immunology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Dushkin A.D., PhD (Medicine), Data Analyst in Project Office Moscow City Hospital 52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation; Data Analyst in Immunopathology Laboratory, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Afanasiev S.S., Honored Scientist of the Russian Federation, DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;
Nesvizhsky Yu.V., DSc (Medicine), Professor, Professor of the Academician A.A. Vorobyov Department of Microbiology, Virology and Immunology, Institute of Public Health named after F.F. Erisman, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Grishacheva T.G., PhD (Biology), Director of Laser Medical Center, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Biryukova E.S., PhD Student, Department of Clinical Immunology and Allergology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Borisova O.Yu., DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Diagnostic of Diphtheria Infection, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;
Dushkina I.A., PhD (Medicine), Obstetrician-Gynaecologist, Gynecology Department, Vorohobov's City Clinical Hospital No. 67 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;
Karaulov A.V., DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Head of Clinical Immunology and Allergology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 11.06.2024
Принята к печати 13.08.2024

Received 11.06.2024
Accepted 13.08.2024

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 287–296

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 287–296

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Ю.А. Ермолаева, И.Р. Гришкевич, Ю.Г. Самойлова

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия

Резюме. *Введение.* Несмотря на большие успехи, достигнутые в области вирусологии и диагностики вирусных инфекций, ряд трудностей влияют на прогресс в борьбе с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), и на элиминацию ВГС в настоящее время. Новые случаи инфицирования ВГС по-прежнему происходят во всем мире, особенно в некоторых отдаленных регионах, где ВГС является эпидемиологически опасным заболеванием, в том числе в Томской области (ТО). Целью исследования был анализ эпидемиологической ситуации в отношении острых и хронических форм гепатита С (ГС) у взрослых и детей за период 2022–2023 годов и определение структуры заболеваемости в ТО. *Материалы и методы.* Оценка особенностей эпидемического процесса ВГС проводилась по официальным данным, представленным в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году», статистической отчетной форме № 2, форме федерального статистического наблюдения № 65 «Сведения о хронических вирусных гепатитах» (форма 065у) за период 2023 г., ежеквартальных отчетов регионов в Министерство здравоохранения Российской Федерации в рамках реализации в 2021–2030 гг. мероприятий, направленных на борьбу с ГС, об обследованных лицах. *Результаты.* В ТО регистрируются стабильные показатели заболеваемости впервые выявленными формами хронических вирусных гепатитов на протяжении последних лет: в 2023 г. — 18,82 случая хронического гепатита С (ХГС) на 100 тыс. населения, в популяции детей — 11,2 случая на 100 тыс. населения. Показатели заболеваемости ГС в ТО свидетельствуют о тенденции к распространению инфицирования во всех возрастных группах с повышением возрастной границы. Генотипическое разнообразие ВГС на территории ТО в 2023 г. представлено субтипами 1a, 1b, 2, 3a/3b. Запланированный охват противовирусной терапией в 2024 г. не может существенно повлиять на эпидемиологическую ситуацию по ХГС в ТО и позволить достичь результатов элиминации к 2030 г. и требует ежегодного увеличения объемов финансирования на то количество инфицированных ВГС, которое зарегистрировано в ТО. *Выводы.* Показатель заболеваемости ХГС в ТО в 1,7 раз ниже общероссийского. Низкий уровень распространенности ХГС в детской популяции на территории ТО позволил в кратчайшие сроки провести микроэлиминацию ХГС среди детей. Недостаточный уровень определения генотипов ВГС не позволяет сделать выводы о генотипической структуре ВГС на территории ТО и требует увеличения охвата генотипирования для проведения эпидемиологического надзора на каждой территории.

Ключевые слова: *вирусный гепатит С, эпидемиология, генотип, фиброз, дети, взрослые, Томская область.*

Адрес для переписки:
Ермолаева Юлия Александровна
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 4,
ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России.
Тел.: 8 952 804-04-54 (моб.). Тел./факс: 8 (3822) 53-01-27.
E-mail: euassmu@yandex.ru

Contacts:
Yuliya A. Ermolaeva
634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky trakt, 4,
Siberian State Medical University.
Phone: +7 952 804-04-54 (моб.). Phone/fax: +7 (3822) 53-01-27.
E-mail: euassmu@yandex.ru

Для цитирования:
Ермолаева Ю.А., Гришкевич И.Р., Самойлова Ю.Г. Эпидемиологические особенности вирусного гепатита С на территории Томской области // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 287–296. doi: 10.15789/2220-7619-EFO-17688

Citation:
Ermolaeva Yu.A., Grishkevich I.R., Samoilova Yu.G. Epidemiological features of viral hepatitis C in the Tomsk region // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 287–296. doi: 10.15789/2220-7619-EFO-17688

© Ермолаева Ю.А., Гришкевич И.Р., Самойлова Ю.Г., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-EFO-17688

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF VIRAL HEPATITIS C IN THE TOMSK REGION

Ermolaeva Yu.A., Grishkevich I.R., Samoilova Yu.G.

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. *Introduction*. Despite the great advances made in the field of virology and their diagnostics, a number of difficulties affect improvements in the control and elimination of hepatitis C virus (HCV) infection at present. New cases of HCV infection still occur worldwide, including Tomsk Region (TR). The aim of the study was to analyze the epidemiological situation with regard to acute and chronic forms of HCV in adults and children for the period 2022–2023, and the structure of morbidity in TR. *Materials and methods.* The features of the HCV epidemic process were assessed using official data presented in the State Report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023", statistical reporting form No. 2, federal statistical surveillance form No. 65 "Information on chronic viral hepatitis" form 065 for the period of 2023, quarterly reports of regions to the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the implementation of measures aimed at combating HCV infection in 2021–2030. *Results.* In TR, stable incidence rates of first-time detected forms of chronic viral hepatitis have been registered over the last years: in 2023 — 18.82 cases of chronic hepatitis C per 100 thousand population, in the population of children — 11.2 cases per 100 thousand population. Indicators of HCV morbidity in the TR indicate a tendency towards the spread of HCV infection in all age groups with an increase in the age limit. Genotypic diversity of HCV infection in the TR in 2023 is represented by subtypes 1a, 1b, 2, 3a/3b. The planned coverage of antiviral therapy in 2024 cannot significantly affect the epidemiologic situation on HCV in TR and achieve the results of elimination by 2030 and requires annual increase of funding. *Conclusion*. The incidence rate of HCV infection in the TR is 1.7 times lower than the all-Russian one. Low level of HCV prevalence in the pediatric population in the TR made it possible to carry out micro-elimination of HCV among children. Insufficient level of HCV genotypes determination requires increasing the coverage of genotyping for epidemiologic surveillance in each region.

Key words: *viral hepatitis C, epidemiology, genotype, fibrosis, children, adults, Tomsk region.*

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) является одной из ведущих причин хронических заболеваний печени, таких как цирроз (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), которые с определенной частотой ведут к летальному исходу и представляют глобальную проблему здравоохранения со значительными географическими различиями в показателях заболеваемости [10, 14, 17].

По данным глобального отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о гепатите за 2024 год «Global hepatitis report 2024», заражение ВГС происходит во всех регионах земного шара. Наибольшее бремя данной инфекции приходится на регион Восточного Средиземноморья, где инфицированы 12 млн человек. Хроническими формами гепатита С (ГС) поражено 9 млн человек в регионе Юго-Восточной Азии, столько же — в Европейском регионе, 7 млн — в Западно-Тихоокеанском регионе, 8 млн — в Африканском регионе и 5 млн — в регионе Северной и Южной Америки. В регионах России данный показатель составляет 2,7 млн человек [6, 9]. Из-за высокой численности населения Россия входит в четверку регионов ВОЗ с наибольшим количеством пациентов с ГС, заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) в России в 2023 составила 31,6 случаев на 100 тыс. населения [1, 12].

Филогенетически выделяют 8 основных генотипов и 57 подтипов ВГС [15]. Частота встречаемости генотипов и подтипов ВГС определяется географическим происхождением и путями передачи инфекции [11], наиболее распространенными подтипами ВГС принято считать 1b, 2a, 3b, 6a и 3a. Генотипический анализ указывает на повсеместное распространение в мире генотипа 1 и 3, тем не менее наиболее частая регистрация приходится на генотип 1 (49,1%), за ним следуют генотипы 3 (17,9%), 4 (16,8%) и 2 (11,0%). В России отмечается подобная закономерность по распределению наиболее распространенных генотипов ВГС: генотип 1b — 48,9–58%, генотип 3a — 34–39,6%, генотип 2 — 7,8% и генотип 1a — 3,7% [3, 4]. К редким генотипам относят 5 и 6, которые составляют менее 5% в общей популяции. В недавнем сообщении Tung H.D. (2024) в Тайване показана высокая распространенность нового генотипа 6, тесно связанного с подтипами 6g и 6w, а не с 6a [19]. Cao B. и соавт. указывают на значительно большее распространение генотипа 6 в группе с коинфекцией ВИЧ в сравнении с пациентами с моноинфекцией ГС, в то время как генотип 3 встречается с одинаковой частотой в обеих группах [7]. Наибольшая встречаемость генотипов 4 и 5 приходится на страны с низким уровнем дохода [18]. В Китае последние годы отмечена тенденция к выявлению редких генотипов 3 и 6 и более редкой встречаемости подтипов ВГС 1b и 2a [18].

Учитывая, что пациенты с ВГС-инфекцией подвержены риску прогрессирования заболеваний печени и представляют угрозу для дальнейшей передачи вируса, с клинической точки

зрения крайне важно своевременное выявление лиц с ВГС во избежание распространения инфекции, а также проведение статистического анализа выявленных случаев с целью отслеживания эпидемиологической ситуации, связанной с инфекцией ВГС [13]. Несмотря на большие успехи, достигнутые в области вирусологии и диагностики вирусных инфекций, ряд трудностей влияют на прогресс в борьбе с инфекцией, вызванной ВГС, и на его элиминацию в настоящее время. Новые случаи инфицирования ВГС по-прежнему происходят во всем мире, особенно в некоторых отдаленных регионах, где ГС является эпидемиологически опасным заболеванием, в том числе в г. Томске и Томской области (ТО). Для более эффективной элиминации ВГС необходим комплексный подход по разработке плана и стратегии борьбы с ВГС-инфекцией на мировом и местном уровнях. При разработке данного плана и осуществлении контроля за качеством лабораторной диагностики, регистрации и учета случаев заболеваний гепатитами, а также охвата больных эффективным лечением, целесообразно внедрение Регистра больных вирусными гепатитами на территориях всех субъектов Российской Федерации, в том числе г. Томска и Томской области. Целью исследования был анализ эпидемиологической ситуации в отношении острых и хронических форм ВГС-инфекции у взрослых и детей за период 2022–2023 г. и характеристика структуры заболеваемости в Томской области.

Целью данного исследования было проведение анализ эпидемиологической ситуации в отношении острых и хронических форм ВГС-инфекции у взрослых детей за период 2022–2023 г. и характеристика структуры генотипов вируса гепатита С в Томской области для дальнейшего совершенствования эпидемиологического надзора за инфекцией и оценки возможностей противовирусной терапии.

Материалы и методы

Для оценки особенностей эпидемического процесса при ВГС-инфекции были использованы официальные данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека — Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 г.», учетно-отчетная документация Центра гигиены и эпидемиологии Томской области и России по регистрируемой инфекционной заболеваемости (статистическая отчетная форма № 2), форма федерального статистического наблюдения № 65 «Сведения о хронических вирусных гепатитах» за период 2023 г., ежеквартальные отчеты регионов в Министерство здравоохранения Российской Федерации в рамках реализации в 2021–2030 гг. мероприятий, направленных на борьбу с ГС об обследованных лицах, подлежащих обязательному медицинскому обследованию на ХГС. У всех больных диагноз подтвержден путем обнаружения РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение генотипов ВГС проводилось в лицензированных ПЦР-лабораториях ТО. Уровень фиброза печени оценивался при помощи неинвазивного метода (эластометрии на валидизированных аппаратах) и интерпретировался по шкале METAVIR. Распределение детей по возрастным группам представлено следующим образом: 0–2 года, 3–11 лет, 12–17 лет и 18 лет и старше.

Для оценки полученных данных были применены методы статистической обработки, интегрированные в программу PSPP, Microsoft Office Excel for Windows 2007.

Результаты

По географическому положению г. Томск и ТО находятся на юго-востоке Сибирского федерального округа (СФО). Уровень населения области по данным Росстата составляет 1 043 385 человек, что соответствует оценке на начало 2024 г. Актуальной и важной проблемой является заболеваемость ВГС в г. Томске и ТО, а также в других регионах СФО, включая Алтайский край, Республику Алтай, Иркутскую область, Кемеровскую область — Кузбасс, Красноярский край, Новосибирскую область, Омскую область, Республику Тыва и Республику Хакасия. Плотность населения насчитывает 3,32 человека на квадратный километр к 2024 г., при этом более 72% населения проживает в городе, а менее 28% — в сельской местности.

В 2020 г. в Российской Федерации затраты на лечение ГС составили 65,6 млрд рублей, из них прямые медицинские расходы — около 19,7 млрд рублей, где основную часть занимали закупки лекарственных препаратов для лечения ХГС — 13,0 млрд рублей. Эта проблема также становится значительной для здравоохранения и наносит ощутимые экономические убытки. Косвенные экономические расходы, связанные с потерей валового внутреннего продукта из-за отсутствия заработной платы работников и налоговых доходов, вызванных инвалидизацией и преждевременной смертностью населения. В 2024 г. по данным мониторинга закупок лекарственных препаратов, проведенного «Коалицией по готовности к лечению», ситуация по закупке и использованию противовирусной терапии ХГС остается серьезной.

В 2022 г. Институт прикладных экономических исследований РАНХиГС сообщил, что прямые немедицинские затраты составили 2,5 млрд рублей, а общие расходы оценили в 43,4 млрд рублей [1].

Случаи острого гепатита С (ОГС) и носительство ВГС в Российской Федерации начали регистрировать начиная с 1994 г., хронические формы ГС только с 1998 г. За период с начала учета заболеваемости ГС выявились значительные изменения в уровнях инфекции и их динамики (рис. 1). На данный момент в Российской Федерации регистрируются две клинические формы гепатита С: «Острый гепатит С» (начиная с 1994 г.) и «Впервые установленный хронический вирусный гепатит С» (начиная с 1999 г.). В период с 1995 по 2008 г. в официальную статистику включались случаи обнаружения антител к вирусу гепатита С без клинических и лабораторных признаков заболевания, включая обнаружение РНК ВГС. В 1999 г. заболеваемость инфекцией в РФ составляла 20,9 на 100 тыс. населения, а в 2000 г. этот показатель увеличился до 22,2. Однако в 2023 г. заболеваемость снизилась до 0,95 на 100 тыс. населения. По мере регистрации ОГС наблюдалось постепенное изменение динамики заболеваемости (рис. 1).

С 2014 г. в РФ наблюдается стабильное снижение числа случаев ОГС, темп снижения составляет 10%. Количество случаев ОГС к 2023 г. снизилось до 1393 человек, что составляет 0,95 случаев на 100 тыс. населения — это ниже среднего мирового показателя (1,31 на 100 тыс.) на 27,5%.

Также в 2023 г. заболеваемость увеличилась на 26%, в сравнении с 2022 г. — 0,75 случаев на 100 тыс. населения. Удельный вес детей в общем числе заболевших ОГС составил 2,8%, что значительно меньше, чем в 2022 г. — 4,9%. Заболеваемость ОГС среди детей до 17 лет снизилась на 23,5% в сравнении с предыдущим годом (2022 г. — 0,17 на 100 тыс. населения), составив 0,13 на 100 тыс. детского населения. Доля детей до 1 года среди всех заболевших ОГС детей в 2023 г. составила 35,9% (14 случаев), что ниже, чем в 2022 г. — 45,3% (24 случая) [1].

В 2023 г. в 10 регионах РФ не было зарегистрировано ни одного случая ОГС, а именно: в Калмыкии, на Чукотке, в Бурятии, Марий Эл, Тыве, Адыгее, Ненецком АО, Севастополе, Еврейской автономной области и в Республике Алтай. Количество регионов с отсутствием ОГС в 2022 г. составляло 13 субъектов РФ. Это связано как с незначительными проявлениями или отсутствием симптомов острой фазы ВГС, так и с отсутствием специализированных методов диагностики, которые могли бы помочь выявить острые формы инфекции и отличить ее от хронической. Отсутствие регистрации случаев инфицирования ОГС возможно также вследствие произвольной элиминации вируса из организма. Стоит подчеркнуть, что в период пандемии COVID-19 отмечено снижение количества

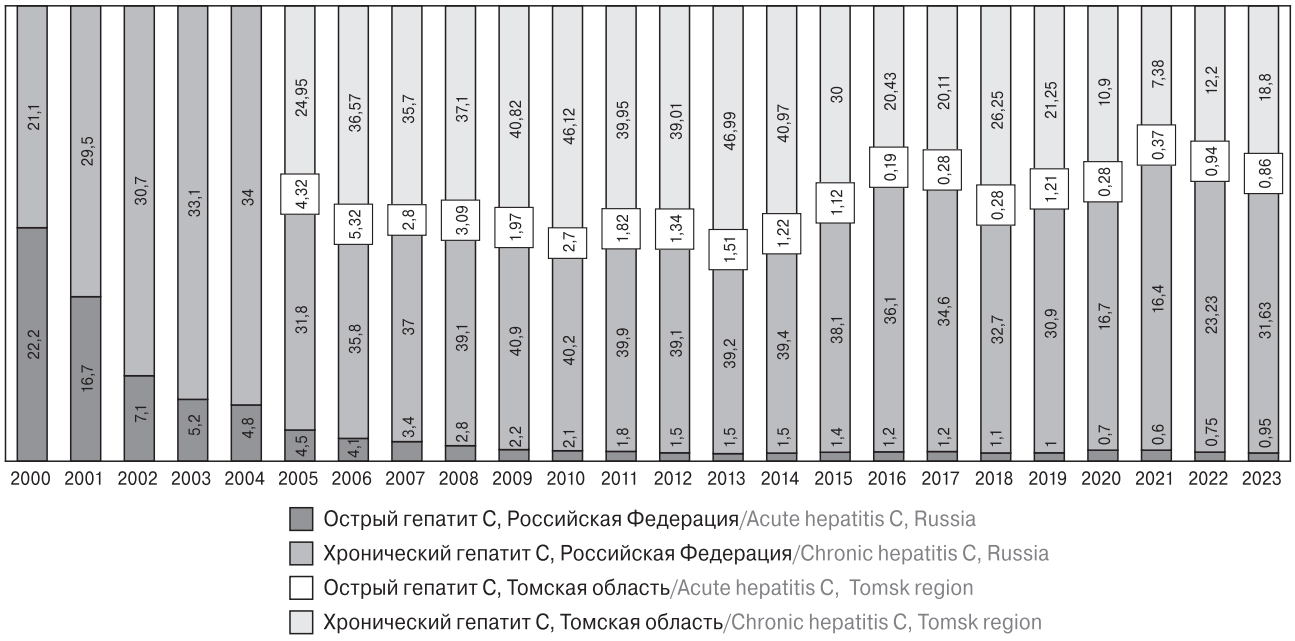


Рисунок 1. Динамика заболеваемости острым и хроническим гепатитом С в Российской Федерации, г. Томске и Томской области за период с 2000–2023 гг.

Figure 1. The dynamics of the incidence of acute and chronic hepatitis C in the Russian Federation, the city of Tomsk and the Tomsk region for the period from 2000–2023

случаев впервые выявленных форм ВГС, но не в силу успешной борьбы с ВГС-инфекцией, а по причине ограничения проведения профилактических мероприятий и планового скрининга в период пандемии COVID-19.

В ТО в 2023 г. в структуре острых вирусных гепатитов (ОВГ) удельный вес парентеральных гепатитов составил 20%. На долю острого вирусного гепатита С (ОГС) приходится 90%, острого вирусного гепатита В (ОГВ) — 10%. Снижение заболеваемости вирусным гепатитом В обусловлено массовой вакцинацией населения против данной инфекции.

В 2023 г. в ТО было зарегистрировано всего 9 случаев ОВГС, что свидетельствует о снижении показателя заболеваемости до 0,86 на 100 тыс. населения в сравнении с предыдущим годом, когда он составлял 0,94 на 100 тыс. населения. Наибольшее число случаев ОВГС было зафиксировано среди городского населения. В 2023 г. в г. Томске было выявлено 7 случаев этого заболевания (ИП — 1,22), а в Асиновском и Томском районах по одному случаю (ИП — 2,98 и 1,13 соответственно). В 2022 г. 9 случаев ОВГС (ИП — 1,52) зарегистрировано в г. Томске, а в Асиновском районе — 1 случай (ИП — 3,0).

Структура заболеваемости в разных возрастных группах за 2023 год выглядит следующим образом: 40–49 лет — 33,1%, 20–29 лет и 30–39 лет — по 22,3%, 50–59 лет — 11,2% и в группе 60 лет и старше — 11,1% (рис. 2). Сравнивая с предыдущими годами, можно отметить изменения в распределении больных. Например, в 2022 г. больше всего заболевших было в возрастной группе 30–39 лет, что составило 30% в общей популяции, затем по 20% приходилось на возрастные категории 20–29 лет и 50–59 лет, и по 10% — на детей до 1 года, а также на лиц 60 лет и старше. В 2021 г. одинаковое количество заболевших было среди групп 20–29 лет и в группе 60 лет и старше. Среди детей в возрасте до 1 года также отмечалась заболеваемость ОГС. Заболеваемость ОГС в 100% случаев регистрировалась среди взрослого населения в 2023 г. и не регистрировалась у детей, при инфицировании которых одним из главных путей заражения является вертикальный — с трансплацентарным, интранатальным и постнатальным инфицированием ребенка от матери. Данные показатели свидетельствуют о тенденции к распространению инфицирования ВГС во всех возрастных группах с повышением возрастной границы.

Существует множество причин, по которым дети, зараженные ВГС, редко встречаются в популяции. Это может быть связано с низкой вирусной нагрузкой у матери, спонтанной элиминацией вируса (в том числе и у ребенка) и другими факторами.

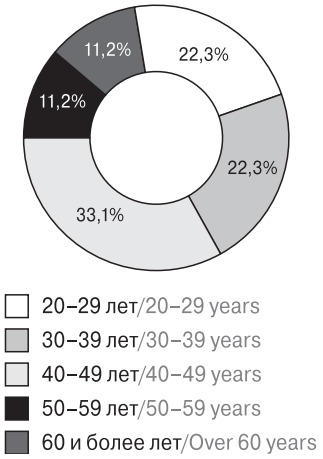


Рисунок 2. Распределение острого вирусного гепатита С среди взрослого населения на территории города Томска и Томской области
Figure 2. Distribution of acute viral hepatitis C among the adult population in the city of Tomsk and the Tomsk region

В структуре путей инфицирования ОГС на территории ТО в 2023 г. ведущую роль занимает половой путь передачи — 88,8 и 11,2% — открытая травма после драки (по данным Госдоклада ТО 2023 г.). В 2022 г. парентеральный путь передачи, включающий использование инъекционных наркотических веществ, играл основополагающую роль в структуре методов распространения инфекции, составляя 30% случаев в популяции. Снижение доли наркозависимых, употребляющих инъекционные наркотики среди инфицированных ОГС, вероятно, связано с уменьшением числа лиц, употребляющих опиаты в настоящее время [2].

В РФ по-прежнему сохраняются высокие уровни регистрации новых случаев хронических форм вирусных гепатитов. Несмотря на снижение заболеваемости ОГС, количество новых случаев хронических форм ГС остается высоким на территории РФ. В 2023 г. было зафиксировано более 58,9 тыс. случаев ХВГ, что на 26,5% больше, чем в 2022 г. — 43,3 тыс. случаев, что свидетельствует о негативной динамике роста инфекций ВГС. Впервые обнаруженные случаи ХВГ в 2022 г. составили 29,72 на 100 тыс. населения, что в 1,6 раза меньше среднемноголетнего показателя заболеваемости (48,47 на 100 тыс. населения), у детей до 17 лет — 1,29 случая на 100 тыс. детей [1].

В 2023 г. на территории г. Томска и ТО регистрируются стабильно высокие уровни заболеваемости впервые выявленными хроническими формами гепатитов В и С (ХГВ и ХГС), но прежде всего ХГС, в виду отсутствия вакцины против данного вируса в следствие изменчивости поверхностного белка. Доля ХГС составляет 78,7% среди всех ХВГ. Заболеваемость ХГС пре-

вышает заболеваемость ХГВ в 4,5 раза (в связи с массовой вакцинацией), показатели заболеваемости составили 18,82 и 4,18 на 100 тыс. населения соответственно. В возрастной структуре заболевших, в том и другом случае, превалирует взрослое население (от 20–60 лет и старше), на долю которых приходится 96,9–97,7% от всей заболеваемости [1, 2]. С 2001 по 2009 год уровень заболеваемости ХГС увеличился с 29,5 до 40,9 на 100 тыс. человек, стабилизировался с 2010 по 2014 г. (40,2 и 39,4 соответственно) и снизился после 2015 г. В 2015 г. в РФ было выявлено 55 596 случаев ХГС (38,1 на 100 тыс. человек), а в 2019 г. снизилось до 45 376 случаев (30,9 на 100 тыс. человек). В результате низкого уровня диагностики во время пандемии COVID-19 в 2020 и 2021 гг. заболеваемость ХГС резко сократилась до 16,4 и 16,7 случаев на 100 тыс. человек. [5].

Снижение заболеваемости гепатитом С за последние десять лет с 2014 по 2023 год составило 24,5% (с 39,38 до 31,63 случаев на 100 тыс. населения). В 2023 г. заболеваемость гепатитом С составила 31,63 на 100 тыс. населения, что ниже среднего показателя 36,67 на 13,7%, но выше, чем в 2022 г., когда данный показатель составлял — 23,23 на 100 тыс. населения. В 2023 г. зафиксированы высокие уровни заболеваемости в городе Санкт-Петербурге и Омской области, где показатели превышают среднероссийский уровень более чем в два раза. На 100 тыс. населения приходится 76,55 и 107,67 случаев заболеваний соответственно [2].

На территории Томской области среди взрослого населения (18 лет и старше) на 2023 г. зарегистрировано 3408 случаев ХГС, из них 1868 случая — это лица мужского пола, 1540 — лица женского пола. Распределение генотипов выглядит следующим образом: генотип 1a, 1b — 6,7% (n = 185), генотип 2 — 2,7% (n = 73), генотип 3a/3b — 6,6% (n = 183), прочие генотипы — 1,1% (n = 29), также у 82,9% (n = 2316) инфицированных генотип не определяли. Среди данной группы населения определяются все стадии фиброза по шкале METAVIR: F0–2 — 44,2% (n = 1235), F3 — 5,9% (n = 164), F4 (ЦП) — 5,4% (n = 152), а также у 44,5% (n = 1244) инфицированных ВГС исследование не проводилось.

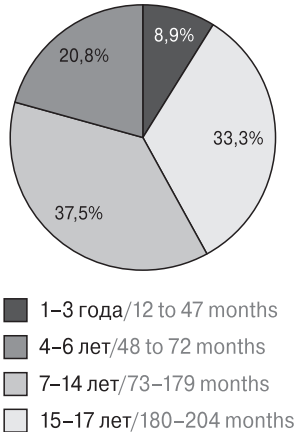


Рисунок 3. Доля детского населения с HCV-инфекцией на территории города Томск и Томской области

Figure 3. The proportion of children with HCV infection in the city of Tomsk and the Tomsk region

В 2023 г. с диагнозом ХГС состояло 28 детей до 17 лет, что составляет 11,2 случая на 100 тыс. детского населения. Наибольший удельный вес ХГС приходится на возрастную группу с 14 до 17 лет (35%). Анализ распределения по полу показал превалировали мальчиков (66,7%) против девочек (33,4%). В 2023 г. в Томской области было выявлено 6 впервые установленных случаев инфекционного гепатита С, при этом из них 4 случая приходится на долю мальчиков. Распределение инфицирования ВГС в популяции детей на территории Томской области (0–17 лет) выглядит следующим образом: в возрастной группе от 1 до 3 лет составило — 8,9% (n = 2), от 4 до 6 лет — 33,3% (n = 8), от 7 до 14 лет — 37,5% (n = 9), от 15 до 17 — 20,8% (n = 5). Значительную долю среди пациентов, состоящих на диспансерном учете, составляют дети в возрасте от 7 до 14 лет (37,5%) (рис. 3). У 75% детей диагноз хронического вирусного гепатита С впервые установлен в возрасте от 0 до 3 лет — 75% (n = 18).

Curtis M.R. и соавт. (2023) показано, что вероятность передачи вируса гепатита С от матери к ребенку во время беременности составляет 1–6% при выявлении РНК ВГС в крови матери во время беременности [8]. При этом вероятность заражения ребенка увеличивается при проведении внутреннего мониторинга состояния плода, при разрывах влагалища при родах и длительном безводном периоде (> 6 часов). При наличии коинфекции ВГС+ВИЧ у беременной риск заражения плода составляет от 10 до 20%. При эпидемиологическом исследовании было установлено, что ведущим путем инфицирования ВГС среди детей Томской области является вертикальный, который установлен в 70% случаев (n = 17).

У 20,8% (n = 5) детей не удалось точно установить путь передачи. В процессе изучения было выявлено 2 ребенка с ВИЧ-инфекцией 3 стадии, которые на данный момент получают АРВТ терапию.

В общей популяции населения структура генотипов ВГС отражает общую картину генотипического разнообразия вируса с одинаковым превалированием генотипов 1b и 3a. На территории Томской области распространены генотипы 1, 2, 3 (рис. 4), все стадии фиброза (F0–F4) (рис. 5).

Генотипирование ВГС среди детей с хроническим гепатитом С показало распространенность 1 генотипа у 58,3% (n = 14) детей. Генотип 3 выявлен у 16,7% (n = 4) пациентов, а генотип 2 в 4,2% случаев (n = 1). По результатам проведенной эластометрии печени было выявлено преобладание стадии фиброза F0–2 по шкале METAVIR, составляющее 62,5% (n = 15).

На 2023 год по данным ФКУЗ МСЧ-70 ФСИН России в г. Томске было взято под диспансерное наблюдение 450 человек с ХГС, из них 44 взрослых (29,3%) с впервые в жизни установленным диагнозом ХГС и 1 ребенок (0,2%) (0–17 лет). В отчетном году 40 человек (8,9%) были сняты с диспансерного наблюдения в виду полной элиминации вируса из организма. Летальность составила 5 человек (1,1%) из ранее взятых больных под диспансерное наблюдение (из 450) в следствие осложнений ХГС.

В форме федерального статистического наблюдения № 65 «Сведения о хронических вирусных гепатитах» за период 2023 г. были опубликованы сведения об уровне инфицирования гемоконтактными инфекциями больных наркоманией и лиц, употребляющих наркотики с вредными последствиями, состоящих под наблюдением в наркологических учреждениях. По предоставленным данным, больных данной группы можно разделить на лиц с позитивным статусом как по ХГС, так и по ВИЧ-инфекции + ХГС.

Число больных с синдромом зависимости от наркотических веществ, находящиеся на территории Томской области, имеющие позитивный статус только по ХГС составляет 339 человек, из них лица, употребляющие наркотики с вредными последствиями — 23 человека (6,8%), потребители инъекционных наркотиков — 265 человек (78,2%) и лица употребляющие другие виды наркотиков (курительные смеси, порошковые формы) — 51 человек (15%). Большое количество потребления наркотических веществ в ТО может быть связано с отсутствием рабочих мест, невысокой заработной платой, низкой социальной активностью, сниженной санитарной культурой населения и так далее. В результате данных проблем, население ТО имеет тенденцию к возникновению и реализации вредных привычек, в том числе, и употребление наркотических веществ, что является фактором распространения ВГС среди населения.

Частота встречаемости больных с синдромом зависимости от наркотических веществ в г. Томске составляет 112 человек (33%), из них 64 человека (18,9%) употребляют инъекционные наркотики, а в Томском районе 55 (16,2%) и 52 (15,3%) соответственно.

Количество больных с синдромом зависимости от наркотических веществ, находящихся на территории ТО, имеющих позитивный статус по ВИЧ-инфекции + ХГС составляет 579 человек, из них лица, употребляющие наркотики с вредными последствиями — 21 человек (3,6%) и потребители инъекционных наркотиков — 374 человека (64,6%). Данная статистика указывает на то, что среди лиц данной социальной группы (с позитивным статусом по ВИЧ-инфекции + ХГС) отсутствует приверженность к лечению антиретровирусной терапией (АРВТ), что объясняет высокую контагиозность и распространенность инфекции вследствие повышенной вирусной нагрузки.

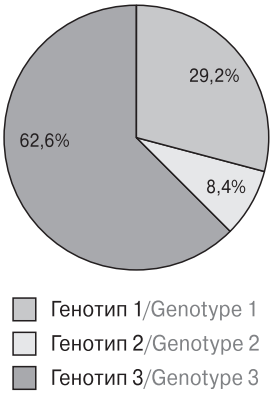


Рисунок 4. Генотипические формы HCV-инфекции в г. Томске и Томской области

Figure 4. Genotypic forms of HCV infection in the city of Tomsk and the Tomsk region

Частота встречаемости больных с синдромом зависимости от наркотических веществ в г. Томске составляет 378 человек (65,3%), из них 201 человек (34,7%) употребляет инъекционные наркотики, а в Томском районе 41 (7,08%) и 40 (6,9%) соответственно. Также стоит отметить, что в городе Стрежевой Томской области отмечается выявление больных с позитивным статусом только по ВИЧ-инфекции + ХГС у лиц с синдромом зависимости от наркотических веществ, а именно 67 человек (11,6%) в том числе лица, употребляющие инъекционные наркотики.

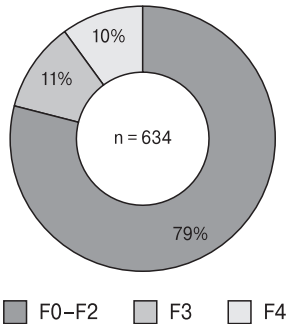


Рисунок 5. Стадии фиброза у лиц с HCV-инфекцией в г. Томске и Томской области

Figure 5. Stages of fibrosis in people with HCV infection in Tomsk and the Tomsk Region

Исходя из полученных данных, следует, что на 2023 год на диспансерном учете по ХГС состоит 42,8 на 100 тыс. населения, а также 35,9 на 100 тыс. населения с синдромом зависимости от наркотических веществ в виду моноинфекции по ХГС и 55,03 на 100 тыс. населения с позитивным статусом по ВИЧ-инфекции + ХГС (коинфекция) на территории Томской области. Данная статистика отражает высокий процент заболеваемости в группах риска, так как восприимчивость к инфекциям у данной когорты гораздо выше, чем у относительно здорового населения. Это может быть связано с иммунодефицитными состояниями, сопутствующими заболеваниями, введением некорректного образа жизни, наличие вредных привычек, например, потребление инъекционных наркотиков (ПИН).

Также, по данным Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями» сочетание гепатита С с ВИЧ-инфекцией на территории Томской области составляет 579 человек; одновременно были определены маркеры гепатита В и С, что составило: число больных ВГВ и ВГС взятых под диспансерный учет — 32 и 450 человек соответственно.

Обсуждение

На территории ТО в 2023 г. зарегистрировано 9 случаев ОВГС, показатель заболеваемости составил 0,86 на 100 тыс. населения, в отличии от 2022 г., где данный показатель составлял 0,94 на 100 тыс. населения. Показатели заболеваемости ОВГС по Томской области ниже в 1,1 раз показателей по Российской Федерации. Так, например, в Костромской области показатель заболеваемости ОВГС составляет 4,17 на 100 тыс. населения, в Кабардино-Балкарской республике 3,87 на 100 тыс. населения, в Санкт-Петербурге 2,16 на 100 тыс. населения, что может быть связано с численностью населения в данных регионах и санитарной культуры населения [1, 2]. ОГС имеет тенденцию к снижению в сравнении с хроническими формами. Темп снижения в большей степени объясняется тем, что инфекция часто протекает бессимптомно, люди становятся осторожнее в контакте с потенциально зараженными HCV-инфекцией, строго соблюдают санитарно-эпидемиологические правила, включая контроль качества донорской крови, соблюдение правил асептики и антисептики. Несмотря на кажущееся благополучие в отношении уровня заболеваемости ОГС, истинная эпидемиологическая ситуация не отражается в официально опубликованных данных по количеству впервые выявленных больных ОГС. Официальной регистрации подвержены лишь манифестные формы, в то время как другие формы зафиксировать крайне сложно. Снижение заболеваемости гепатитом С за последние десять лет с 2014 по 2023 год связано с широким применением тест-систем для скрининга, которые позволяют обнаружить не только антитела, но и генетический материал вируса, что, в свою очередь, способствует оптимальному лечению пациентов.

Территория города Томск и ТО характеризуется стабильной и высокой заболеваемостью ХГС, особенно у людей, находящихся в группе риска, таких как ВИЧ-инфицированные, инъекционные наркоманы, лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы, и так далее. Такая градация может быть связана с тем, что заражение, во многом, определяется причинами социального характера, о которых пациенты зачастую не задумываются — снижена санитарная культура населения, низкая познавательная активность со стороны пациентов, нарушение волевого поведения и личной гигиены, потребление инъекционных наркотиков, применение нестерильного инструментария (особенно в салонах красоты/тату салонах/студиях пирсинга) и т. п.

Заболеваемость ХГС на территории города Томска и Томской области на 2023 год составляет 18,82 случая на 100 тыс. населения. В частности, распространенность ХГС среди детей составила 11,2 случая на 100 тыс. населения, а взрослого населения 18,73 случая на 100 тыс. населения. Также, по данным ФСИН, заболеваемость населения с синдромом зависимости от наркотических веществ и лиц, отбывающих наказание в местах лишения свободы составляет 35,9 на 100 тыс. населения в виду моноинфекции по ХГС и 55,03 на 100 тыс. населения с позитивным статусом по ВИЧ-инфекции + ХГС (коинфекция) на территории Томской области. Показатель заболеваемости составил 0,14% в сравнении с средне Российскими показателями, который равен 4%. Показатели заболеваемости ХВГ резко отличаются по субъектам РФ (от 0,9 до 127,86 на 100 тыс. населения), что в определенной степени зависит от качества диагностики, полноты регистрации данной группы заболеваний и благополучия населения [13].

Среди заболевших острым гепатитом С, начиная с 2023 г., наибольший удельный вес приходится на возрастную группу 40—49 лет, впервые установленный хронический гепатит С превалирует в возрастной группе от 30—39 лет. У детей преимущественное выявление ВГС отмечено в возрасте от 0 до 3 лет, в виду вертикального пути передачи инфекции, но значительную долю составляют дети с ХГС в возрасте от 7 до 14 лет.

Определение генотипа ВГС-инфекции проведено лишь у трети пациентов ТО, что, в большей степени, связано с отсутствием единого диагностического тарифа в регионе по обследованию лиц с ВГС-инфекцией, необходимостью многократных посещений пациентами медицинских организаций, а также ограниченной возможностью предоставления противовирусной терапии. Имеющиеся результаты не позволяет провести полный эпидемиологический анализ генотипической структуры ВГС в регионе.

В городской среде в сравнении с районами Томской области, частота выявления больных ВГС среди наркозависимых пациентов меньше. Это связано с социальной активностью населения, различными демографическими показателями, высокой познавательной активностью, наличием приверженности пациентов, проживающих на территории города Томска, к диспансеризации и посещении медицинских учреждений, а также высоким социальным благополучием и санитарной культурой населения.

Для борьбы с ХГС в Российской Федерации важно создать и реализовать эффективные программы профилактики и лечения, учитывая рекомендации ВОЗ. Одним из ключевых этапов должно стать ведение федерального Регистра больных вирусными гепатитами во всех регионах страны, включая г. Томск и ТО. Для обеспечения качества лабораторной диагностики, регистра и учета заболевших гепатитами необходимо также осуществлять контроль данной группы пациентов в динамике. В этом вопросе важно руководствоваться распоряжением Правительства РФ от 2 ноября 2022 г. № 3306-р о плане мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С до 2030 г.

Проблема элиминации хронической ВГС-инфекции в Томской области долгое время оставалась достаточно далекой от решения. Противовирусная терапия хронического гепатита С (ПВТ) в ТО проводится за счет средств ОМС малыми объемами: 2023 г. — 110 человек, 2022 г. — 125 пациентов, 2021 г. — 56 больных, в 2020 г. — в 2 раза меньше, чем в 2021 г. В детской популяции в 2023 г. за счет средств «Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра» проведена противовирусная терапия проведена всем детям старше 3 лет, состоящим на учете с хроническим гепатитом С. По федеральной программе запланировано проведение противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия на 142 пациента на период 2024 г. Тем не менее запланированный охват ПВТ не может существенно повлиять на эпидемиологическую ситуацию по ХГС в ТО и достигнуть результатов элиминации к 2030 г. Увеличение объемов ПВТ за счет средств ОМС, федеральной программы софинансирования, регионального бюджета позволит уверено идти к намеченной правительством цели — элиминации вируса гепатита С, своевременное выявление больных данной инфекцией путем создания единого регистра, а также профилактика и минимизация распространения ВГС.

Выводы

1. Показатель заболеваемости ХГС в ТО в 1,7 раз ниже общероссийского. Внедрение дополнительных методов скринирования населения на ВГС-инфекцию, ведение федерального регистра больных с ХВС позволит выявить истинные показатели заболеваемости.

2. Низкий уровень распространенности ХГС в детской популяции на территории ТО (11,2 случая на 100 тыс. детей в возрасте 0–17 лет) позволил в кратчайшие сроки провести микроэлиминацию ХГС среди детей.

3. Генотипическое разнообразие ВГС-инфекции на территории ТО в 2023 г. представлено субтипами 1a, 1b, 2, 3a/3b. Недостаточный уровень определения генотипов ВГС-инфекции не позволяет сделать выводы о генотипической структуре ВГС на территории ТО и требует увеличения охвата генотипированием для проведения эпидемиологического надзора.

Список литературы/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2024. 364 p. *(In Russ.)*] *URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf*
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Томской области в 2023 году. Томск, 2024. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Tomsk region in 2023. Tomsk, 2024. *(In Russ.)*] *URL: https://70.rospotrebnadzor.ru/documents/regional/gos_doklad*
3. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его последствия в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы по ликвидации инфекции // Инфекционные болезни. 2018. Т. 16, № 3. С. 37–45. [Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V.,

Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases, 2018, vol. 16, no. 3, pp. 37–45. (In Russ.)*] *doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45*

4. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., Кичатова В.С., Клушкина В.В., Исаева О.В., Игнатьева М.Е., Романенко В.В., Ооржак Н.Д., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 2. С. 56–64. [Soboleva N.V., Karlsen A.A., Kozhanova T.V., Kichatova V.S., Klushkina V.V., Isaeva O.V., Ignatieva M.E., Romanenko V.V., Oorzhak N.D., Malinnikova E.Yu., Kuregyan K.K., Mikhailov M.I. The prevalence of the hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 56–64. (In Russ.)*] *doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64*
5. Федеральная служба государственной статистики. Федеральная статистическая форма «Инфекционные и паразитарные болезни»: официальный сайт. М., 1999. [Federal State Statistics Service. Federal statistical form “Infectious and parasitic diseases”. *(In Russ.)*] *URL: https://eng.rosstat.gov.ru*
6. Basit H., Tyagi I., Koirala J. Hepatitis C., 2023. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.*
7. Cao B., Liu M., Jiang T., Yu Q., Yuan T., Ding P., Zhou X., Huang Y., Zou Y., Huang F. HCV genotype distribution and clinical characteristics of HCV mono-infected and HCV/HIV co-infected patients in Liangshan prefecture, Sichuan Province, China. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care, 2023, no. 22: 23259582231217810. doi: 10.1177/23259582231217810*
8. Curtis M.R., Chappell C. Evidence for implementation: HIV/HCV coinfection and pregnancy. *Curr. HIV/AIDS Rep., 2023, vol. 20, no. 1, pp. 1–8.*
9. Di Marco L., La Mantia C., Di Marco V. Hepatitis C: Standard of treatment and what to do for global elimination. *Viruses, 2022, vol. 14, no. 3: 505. doi: 10.3390/v14030505*
10. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection [Internet]. *Geneva: World Health Organization, 2018.*
11. Guntipalli P., Pakala R., Kumari Gara S., Ahmed F., Bhatnagar A., Endaya Coronel M.K., Razzack A.A., Solimando A.G., Thompson A., Andrews K., Enebong Nya G., Ahmad S., Ranaldo R., Cozzolongo R., Shahini E. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta. Gastroenterol. Belg., 2021, vol. 84, no. 4, pp. 637–656. doi: 10.51821/84.4.015*
12. Isakov V., Nikityuk D. Elimination of HCV in Russia: barriers and perspective. *Viruses, 2022, vol. 14, no. 4: 790. doi: 10.3390/v14040790*
13. Liu C.H., Kao J.H. Acute hepatitis C virus infection: clinical update and remaining challenges. *Clin. Mol. Hepatol., 2023, vol. 29, no. 3, pp. 623–642. doi: 10.3350/cmh.2022.0349*
14. Martinello M., Solomon S.S., Terrault N.A., Dore G.J. Hepatitis C. *Lancet, 2023, vol. 402, no. 10407, pp. 1085–1096. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01320-X*
15. Roger S., Ducancelle A., Le Guillou-Guillemette H., Gaudy C., Lunel F. HCV virology and diagnosis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol., 2021, vol. 45, no. 3: 101626. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101626*
16. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol., 2021, vol. 45, no. 3: 101596. doi: 10.1016/j.clinre.2020.101596*
17. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I., Abu-Raddad L.J., Assadi R., Bhala N., Cowie B., Forouzanfour M.H., Groeger J., Hanafiah K.M., Jacobsen K.H., James S.L., MacLachlan J., Malekzadeh R., Martin N.K., Mokdad A.A., Mokdad A.H., Murray C.J.L., Plass D., Rana S., Rein D.B., Richardus J.H., Sanabria J., Saylan M., Shahraz S., So S., Vlassov V.V., Weiderpass E., Wiersma S.T., Younis M., Yu C., El Sayed Zaki M., Cooke G.S. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet, 2016, vol. 388, no. 10049, pp. 1081–1088. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7*
18. Tang Q., Chen Z., Li H., Zhang L., Peng M., Zeng Y., Liu X., Liu Z., Hu P. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in different geographical regions of Chinese mainland and a phylogenetic analysis. *Infect. Dis. Poverty, 2023, vol. 12, no. 1: 66. doi: 10.1186/s40249-023-01106-y*
19. Tung H.D., Chen J.J. Genetic history of hepatitis C virus genotype 6 in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc., 2024, vol. 123, no. 9, pp. 926–933. doi: 10.1016/j.jfma.2023.10.013*

Авторы:

Ермолаева Ю.А., к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

Гришкевич И.Р., студент 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

Самойлова Ю.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия.

Authors:

Ermolaeva Yu.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics with Endocrinology Course, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation;

Grishkevich I.R., 5th Year Student, Department of Pediatrics with Endocrinology Course, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation;

Samoilova Yu.G., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics with Endocrinology Course, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 01.09.2024
Отправлена на доработку 20.11.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 01.09.2024
Revision received 20.11.2024
Accepted 23.03.2025

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 297–309

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 297–309

ASSESSMENT OF COLLECTIVE IMMUNITY TO ENTERIC HEPATITIS VIRUSES IN THE KYRGYZ POPULATION

A.Yu. Popova[a], A.Yu. Gorbunova[b], Yu.V. Ostankova[b], S.A. Egorova[b], B.K. Arykbaeva[c], Z.O. Abdrakhmanova[d], U.S. Karataeva[e], D.E. Reingardt[b], A.R. Ivanova[b], A.N. Shchemelev[b], I.V. Drozd[b], O.B. Zhimbaeva[b], E.M. Danilova[b], A.M. Milichkina[b], Z.Sh. Nurmatov[d], G.Zh. Sattarova[d], S.N. Temirbekova[d], Zh.N. Nuridinova[d], Zh.O. Kasymbekov[d], K.A. Dzhemuratov[d], V.Yu. Smolenskiy[a], A.A. Totolian[b]

[a] *Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation*
[b] *St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation*
[c] *Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic*
[d] *National Institute of Public Health, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic*
[e] *Southern Branch of the Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Osh, Kyrgyz Republic*

Abstract. The problem of viral hepatitis A (HA) and E (HE), has remained relevant for many decades. According to estimates by the World Health Organization, millions of people are exposed annually to the risk of infection with these hepatitis A (HAV) and E (HEV) viruses. Because HA and HE can be asymptomatic, their true prevalence is very difficult to estimate. The aim was to assess seroprevalence of HAV and HEV infections in the Kyrgyz Republic, taking into account the infectious and vaccination status and socio-demographic characteristics of volunteers. *Materials and methods.* The cohort under examination comprised 6610 apparently healthy individuals (volunteers) aged from 1 to 70+ years residing in the Kyrgyz Republic. The questionnaire included the collection of personal data, information on chronic diseases, blood transfusions, and surgical interventions, as well as specific information on each type of infection considered in the study, including data on past cases of hepatitis A and E, and vaccination against hepatitis A. ELISA analysis for HA and HE marker presence involved anti-HAV IgG, and anti-HEV IgG qualitative determination (test-systems by Vector-Best, and Diagnostic Systems RPC). *Results.* During the study, anti-HAV IgG antibodies were detected for 76.8% of cases, and anti-HEV IgG antibodies were detected for 5.6% of cases. The seroprevalence rate for HAV and HEV was higher among women than among men. A direct correlation was shown between the occurrence of anti-HAV IgG and anti-HAV IgG with the age of the volunteers. Anti-HAV IgG was found in 75.4% of individuals denying hepatitis A history, while anti-HEV IgG was detected in 5.6% of those denying hepatitis E history. The share of vaccinated against HAV individuals was 5.9%. During the study, an assessment of the prevalence of markers for HA and HE in the population per 100 000 inhabitants was conducted, which resulted in 76.030 cases per 100 000 for HA, and 5567 cases per 100 000 for HE.

Адрес для переписки:
Останкова Юлия Владимировна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.
Тел.: 8 921 353-81-73.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Contacts:
Yuliia V. Ostankova
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 921 353-81-73.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Для цитирования:
Попова А.Ю., Горбунова А.Ю., Останкова Ю.В., Егорова С.А., Арыкбаева Б.К., Абдрахманова З.О., Каратаева У.С., Рейнгардт Д.Э., Иванова А.Р., Щемелев А.Н., Дрозд И.В., Жимбаева О.Б., Данилова Е.М., Миличкина А.М., Нурматов З.Ш., Саттарова Г.Ж., Темирбекова С.Н., Нуридинова Ж.Н., Касымбеков Ж.О., Джемуратов К.А., Смоленский В.Ю., Тотолян А.А. Оценка популяционного иммунитета к вирусам энтеральных гепатитов у населения Кыргызской Республики // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 297–309. doi: 10.15789/2220-7619-AOC-17929

Citation:
Popova A.Yu., Gorbunova A.Yu., Ostankova Yu.V., Egorova S.A., Arykbaeva B.K., Abdrakhmanova Z.O., Karataeva U.S., Reingardt D.E., Ivanova A.R., Shchemelev A.N., Drozd I.V., Zhimbaeva O.B., Danilova E.M., Milichkina A.M., Nurmatov Z.Sh., Sattarova G.Zh., Temirbekova S.N., Nuridinova Zh.N., Kasymbekov Zh.O., Dzhemuratov K.A., Smolenskiy V.Yu., Totolian A.A. Assessment of collective immunity to enteric hepatitis viruses in the Kyrgyz population // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 297–309. doi: 10.15789/2220-7619-AOC-17929

© Popova A.Yu. et al., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-AOC-17929

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

Conclusion. The need is obvious continuing nationwide vaccination initiatives against hepatitis A, expanding mandatory vaccination coverage for vulnerable groups, conducting additional evaluations of existing preventive measures, launching educational campaigns focused on HA and HE prevention strategies.

Key words: *vaccine-preventable infections, collective immunity, viral hepatitis A, viral hepatitis E, hepatitis A virus, hepatitis E virus, seroprevalence, antibodies, Kyrgyz Republic, cohort study.*

ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСАМ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ У НАСЕЛЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Попова А.Ю.[1], Горбунова А.Ю.[2], Останкова Ю.В.[2], Егорова С.А.[2], Арыкбаева Б.К.[3], Абдрахманова З.О.[4], Каратаева У.С.[5], Рейнгардт Д.Э.[2], Иванова А.Р.[2], Щемелев А.Н.[2], Дрозд И.В.[2], Жимбаева О.Б.[2], Данилова Е.М.[2], Миличкина А.М.[2], Нурматов З.Ш.[4], Саттарова Г.Ж.[4], Темирбекова С.Н.[4], Нуридинова Ж.Н.[4], Касымбеков Ж.О.[4], Джемуратов К.А.[4], Смоленский В.Ю.[1], Тотолян А.А.[2]

[1] *Федеральная служба по надзору в сфере зашиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия*
[2] *ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия*
[3] *Министерство здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика*
[4] *Национальный институт общественного здоровья МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика*
[5] *Южный филиал Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, г. Ош, Кыргызская Республика*

Резюме. Проблема вирусных гепатитов, в частности гепатитов А (ГА) и Е (ГЕ), остается актуальной на протяжении многих десятилетий. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно миллионы людей подвергаются риску заражения вирусами гепатита А (ВГА) и Е (ВГЕ). Поскольку ГА и ГЕ могут протекать бессимптомно, их истинную распространенность очень сложно оценить. Целью данного исследования была оценка серопревалентности инфекций ВГА и ВГЕ в Кыргызской Республике с учетом инфекционного и вакцинального статуса, а также социально-демографических характеристик волонтеров. *Материалы и методы*. Обследуемую когорту составили 6610 практически здоровых лиц (волонтеров) в возрасте от 1 до 70+ лет, проживающих в Республике Кыргызстан. Анкетирование включало сбор персональных данных, информации о хронических заболеваниях, переливаниях крови и хирургических вмешательствах, а также конкретной информации по каждому виду инфекции, рассматриваемой в исследовании, включая данные о перенесенных случаях гепатита А и Е, вакцинации против гепатита А. Анализ ИФА на наличие маркеров ГА и ГЕ включал качественное определение анти-HAV IgG и анти-HEV IgG. *Результаты*. В ходе исследования анти-ВГА IgG антитела были обнаружены у 5074 человек, а анти-ВГЕ IgG-антитела у 368 человек, что составило 76,8 и 5,6% случаев соответственно. Уровень серопревалентности к ВГА и к ВГЕ среди женщин был выше, чем среди мужчин. Была показана прямая корреляция между частотой анти-ВГА IgG и анти-ВГЕ IgG и возрастом волонтеров. В подгруппе лиц, уверенно отрицавших ГА в анамнезе, анти-ВГА IgG антитела были обнаружены в 75,4% случаев. В подгруппе лиц, уверенно отрицавших ГЕ в анамнезе, анти-ВГЕ IgG антитела были обнаружены у 5,6% участников. Доля вакцинированных против ВГА лиц составила 5,9%. Корреляции между долей вакцинированных лиц и возрастом не выявлено. При оценке связи между наличием антител класса IgG к ВГА и статусом вакцинации против ВГА статистически значимых различий не выявлено. В ходе исследования была проведена оценка распространенности маркеров ГА и ГЕ в популяции на 100 тыс. жителей, по результатам которой для ГА было получено 76 030 случаев на 100 тыс. населения, для ГЕ — 5567 случаев на 100 тыс. населения. *Выводы*. Очевидна необходимость продолжения общенациональных инициатив по вакцинации против вируса гепатита А, расширения обязательного охвата вакцинацией уязвимых групп, проведения дополнительных оценок существующих профилактических мер, адаптации их к местным условиям, запуска образовательных кампаний, ориентированных на стратегии профилактики гепатитов А и Е.

Ключевые слова: *вакциноуправляемые инфекции, популяционный иммунитет, вирусный гепатит А, вирусный гепатит Е, вирус гепатита А, вирус гепатита Е, серопревалентность, антитела, Кыргызская Республика, когортное исследование.*

Introduction

The problem of viral hepatitis, particularly A (HA) and E (HE), has remained relevant for many decades and continues to pose a global threat to public health. Hepatitis A (HAV) and E (HEV) viruses represent serious infectious threats worldwide, especially in countries where insufficient levels of hygiene and sanitation prevail [18]. According to estimates by the World Health Organization (WHO), millions of people are exposed annually to the risk of infection with these viruses, which also leads to significant economic losses.

This hepatitis exhibits a wide range of clinical manifestations, ranging from mild forms to severe complications such as liver failure [17, 18, 27]. An additional danger lies in the ability of HEV to cause fulminant hepatitis, characterized by high

mortality rates, particularly among pregnant women [1]. Treatment of acute forms requires substantial resources including medical personnel, medications, and infrastructure. Chronic consequences of infection can lead to long-term costs associated with rehabilitation and social support for affected individuals [22].

Currently, vaccines against HAV have been developed, and they have proven effective and safe, providing reliable protection against infection [19, 23, 26, 28]. Additionally, a vaccine against HEV has already been developed, although its use is currently extremely limited [13, 15]. Mass vaccination appears promising as an effective measure to prevent outbreaks. However, the use of enteric hepatitis vaccines is not widespread in all countries, which could undoubtedly pose a significant public health problem.

Thus, the relevance of hepatitis A and E issues is due to their widespread prevalence, severe course of disease, and economic and social costs arising from mass outbreaks. Therefore, identification and prevention of enteric hepatitis are critically important tasks within modern healthcare programs.

In the Kyrgyz Republic, there was consistently high incidence of acute hepatitis A (AHA) until 2019. Following that year, anti-epidemic measures were introduced regarding COVID-19, which also impacted the occurrence of HA (Fig. 1) [9]. Over the last 25 years, three waves of increased HA cases have been observed, with the most recent wave clearly beginning in 2024. This serves as irrefutable evidence of the urgency of early detection and timely implementation of preventive measures against acute viral hepatitis in this region.

According to data from the "Report on Infectious and Parasitic Diseases" in the Kyrgyz Republic: in 2021, there were 1920 registered cases of AHA (children under 14 years old — 1652 cases, aged 14–17 years — 63 cases); in 2022, there were 2935 cases (children under 14 years old — 2625 cases, aged 14–17 years — 94 cases); in 2023, there were 8973 cases (children under 14 years old — 8301 cases, aged 14–17 years — 275 cases); and in 2024, there were 20 996 cases (children under 14 years old — 19 350 cases, aged 14–17 years — 775 cases). During these same four years, according to reports, only one case of acute hepatitis E (AHE) was recorded in 2023 [2].

Based on the presented data, particular attention should be paid to prevention efforts among children and adolescents whose bodies are at a stage of growth and immune system development.

Despite the successes achieved in developing vaccines and implementing preventive measures, unresolved challenges remain concerning early diagnosis, adequate treatment of chronic and latent forms, and effective communication with the general public. Continuous efforts are needed to overcome existing threats and increase the level of protection and awareness among the population regarding enteric hepatitis.

Thus, the aim of this study was to assess seroprevalence of HAV and HEV infections in the Kyrgyz Republic, taking into account the infectious and vaccination status and socio-demographic characteristics of volunteers.

Materials and methods

A cross-sectional, randomized study was conducted as part of Rospotrebnadzor's program "Assessment of Collective Immunity to Vaccine-Controllable and Other Significant Infections". The program was approved by the local ethics committee of the Saint Petersburg Pasteur Institute (protocol No. 166 dated August 01, 2023). Participants, or their legal representatives, were informed about the objectives and methods of the research and provided written consent. Volunteers for participation in the study were selected through questionnaires. The questionnaire included the collection of personal data (full name, gender, date of birth, place of residence, occupation, information on attendance at kindergartens, schools, universities by children, contact details, medical organization with which the volunteer is associated), information on chronic diseases, blood transfusions, and surgical interventions (with dates), as well as specific information on each type of infec-

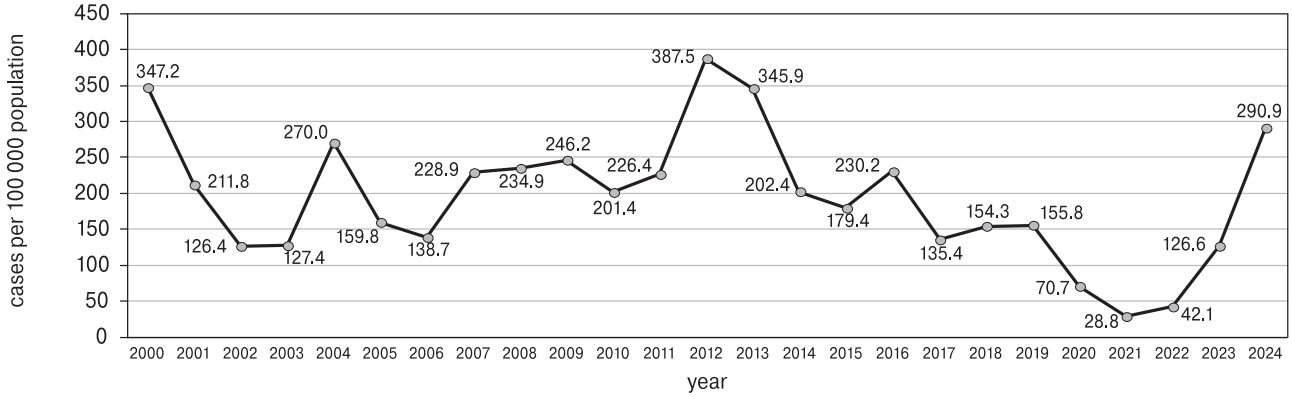


Figure 1. Prevalence of acute hepatitis A in the Kyrgyz Republic over the past 25 years

tion considered in the study, including data on past cases of hepatitis A and E (dates of illness, vaccination against hepatitis A and revaccination, vaccine names, and dates) [7, 8]. Vaccination data were obtained from vaccination certificates or other medical documentation.

After processing the questionnaires, individuals who met the established requirements were invited to the medical center for subsequent laboratory tests. Exclusion criteria included:

– refusal to undergo laboratory testing involving venipuncture and subsequent peripheral blood sampling;
– active form of an infectious disease of any etiology.

The study material consisted of plasma samples taken with the use of EDTA anticoagulant in November-December 2024. The size of the representative sample was calculated using a formula based on the Moivre–Laplace theorem, following the previously described methodology, utilizing an online calculator. The cohort under examination comprised 6610 apparently healthy individuals (volunteers) residing within the Kyrgyz Republic.

Volunteers were divided into nine age groups: 1–5 years (n = 909), 6–11 years (n = 1021), 12–17 years (n = 876), 18–29 years (n = 668), 30–39 years (n = 685), 40–49 years (n = 698), 50–59 years (n = 692), 60–69 years (n = 654), and 70 years and older (n = 407). The proportion of child age groups in the overall sample of volunteers was approximately equal and varied in number by 1–2%. Adult groups were comparable in volume, except for the group aged 70 and over (Fig. 2).

It should be noted that the male portion of the surveyed volunteer cohort accounted for 26.4% (n = 1904), while the female portion made up 73.6% (n = 4706).

ELISA analysis for HA and HE marker presence involved anti-HAV IgG, and anti-HEV IgG qualitative determination (test-systems by Vector-Best, and Diagnostic Systems RPC), in compliance with manufacturer instructions.

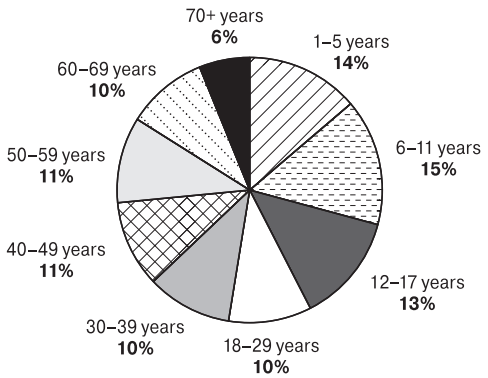


Figure 2. Distribution of Kyrgyz volunteers by age group

Data analysis was performed using MS Excel software and GraphPad Prism 9.3 (GraphPad Software Inc., https://www.graphpad.com/support/prism-5-updates). To assess statistical error, the exact Cloepper-Pearson interval was applied. Results are presented with a 95% confidence interval (CI). For assessing the significance of differences in quantitative data during paired comparisons, either Fisher's exact test or the Chi-square test with Yates' correction was used depending on the characteristics of the samples. A probability value of $p < 0.05$ was set as the threshold for statistical significance. Correlation analysis was conducted taking into account compliance with parametric distribution, with calculation of Spearman rank correlation coefficients (r_S), whose values were evaluated using Chaddock's scale. Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results

During the study, out of 6610 volunteers, anti-HAV IgG antibodies were detected in 5074 individuals, and anti-HEV IgG antibodies were detected in 368 individuals, accounting for 76.8% (95% CI: 75.7–77.8%) and 5.6% (95% CI: 5.0–6.2%) of cases, respectively.

Within the scope of this study, differences in the frequencies of antibodies to HAV and HEV between men and women were identified. The seroprevalence rate for HAV was higher among women (n = 3850 out of 4706; 81.8%; 95% CI: 80.7–82.9%) than among men (n = 1224 out of 1904; 64.3%; 95% CI: 62.1–66.4%) — $\chi^2 = 232.41$ at $p < 0.0001$, df = 1, OR = 2.499 (95% CI: 2.2–2.8). Similarly, the frequency of anti-HEV IgG antibodies was also higher among women (n = 293 out of 4706; 6.2%; 95% CI: 5.6–7.0%) than among men (n = 75 out of 1904; 3.9%; 95% CI: 3.1–4.9%) — $\chi^2 = 13.055$ at $p = 0.0003$, df = 1, OR = 1.619 (95% CI: 1.2–2.1).

Also, seroprevalence to HAV and HEV was assessed in different age groups (Table 1).

In the analysis of antibody prevalence depending on age, a significant increase in the occurrence of IgG antibodies to HAV was observed with increasing age in groups up to 50 years old. Between the groups aged 40–49, 50–59, 60–69, and 70 years or older, no significant differences were found. Among the three children's groups, anti-HAV IgG antibodies were significantly more common in the 12–17-year-old group than in the 6–11-year-old group ($\chi^2 = 77.196$ at $p < 0.0001$, df = 1, OR = 2.345 (95% CI: 1.9–2.8)) and the 1–5-year-old group ($\chi^2 = 173.01$ at $p < 0.0001$, df = 1, OR = 3.687 (95% CI: 3.0–4.5)), while they were also more frequent in the 6–11-year-old group compared to the 1–5-year-old group ($\chi^2 = 23.754$ at $p < 0.0001$, df = 1, OR = 1.572 (95% CI: 1.3–1.9)). In the 18–29-year-old group, seroprevalence for HAV was higher than in the 12–17-year-old group — $\chi^2 =$

Table 1. Seroprevalence of anti-HAV IgG and anti-HEV IgG antibodies among individuals of different age groups

Age group, years	Number of volunteers	Presence of anti-HAV IgG		Presence of anti-HEV IgG	
		abs.	%, 95% CI	abs	%, 95% CI
1–17 years	2806	1510	53.8 (52.0–55.7)	52	1.9 (1.4–2.4)
1–5 years	909	364	40 (36.8–43.3)	15	1.7 (0.9–2.7)
6–11 years	1021	523	51.2 (48.1–54.3)	19	1.9 (1.1–2.9)
12–17 years	876	623	71.1 (68.0–74.1)	18	2.1 (1.2–3.2)
18–29 years	668	564	84.4 (81.5–87.1)	21	3.1 (2.0–4.8)
30–39 years	685	639	93.3 (91.1–95.0)	33	4.8 (3.3–6.7)
40–49 years	698	670	96.0 (94.3–97.3)	51	7.3 (5.5–9.5)
50–59 years	692	670	96.8 (95.2–98.0)	85	12.3 (9.9–15.0)
60–69 years	654	634	96.9 (95.3–98.1)	78	11.9 (9.5–14.7)
70+ years	407	387	95.1 (92.5–97.0)	48	11.8 (8.8–15.3)
Total	6610	5074	76.8 (75.7–77.8)	368	5.6 (5.0–6.2)

37.04 at $p < 0.0001$, df = 1, OR = 2.202 (95% CI: 1.7–2.8). In the 30–39-year-old group, IgG antibodies to HAV were detected more frequently than in the 18–29-year-old group — $\chi^2 = 26.002$ at $p < 0.0001$, df = 1, OR = 2.562 (95% CI: 1.8–4.0), but less often than in the 40–49-year-old group — $\chi^2 = 4.471$ at $p = 0.0345$, df = 1, OR = 1.723 (95% CI: 1.1–2.8).

In the sequential comparative analysis of the seroprevalence of anti-HEV IgG antibodies by age, significant differences were only revealed between the groups aged 50–59 years and 40–49 years — $\chi^2 = 8.912$ at $p = 0.0028$, df = 1, OR = 1.8 (95% CI: 1.2–2.5). Between the groups aged 50–59, 60–69, and 70 years or older, no significant differences were found ($p > 0.05$). When comparing the groups aged 50–59 with the highest frequency of anti-HEV IgG antibodies, and those aged 1–5 with the lowest frequency of anti-HEV IgG antibodies, χ^2 was 7.715 at $p = 0.0055$, df = 1, OR = 2.186 (95% CI: 1.3–3.8).

During the study, an assessment of correlations between the presence of anti-HAV IgG and anti-HEV IgG antibodies and the age of the examined individuals was conducted (Fig. 3).

As part of the correlation analysis of the prevalence level of hepatitis virus antibodies with age, trend lines were constructed. To assess the correlation of HAV seroprevalence relative to age, a linear regression line was built with the following characteristics: the coefficient of determination R^2 was 0.785, the multiple correlation coefficient R = 0.89. The Spearman rank correlation coefficient $r_S = 0.85$, df = 7, critical value of the Spearman criterion = 0.7, $p = 0.0061$, the strength of association according to Chaddock's scale is high.

Similarly, within the framework of evaluating the linear regression of HEV seroprevalence relative to age, a straight line was obtained with the following parameters: the coefficient of determination R^2 was 0.8887; the multiple correlation coefficient R = 0.95. The Spearman rank correlation coefficient $r_S = 0.9333$, df = 7, critical value of the Spearman criterion = 0.7, $p = 0.0007$, the strength of association according to Chaddock's scale is very high.

A total of 263 volunteers reported having had HA, which accounted for 4.0% (95% CI: 3.5–4.5%), of whom 251 were anti-HAV IgG-positive (95.4%, 95% CI: 92.2–97.6%). Only 4 volunteers reported having had HE, accounting for 0.1% (95% CI: 0.02–0.2%), none of whom tested positive for anti-HEV IgG antibodies. In the subgroup of individuals who

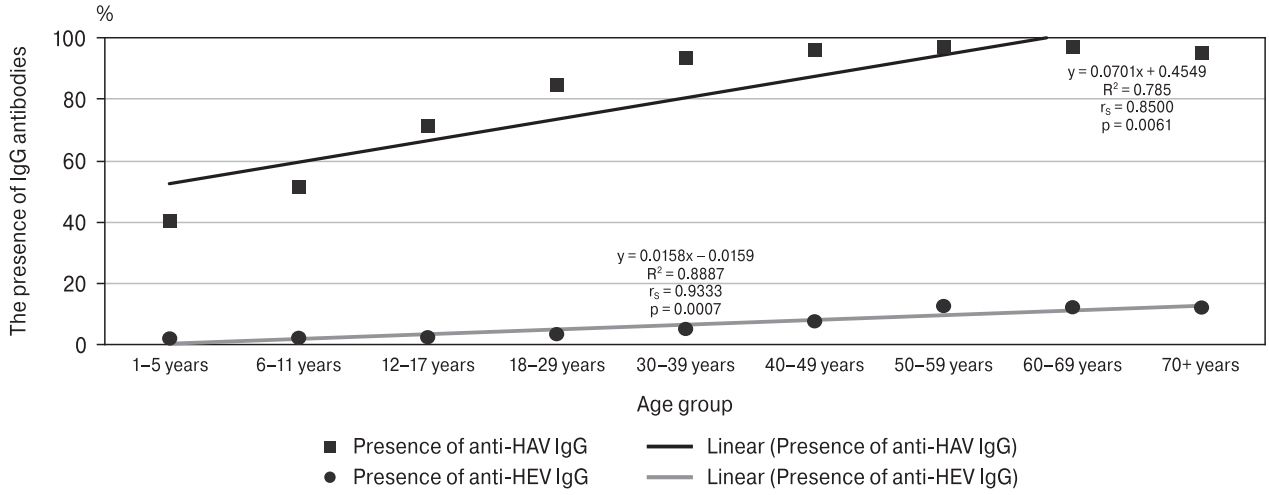


Figure 3. Correlation assessment of the frequency of anti-HAV IgG and anti-HEV IgG antibody occurrence with volunteer age

confidently denied having had HA (n = 6055, representing 91.6% of the entire sample, 95% CI: 90.9–92.3%), anti-HAV IgG antibodies were detected in 4567 people (75.4%, 95% CI: 74.3–76.5%). In the subgroup of individuals who confidently denied having had HE (n = 6557, making up 99.2% of the whole sample, 95% CI: 99.0–99.4%), anti-HEV IgG antibodies were found in 365 participants (5.6%, 95% CI: 5.0–6.2%). There were 292 individuals uncertain about their infectious status regarding HA, comprising 4.4% (95% CI: 3.9–5.0%), of whom 256 were seropositive (87.7%; 95% CI: 83.3–91.2%). Similarly, there were 49 individuals unsure about their infectious status concerning HE, amounting to 0.7% (95% CI: 0.6–1.0%), of whom 3 had anti-HEV IgG antibodies (6.1%; 95% CI: 1.3–16.9%).

The seroprevalence of anti-HAV IgG and anti-HEV IgG antibodies across different age groups based on infection status is presented in Fig. 4 and Fig. 5.

When assessing the correlation, it was shown that the prevalence of anti-HAV IgG among individuals who had HA may depend on age, revealing a linear relationship with the following characteristics: the coefficient of determination R^2 was 0.6091; the multiple correlation coefficient R = 0.78. The Spearman's rank correlation coefficient r_S = 0.801, df = 7, the critical value of the Spearman criterion = 0.7, p = 0.0341, the strength of association according to Chaddock's scale is high.

Among volunteers who denied having had HA but had detectable anti-HAV IgG antibodies, a linear dependence of HAV seroprevalence on age was also revealed: the coefficient of determination R^2 was 0.6496; the multiple correlation coefficient R = 0.81. The Spearman's rank correlation coefficient r_S = 0.850, df = 7, the critical value of the Spearman criterion = 0.7, p = 0.0061, the strength of association according to Chaddock's scale is very high.

A significant predominance of anti-HAV IgG occurrence was demonstrated in each age group compared to the previous one in groups up to 50 years old (Table 2). In the group aged 40–49 years, the seroprevalence of HAV among volunteers who were confident that they had never suffered from hepatitis A was higher than in the group aged 30–39 years (χ^2 = 4.758 with p = 0.0292, df = 1, OR = 1.773 (95% CI:

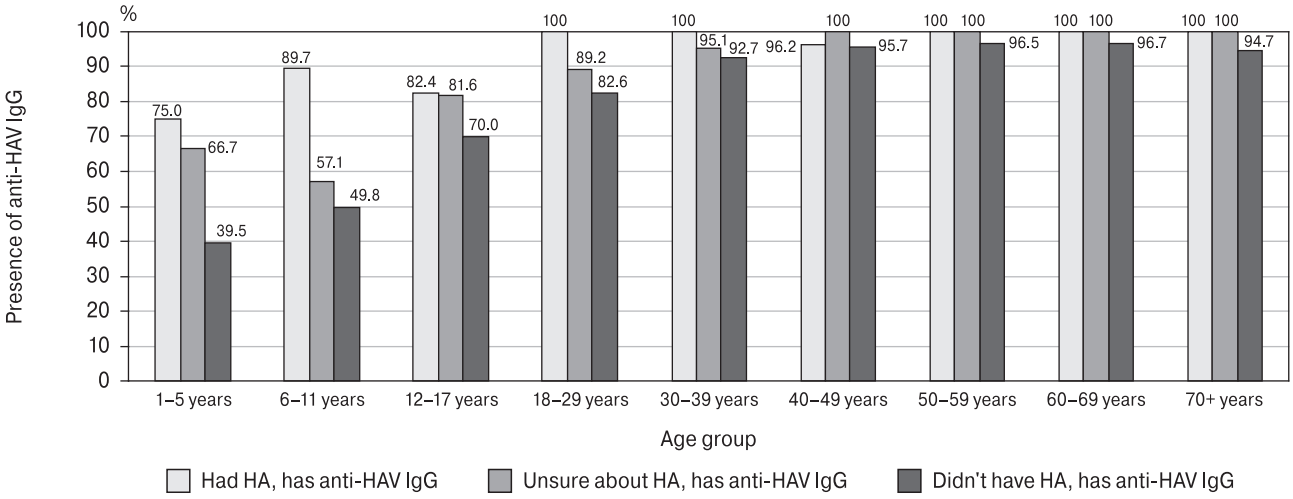


Figure 4. Seroprevalence of anti-HAV IgG antibodies by age according to the infectious status of hepatitis A in volunteers

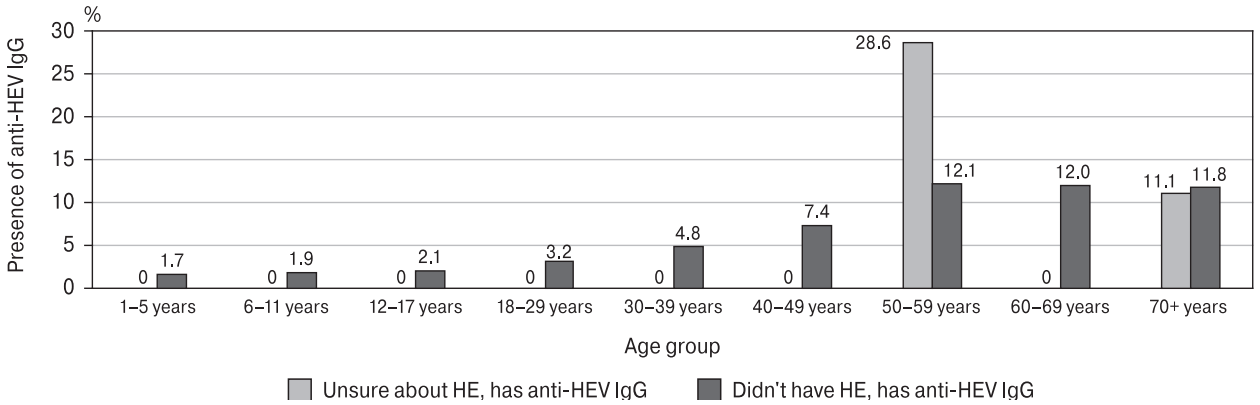


Figure 5. Seroprevalence of anti-HEV IgG antibodies by age according to the infectious status of hepatitis E in volunteers

1.1–2.9)). In the group aged 30–39 years, it was higher compared to the group aged 18–29 years (χ^2 = 26.911 with p < 0.0001, df = 1, OR = 2.67 (95% CI: 1.8–3.9)). In the group aged 18–29 years, it was higher compared to the pediatric group aged 12–17 years (χ^2 = 27.867 with p < 0.0001, df = 1, OR = 2.037 (95% CI: 1.6–2.7)). Among children, antibodies against HAV were more common in the age group 6–11 years compared to those aged 1–5 years (χ^2 = 19.427 with p < 0.0001, df = 1, OR = 1.521 (95% CI: 1.3–1.8)) and even more frequent in the age group 12–17 years compared to those aged 6–11 years (χ^2 = 72.048 with p < 0.0001, df = 1, OR = 2.352 (95% CI: 1.9–2.9)).

It should be noted that in the group with an undetermined infectious status, a correlation between the occurrence of anti-HAV IgG antibodies and age was also observed: a linear dependency with the following characteristics: the coefficient of determination R^2 was 0.7688; the multiple correlation coefficient R = 0.88. The Spearman's rank correlation coefficient r_S = 0.942, df = 7, the critical value of the Spearman criterion = 0.7, p = 0.0019, the strength of association according to Chaddock's scale is very high.

The analysis of the occurrence of anti-HEV IgG antibodies based on infectious status was performed only in relation to the group that confidently denied HE in their history. It is not difficult to trace how the results of the analysis turned out to be similar to the overall sample since the groups with unknown infectious status and those who had contracted HE together included only 53 people.

The significance of various occupations for the frequency of occurrence of anti-HAV IgG and anti-HEV IgG antibodies was assessed. Preschoolers (n = 648 individuals; IgG antibodies to HAV detected in 40.3% (n = 261), 95% CI: 36.5–44.2%; IgG antibodies to HEV detected in 1.9% (n = 12), 95% CI: 1.0–3.2%), schoolchildren (n = 1627 individuals; IgG antibodies to HAV detected in 60.1% (n = 978), 95% CI: 57.7–62.5%; IgG antibodies to HEV detected in 1.9% (n = 34), 95% CI: 1.5–2.9%), students (n = 164 individuals; IgG antibodies to HAV detected in 72.0% (n = 118), 95% CI: 64.4–78.7%; IgG antibodies to HEV detected in 1.8% (n = 3), 95% CI: 0.4–5.3%) and retirees (n = 611 individuals; IgG antibodies to HAV detected in 96.9% (n = 592), 95% CI: 95.2–98.1%; IgG antibodies to HEV detected in 13.58% (n = 83), 95% CI: 11.0–16.6%) were considered separately as these groups are likely more dependent on volunteer age.

In these groups, a significant predominance of anti-HAV IgG occurrence was also demonstrated in each subsequent age group compared to the previous one. Regarding the occurrence of anti-HEV IgG antibodies, no significant differences were found between preschoolers, schoolchildren, and students (p > 0.05). In the retiree group, seroprevalence for HEV was significantly higher than in the other three groups: preschoolers (χ^2 = 60.38 at p < 0.0001, df = 1, OR = 8.331 (95% CI: 4.5–15.4)), schoolchildren (χ^2 = 116.14 at p < 0.0001, df = 1, OR = 7.365 (95% CI: 4.9–11.1)) and students (χ^2 = 16.94 at p < 0.0001, df = 1. OR = 8.436 (95% CI: 2.6–27.1)).

Table 2. Seroprevalence of anti-HAV IgG antibodies among individuals who denied having had HA in different age groups

Age group, years	Number of volunteers	Presence of anti-HAV IgG	
		abs.	%, 95% CI
1–17 years	2635	1380	52.4 (50.4)
1–5 years	892	352	39.5 (36.5–42.8)
6–11 years	950	473	49.8 (46.6–53.0)
12–17 years	793	555	70.0 (66.7–73.2)
18–29 years	575	475	82.6 (79.3–85.6)
30–39 years	602	558	92.7 (90.3–94.6)
40–49 years	634	607	95.7 (93.9–97.2)
50–59 years	627	605	96.5 (94.7–97.8)
60–69 years	602	582	96.7 (94.9–98.0)
70+ years	380	360	94.7 (92.0–96.8)
Total	6055	4567	75.4 (74.3–76.5)

Among the adult population, the smallest groups were from the tourism sector (n = 6 individuals; IgG antibodies to HAV detected in 100% (n = 6), 95% CI: 54.1–100.0%; IgG antibodies to HEV detected in 0% (n = 0), 95% CI: 0.0–45.9%), the arts/creativity sector (n = 13 individuals; IgG antibodies to HAV detected in 92.3% (n = 12), 95% CI: 64.0–99.8%; IgG antibodies to HEV detected in 15.4% (n = 2), 95% CI: 1.9–45.5%), as well as the military personnel group (n = 10 individuals; IgG antibodies to HAV detected in 90.0% (n = 9), 95% CI: 55.5–99.8%; IgG antibodies to HEV detected in 10.0% (n = 1), 95% CI: 0.3–44.5%).

Among the remaining groups (Fig. 6), the lowest prevalence of anti-HAV IgG antibodies was found among workers in the IT sector (n = 28 out of 66 individuals; 42.4%, 95% CI: 30.3–55.2%), office workers (n = 61 out of 81 individuals; 75.3%, 95% CI: 64.5–84.2%), and the education sector (n = 168 out of 198 individuals; 84.9%, 95% CI: 79.1–89.5%). At the same time, the seroprevalence in the IT worker group was significantly lower than in the office worker group — χ^2 = 15.115 at p = 0.0001, df = 1, OR = 4.139 (95% CI: 2.1–8.4); lower than in the education sector group — χ^2 = 44.396 at p < 0.0001, df = 1, OR = 7.600 (95% CI: 4.1–14.2), as well as when compared to all other groups. No significant differences were found between the education sector and office worker groups (p > 0.05).

The highest frequency of anti-HAV IgG antibodies was observed in the public service worker group (n = 167 out of 174; 96.0%, 95% CI: 91.9–98.4%), where the rate was significantly higher than among volunteers from the IT sector — χ^2 = 11.593 at p = 0.0007, df = 1, OR = 4.260 (95% CI: 1.8–10.0), office workers — χ^2 = 22.804 at p < 0.0001, df = 1, OR = 7.822 (95% CI: 3.2–19.4), and the education sector — χ^2 = 86.598 at p < 0.0001, df = 1, OR = 32.378

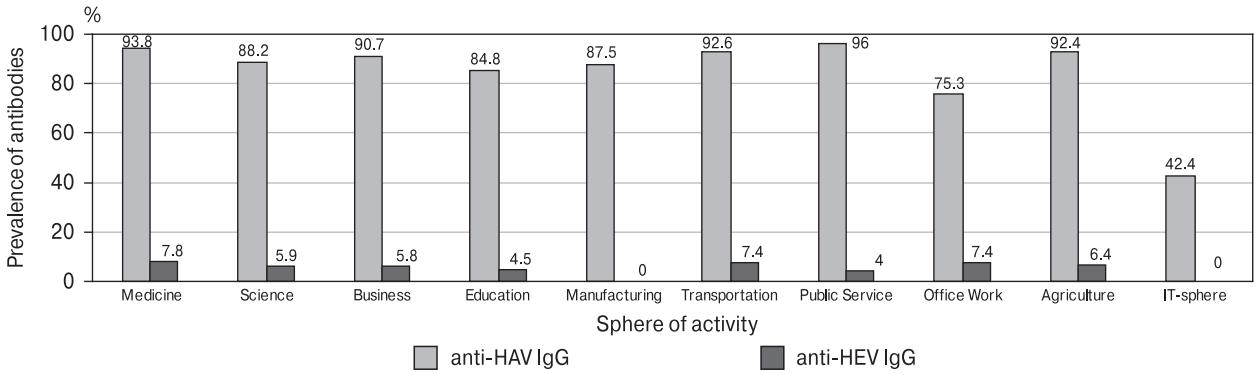


Figure 6. Prevalence of anti-HAV IgG and anti-HEV IgG antibodies based on occupation

(95% CI: 13.2–79.7). No significant differences were found with other groups ($p > 0.05$).

High seroprevalence for HAV was also noted in the medical worker group (n = 1197 out of 1276; 93.8%, 95% CI: 92.3–95.1%), where the rate was significantly higher than among volunteers from the IT sector — $\chi^2 = 201.8$ at $p < 0.0001$, df = 1, OR = 20.563 (95% CI: 12.0–35.2), office workers — $\chi^2 = 35.857$ at $p < 0.0001$, df = 1, OR = 4.968 (95% CI: 2.9–8.6), and the education sector — $\chi^2 = 18.808$ at $p < 0.0001$, df = 1, OR = 2.706 (95% CI: 1.7–4.2). No significant differences were found with other groups ($p > 0.05$).

The occurrence of anti-HEV IgG antibodies was zero in both the IT sector group (n = 0 out of 66; 0%; 95% CI: 0.0–54.4%) and the production worker group (n = 0 out of 24; 0%; 95% CI: 0.0–14.3%). In other groups, the maximum seroprevalence was observed among healthcare workers (n = 99 out of 1276 individuals, 7.8%; 95% CI: 6.4–9.4%). Low occurrence of anti-HEV IgG antibodies was found in the government employee group (n = 7 out of 174 individuals, 4.0%, 95% CI: 1.6–8.1%) and the education sector group (n = 9 out of 198 individuals, 4.5% CI: 2.1–8.5%). However, no statistically significant differences were found between these groups ($p < 0.05$).

During the study, the proportion of vaccinated individuals was analyzed. Calculations were made only with respect to volunteers who were certain of their vaccination status, as evidenced by an appropriate entry in their medical documents. The share of vaccinated individuals was 5.9% (n = 373 out of 6280 volunteers) as shown in Table 3. When comparing vaccination rates between men and women across different age groups, significant differences were only observed in the category of 70 years and older, where men (n = 0 of 104) were vaccinated less frequently than women (n = 25 of 303) — $\chi^2 = 7.767$, p = 0.0053, df = 1. In all other age groups, no significant differences were found between genders ($p > 0.05$).

Table 3. Volunteers vaccinated against HAV by age group (among those confident of their vaccination status)

Age group, years	Number of volunteers	Vaccinated against HAV	
		abs.	%, 95% CI
1–17 years	2665	167	6.3 (5.4–7.3)
1–5 years	886	62	7.0 (5.4–8.9)
6–11 years	974	49	5.0 (3.7–6.6)
12–17 years	805	56	7.0 (5.3–8.9)
18–29 years	638	36	5.6 (4.0–7.7)
30–39 years	656	52	7.9 (6.0–10.3)
40–49 years	674	30	4.5 (3.0–6.3)
50–59 years	656	38	5.8 (4.1–7.9)
60–69 years	612	25	4.1 (2.7–6.0)
70+ years	379	25	6.6 (4.3–10.0)
Total	6280	373	5.9 (5.4–6.6)

Among volunteers, no differences were found in the proportion of vaccinated individuals between groups of children under 18 years old (groups: 1–5 years, 6–11 years, 12–17 years). Therefore, a combined group of 1–17 years was considered further. A significant difference was observed exclusively between the group with the highest prevalence of vaccinated individuals, those aged 30–39, in comparison to groups with low vaccination rates: those aged 60–69 years ($\chi^2 = 7.534$ at p = 0.0061, df = 1, OR = 2.021 (95% CI: 1.2–3.3)) and those aged 40–49 years ($\chi^2 = 6.354$ at p = 0.0117, df = 1, OR = 1.163 (95% CI: 1.2–2.9)). There was also no correlation detected between the proportion of vaccinated individuals and age ($p > 0.05$). Consequently, the level of vaccination remained stable with minimal fluctuations.

When assessing the association between the presence of anti-HAV IgG antibodies and HAV vaccination status, no statistically significant differences were found ($p > 0.05$) (Table 4).

As mentioned above, when analyzing data on the prevalence of anti-HAV IgG antibodies depending on vaccination status, we included only those volunteers whose HAV vaccination was documented in their vaccination certificate along with the specified date, excluding individuals without such documentation. Since antibodies detected in unvaccinated individuals are obviously associated with past hepatitis A infection, further analysis focused on the prevalence of anti-HAV IgG among volunteer groups with various combinations of infectious and vaccination status (Table 5).

Upon comparative analysis of unvaccinated individuals, statistically significant differences were shown in the frequency of anti-HAV IgG occurrence between those who had experienced hepatitis A (95.8%, 95% CI: 92.4–97.7%) and those who did not have hepatitis A (75.2%, 95% CI: 74.1–76.4%) — $\chi^2 = 51.269$, $p < 0.0001$, df = 1, OR = 7.440 (95% CI: 3.9–14.1). In the group of subjects who had been infected with HA, statistically significant differences in the prevalence of anti-HAV IgG antibodies were not found between subgroups unvaccinated and vaccinated against HAV ($p > 0.05$). It is important to note that among unvaccinated volunteers, 75.2% had indeed contracted the illness, however, they were completely unaware of this fact and were certain they had never had HA.

It was not possible to analyze the representation of different vaccines in the sample because, in most cases, vaccination against HAV was recorded in the vaccination certificate only by indicating the date of vaccination without specifying the vaccine's name.

During the study, an assessment of the prevalence of markers for HA and HE in the population per 100 000 inhabitants was conducted, which resulted in 76 030 cases per 100 000 for HA, and 5567 cases per 100 000 for HE. This indicates exposure of participants to HAV or HEV, respectively, as well as potential asymptomatic episodes or histories of acute hepatitis A/E infections.

Discussion

The obtained results confirmed that in Kyrgyzstan there is a high prevalence of antibodies to HAV and HEV among the population. During the current study, anti-HAV IgG antibodies were detected in 76.8% of participants, and anti-HEV IgG antibodies were found in 5.6%. By comparison, in a similar study conducted in 2018 in Bishkek, the capital city of Kyrgyzstan, involving 1075 conditionally healthy individuals, anti-HAV antibodies were detected in 75.3% and anti-HEV antibodies in 3.3% [11]. According to WHO criteria, low, medium, and high levels of endemicity for Hepatitis A virus have been defined. High endemicity is characterized by a prevalence of anti-HAV antibodies exceeding 50% in individuals under the age of 10 years. Medium endemicity assumes similar antibody prevalence up to the age of 25 years, while low endemicity corresponds to less than 50% antibody prevalence until the age of 50 years. Based on our study results, Kyrgyz Republic can be classified as a country with high endemicity for Hepatitis A [16]. All countries in Asia and Central Asia are considered highly endemic for HEV [7, 10]. Nevertheless, the epidemiological situations regarding HE in these countries, including Kyrgyzstan, largely remain unknown. Outbreaks of HE were recorded in Kyrgyzstan in the 1990s, but there is no available data concerning its seroprevalence during that period [3, 5, 25].

Table 4. Seroprevalence of anti-HAV IgG among vaccinated and non-vaccinated volunteers

Vaccination against HAV	Number of volunteers	Presence of anti-HAV IgG		
		abs.	%	95% CI
Received vaccination	373	283	75.9	71.3–79.9
No vaccination received	5907	4527	76.6	75.5–77.7
Information unavailable	330	264	80	75.4–84.0
Total	6610	5074	76.8	75.7–77.8

Table 5. Seroprevalence of anti-HAV IgG among volunteers with known infectious-vaccination status

Infectious-Vaccination Status for HA	Number of volunteers	Presence of anti-HAV IgG		
		abs.	%	95% CI
Had HA infection, not vaccinated against HAV	236	226	95.8	92.4–97.7
Had HA infection, vaccinated against HAV	18	17	94.4	74.2–99.0
Did not have HA infection, not vaccinated against HAV	5447	4098	75.2	74.1–76.4
Did not have HA infection, vaccinated against HAV	333	252	75.7	70.8–80.0
Total	6034	4593	76.1	75.0–77.2

In the course of the research, correlations were identified between the share of persons seropositive for HAV and HEV and their age. However, in the case of HA, antibodies remain throughout life, making the accumulation of antibodies over time a natural process. For HEV, antibodies persist for about 20–30 years [4, 12], suggesting either random coincidence of increased seropositivity with age or other reasons, such as historical, social, and environmental factors influencing the dynamics of HE incidence. Individuals born and raised in regions with elevated risks of infection (for example, rural areas with limited access to sanitary standards) face multiple sources of infection throughout their lives, gradually increasing the percentage of seropositive individuals with age. Moreover, earlier periods saw poorly organized water supply and sewage disposal systems, raising the risk of widespread outbreaks of HA and HE. Consequently, younger individuals less often encounter acute infections since current sanitary conditions have improved. Partially, this also explains the lack of reliable differences in the occurrence of antibodies to these viruses after the age of 50.

In a 2020 study conducted in northeastern Argentina among children under 18 years old, the prevalence of anti-HEV antibodies was only 1.7%, despite less than 15% having access to piped water; the authors considered this observed prevalence unexpectedly low given sanitary conditions. Low occurrence of anti-HEV antibodies was also found in Colombia among children aged 5–18 years, amounting to just 1.1% [14]. In our current study, the seroprevalence of HEV among children was 1.9%, which again does not qualify as high prevalence, yet it is not equal to zero, thus confirming the relevance of enteral hepatitis problems not only in the Kyrgyz Republic but also in other countries [20].

Traditional Kyrgyz cuisine is rich in meat dishes, cheese, homemade dairy products, fresh vegetables, and fruits directly from gardens. The use of inadequately processed animal-derived foods (meat, milk, eggs), or consumption of fresh produce grown near polluted areas, could increase the risk of introducing pathogenic microorganisms, including hepatitis viruses. Women traditionally take greater responsibility for preparing meals in families, especially in Central Asian cultures, which may explain why higher frequencies of anti-HAV IgG and anti-HEV IgG antibodies were found among women compared to men in our study.

Of those surveyed, 4.0% reported having had HA, and among them, 95.4% tested positive for anti-HAV IgG antibodies. Interestingly, out of 12 individuals who did not show any anti-HAV antibodies, 11 were under 18 years old. It's important to note that children with weakened immune systems or underlying diseases might struggle to develop a robust immune response, increasing their risk of either missing or rapidly losing protective antibodies. On the other hand, initial tests for detecting antibodies sometimes yield false-positive results. Four volunteers reported experiencing HE; none of them tested positive for anti-HEV IgG antibodies, yet they were all seropositive for HAV. However, we cannot claim that errors occurred during data collection because we know that protective antibodies to hepatitis E typically last around 20–30 years, while the average age of these four volunteers was 44 years old [3, 4].

From the perspective of volunteer activity domains, the lowest prevalence of anti-HAV IgG and anti-HEV IgG antibodies was observed in groups whose members predominantly work indoors where direct contact with natural sources of infection is minimized. In fields like IT, office work, education, and manufacturing, most job processes involve sitting at computers or desks without interacting with contaminated soil, bodies of water, or animals, which serve as primary reservoirs of viruses transmitted enterally.

The highest frequency of antibodies to enteral hepatitis viruses was detected among state employees and healthcare workers. For comparison: in 2020, a screening study was conducted among medical workers in Turkey (n = 1722 people), according to the results of which anti-HAV antibodies were detected in 71.3% of those examined [21]. Some representatives of government service, particularly law enforcement officers, firefighters, and rescuers, frequently interact with places of mass gatherings, participate in emergency response operations, and work in areas affected by ecological disasters and natural calamities. All these factors increase the likelihood of contracting various infections, including enteral hepatitis viruses. Among rural-based civil servants, a large portion reside in homes lacking basic amenities such as centralized water supply and proper sanitation systems. Consumption of untreated water, purchase of questionable food products, and poor adherence to hygiene practices further elevate the risk of viral infections. Additionally, the average age within the group of state employees was 45.5 years old, which partly explains the high prevalence of anti-HAV IgG antibodies.

The high prevalence of antibodies to enteric viral hepatitis among healthcare workers can be explained by their professional activities, work intensity, lack of opportunities to maintain personal health, and difficulties in ensuring optimal sanitary conditions in daily practice. A study from 2017 to 2020 among newly employed healthcare workers is particularly interesting as it demonstrated that anti-HAV IgG antibodies are more frequently detected among physicians than nurses (74 and 52%, respectively) [24]. To address this issue, healthcare professionals have been included in the risk groups recommended for vaccination against HAV. However, the low vaccination rates against HAV and high frequency of both anti-HAV and anti-HEV antibodies in this group suggests insufficient measures have been taken so far. A survey conducted among healthcare workers in 2020 revealed the following most common reasons for not receiving recommended vaccines: they were busy (77%), the vaccination process was complicated (68%), and they simply forgot about vaccination (55%) [24]. It is important to develop specific recommendations and preventive measures tailored for these categories of citizens.

Hepatitis A vaccination is conducted selectively, regardless of age. In the absence of mandatory requirements for both adult and pediatric populations, the vaccination rate remains lower than expected among older age groups. As a result, only 5.9% of the population was vaccinated.

To prevent outbreaks of HA, the following measures may be necessary: raising public awareness through mass media and social networks; and regularly updating vaccination recommendations, including mandatory inclusion of adult populations at risk into national immunization schedules. Given that Kyrgyzstan has diverse climatic zones and varying levels of infrastructure development, improving

coordination between local authorities and healthcare institutions will also be needed. Training medical personnel on modern methods of information dissemination, and patient counseling, are also essential. These steps would help increase vaccination rates across all age groups and create an adequate foundation for preventing future HA outbreaks. However, at present, no significant differences have been found when evaluating the correlation between anti-HAV IgG antibody prevalence and presence/absence of HAV vaccination.

It is noteworthy that among individuals who have never contracted HA and were not vaccinated against it, the proportion of seropositive individuals reached 75.2%. This indicates that three out of every four people were likely infected but unaware of this fact due to minimal, or nonexistent, clinical symptoms. This finding points to a high level of hidden infection with HAV. However, it should be noted that many older residents had encountered this infection in the past, leading to the formation of long-lasting immunity which persists for years. Nevertheless, residents of rural areas and individuals working in unsanitary environments still have a higher chance of contracting HA and HE. Therefore, stricter control over water quality must be implemented, possibly complemented by improvements in living conditions in rural areas.

Conclusion

The study identified a significant prevalence of antibodies to HAV and HEV among the population of Kyrgyzstan. The obtained data confirm the hypothesis that unfavorable sanitary-hygienic conditions, and occupational hazards, play a key role in shaping collective immunity. Improving vaccination programs, and enhancing public awareness campaigns, emerge as critical tasks aimed at reducing the risk of hepatitis epidemics in the country.

This research underscores the necessity of continuing nationwide vaccination initiatives against hepatitis A, expanding mandatory vaccination coverage for vulnerable groups, conducting additional evaluations of existing preventive measures, adapting them to local circumstances, launching educational campaigns focused on hepatitis prevention strategies and individual responsibility, and supporting efforts to upgrade residential-commercial infrastructure and environmental conditions in cities and villages.

References

1. Алаторцева Г.И., Бакирова З., Лухверчик Л.Н., Нурматов З.Ш., Нурматов А.З., Ташов К.Э., Нестеренко Л.Н., Малинникова Е.Ю., Касымов О.Т., Михайлов М.И., Зверев В.В. Серопревалентность вируса гепатита Е (Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A) среди беременных женщин в эндемичном регионе Кыргызстана // Вопросы вирусологии. 2020. Т. 65, № 4. С. 218-227. [Alatortseva G.I., Bakirova Z., Lukhverchik L.N., Nurmatov A.Z., Nurmatov Z.S., Tashov K.E., Nesterenko L.N., Malinnikova E.Y., Kasymov O.T., Mikhailov M.I., Zverev V.V. Seroprevalence of hepatitis E virus (Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A) among pregnant women in the highly endemic region of Kyrgyzstan. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2020, vol. 4, no. 65, pp. 218–227. (In Russ.)*] *doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-4-218-227*
2. Алаторцева Г.И., Лухверчик Л.Н., Нестеренко Л.Н., Доценко В.В., Амиантова И.И., Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., Нурматов З.Ш., Нурматов А.З., Ташов К.Э., Касымов О.Т., Зверев В.В. Определение доли гепатита Е в этиологической структуре острых вирусных гепатитов в отдельных регионах Кыргызстана. // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 12. С. 740–746. [Alatortseva G.I., Lukhverchik L.N., Nesterenko L.N., Dotsenko V.V., Amiantova I.I., Mikhailov M.I., Kyuregian K.K., Malinnikova E.Y., Nurmatov Z.S., Nurmatov A.Z., Tashov K.E., Kasymov O.T., Zverev V.V. The estimation of the hepatitis E proportion in the etiological structure of acute viral hepatitis in certain regions of Kyrgyzstan. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2019, vol.12, no. 64, pp. 740–746. (In Russ.)*] *doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-740-746*
3. Каретный И., Джумалиева Д., Усманов Р., Титова И., Литвак И., Балаян М. Возможное участие грызунов в распространении вирусного гепатита Е // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1993. Т. 4. С. 52–56. [Karetnyi I., Dzhumalieva D., Usmanov R., Titova I., Litvak I., Balaian M. The possible involvement of rodents in the spread of viral hepatitis E. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 1993, vol. 4, pp. 52–56. (In Russ.)*]
4. Кюрегян К.К., Потемкин И.А., Лопатухина М.А., Попова О.Е., Исаева О.В., Малинникова Е.Ю., Романенко В.В., Поляков А.Д., Михайлов М.И. Длительность сохранения анамнестических антител к вирусу гепатита Е // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63, № 5. С. 310–314. [Kyuregyan K.K., Potemkin I.A., Lopatukhina M.A., Popova O.E., Isaeva O.V., Malinnikova E.Yu., Romanemko V.V., Polyakov A.D., Mikhailov M.I. The duration of preservation of anamnestic antibodies to hepatitis E virus. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2018, vol. 63, no. 5, pp. 310–314. (In Russ.)*] *doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-310-314*
5. Онищенко Г.Г., Фаворов М.О., Львов Д.К. Распространенность и этиологическая структура вирусных гепатитов в климатико-географической зоне высокого риска заражения // Журнал микробиологии, эпидермиологии и иммунологии. 1992. Т. 11, № 12. С. 22–24. [Onishchenko G.G., Favorov M.O., Lvov D.K. The prevalence and etiological structure of viral hepatitis in a climatic-geographical area at high risk for infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 1992, vol. 11, no. 12, pp. 22–24. (In Russ.)*]
6. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Хуйнх Х., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Энтеральные вирусные гепатиты в южном регионе Социалистической Республики Вьетнам // Журнал инфектологии. 2021, Т. 13, №4. С. 72–78. [Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Valutite D.E., Zueva E.B., Serikova E.N.,

Shchemelev A.N., Huynh H., Esaulenko E.V., Totolian A.A. Enteric viral hepatitis in the Socialist Republic of Vietnam (Southern Vietnam). *Zhurnal infektologii = Journal Infectology, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 72–78. (In Russ.)*] *doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-72-78*

7. Попова А.Ю., Егорова С.А., Смирнов В.С., Ежлова Е.Б., Миличкина А.М., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Историк О.А., Буц Л.В., Рэмзи Э.С., Дрозд И.В., Жимбаева О.Б., Дробышевская В.Г., Данилова Е.М., Иванов В.А., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к вакциноуправляемым инфекциям (кори, краснухе, эпидемическому паротиту) у населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 6. С. 1187–1208. [Popova A.Yu., Egorova S.A., Smirnov V.S., Ezhlova E.B., Milichkina A.M., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Istorik O.A., Buts L.V., Ramsay E.S., Drozd I.V., Zhimbaeva O.B., Drobyshevskaya V.G., Danilova E.M., Ivanov V.A., Totolian A.A. Herd immunity to vaccine preventable infections in Saint Petersburg and the Leningrad region: serological status of measles, mumps, and rubella. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2024, vol. 14, no. 6, pp. 1187–1208. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-HIT-17797*
8. Попова А.Ю., Тотолян А.А. Методология оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4. С. 609–616. [Popova A.Yu., Totolian A.A. Methodology for assessing collective immunity to the SARS-CoV-2 virus in the context of the COVID-19 pandemic. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 609–616. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-MFA-1770*
9. Санэпидслужба и здоровье населения: ежемесячный бюлл. Департамент профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. [Sanepidsluzhba and health of the population: monthly bulletin. *(In Russ.)*] *URL: https://dgsen.kg/category/deyatelnost/upravlenie-profilaktiki-infekcionnY/ezhemesYachnYj-bjulleten-sjesizn (03.04.25)*
10. Aggarwal R., Krawczynski K. Hepatitis E: an overview and recent advances in clinical and laboratory research. *J. Gastroenterol. Hepatol., 2000, vol. 15, no .9: 20. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02006.x*
11. Akmatov M.K., Beisheeva N.J., Nurmatov A.Z., Gulsunai S.J., Saikal K.N., Derkenbaeva A.A., Abdrahmanova Z.O., Prokein J., Klopp N., Illig T., Kasymov O.T., Nurmatov Z.S., Pessler F. The changing epidemiology of viral hepatitis in a post-soviet country — the case of Kyrgyzstan. *Pathogens, 2023, vol. 8, no. 12: 989. doi: 10.3390/pathogens12080989*
12. Bendall R., Ellis V., Ijaz S., Ali R., Dalton H. A Comparison of two commercially available anti-HEV IgG Kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J. Med. Virol., 2010, vol. 82, pp. 799–805.*
13. Cao Y.F., Tao H., Hu Y.M., Shi C.B., Wu X., Liang Q., Chi C.P., Li L., Liang Z.L., Meng J.H., Zhu F.C., Liu Z.H., Wang X.P. A phase 1 randomized open-label clinical study to evaluate the safety and tolerability of a novel recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine, 2017, vol. 37, no. 35, pp. 5073–5080. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.072.*
14. Fernández Villalobos N.V., Kessel B., Torres Páez J.C., Strömpl J., Kerrinnes T., de la Hoz Restrepo F.P., Strengert M., Krause G. Seroprevalence of hepatitis E virus in children and adolescents living in urban Bogotá: an exploratory cross-sectional study. *Front. Public Health, 2023, vol. 11, no. 98: 1172. doi: 10.3389/fpubh.2023.981172*
15. Gorczyca K., Paszkowski M. Hepatitis E virus in pregnancy — vaccine and HEV reinforced with polymer. *Wiadomości lekarskie, 2025, vol. 78, no. 3, pp. 621–625. doi: 10.36740/WLek/202543*
16. Jacobsen K.H. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. *Cold Spring Harb. Perspectю Med., 2018, vol. 8, no. a031: 716. doi: 10.1101/cshperspect.a031716*
17. Kamar N., Legrand-Abravanel F., Izopet J., Rostaing L. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am. J. Transplant., 2012, vol. 12, no. 9, pp. 2281–2287. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04078.x*
18. Koenig K.L., Shastry S., Burns M.J. Hepatitis A virus: essential knowledge and a novel identify-isolate-inform tool for frontline healthcare providers. *West. J. Emerg. Med., 2017, vol. 18, no. 6, pp. 1000–1007. doi: 10.5811/westjem.2017.10.35983*
19. Mao J.S., Dong D.X., Zhang H.Y., Chen N.L., Zhang X.Y., Huang H.Y., Xie R.Y., Zhou T.J., Wan Z.J., Wang Y.Z. Primary investigation of attenuated live hepatitis A vaccine (strain H2) in humans. *J. Infect. Dis., 1989, vol. 159, pp. 621–624. doi: 10.1093/infdis/159.4.621.*
20. Martínez A.P., Pereson M.J., Pérez P.S., Baeck M.I., Mandó P., López Saubidet I., Di Lello F.A. Prevalence of hepatitis E virus in children from northeast of Argentina. *J. Med. Virol., 2021, vol. 93, no. 6, pp. 4015–4017. doi: 10.1002/jmv.26274*
21. Mercan Başpınar M. Screening of hepatitis A and B seropositivity among turkish healthcare providers admitted to occupational health services. *Int. J. Clin. Pract., 2022, vol. 2022, no. 606: 5335. doi: 10.1155/2022/6065335*
22. Samant S., Chen E., Carias C., Kujawski S.A. Healthcare resource utilization and costs associated with hepatitis A in the United States: a retrospective database analysis. *Journal of Medical Economics, 2024, vol. 27, no. 1, pp. 1046–1052. doi: 10.1080/13696998.2024.2384263.*
23. Shouval D. Immunization against hepatitis A. *Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2019, vol. 9, no. a031: 682. doi: 10.1101/cshperspect.a031682*
24. Son H.J., Lee E., Park S.Y., Lee S., Hong H., Choo E.J., Kim T., Jeon M.H., Yu S., Park J.W., Kim T.H. Promotion of healthcare personnel vaccinations among newly employed doctors and nurses: evidence-guided strategy. *Vaccine, 2021, vol. 39, no. 26, pp. 3480–3485. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.025*
25. The Global Prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. *Geneva: World Health Organization, 2010, 308 p. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/70513/WHO_IVB_10.14_eng.pdf?sequence=1*
26. Victor J.C., Monto A.S., Surdina T.Y., Suleimenova S.Z., Vaughan G., Nainan O.V., Favorov M.O., Margolis H.S., Bell B.P. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for prevention after exposure. *N. Engl. J. Med., 2007, vol. 357, pp. 1685–1694. doi: 10.1056/NEJMoa070546*
27. Wang M., Feng Z. Mechanisms of hepatocellular hepatitis A. *Viruses, 2021, vol. 13, no. 5: 861. doi: 10.3390/v13050861*
28. Werzberger A., Mensch B., Kuter B., Brown L., Lewis J., Sitrin R., Miller W., Wiens B., Calandra G. Controlled trial of an inactivated formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N. Engl. J. Med., 1992, vol. 327, pp. 453–457. doi: 10.1056/NEJM199208133270702*

Авторы:
Попова А.Ю., д.м.н., профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия;
Горбунова А.Ю., лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Останкова Ю.В., к.б.н., зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Егорова С.А., д.м.н., зам. директора по инновациям ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Арыкбаева Б.К., зам. министра здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика;
Абдрахманова З.О., врач-эпидемиолог Национального института общественного здоровья МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика;
Каратаева У.С., зав. кафедрой общественного здравоохранения с курсом инфекционного контроля Южного филиала Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, г. Ош, Кыргызская Республика;
Рейнгардт Д.Э., врач клинико-лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Иванова А.Р., лаборант отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Щемелев А.Н., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Дрозд И.В., к.б.н., зав. центральной клинико-диагностической лабораторией ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Жимбаева О.Б., зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики медицинского центра ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Данилова Е.М., врач-педиатр высшей категории, зав. диспансерно-поликлиническим отделением медицинского центра ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Миличкина А.М., к.м.н., главный врач медицинского центра ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Нурматов З.Ш., д.м.н., руководитель Научно-практического центра по контролю вирусных инфекций Национального института общественного здоровья МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика;
Саттарова Г.Ж., к.м.н., врач-эпидемиолог Национального института общественного здоровья МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика;
Темирбекова С.Н., врач-эпидемиолог Национального института общественного здоровья МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика;
Нуридинова Ж.Н., научный сотрудник Национального института общественного здоровья МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика;
Касымбеков Ж.О., д.м.н., директор Национального института общественного здоровья МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика;
Джемуратов К.А., д.м.н., зам. директора по науке и инновациям Национального института общественного здоровья МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика;
Смоленский В.Ю., зам. руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия;
Тотолян А.А., д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:
Popova A.Yu., DSc (Medicine), Professor, Head of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;
Gorbunova A.Yu., Laboratory Research Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Ostankova Yu.V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Immunology and Virology HIV-Infection; Senior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Egorova S.A., DSc (Medicine), Deputy Director for Innovation, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Arykbaeva B.K., Deputy Minister of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Abdrakhmanova Z.O., Epidemiologist, National Institute of Public Health, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Karataeva U.S., Head of the Department of Public Health with a Course in Infection Control, Southern Branch of the Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Osh, Kyrgyz Republic;
Reingardt D.E., Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Department of Diagnostics of HIV Infection and AIDS-Associated Diseases Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Ivanova A.R., Laboratory Assistant, Department of Diagnostics of HIV Infection and AIDS-Associated Diseases Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Shchemelev A.N., Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Drozd I.V., PhD (Biology), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Zhimbaeva O.B., Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of the Medical Center, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Danilova E.M., Pediatrician, Head of the Outpatient Department of the Medical Center, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Milichkina A.M., PhD (Medicine), Head Physician of the Medical Center of St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Nurmatov Z.Sh., Head of the Republican Scientific and Practical Center for the Control of Viral Infections, National Institute of Public Health Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Sattarova G.Zh., PhD (Medicine), Epidemiologist, National Institute of Public Health Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Temirbekova S.N., Epidemiologist, National Institute of Public Health Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Nuridinova Zh.N., Scientific Researcher, National Institute of Public Health Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Kasymbekov Zh.O., DSc (Medicine), Director of the National Institute of Public Health Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Dzhemuratov K.A., DSc (Medicine), Deputy Director for Science of the National Institute of Public Health Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;
Smolenskiy V.Yu., Deputy Head of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;
Totolian A.A., RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 04.05.2025
Принята к печати 06.05.2025

Received 04.05.2025
Accepted 06.05.2025

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 310–318

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 310–318

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

О.О. Чернышева[1,2], М.С. Потемкина[1], М.М. Гаджикулиева[1], И.В. Давыдова[1], Т.Ю. Смирнова[2], И.Ч. Партилхаева[2], С.А. Шутько[1]

[1] ФГБОУ ВО Российский университет медицины МЗ РФ, Москва, Россия
[2] ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. На сегодняшний день бактериальные менингиты (БМ) остаются одной из жизнеугрожающих форм инфекционной патологии и характеризуются развитием летального исхода в 4–35% случаев заболевания. В настоящее время неблагоприятный клинический исход при бактериальных менингитах зачастую связан с развитием ряда специфических и неспецифических осложнений, таких как инфекционно-токсический шок (ИТШ), отек-набухание головного мозга, вентрикулит, гидроцефалия, острое нарушение мозгового кровообращения, синус-тромбоз, ДВС-синдром, РДС-синдром, синдром неадекватной выработки вазопрессина (SIADH-синдром), синдром системного воспалительного ответа, генерализации бактериальной инфекции и др. В клинической практике минимизации рисков возникновения жизнеугрожающих осложнений и летального исхода способствуют своевременная верификация возбудителя и назначение корректной антибактериальной терапии, а также адекватная оценка тяжести состояния и маршрутизация пациента. При этом этиологическая структура бактериальных менингитов характеризуется крайне высокой изменчивостью в зависимости от географического региона, временного периода, возраста пациентов, иммунного статуса и т. д. За последние 25–30 лет на изменение спектра возбудителей менингитов также оказало влияние использование конъюгированных вакцин и широкое применение антибактериальной терапии. Целью работы была оценка этиологической структуры и изучение прогностического значения показателей спинномозговой жидкости у пациентов с бактериальными менингитами, госпитализированных в отделение нейроинфекций ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗМ за 2022–2023 гг. Выполнен ретроспективный анализ материалов историй болезней пациентов с бактериальными менингитами, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 2 за 2022–2023 гг. Анализ данных осуществлялся посредством проектирования сценария с кластеризацией по алгоритму k-means, построением OLAP-кубов в аналитической программе Loginom. В ходе исследования проанализированы материалы историй болезни 110 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет. При анализе спектра возбудителей бактериальных менингитов в исследуемой когорте пациентов преобладала *Neisseria meningitidis* (68,2%). Среди пациентов с менингококковым менингитом наиболее часто верифицированы сероварианты A (49,3%) и W 135 (33,3%). Наиболее выраженные изменения в ликворе с высокими показателями цитоза в сочетании с низким уровнем глюкозы наблюдались у пациентов с гнойным

Адрес для переписки:
Ольга Олеговна Чернышева
127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., 4,
ФГБОУ ВО Российский университет медицины МЗ РФ.
Тел.: 8 915 219-65-82.
E-mail: chernishevaoo@mail.ru

Contacts:
Olga O. Chernysheva
127006, Russian Federation, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4,
Russian University of Medicine.
Phone: +7 915 219-65-82.
E-mail: chernishevaoo@mail.ru

Для цитирования:
Чернышева О.О., Потемкина М.С., Гаджикулиева М.М., Давыдова И.В., Смирнова Т.Ю., Партилхаева И.Ч., Шутько С.А. Этиологический спектр и изменения показателей спинномозговой жидкости у пациентов с бактериальными менингитами // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 310–318. doi: 10.15789/2220-7619-TEP-17794

Citation:
Chernysheva O.O., Potemkina M.S., Gadzhikulieva M.M., Davydova I.V., Smirnova T.Yu., Partilkhaeva I.Ch., Shutko S.A. The etiological profile and alterations in cerebrospinal fluid characteristics in patients with bacterial meningitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 310–318. doi: 10.15789/2220-7619-TEP-17794

© Чернышева О.О. и др., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TEP-17794

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

менингитом, вызванным *N. meningitidis* серогруппы А. Совокупность высоких исходных показателей цитоза, белка, лактата в сочетании с D-димером в спинномозговой жидкости ассоциировалась с тяжелым течением заболевания, развитием специфических и жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: *бактериальные менингиты, спинномозговая жидкость, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes, лактат, D-димер.*

THE ETIOLOGICAL PROFILE AND ALTERATIONS IN CEREBROSPINAL FLUID CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

Chernysheva O.O.[a,b], Potemkina M.S.[a], Gadzhikulieva M.M.[a], Davydova I.V.[a], Smirnova T.Yu.[b], Partilkhaeva I.Ch.[b], Shutko S.A.[a]

[a] *Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation*
[b] *Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 2, Moscow, Russian Federation*

Abstract. Currently, bacterial meningitis (BM) remains a form of life-threatening infectious pathology, with a mortality rate ranging from 4% to 35% and poor prognosis often accompanied by diverse specific and non-specific complications, including infectious toxic shock, cerebral edema, ventricular inflammation, hydrocephalus, acute cerebrovascular accidents, venous sinus thrombosis, disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome, respiratory distress syndrome (RDS) syndrome, inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and systemic inflammatory response syndrome. In clinical practice, the early identification of the causative microorganism and the implementation of proper antibiotic treatment, as well as a comprehensive assessment of the patient's status and management, are crucial for minimizing a risk of related severe complications and mortality. The BM etiology is characterized by a highly variable nature, contingent upon a multitude of factors such as geographic location, temporal context, patient age, immunological status, and other variables. Over the past two to three decades, advancements in conjugate vaccines and the use implementation of antibiotic treatment have brought about alterations in the spectrum of pathogens responsible for meningitis. The objective of this study was to delve into the etiological profile and prognostic implications of cerebrospinal fluid (CSF) parameters among patients with diagnosed meningitis admitted to the Neuroinfectious Diseases Division of the Infectious Clinical Hospital No. 2 (Moscow) between 2022 and 2023. A retrospective analysis of medical records of meningitis patients admitted to the Infectious Clinical Hospital No. 2 during 2022–2023 was conducted. The data were analyzed using the k-means clustering algorithm implemented in the Loginom analytics software to create a scenario, as well as OLAP cubes. The study involved the analysis of medical records for 110 patients aged 18–89 years old. Among the BM pathogens identified, *Neisseria meningitidis* emerged as the most prevalent in this patient cohort, accounting for 68.2% of cases. Within the group of meningococcal meningitis cases, serovariants A and W135 were the most frequently detected, accounting for 49.3% and 33.3%, respectively. Significant alterations in cerebrospinal fluid parameters, characterized by elevated cell counts and lowered glucose levels, were observed among patients with purulent meningitis resulting from serogroup A *Neisseria meningitidis* infections. A combination of elevated baseline cell level along with high concentrations of proteins, and lactate, coupled with the presence of D-dimer in cerebrospinal fluid, has been associated with a severe disease progression and the emergence of critical and life-threatening sequelae.

Key words: *bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes, lactate, D-dimer.*

Введение

Бактериальный менингит (БМ) является одним из жизнеугрожающих инфекционных состояний с возможным развитием летального исхода [1, 2]. При использовании современных методов лечения число летальных исходов составляет от 4 до 35–50% [2]. Неблагоприятный клинический исход при БМ зачастую связан с развитием специфических и неспецифических осложнений, таких как инфекционно-токсический шок, отек-набухание головного мозга, вентрикулит, гидроцефалия, острое нарушение мозгового кровообращения, синус-тромбоз, ДВС- и РДС-синдром, синдром неадекватной выработки вазопрессина (SIADH-синдром) и др. [2, 3, 4]. В клинической практике к минимизации рисков возникновения жизнеугрожающих осложнений и летального исхода относят своевременную верификацию возбудителя и назначение антибактериальной терапии, адекватную оценку тяжести состояния, маршрутизацию пациента [2, 3]. При этом спектр возбудителей БМ крайне вариабелен и зависит от возрастной группы, географического региона, а также характеризуется высокой динамичностью в различные временные периоды [3]. За последние 25–30 лет на изменение спектра возбудителей менингитов оказало влияние использование конъюгированных вакцин [5, 6, 7], а также широкое применение антибактериальной терапии [8].

Целью исследования была оценка этиологической структуры и показателей спинномозго-

вой жидкости (СМЖ) у пациентов с бактериальными менингитами, госпитализированных в отделение нейроинфекций ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ за 2022–2023 гг.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ материалов историй болезней пациентов 110 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет (средний возраст 39,5 (±14,5) лет) с бактериальными менингитами, госпитализированных в отделение нейроинфекций ИКБ № 2 за 2022–2023 гг., из них 61,8% (n = 68) мужчины, 38,2% (n = 42) — женщины. Критериями включения в исследование являлась лабораторное подтверждение бактериального менингита (установление возбудителя и/или выявление характерных изменений ликвора). К критериям исключения относили ВИЧ-инфекцию, врожденный иммунный дефицит, аутоиммунные и онкологические заболевания, прием глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов. У 80% (n = 88) пациентов наблюдалось тяжелое течение заболевания, у 20% (n = 22) — заболевание средней степени тяжести.

В ходе исследования учитывались данные лабораторного анализа ликвора, полученные при поступлении в стационар: цитоз (клеток/мл), нейтрофилы (%), лимфоциты (%), моноциты (%), белок (г/л), глюкоза (мМоль/л), хлориды (мМоль/л), лактат (мМоль/л), D-димер (нг/мл). Верификация возбудителя осуществлялась посредством проведения микробиологического и ПЦР исследований (*N. meningitidis, Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactica, H. influenzae, L. monocytogenes, M. tuberculosis* complex, *S. pneumoniae, P. aeruginosa*).

Обработка и визуализация данных проводилась посредством проектирования сценария и построения OLAP-кубов. Для поиска взаимосвязи между выраженностью изменений показателей СМЖ и клиническим прогнозом (тяжесть течения заболевания, частота развития осложнений) использовалась кластеризация массива данных по алгоритму k-means (k-средних). В процессе кластеризации по алгоритму k-means (или k-средних) осуществляется подразделение всего числа наблюдений на заранее заданное число кластеров (групп). При этом каждое наблюдение относится к тому кластеру, к центру (центроиду) которого по совокупности учитываемых признаков оно ближе всего, что позволяет обнаружить и выделить естественно существующие группы в большом массиве данных. В качестве характеристик при кластеризации учитывались средние показатели (Me) ликвора: цитоз (клеток/мл), белок (г/л), глюкоза (мМоль/л), хлориды (мМоль/л), лактат (мМоль/л), D-димер (нг/мл). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием Loginom 7.1.5 и MS Excel 2019. Для оценки статистической значимости использовался критерий Манна–Уитни. Достоверными считали результаты, соответствующие значениям $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

Результаты

Анализ спектра возбудителей бактериальных менингитов

При анализе этиологической структуры было выявлено, что в преобладающем числе случаев (68,2%, n = 75) возбудителем менингита являлась *Neisseria meningitidis*. У 8,2% (n = 9) пациентов выявлен *Streptococcus pneumoniae*, в 5,5% (n = 6) идентифицирована *Listeria monocytogenes*. В 4,5% (n = 5) случаев причиной менингита являлся *Staphylococcus aureus*. В исследуемой когорте пациентов всего на долю менингитов, вызванных *Klebsiella pneumonia, Enterococcus faecium, Acinetobacter baumannii, Escherihia coli* и *Streptococcus* группы B приходилось 4,5%. Диагностирован единичный случай (0,9%, n = 1) менингита, ассоциированного со смешанной микрофлорой (*Streptococcus* группы G и *Listeria monocytogenes*). У 8,2% (n = 9) клиническая картина и лабораторные показатели СМЖ соответствовали гнойному менингиту, однако возбудитель не идентифицирован. В ходе изучения группы пациентов с менингококковым менингитом было установлено, что серогруппа A *N. meningitidis* идентифицирована у 49,3% (n = 37) пациентов, *N. meningitidis* серогруппы B у 4% (n = 3) и *N. meningitidis* серогруппы W135 у 33,3% (n = 25) госпитализированных. В остальных случаях — 13,4% (n = 10) — серогруппа менингококка не идентифицирована (табл.).

Анализ возрастных показателей, тяжести течения болезни и изменений в ликворе у пациентов с бактериальными менингитами в зависимости от возбудителя

Дальнейший анализ демографических показателей, клинического прогноза и лабораторных изменений СМЖ проводился отдельно для каждой из групп пациентов с различными возбудителями. Ввиду малого числа пациентов (n < 3) с менингитами, вызванными *Acinetobacter baumannii, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus* группы B, смешанной флорой (стрептококки группы G и *L. monocytogenes*), статистический анализ в этих группах не проводился.

Пациенты с менингитом, вызванным N. meningitidis. В группе пациентов с *N. meningitidis* се-

Таблица. Спектр возбудителей у пациентов с бактериальными менингитами (n = 110)
Table. The spectrum of pathogens detected in patients with bacterial meningitis (n = 110)

Возбудитель Pathogen	**Частота встречаемости, %** Frequency of occurrence, %
Neisseria meningitidis	68,2
Streptococcus pneumoniae	8,2
Listeria monocytogenes	5,5
Staphylococcus aureus	4,5
Acinetobacter baumannii	0,9
Enterococcus faecium	0,9
Escherichia coli	0,9
Klebsiella pneumoniae	0,9
***Streptococcus* группы B**	0,9
Streptococcus* группы G и *L. monocytogenes	0,9
Возбудитель не идентифицирован	8,2
Серогруппы *N. meningitidis* в группе пациентов с менингококковым менингитом The serogroups of *N. meningitidis* among patients with meningococcal meningitis	
***Neisseria meningitidis* серогруппа A**	49,3
***Neisseria meningitidis* серогруппа W135**	33,3
***Neisseria meningitidis* серогруппа B**	4,0
Серогруппа не идентифицирована The serogroup has not been identified	13,4

рогруппы A средний возраст составил 31 год (±10 лет, от 18 до 68 лет). В 81% (n = 30) случаев наблюдалось тяжелое течение заболевания, в 19% (n = 3) — средней степени тяжести. По усредненным показателям СМЖ: цитоз 6826 клеток/мл, нейтрофилы 98%, лимфоциты 1%, моноциты 1%, белок 5,57 г/л, глюкоза 0,05 мМоль/л, хлориды 114 мМоль/л, лактат 14,58 мМоль/л, D-димер 3140 нг/мл. У пациентов с менингококковым менингитом, вызванным *N. meningitidis* серогруппы B, средний возраст составил 69±3 лет (от 22 до 72 лет) лет, у всех пациентов наблюдалось тяжелое течение заболевания. Ввиду малого числа пациентов в данной группе (n = 3) оценка изменений ликвора не проводилась. В случае менингита, вызванного серогруппой W135, средний возраст составил 31±6 лет (от 19 до 89 лет). У 16% (n = 4) пациентов этой группы наблюдалась среднетяжелая форма болезни, у 84% (n = 21) — тяжелое течение с летальным исходом в 1 случае. При анализе показателей ликвора: цитоз 4522 клеток/мл, нейтрофилы 98%, лимфоциты 2%, моноциты 0%, белок 3,61 г/л, глюкоза 1,2 мМоль/л, хлориды 116,8 мМоль/л, лактат 14,95 мМоль/л, D-димер 2680 нг/мл. Среди пациентов с неидентифицированным типом *N. meningitidis* средний возраст составил 45±12 лет (от 21 до 65 лет). Тяжелое течение менингококковой инфекции было выявлено у 80% (n = 8) пациентов, средней степени тяжести — у 20% (n = 2). По показателям ликвора: цитоз 4003 клеток/мл, нейтрофилы 98%, лимфоциты 1,5%, моноциты 0%, белок 4,3 г/л, глюкоза 2,8 мМоль/л, хлориды 118,5 мМоль/л, лактат 12,4 мМоль/л, D-димер 2215 нг/мл.

Пациенты с менингитом, вызванным S. pneumoniae. Средний возраст пациентов с пневмококковым менингитом составил 56±13 лет (от 23 до 72 лет). В 88,9% (n = 8) случаев наблюдалось тяжелое течение заболевания, в 11,1% (n = 1) — средняя степень тяжести. Показатели ликвора: цитоз 4080 клеток/мл, нейтрофилы 97%, лимфоциты 3%, моноциты 0%, белок 4,45 г/л, глюкоза 0,44 мМоль/л, хлориды 114 мМоль/л, лактат 14,7 мМоль/л, D-димер 4440 нг/мл.

Пациенты с менингитом, вызванным S. aureus. В группе пациентов с менингитом, вызванным *Staphylococcus aureus*, средний возраст составил 63±6 лет (от 31 до 69 лет). У 60% (n = 3) пациентов наблюдалось тяжелое течение заболевания, у 40% (n = 2) — средняя степень тяжести. По показателям ликвора: цитоз 869 клеток/мл, нейтрофилы 96%, лимфоциты 4%, моноциты 0%, белок 1,25 г/л, глюкоза 1,4 мМоль/л, хлориды 120 мМоль/л, лактат 2,2 мМоль/л, D-димер 1670 нг/мл.

Пациенты с менингитом, вызванным L. monocytogenes. Средний возраст пациентов с листериозным менингитом составил 60±12,5 лет (от 24 до 75 лет). У 83,3% (n = 5) пациентов наблюдалось тяжелое течение заболевания, у 16,7% (n = 1) — средняя степень тяжести. В данной группе были выявлены следующие показатели: цитоз 475 клеток/мл, нейтрофилы 49,5%, лимфоциты 50%, моноциты 0,5%, белок 3,07 г/л, глюкоза 2,13 мМоль/л, хлориды 117,5 мМоль/л, лактат 3,99 мМоль/л, D-димер 2870 нг/мл.

При сравнении выраженности изменений показателей СМЖ у пациентов с различны-

ми возбудителями менингита выявлено, что в группах с *N. meningitidis* серогруппы А и неидентифицированным сероварианту менингококка уровень цитоза был достоверно выше, чем у пациентов с *L. monocytogenes* ($p < 0,01$). В случае менингита, вызванного *N. meningitidis* серогруппы А, общий цитоз также был достоверно выше по сравнению с группой пациентов со *S. aureus* ($p < 0,01$). При этом в группах пациентов с менингококковым (все сероварианты) и пневмококковым менингитами наблюдался сопоставимо высокий уровень цитоза (статистически значимых различий не получено, $p > 0,05$). Также в случае *N. meningitidis* серогруппы А наблюдалась достоверно более низкая концентрация глюкозы в ликворе по сравнению с неидентифицированным сероварианту *N. meningitidis* ($p < 0,01$), *N. meningitidis* серогруппы W135 ($p < 0,05$), *L. monocytogenes* ($p < 0,01$) и *S. aureus* ($p < 0,05$) (рис. 1). При анализе других показателей ликвора у пациентов с менингитами различной этиологии статистически значимых различий не выявлено.

Оценка взаимосвязи между показателями ликвора и тяжестью течения заболевания

Учитывая наличие статистически значимых различий по лабораторным показателям спинномозговой жидкости, был проведен поиск ассоциаций между выраженностью изменений ликвора и тяжестью течения бактериального менингита. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми позициями выполнена кластеризация всей когорты пациентов по алгоритму k-means. В исходе данного алгоритма методом машинного обучения были выделены две естественно существующих группы (кластера), отличающиеся по степени выраженности изменений в СМЖ (рис. 2).

К I кластеру было отнесено 27 пациентов со следующими показателями ликвора (Me): цитоз 25 000 клеток/мл, белок 5,71 г/л, глюкоза 0,1 мМоль/л, хлориды 114 мМоль/л, лактат 18,5 мМоль/л, D-димер 3530 нг/мл. В 96,3% случаев бактериальных менигитов I кластера наблюдалось тяжелое течение заболевания, у 3,7% пациентов — средняя степень тяжести. При оценке частоты возникновения осложнений в указанной группе пациентов обращало на себя внимание развитие отека-набухания головного мозга у 81,5% пациентов, синдрома системного воспалительного ответа — 44,4%, инфекционно-аллергического артрита — 18,5%, инфекционно-токсического шока — 7,4%, вентрикулита в 7,4% случаев, пареза голосовых связок — 7,4%, полиорганной недостаточности у 3,7% пациентов и полинейропатии у 3,7% пациентов (рис. 3).

Ко II кластеру было отнесено 83 пациента с показателями СМЖ (Me): цитоз 1780 клеток/мл, белок 3,47 г/л, глюкоза 1,31 мМоль/л, хлориды 118 мМоль/л, лактат 6,34 мМоль/л, D-димер 2040 нг/мл. Тяжелое течение заболевания отмечалось у 75,9% пациентов, в 24,1% случаев — средней степени тяжести. При анализе частоты

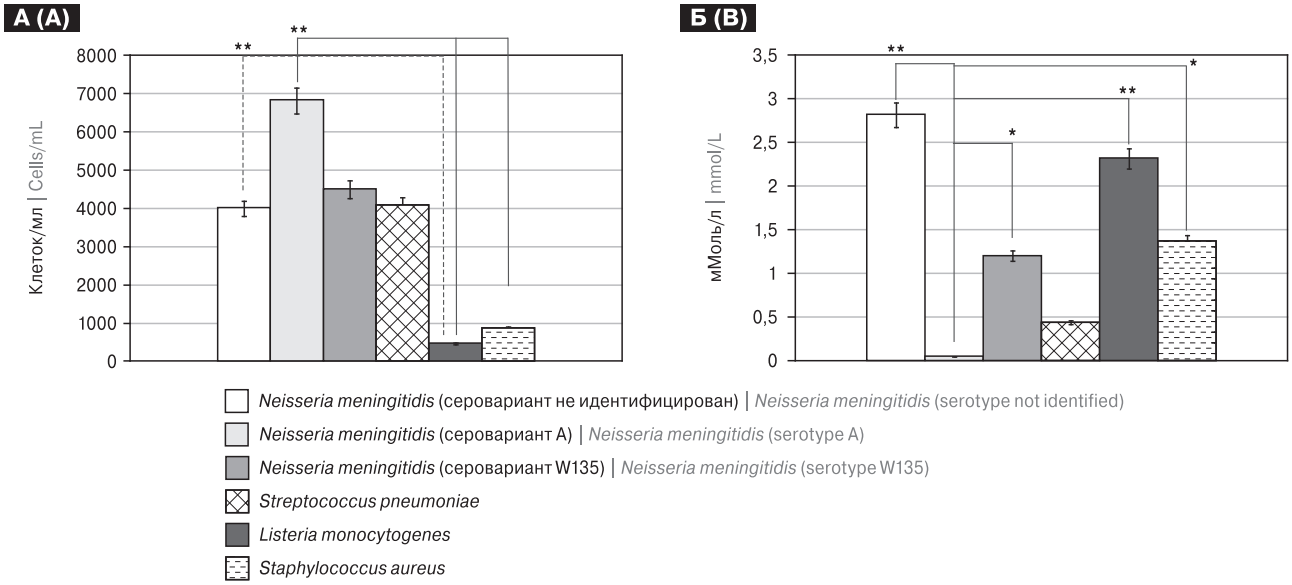


Рисунок 1. Изменения показателей ликвора при различных возбудителях [А — общий цитоз (клеток/мл), Б — концентрация глюкозы (мМоль/л)]

Figure 1. The alterations in cerebrospinal fluid characteristics in response to diverse pathogenic agents [A — total cytosis (cells/ml), B — glucose concentration (mmol/l)]

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Note. * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$.

Рисунок 2. Кластеризация пациентов с бактериальными менингитами
Figure 2. Clustering of patients with bacterial meningitis

развития осложнений выявлено, что отек-набухание головного мозга наблюдался у 25,3% пациентов, синдром системного воспалительного ответа в 16,9% случаев, развитие инфекционно-аллергического артрита у 14,5%, инфекционно-токсического шока — у 2,4%, полиорганной недостаточности — у 1,2%, вентрикулита — у 1,2% пациентов и мозжечковой атаксии — в 1,2% случаев (рис. 4).

При проведении статистического анализа различий в показателях ликвора у пациентов сформированных кластеров в I кластере был выявлен достоверно более высокий уровень цитоза ($p < 0,01$), белка ($p < 0,05$) (рис. 4А), лактата ($p < 0,01$) и D-димера ($p < 0,05$) по сравнению со II кластером (рис. 4Б). Для других показателей ликвора статистически значимых различий не было получено.

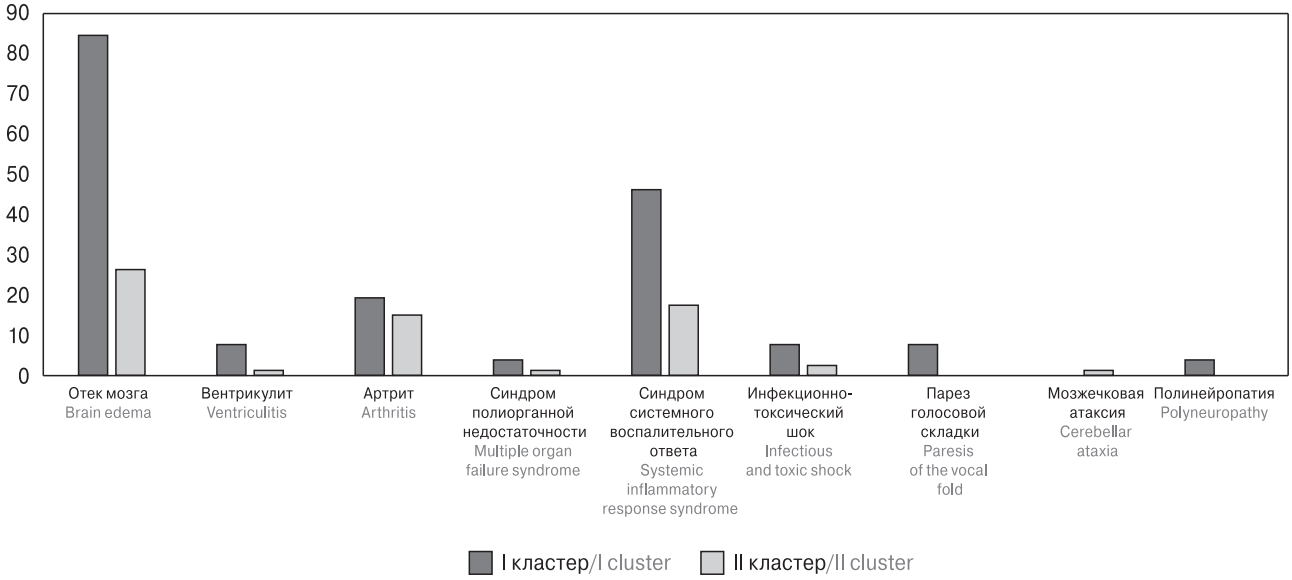


Рисунок 3. Частота развития осложнений у пациентов I и II кластеров
Figure 3. The incidence of complications in patients from clusters I and II

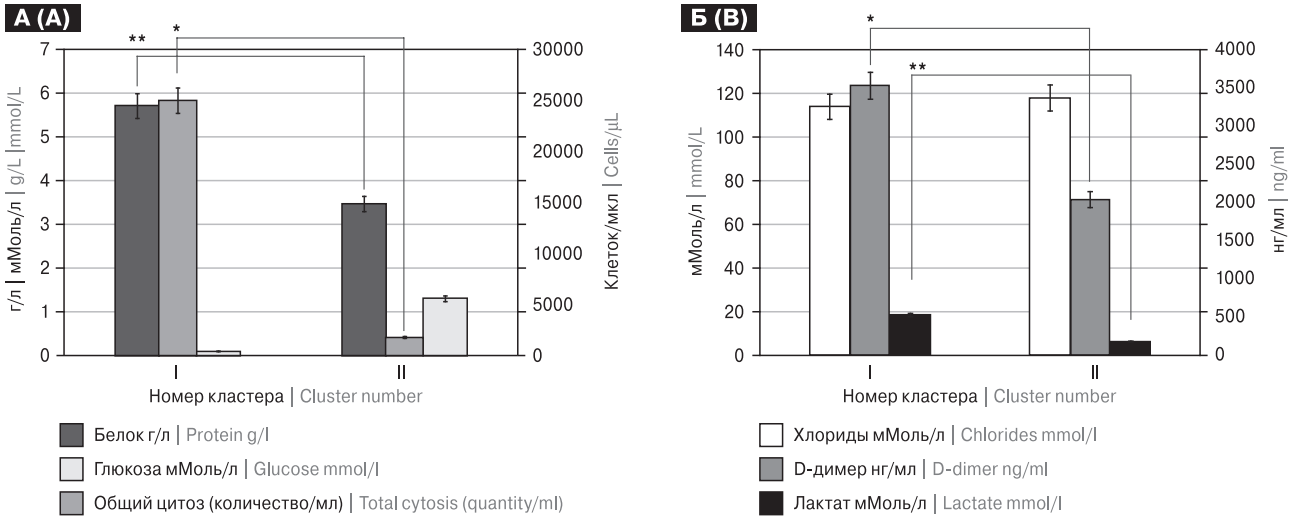


Рисунок 4. Изменения показателей ликвора у пациентов I и II кластеров (А — общий цитоз (клеток/мл), белок (г/л), глюкоза (мМоль/л); Б — хлориды (мМоль/л), лактат (мМоль/л), D-димер (нг/мл))

Figure 4. The alterations in cerebrospinal fluid characteristics in individuals from clusters I and II (A — total cytosis (cells/ml), protein (g/L), glucose (mmol/L); B — chlorides (mmol/L), lactate (mmol/L), D-dimer (ng/mL))

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Note. * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$.

Обсуждение

По данным Всемирной организации здравоохранения, наиболее распространенными возбудителями бактериальных менингитов являются *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. agalactiae*. При этом в США преобладающее число БМ обусловлено пневмококковой инфекцией [9]. На территории Российской Федерации (за 2010–2022 гг.) основная доля бактериальных менингитов обусловлена *N. meningitidis* (55%), *S. pneumoniae* (23%) и *H. influenzae* (6%) [10]. В то же время, в исследуемой когорте пациентов обращает на себя внимание преобладание бактериального менингита, вызванного *N. meningitidis* (68,2%), при значительно меньшей частоте встречаемости пневмококка (8,2%), единичном случае *S. agalactiae* и отсутствии пациентов с менингитом, вызванным *H. influenzae*. Следует отметить, что менингококковый менингит наблюдался у пациентов более молодого возраста (средний возраст 31 год) по сравнению с другими возбудителями. Также, по сравнению с ранее проведенными эпидемиологическими исследованиями [10, 11], в исследуемой группе пациентов отмечается значительное преобладание серогруппы W135 *N. meningitidis*. Для менингита, вызванного *N. meningitidis* W135, было характерно распространение у пациентов всех возрастных групп (от 19 до 89 лет) и более высокая частота тяжелого течения заболевания (84%) по сравнению с другими серогруппами менингококка.

Поскольку 76,4% бактериальных менингитов в исследуемой когорте пациентов было обусловлено *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* стартовой антибактериальной терапией (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) следует отдавать предпочтение цефалоспоринам III поколения.

Следует отметить, что для наиболее распространенных серогрупп менингококка (MenA, MenW135) в исследуемой когорте пациентов существует вакцинопрофилактика. За последние годы применение конъюгированных вакцин позволило значительно сократить заболеваемость менингококковой инфекцией в ряде стран [9]. Вероятно, увеличение охвата вакцинацией против MenA, MenC, MenW135 и MenY населения РФ, а также внедрение в клиническую практику вакцинацию против MenB позволит значительно сократить число новых случаев менингита, вызванного *N. meningitidis*.

Обращает на себя внимание выявленная ассоциация между тяжелым течением заболевания с высокой частотой развития жизнеугрожающих состояний и показателями цитоза, белка, лактата и D-димера в спинномозговой жидкости. По данным M. Abassi с соавт. при изучении прогностической роли исходной концентрации лактата в СМЖ у пациентов с криптококковым менингитом, было показано, что высокая концентрация лактата коррелировала с более вероятным развитием судорожного синдрома, изменениями психоневрологического статуса и летального исхода [12]. Также в отечественных исследованиях концентрация лактата и D-димера в СМЖ рассматривалась в качестве критерия дифференциальной диагностики бактериальных менингитов, а дина-

мика данных показателей коррелировала с эффективностью проводимой антибактериальной терапии [13]. Поскольку лактат СМЖ является продуктом метаболизма бактерий и иммунокомпетентных клеток, а D-димер образуется в процессе фибринолиза воспалительного экссудата, совокупность данных параметров СМЖ может свидетельствовать о выраженности инфекционно-воспалительного процесса в головном мозге [13]. Тем не менее в исследовании Y. Matsuki с соавт. с неблагоприятным исходом бактериального менингита коррелировало, напротив, более низкое значение цитоза СМЖ [14].

По результатам поиска в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar в ранее проведенных зарубежных и отечественных исследованиях информация о концентрации лактата, D-димера и уровня цитоза в СМЖ носила преимущественно описательный характер, в работах не были представлены исследования прогностической значимости исходного содержания цитоза, белка, лактата и D-димера у пациентов с бактериальными менингитами [13, 15, 16]. Таким образом, дальнейшее изучение прогностической значимости цитоза, белка, лактата и D-димера СМЖ у пациентов с бактериальными менингитами представляет значительный интерес.

Выводы

В этиологической структуре бактериальных менингитов в исследуемой когорте пациентов за 2022–2023 гг. преобладала *N. meningitidis* (68,2%). Среди пациентов с менингококковым менингитом наиболее часто верифицированы серогруппы A (49,4%) и W135 (33,3%). Наиболее выраженные изменения в ликворе с высокими показателями цитоза в сочетании с низким уровнем глюкозы наблюдались у пациентов с гнойным менингитом, вызванным *N. meningitidis* серогруппы A. Совокупность высоких исходных показателей цитоза, белка, лактата в сочетании с D-димером в СМЖ ассоциировалась с тяжелым течением заболевания, развитием специфических и жизнеугрожающих осложнений.

Список литературы/References

1. Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Чернышев Д.В., Коваленко Т.М., Молотилова Т.Н., Михалинова Е.П., Раздобарина С.Е., Свистунова Т.С., Беликова Е.В., Байкова Л.Б., Смирнова Т.Ю., Сафонова А.П. Комплексное исследование спинномозговой жидкости при бактериальных гнойных менингитах // Лечащий врач. 2015. № 11. С. 29. [Nagibina M.V., Vengerov Y.Y., Chernyshev D.V., Kovalenko T.M., Molotilova T.N., Mikhalinova E.P., Razdobarina S.E., Svistunova T.S., Belikova E.V., Baikova L.B., Smirnova T.Y., Safonova A.P. A comprehensive study of the cerebrospinal fluid in bacterial purulent meningitis. *Lechashchii vrach = The Attending Physician, 2015, no. 11, p. 29. (In Russ.)*]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 370 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State Report. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 370 p. *(In Russ.)*] *URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf*
3. Abassi M., Bangdiwala A.S., Nuwagira E., Kandole Tadeo K., Okirwoth M., Williams D.A., Mpoza E., Tugume L., Ssebambulidde K., Huppler Hullsiek K., Musubire A.K., Muzoora C., Rhein J., Meya D.B., Boulware D.R. Cerebrospinal fluid lactate as a prognostic marker of disease severity and mortality in cryptococcal meningitis. *Clin. Infect. Dis., 2021, vol. 73, no. 9, pp. e3077–e3082. doi: 10.1093/cid/ciaa1749*
4. Acevedo R., Bai X., Borrow R., Caugant D.A., Carlos J., Ceyhan M., Christensen H., Climent Y., De Wals P., Dinleyici E.C., Echaniz-Aviles G., Hakawi A., Kamiya H., Karachaliou A., Lucidarme J., Meiring S., Mironov K., Sáfadi M.A.P., Shao Z., Smith V., Steffen R., Stenmark B., Taha M.-K., Trotter C., Vázquez J.A., Zhu B. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev. Vaccines, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 15–30. doi: 10.1080/14760584.2019.1557520*
5. Chekrouni N., Kroon M., Drost E.H.G.M., van Soest T.M., Bijlsma M.W., Brouwer M.C., van de Beek D. Characteristics and prognostic factors of bacterial meningitis in the intensive care unit: a prospective nationwide cohort study. *Ann. Intensive. Care, 2023, vol. 13, no. 1: 124. doi: 10.1186/s13613-023-01218-6*
6. Hasperhoven G.F., Al-Nasiry S., Bekker V., Villamor E., Kramer B.W.W. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and metaanalysis. *BJOG, 2020, vol. 127, no. 6, pp. 680–691. doi: 10.1111/1471-0528.16085*
7. Matsuki Y., Oda T., Fukao E., Sugiura A., Yokozawa T., Honma Y. Prognostic factors for japanese adults with acute community-acquired bacterial meningitis: a retrospective study. *Cureus, 2024, vol. 16, no. 4: e57642. doi: 10.7759/cureus.57642*
8. Oligbu G., Collins S., Djennad A., Sheppard C.L., Fry N.K., Andrews N.J., Borrow R., Ramsay M.E., Ladhani S.N. Effect of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis, England and Wales, July 1, 2000–June 30, 2016. *Emerg. Infect. Dis., 2019, vol. 25, no. 9, pp. 1708–1718. doi: 10.3201/eid2509.180747*
9. Pardo de Santayana C., Tin Tin Htar M., Findlow J., Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010–2019: a literature review. *Epidemiol. Infect., 2023, vol. 151: e57. doi: 10.1017/S0950268823000328*
10. Sharew A., Bodilsen J., Hansen B.R., Nielsen H., Brandt C.T. The cause of death in bacterial meningitis. *BMC Infect. Dis., 2020, vol. 20, pp. 182–187. doi: 10.1186/s12879-020-4899-x*

11. Subbarao S., Ribeiro S., Campbell H., Okike I., Ramsay M.E., Ladhani S.N. Trends in laboratory-confirmed bacterial meningitis (2012-2019): national observational study, England. *Lancet Reg. Health Eur., 2023, vol. 32: 100692. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100692*
12. Syrogiannopoulos G.A., Michoula A.N., Grivea I.N. Global epidemiology of vaccine-preventable bacterial meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J., 2022, vol. 41, no. 12, pp. e525–e529. doi: 10.1097/INF.0000000000003629*
13. Van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L., Weisfelt M., Reitsma J.B., Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med., 2004, vol. 351, no. 18, pp. 1849–1859. doi: 10.1056/NEJMoa040845*
14. Wahl B., O'Brien K.L., Greenbaum A., Majumder A., Liu L., Chu Y., Lukšić I., Nair H., McAllister D.A., Campbell H., Rudan I., Black R., Knoll M.D. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet. Glob. Health., 2018, vol. 6, no. 7, pp. 744–757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X*
15. Wall E.C., Chan J.M., Gil E., Heyderman R.S. Acute bacterial meningitis. *Curr. Opin. Neurol., 2021, vol. 34, no. 3, pp. 386–395. doi: 10.1097/WCO.0000000000000934*
16. Zainel A., Mitchell H., Sadarangani M. Bacterial meningitis in children: neurological complications, associated risk factors, and prevention. *Microorganisms, 2021, vol. 9, no. 3: 535. doi: 10.3390/microorganisms9030535*

Авторы:

Чернышева О.О., врач-ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО Российский университет медицины МЗ РФ, Москва, Россия; врач-стажер 3 инфекционного отделения ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;
Потемкина М.С., врач-ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО Российский университет медицины МЗ РФ, Москва, Россия;
Гаджикулиева М.М., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО Российский университет медицины МЗ РФ, Москва, Россия;
Давыдова И.В., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО Российский университет медицины МЗ РФ, Москва, Россия;
Смирнова Т.Ю., врач-инфекционист высшей квалификационной категории, зав. 3 инфекционным отделением ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;
Партилхаева И.Ч., врач-инфекционист 3 инфекционного отделения ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;
Шутько С.А., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО Российский университет медицины МЗ РФ, Москва, Россия.

Authors:

Chernysheva O.O., Resident Physician, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation; Resident of 3rd Infectious Disease Department, Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 2, Moscow, Russian Federation;
Potemkina M.S., Resident Physician, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation;
Gadzhikulieva M.M., DSc (Medicine), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation;
Davydova I.V., PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation;
Smirnova T.Yu., Infectious Disease Physician of the Highest Qualification Category, Head of the 3rd Infectious Disease Department, Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 2, Moscow, Russian Federation;
Partilkhaeva I.Ch., Infectious Disease Physician, 3rd Infectious Disease Department, Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 2, Moscow, Russian Federation;
Shutko S.A., PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 19.10.2024
Принята к печати 16.11.2024

Received 19.10.2024
Accepted 16.11.2024

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 319–328

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 319–328

DESIGNING A MULTI-EPITOPE VACCINE AGAINST SARS-CoV-2: AN IMMUNOINFORMATIC APPROACH

V. Alamdari-Palangi[a], Z. Dehghan[a], M. Kian[a], S. Zonar[b], J. Fallahi[a], M. Sisakht[a], S. Khajeh[a], V. Razban[a]

[a] *Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*
[b] *Islamic Azad University, Tehran, Iran*

Abstract. *Background.* An outbreak of SARS-CoV-2 in 2019 has brought a great challenge to public health and rapid identification of immune epitopes for designing an effective vaccine for different variants of SARS-CoV-2 is necessary at the time of the pandemic. Rational, rapid, and precise vaccine design, especially vaccine antigen identification and optimization by *in silico* methods of bioinformatics, structural biology, and immunoinformatic is critical to efficient vaccine development against the SARS-CoV-2 virus. The aim of this study was to develop a particular novel and effective vaccines vaccine using bioinformatics approaches and resources that can target B- and T-cell epitopes to combat SARS-CoV-2 infection. *Materials and methods.* The variants of SARS-CoV-2 (Alpha, Beta, Delta, and Omicron strains) spike protein were selected for designing the vaccine. The B-cell, T-cell, and IFNγ-inducing epitopes were predicted. The beta-defensin-3 protein was selected as adjuvant and predicted epitopes were connected using suitable linkers. The vaccine's allergenicity, antigenicity, physicochemical characteristics, 2D and 3D structure modeling, and molecular docking were evaluated for the final construct. *Results.* The *in silico* results showed that the multi-epitope vaccine has a stable structure and can induce humoral and cellular immune responses against SARS-CoV-2. *Conclusion.* B-cell and T-cell epitopes on spike protein were identified and recommended for design and confirmation of in vivo evaluation for multi-epitope peptides as vaccines against SARS-CoV-2.

Key words: *COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, immunoinformatic, epitope, T-cell epitopes, B-cell epitopes.*

РАЗРАБОТКА МУЛЬТИЭПИТОПНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ SARS-CoV-2: ИММУНОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Аламдари-Паланги В.[1], Деган З.[1], Киан М.[1], Зонар С.[2], Фаллахи Дж.[1], Сисахт М.[1], Хадже С.[1], Разбан В.[1]

[1] *Ширазский университет медицинских наук, г. Шираз, Иран*
[2] *Исламский университет Азад, Тегеран, Иран*

Резюме. *История вопроса.* Вспышка SARS-CoV-2-инфекции в 2019 г. стала серьезным вызовом для общественного здравоохранения. В условиях пандемии тем более актуальной и необходимой была быстрая идентификация иммунных эпитопов для разработки эффективной вакцины против различных вариантов SARS-CoV-2. Рациональный и точный дизайн вакцины, особенно идентификация вакцинных антигенов и их оптимизация с помощью методов биоинформатики *in silico*, структурной биологии и иммуноинформатики, имели ре-

Адрес для переписки:
Вахид Разбан
Университет медицинских наук Шираза, ул. Занд, г. Шираз, Иран.
Тел.: +98 71 32122884.
E-mail: razban_vahid@yahoo.com

Contacts:
Vahid Razban
Shiraz University of Medical science, Zand str., Shiraz, Iran.
Phone: +98 71 32122884.
E-mail: razban_vahid@yahoo.com

Для цитирования:
Аламдари-Паланги В., Деган З., Киан М., Зонар С., Фаллахи Дж., Сисахт М., Хадже С., Разбан В. Разработка мультиэпитопной вакцины против SARS-CoV-2: иммуноинформатический подход // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 319–328. doi: 10.15789/2220-7619-DAM-17622

Citation:
Alamdari-Palangi V., Dehghan Z., Kian M., Zonar S., Fallahi J., Sisakht M., Khajeh S., Razban V. Designing a multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2: an immunoinformatic approach // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 319–328. doi: 10.15789/2220-7619-DAM-17622

© Alamdari-Palangi V. et al., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-DAM-17622

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

шающее значение. Целью настоящего исследования была разработка новой и эффективной вакцины, которая может содержать эпитопы B- и T-клеток, с использованием подходов и ресурсов биоинформатики для борьбы с инфекцией SARS-CoV-2. *Материалы и методы.* Варианты S-белка SARS-CoV-2 (штаммы альфа, бета, дельта и омикрон) были выбраны для разработки вакцины и предсказания эпитопов, индуцирующих B-клетки, T-клетки и продукцию IFNγ. Белок бета-дефензин-3 был выбран в качестве адъюванта, а предсказанные эпитопы были связаны с использованием разных линкеров. Для формирования окончательной конструкции были изучены аллергенность, антигенность, физико-химические характеристики вакцины, выполнено моделирование 2D- и 3D-структуры и проведена оценка молекулярного связывания. *Результаты.* Результаты *in silico* анализа показали, что мультиэпитопная вакцина имеет стабильную структуру и может индуцировать гуморальный и клеточный иммунный ответ против вируса SARS-CoV-2. *Выводы.* Были идентифицированы B-клеточные и T-клеточные эпитопы спайкового белка вируса SARS-CoV-2, рекомендованные для разработки и подтверждения эффективности *in vivo* мультиэпитопных пептидов в качестве вакцин против вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова: *COVID-19, SARS-CoV-2, вакцина, иммуноинформатика, эпитоп, T-клеточные эпитопы, B-клеточные эпитопы.*

Introduction

Coronavirus Infectious Disease-19 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronaviruses 2 (SARS-CoV-2), a highly pathogenic and transmissible coronavirus size with nearly 65–125 nm in diameter, which was first detected in Wuhan and on March 2020, the World Health Organization (WHO) declared COVID-19 a global pandemic [23, 26]. The Coronaviridae family divides into four subgroups that are alpha (α), gamma (γ) CoVs, beta (β) and delta (δ). Among them, β and α CoVs subgroups are transmitted from animals to humans or zoonotic [8, 46]. Sequencing and etiological investigations for a causative agent of the pandemic verified a novel coronavirus pertains to β coronavirus, which contains both MERS-CoV and SARS-CoV-2 [23]. COVID-19 disease has affected nearly all of the countries with over 687 million cases and the number of deaths had reached almost 6.87 million worldwide by May 2, 2023 [53]. COVID-19 disease exhibits a wide range of non-symptomatic and mild illnesses (fatigue, sore throat, cough, fever, muscle pain, and headache) to acute respiratory distress syndrome, pneumonia manifestations, hyperinflammatory states, and multi-organ collapse in severe cases [1, 3, 9]. Thus, due to the rapid and global outbreak of SARS-CoV-2 along with numerous mutations of this virus, there is an urgent need to develop effective and safe new generation vaccines against the SARS-CoV-2 virus [32, 36]. Because of the lack of antigenic diversity, high costs, time-consuming antigen identification, and lack of antigenic diversity, traditional approaches in vaccination based on laboratory experiments for vaccine design and development are not enough [19, 21].

SARS-CoV-2 is a single-stranded positive-sense RNA virus with a genome ranging approximately from 27 to 32 kilobases in size, which encodes many proteins including envelope (E), membrane (M), nucleocapsid (N), and spike (S) proteins as well as 16 non-structural proteins (NSP1 to NSP16), proteases (3C-like proteinase) and accessory protein chains [3, 50, 52]. Among these -proteins, S and N proteins have been shown to be immunogenic [25]. The N protein is a multifunctional RNA-binding protein, that plays a role in viral RNA-protein (vRNP) assembly, promotion of RNA template switching, and packaging of the viral genome [25]. The spike protein mediates the viral entry through its interaction with the human angiotensin-converting and also membrane fusion [44]. All of the available COVID-19 vaccines including, RNA-based and adenovirus-based), mRNA-based, and inactivated viruses expose the S-protein to the host immune system to induce an immune response. However, with the advent of new COVID-19 strains and variants due to S-protein mutations, the available vaccines lose their effectiveness in preventing infection and hospitalization [5, 10, 22].

In the last decade, progress in bioinformatics and Artificial Intelligence has incredibly facilitated the development of efficient vaccines, especially in cases of rapid outbreaks and unknown pathogens [17, 33]. Reverse Vaccinology, Antigen(s) Choice, Disclosure, and Optimization and Prediction of B Cell Epitopes and T Cell Epitope Prediction are Bioinformatic principles for efficient vaccine design [7, 24]. Bioinformatics is a strong tool that processes large amounts of the available virus genome and its protein sequence information, thus, predicting presented epitopes and virus characteristics and significantly accelerating the progress of vaccine development [40, 48].

In this study, we apply an integrated knowledge of computational informatics, immunoinformatic, and modeling fields *(in silico)* for B-cell and T-cell epitope prediction of SARS-CoV-2 Spike receptor-binding domain (RBD) and comparison *in silico* immunogenicity by applying bioinformatics methods to for the development of vaccines under a guide procedure against COVID-19.

Material and methods

A workflow of the methods used for the epitope-based peptide vaccine prediction is depicted in Fig. 1.

Strain identification and retrieval of the protein sequence. The variants of SARS-CoV-2 (Alpha, Beta, Delta, and Omicron strains) spike protein were retrieved from the National Center for Biotechnology Information or NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov) database. The sequence of spike protein (accession number: P0DTC2.1) retrieved of NCBI and all mutations shown on a sequence.

Prediction of B-cell epitopes. To predict B cell linear epitopes, the spike protein with all mutations was submitted to the ABCpred server (http://crdd.osdd.net/raghava/abcpred). This server predicts B cell epitopes using an artificial neural network in an antigen sequence. ABCpred widely was used in disease diagnosis, allergy research, and vaccine design [41]. Finally, epitopes with high scores were selected for future analyses (Score > 0.8).

Prediction of T-cell epitopes. The multi-epitope vaccines would be able to stimulate the immune response, comprised of epitopes cytotoxic T-cell and helper T-cell [12]. For prediction of HTL epitopes (MHC II binding) and CTL epitopes (MHC I binding) was used IEDB tool (http://tools.iedb.org). The IEDB tool was used from an Artificial Neural Network (ANN) for selecting MHC class I and class II epitopes. For the prediction of $CD4^+$ helper T-lymphocyte (HTL) and $CD8^+$ cytotoxic T-lymphocyte (CTL) epitopes, was used from all HLA reference sets, and finally, epitopes with low percentile ranks were used for future analyses.

Prediction of IFNλ inducing epitopes. IFNγ cytokine leads to the activation of the innate and adaptive immune system, therefore epitopes IFNλ inducing can enhance the immunogenic capacity of any vaccine. IFN epitope server (http://crdd.osdd.net/raghava/ifnepitope) was used for identifying epitopes that can produce IFNλ [16].

Construction of multi-epitope vaccine sequence. In this step, the epitopes with low percentile ranks and high scores were conjugated together to construct a vaccine. Human beta-defensin-3 was conjugated to N-ter epitopes as an adjuvant by the EAAAK linker. Adjutants have a key role in the immunogenicity and antigenicity of vaccines [30]. The EAAAK linkers are used in vaccines to generate the bifunctional domains in fusion proteins [6]. The AAY linker was used for connecting B-cell epitopes. These linkers have linkers effectiveness and efficiency which widely are used in the in-silico vaccine's design [43]. Finally, HTL and CTL epitopes were also conjugated together by the GPGPG linker. The GPGPG linkers are used to generate the junctional epitopes and also enhance immune processing and presentation [39].

Evaluation of antigenicity, allergenicity, and physicochemical properties. The antigenicity and allergenicity of the multi-epitope vaccine was predicted using ANTIGENpro tool (http://scratch.proteomics.ics.uci.edu) and AllergenFP v1.0 (https://ddg-pharmfac.net/AllergenFP) servers. ANTIGENpro tool (http://scratch.proteomics.ics.uci.edu) was used for antigenicity prediction. This server predicts 82% of the known protective antigens. This server identified protein antigenicity from a sequence with an accuracy of 56% [31]. For analysis of the physicochemical properties of the designed vaccine, the protein sequence was submitted to the ProtParam server (https://web.expasy.org/protparam) to evaluate physicochemical properties such as number of amino acids, Molecular weight, Instability index, Aliphatic index, and Grand average of hydropathicity (GRAVY) [18].

Analysis of cross-reactivity with proteome human. Comparative analysis of the designed vaccine with

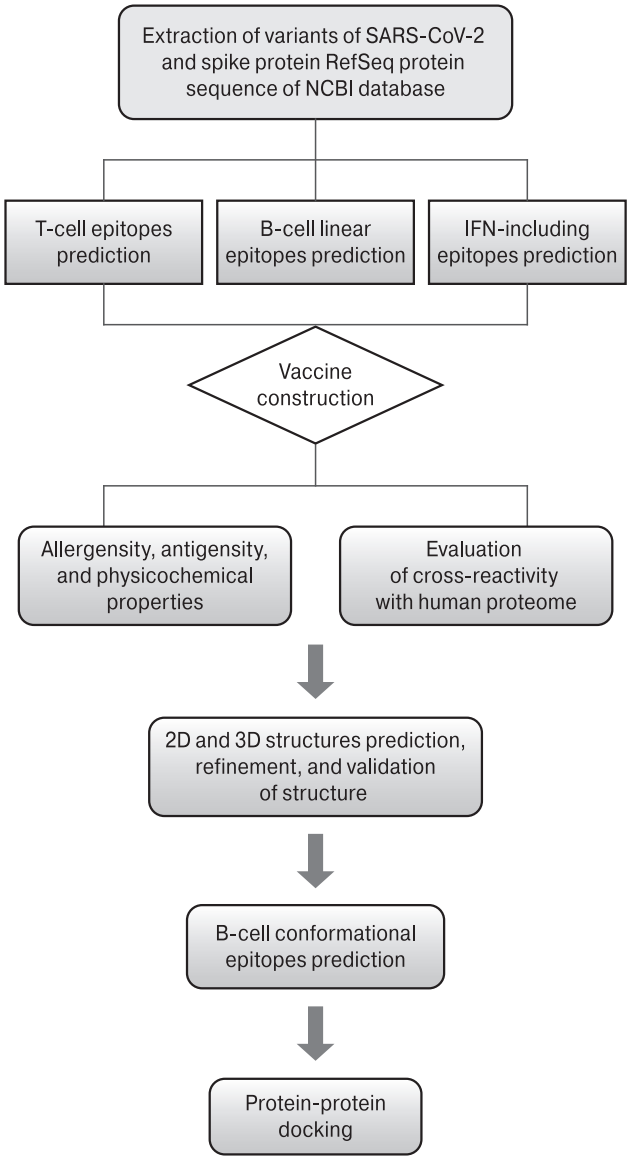


Figure 1. Schematic workflow of in silico prediction and evaluation of the peptide based multi-epitope vaccine

Table 1. Prediction of linear B-cell and IFNλ inducing epitopes of SARS-CoV-2 spike protein

Epitopes	Score	IFNλ
PQIITTHNTFVSGNCD	0.96	–
TEIYQAGNKPCNGVKG	0.91	+
GRDIDDTTDAVRDPQT	0.88	–
KVSGNYNYRYRLFRKS	0.87	+
EVSQIAPGQTGNIAD	0.87	+
SYQTQTKSHRRARSVA	0.82	+
GREPEGLPQGFSALEP	0.81	–

human proteome was performed in the protein Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) module (blastP) (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) tool with *Homo sapiens* (taxid: 9606) and parameter default [29].

Secondary structure prediction and solvent accessibility analysis. For secondary structure prediction, the PRISPRED 4.0 tool (http://bioin f.cs.ucl.ac.uk/psipred) was used with all the parameters default. PSIPRED predicts protein secondary structure based on position-specific iterated BLAST (psi-BLAST) for identification of significant homology with primary amino acid sequence [35, 54].

Tertiary structure prediction and validation of its. The tertiary model of the vaccine construct was prepared using the I-TASSER server (https://zhang-group.org/I-TASSER). This tool was used as an integrated platform based on multiple threading alignments and iterative structural assembly simulations for protein structure and function prediction [38]. Finally, full atomic models of the query sequence with C-score and TM-score were generated. The best model was selected based on the C-score and TM-score further analysis. The refinement of the best model of the tertiary structure was used from PyProtModel software [47]. The PDB file of structures input in the PROCHEK server for the analysis of the Ramachandran plot (https://saves.mbi.ucla.edu/results?job=1225021&p=procheck) [28].

B-cell conformational epitopes prediction. In order to predict the conformational epitopes, the tertiary structure of the vaccine protein was submitted to the IEDB Ellipro tool (http://tools.iedb.org/ellipro) with the default setting. Ellipro identifies antibody conformational epitopes based on the shape, neighboring residue, and protrusion index (PI) of the protein [37].

Molecular docking. Toll-like receptors are important to generate potential immune response antiviral. In this study, the multi-epitope vaccine was docked with TLR3, TLR4, and TLR8. The structure of the TLR3 (PDB ID:1ZIW), TLR4 (PDB ID:3FXI), and TLR8 (PDB ID: 3W3M) were retrieved from the Protein Data Bank (https://www.rcsb.org). The cluspro v2.0 server was used for docking vaccine protein (as a ligand) and TLRs (as a receptor) with the default server (https://cluspro.bu.edu/publications.php). The cluspro v2.0 is widely used for protein-protein docking. This tool has several advanced options including the removal of unstructured protein regions, construction of homo-multimers, accounting for pairwise distance restraints, consideration of small-angle X-ray scattering (SAXS) data, application of attraction or repulsion, and location of heparin-binding sites [15, 27]. Finally, the interaction complexes were visualized with YASARA software.

Table 2. Prediction T-cell and IFNλ inducing epitopes of SARS-CoV-2 spike protein

Epitopes	Alleles	IFNλ
	CTL epitopes	
RSYSFRPTY	HLA-A*30:02, HLA-A*32:01, HLA-A*30:01, HLA-B*57:01, HLA-B*15:01, HLA-B*58:01, HLA-A*01:01, HLA-B*35:01, ...	+
VLYQGVNCT	HLA-A*02:03, HLA-A*02:01, HLA-A*02:06, HLA-B*15:01, HLA-A*32:01, HLA-B*08:01, HLA-A*68:02, ...	–
IPINFTISV	HLA-B*51:01, HLA-B*35:01, HLA-B*53:01, HLA-B*07:02, HLA-A*68:02, HLA-B*08:01, HLA-A*26:01, ...	–
VLNDIFARL	HLA-A*02:03, HLA-A*02:01, HLA-A*02:06, HLA-A*32:01, HLA-A*68:02, HLA-B*08:01, HLA-A*23:01, ...	–
SQCVNFRTR	HLA-A*31:01, HLA-A*31:01, HLA-A*33:01, HLA-A*33:01, HLA-A*30:01, HLA-A*68:01, HLA-A*11:01, ...	+
KRFANPVLPF	HLA-A*23:01, HLA-A*24:02, HLA-A*32:01, HLA-A*30:02, HLA-B*15:01, HLA-B*58:01, HLA-B*40:01, HLA-B*57:01, HLA-B*35:01, ...	–
	HTL epitope	
VENLVAYSNNSIAI	HLA-DRB1*15:01, HLA-DRB1*15:01, HLA-DRB1*13:02, HLA-DRB1*13:02, ...	–
KLQNVVNHNAQALNT	HLA-DRB3*02:02, HLA-DRB1*13:02, HLA-DRB1*08:02, HLA-DQA1*01:02/DQB1*06:02, ...	–

Results

Identification, selection, and retrieval of spike protein sequence. The variants of SARS-CoV-2 (Alpha, Beta, Delta, and Omicron strains) spike protein were retrieved from the NCBI database and shown on a sequence of the spike protein.

Prediction of B-cell linear and IFNλ inducing epitopes. The B-cell epitopes have a key role in antibody production by B lymphocytes and adaptive immunity. The linear B-cell and IFNλ inducing epitopes were predicted using the ABCpred server and IFN epitope server, respectively. This server predicts B-cell epitopes in an antigen sequence using an artificial neural network (machine-based technique). For each epitope, sequence and score were determined. The epitopes with a score > 0.8 are listed in Table 1.

Prediction of CTL, HTL, and IFNλ inducing epitopes. The IEDB database and IFN epitope server were used for the prediction of T-cell and IFNλ epitopes, respectively. This tool widely was used for the prediction and analysis of epitopes in humans, non-human primates, and other animal species. A total of six CTL epitopes and two HTL epitopes were predicted with strong binding affinity for multiple alleles. Table 2 shows CTL and HTL epitopes extracted using the IEDB database.

Construction of multi-epitope vaccine. For the construction of the multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2, the appropriate epitopes were selected and joined by using proper linkers (AAY for linear B-cell epitopes and GPGPG for CTL and HTL epitopes). To enhance the immunogenicity of the multi-epitope vaccine, the HBD-2 (41 amino acids) adjuvant was connected to the N-ter of construct by the EAAAK linker. Altogether, the final multi-epitope vaccine has 244 amino acids and an adjuvant (41 amino acids) (Fig. 2).

Evaluation of antigenicity, allergenicity, and physicochemical properties. The antigenicity, allergenicity, and physicochemical properties of the vaccine construct were evaluated using various servers. The multi-epitope vaccine has an immunogenic property with a value of 0.939130 predicted by ANTIGENpro. The AllergenFP v1.0 online tool suggested the vaccine construct as non-allergenic with the highest Tanimoto similarity index of 0.84. In addition, various physicochemical properties were calculated by the ProtParam server. The designed vaccine has 244 aa with a molecular weight of 25 824 kDa. The theoretical isoelectric point (pI) was calculated at 9.25. The instability index was 26.21, which was identified as a stable protein. The aliphatic index (63.65) identified the vaccine construct as a highly thermostable protein. The Grand average of hydropathicity (GRAVY) represented −0.452 for the vaccine construct that indicated multi-epitope vaccine as a hydrophilic protein.

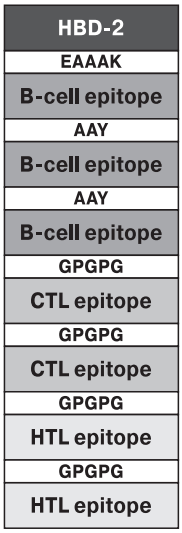


Figure 2. Final construct of the multi-epitope vaccine

Evaluation of cross-reactivity with human proteome. Analysis of cross-reaction vaccine construct with human proteome represented that selected epitopes have no cross-reactivity and homology with human proteome.

Secondary structure prediction and solvent accessibility analysis. The secondary structure analysis of 244 amino acids multi-epitopes vaccine using PRISPRED 4.0 tool (Fig. 3, cover II).

Tertiary structure prediction and its validation. The 3-D protein model of the designed vaccine candidate (244 aa) was predicted using I-TASSER and

Table 3. The conformational B-cell epitopes of vaccine construct and their position

	Residues	Number of residues	Score
1	A:T168, A:Y169, A:G172, A:P173, A:G174, A:V175, A:L176, A:Y177, A:Q178, A:G179, A:V180, A:N181, A:C182, A:P199, A:Y209, A:S210, A:N211, A:N212, A:S213, A:I214, A:A215, A:I216, A:P217, A:I218, A:N219, A:F220, A:T221, A:I222, A:S223, A:V224, A:G225, A:P226, A:G227, A:P228, A:G229, A:K230, A:L231, A:Q232, A:N233, A:V234, A:V235, A:N236, A:H237, A:N238, A:A239, A:Q240, A:A241, A:L242, A:N243, A:T244	50	0.741
2	A:F123, A:V124, A:S125, A:G126, A:N127, A:C128, A:D129, A:A130	8	0.738
3	A:Y113, A:P114, A:I116, A:I117, A:T118, A:T119, A:H120, A:N121, A:T122	9	0.708

was refined by PyProtModel software (Fig. 4A, cover II). Ramachandran plot analysis of structure predicted by PROCHEK server (Fig. 4B, cover II)

B-cell conformational epitopes prediction. The conformational B-cell epitopes were identified using the ElliPro tool. The three potential regions were determined as highlighted epitopes of multi-epitope vaccine with a score > 0.7 (Table 3 and Fig. 5, cover II).

Molecular docking. The ability interaction of the vaccine candidate and immune receptors has a key role in immune response. The designed vaccine represented a binding affinity to TLRs when docked by the ClusPro 2.0 server. This server showed the best binding affinity of vaccine construct-TLR3 with –1230.6 cal/mol. The docking of vaccine construct-TLR4 predicted good binding affinity with –1560.8 cal/mol. The analysis of vaccine construct-TLR8 docking represented the best affinity binding with –1871.4 cal/mol. The visualization of the interactions was done using YASARA software. The interaction of the TLRs-vaccine constructs is shown in Fig. 6A, 6B, and 6C (cover III).

Discussion

The SARS-CoV-2 outbreak has been one of the most challenging infectious diseases in recent years, it was first found in Wuhan China in early December 2019 and spread rapidly around the world in a short time.

The wide spread of this viral infection brought many concerns and caused the death of a large number of people in the world. Most of these deaths were due to the unpreparedness of the health system and the lack of drugs to combat it. The use of some drugs such as Camostat, Chloroquine, Imatinib, Nafamostat, Hydroxychloroquine, Remdesivir, and Ivermectin for the treatment of severe cases of the disease as an emergency was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) [11, 20]. The most important way to protect from viral infections is to use vaccines. In the COVID-19 outbreak, on the one hand, the lack of safe and reliable vaccines and on the other hand, changes in virus variants caused many mortalities. Vaccines were released on the market in a short time, and on the other hand, the virus showed a new face after some time. Different variants of COVID-19 were formed and spread quickly and neutralized the effects of vaccines. Vaccines were made on different platforms (inactivated or attenuated virus, nucleic acid vaccines, recombinant proteins or synthetic peptides-based vaccines, and viral vector-based vaccines) [2, 4, 13, 42]. COVID-19 enters into cells, especially lung cells, through spike (S) protein to ACE2 as its receptor. All vaccines against COVID-19 were mainly based on one virus epitope and were designed to prevent the binding of the spike protein to the ACE2 receptor and, as a result, prevent the virus from entering the cell [55].

Designing and producing multi-epitope peptides as antigens can be a way to vaccinate people to create immunity against different strains of a specific virus. In recent years, *in silico* methods have improved the design of epitope-based vaccines for infectious diseases and cancers, enhancing development and evaluation processes. Multi-epitope vaccines target immunodominant regions of pathogen proteins, making them effective against highly mutable RNA viruses. They offer advantages such as safety, efficacy, cost-effectiveness, and ease of production. Effective vaccines should include both B-cell and T-cell epitopes to stimulate comprehensive immunity. B cell activation for antibody production is crucial for coronavirus immunity, along with $CD8^+$ T cells for eliminating infected cells. These vaccines can elicit broad immune responses, highlighting their clinical potential [51].

Before COVID-19, a spike protein-based DNA vaccine was tested for anti-SARS immunity in 2008. The study by Julie E. et al. found the vaccine to be well tolerated, with 80% of participants showing SARS-CoV-specific antibodies and all individuals having neutralizing antibodies. SARS-CoV-specific T4 $CD4^+$ responses were observed in all cases, while T $CD8^+$ responses were seen in 20% of participants [34].

Tourani M. et al. used bioinformatics tools to select suitable epitopes from the S protein, which were linked with appropriate linkers and combined with a TLR4 binding adjuvant to form a multi-epitope construct. Then 3D model of the construct was predicted, refined, and validated. The vaccine's properties, including antigenicity, allergenicity, solubility, and physicochemical characteristics, were assessed, along with the identification of B cell conformational epitopes and IFNγ inducing regions. The effectiveness of the adjuvant and TLR4 binding was evaluated through docking studies, while the stability of the protein-protein complex was analyzed. The vaccine's coding sequence was optimized and subcloned into an expression vector using an *in silico* approach, and the structure, energy, and stability of the coding mRNA were assessed. Their result showed ten continuous B cell epitopes, nine T helper epitopes, and eight CTL epitopes were identified, demonstrating that the multi-epitope vaccine is a stable and soluble protein capable of eliciting both humoral and cellular immunity without causing allergenicity in humans [1].

Shehata M.M. et al. carry out an *in silico* predictions identified six B cell epitopes — QTGKIADYNYK, TEIYQASTPCNGVEG, LQSYGFQPT, IRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPD, FSQILPDPSKPSKRS, and PFAMQMAYRFNG — for their cross-reactivity with MHC I and MHC II T-cell binding epitopes. These were selected for vaccination in experimental animals due to their strong antigenic compatibility. The peptides were administered indi-

vidually or in combinations to female Balb/c mice, resulting in the production of antibodies against SARS-CoV-2, specifically targeting peptides in the receptor binding domain and S2 region. Combination immunizations showed an additive effect compared to single peptide vaccinations. This study introduces new epitope-based peptide vaccine candidates against SARS-CoV-2 [45].

Dariushnejad H. et al. carry out a computational analysis to predict the conserved epitopes of Spike and Nucleocapsid proteins from SARS-CoV-2 for the design of a novel coronavirus 2019 multi-epitope vaccineand. They used immunoinformatics techniques to identify and select potential conserved epitopes based on allergenicity, toxicity, antigenicity, and molecular docking. The selected epitope segments were linked with appropriate linkers and Maltese-bound protein (MBP) was added as an adjuvant to the vaccine structure. The secondary and tertiary structures of the multi-epitope vaccine were predicted using immunoinformatics algorithms, and these structures were refined and validated for optimal stability. To confirm the vaccine's efficacy, immunoinformatics evaluations, molecular docking, and molecular dynamics studies were conducted. Additionally, codon optimization and *in silico* cloning were performed to ensure effective expression of the vaccine in the target host. Their study indicated that designed vaccine has the potential to elicit immune responses against variants of SARS-CoV-2 [14].

Another study showed that prospective cytotoxic T lymphocyte (CTL) and helper T lymphocyte (HTL) vaccines against SARS-CoV-2 infection are expected to stimulate both cellular and humoral immune responses. The epitopes of the designed multi-epitope vaccines (MEVs) are predicted to be applicable to a significant portion of the global human population (96.10%). Therefore, both MEVs could be evaluated *in vivo* as promising vaccine candidates against SARS-CoV-2 [49].

Considering the mutated variants of COVID-19, we designed a peptide based on changed epitopes of important variants that can create immunity against different virus strains. This multi-epitope peptide was evaluated for the activation of B and T cells. It has no cross-reactivity and homology with human proteome and docking data also represented a binding affinity to TLRs. Synthesis of this peptide and conducting *in vivo* studies can clarify the result of this design.

Study Limitations

The study uses computational and immunoinformatic methods to design the vaccine. While these methods are powerful, they are based on algorithms and models that may not fully capture the complexity of biological systems. Therefore, the predictions made by these methods need to be validated experimentally. The designed vaccine's safety, antigenicity, immunogenicity, and stability were evaluated using various physicochemical, allergenic, and antigenic characteristics. However, these evaluations are based on computational predictions and have not been confirmed through *in vitro* or *in vivo* experiments. The study focuses on the design of a multi-epitope vaccine based on cytotoxic T-lymphocyte and helper T-lymphocyte epitopes. Other aspects of vaccine development, such as production, delivery, and potential side effects, are not addressed. The study assumes that the designed vaccine will stimulate an effective immune response. However, the actual immune response can vary greatly among individuals due to factors such as age, genetic background, and health status. Hence, *in silico* vaccine designs must be rigorously evaluated through *in vivo* studies and clinical trials to ensure they are safe, effective, and suitable for human use. This multi-stage evaluation is essential for advancing public health and ensuring that vaccines provide reliable protection against diseases.

Conclusion

COVID-19 outbreak was a bitter reality in human history, which still causes the death of some people in the world every day. As of 2 August 2023, there have been 768 983 095 confirmed cases of COVID-19, including 6 953 743 deaths, reported to WHO (https://covid19.who.int). It showed how important the existence of specialized drugs and prediction for treatment methods in similar infections is very important. The timely supply of safe and reliable vaccines without side effects gained great value. The design and confirmation of *in vivo* evaluation for multi-epitope peptides as vaccines can be helpful for disease control in viral epidemics such as COVID-19.

Additional information

Data Availability Statement. Data is contained within the article.

Acknowledgment. The authors thank all members who helped them for editing this article.

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethics approval and consent to participate. Not applicable.

Consent for publication. Not applicable.

Conflict of interest/Competing interests. All authors declare that they have no competing interest in this article.

References

1. Acter T., Uddin N., Das J., Akhter A., Choudhury T.R., Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a global health emergency. *Sci. Total Environ., 2020, no. 730: 138996. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138996*
2. Ahmed S.F., Quadeer A.A., McKay M.R. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses, 2020, vol. 12, no. 3: 254. doi: 10.3390/v12030254*
3. Al-Rohaimi A.H., Al Otaibi F. Novel SARS-CoV-2 outbreak and COVID19 disease; a systemic review on the global pandemic. *Genes Dis., 2020, vol. 7, no. 4, pp. 491–501. doi: 10.1016/j.gendis.2020.06.004*
4. Amanat F., Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity, 2020, vol. 52, no. 4, pp. 583–589. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007*
5. Anderegg M.A., Liu M., Saganas C., Montani M., Vogt B., Huynh-Do U., Fuster D.G. De novo vasculitis after mRNA-1273 (Moderna) vaccination. *Kidney Int., 2021, vol. 100, no. 2, pp. 474–476. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.016*
6. Arai R., Ueda H., Kitayama A., Kamiya N., Nagamune T. Design of the linkers which effectively separate domains of a bifunctional fusion protein. *Protein Eng., 2001, vol. 14, no. 8, pp. 529–532. doi: 10.1093/protein/14.8.529*
7. Ashfaq U.A., Saleem S., Masoud M.S., Ahmad M., Nahid N., Bhatti R., Almatroudi A., Khurshid M. Rational design of multi epitope-based subunit vaccine by exploring MERS-COV proteome: reverse vaccinology and molecular docking approach. *PLoS One, 2021, vol. 16, no. 2: e0245072. doi: 10.1371/journal.pone.0245072*
8. Ather A., Patel B., Ruparel N.B., Diogenes A., Hargreaves K.M. Coronavirus disease 19 (COVID-19): implications for clinical dental care. *J. Endod., 2020, vol. 46, no. 5, pp. 584–595. doi: 10.1016/j.joen.2020.03.008*
9. Bahrami M., Kamalinejad M., Latifi S.A., Seif F., Dadmehr M. Cytokine storm in COVID-19 and parthenolide: preclinical evidence. *Phytother Res., 2020, vol. 34, no. 10, pp. 2429–2430. doi: 10.1002/ptr.6776*
10. Bansal S., Perincheri S., Fleming T., Poulson C., Tiffany B., Bremner R.M., Mohanakumar T. Cutting edge: circulating exosomes with COVID spike protein are induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccination prior to development of antibodies: a novel mechanism for immune activation by mRNA vaccines. *J. Immunol., 2021, vol. 207, no. 10, pp. 2405–2410. doi: 10.4049/jimmunol.2100637*
11. Cascella M., Mauro I., De Blasio E., Crispo A., Del Gaudio A., Bimonte S., Cuomo A., Ascierto P.A. Rapid and impressive response to a combined treatment with single-dose tocilizumab and NIV in a patient with COVID-19 pneumonia/ARDS. *Medicina (Kaunas), 2020, vol. 56, no. 8: 377. doi: 10.3390/medicina56080377*
12. Chaudhri G., Quah B.J., Wang Y., Tan A.H., Zhou J., Karupiah G., Parish C.R. T cell receptor sharing by cytotoxic T lymphocytes facilitates efficient virus control. *Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2009, vol. 106, no. 35, pp. 14984–14989. doi: 10.1073/pnas.0906554106*
13. Chen W.H., Strych U., Hotez P.J., Bottazzi M.E. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Curr. Trop. Med. Rep., 2020, vol. 7, no. 2, pp. 61–64. doi: 10.1007/s40475-020-00201-6*
14. Dariushnejad H., Ghorbanzadeh V., Akbari S., Hashemzadeh P. Designing a multi-epitope peptide vaccine against COVID-19 variants utilizing in-silico tools. *Iranian Journal of Medical Microbiology, 2021, vol. 15, no. 5, pp. 592–605. doi: 10.30699/ijmm.15.5.592*
15. Desta I.T., Porter K.A., Xia B., Kozakov D., Vajda S. Performance and its limits in rigid body protein-protein docking. *Structure, 2020, vol. 28, no. 9, pp. 1071–1081 e3. doi: 10.1016/j.str.2020.06.006*
16. Dhanda S.K., Vir P., Raghava G.P. Designing of interferon-gamma inducing MHC class-II binders. *Biol. Direct., 2013, vol. 8, no. 1: 30. doi: 10.1186/1745-6150-8-30*
17. Farnudian-Habibi A., Mirjani M., Montazer V., Aliebrahimi S., Katouzian I., Abdolhosseini S., Rahmani A., Keyvani H., Ostad S.N., Rad-Malekshahi M. Review on approved and inprogress COVID-19 vaccines. *Iran. J. Pharm. Res., 2022, vol. 21, no. 1: e124228. doi: 10.5812/ijpr.124228*
18. Gasteiger E., Hoogland C., Gattiker A., Wilkins M.R., Appel R.D., Bairoch A. Protein identification and analysis tools on the ExPASy server. *In: The proteomics protocols handbook, 2005, pp. 571–607. doi: 10.1385/1-59259-890-0:571*
19. Ghaebi M., Osali A., Valizadeh H., Roshangar L., Ahmadi M. Vaccine development and therapeutic design for 2019-nCoV/SARS-CoV-2: challenges and chances. *J. Cell. Physiol., 2020, vol. 235, no. 12, pp. 9098–9109. doi: 10.1002/jcp.29771*
20. Guo G., Ye L., Pan K., Chen Y., Xing D., Yan K., Chen Z., Ding N., Li W., Huang H., Zhang L., Li X., Xue X. New insights of emerging SARS-CoV-2: epidemiology, etiology, clinical features, clinical treatment, and prevention. *Front. Cell. Dev. Biol., 2020, no. 8: 410. doi: 10.3389/fcell.2020.00410*
21. Ishack S., Lipner S.R. Bioinformatics and immunoinformatics to support COVID-19 vaccine development. *J. Med. Virol., 2021, vol. 93, no. 9, pp. 5209–5211. doi: 10.1002/jmv.27017*
22. Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet, 2021, vol. 397, no. 10275, pp. 642–643. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4*
23. Kang S., Peng W., Zhu Y., Lu S., Zhou M., Lin W., Wu W., Huang S., Jiang L., Luo X., Deng M. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. *Int. J. Antimicrob. Agents, 2020, vol. 55, no. 5: 105950. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105950*
24. Kardani K., Bolhassani A., Namvar A. An overview of in silico vaccine design against different pathogens and cancer. *Expert. Rev. Vaccines, 2020, vol. 19, no. 8, pp. 699–726. doi: 10.1080/14760584.2020.1794832*
25. Karwaciak I., Salkowska A., Karas K., Dastych J., Ratajewski M. Nucleocapsid and spike proteins of the coronavirus SARS-CoV-2 induce IL6 in monocytes and macrophages-potential implications for cytokine storm syndrome. *Vaccines (Basel), 2021, vol. 9, no. 1: 54. doi: 10.3390/vaccines9010054*

26. Knight T.E. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Coronavirus Disease 2019: a clinical overview and primer. *Biopreserv Biobank, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 492–502. doi: 10.1089/bio.2020.0066*
27. Kozakov D., Hall D.R., Xia B., Porter K.A., Padhorny D., Yueh C., Beglov D., Vajda S. The ClusPro web server for protein-protein docking. *Nat. Protoc., 2017, vol. 12, no. 2, pp. 255–278. doi: 10.1038/nprot.2016.169*
28. Laskowski R.A., MacArthur M.W., Moss D.S., Thornton J.M. PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures. *J. Appl. Crystallogr., 1993, vol. 26, no. 2, pp. 283–291. doi: 10.1107/s0021889892009944*
29. Lavigne R., Seto D., Mahadevan P., Ackermann H.W., Kropinski A.M. Unifying classical and molecular taxonomic classification: analysis of the Podoviridae using BLASTP-based tools. *Res. Microbiol., 2008, vol. 159, no. 5, pp. 406–414. doi: 10.1016/j.resmic.2008.03.005*
30. Lee S., Nguyen M.T. Recent advances of vaccine adjuvants for infectious diseases. *Immune Netw., 2015, vol. 15, no. 2, pp. 51–57. doi: 10.4110/in.2015.15.2.51*
31. Magnan C.N., Zeller M., Kayala M.A., Vigil A., Randall A., Felgner P.L., Baldi P. High-throughput prediction of protein antigenicity using protein microarray data. *Bioinformatics, 2010, vol. 26, no. 23, pp. 2936–2943. doi: 10.1093/bioinformatics/btq551*
32. Malik J.A., Ahmed S., Mir A., Shinde M., Bender O., Alshammari F., Ansari M., Anwar S. The SARS-CoV-2 mutations versus vaccine effectiveness: New opportunities to new challenges. *J. Infect. Public Health, 2022, vol. 15, no. 2, pp. 228–240. doi: 10.1016/j.jiph.2021.12.014*
33. María R.A.R., Arturo C.V.J., Alicia J.A., Paulina M.L.G., Gerardo A.O. The impact of bioinformatics on vaccine design and development. *Vaccines, no. 22017, pp. 3–6.*
34. Martin J.E., Louder M.K., Holman L.A., Gordon I.J., Enama M.E., Larkin B.D., Andrews C.A., Vogel L., Koup R.A., Roederer M., Bailer R.T., Gomez P.L., Nason M., Mascola J.R., Nabel G.J., Graham B.S., Team V.R.C.S. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine, 2008, vol. 26, no. 50, pp. 6338–6343. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.026*
35. McGuffin L.J., Bryson K., Jones D.T. The PSIPRED protein structure prediction server. *Bioinformatics, 2000, vol. 16, no. 4, pp. 404–405. doi: 10.1093/bioinformatics/16.4.404*
36. Pandey S.C., Pande V., Sati D., Upreti S., Samant M. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. *Life Sci., 2020, no. 256: 117956. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117956*
37. Ponomarenko J., Bui H.H., Li W., Fusseder N., Bourne P.E., Sette A., Peters B. ElliPro: a new structure-based tool for the prediction of antibody epitopes. *BMC Bioinformatics, 2008, vol. 9, no. 1: 514. doi: 10.1186/1471-2105-9-514*
38. Roy A., Kucukural A., Zhang Y. I-TASSER: a unified platform for automated protein structure and function prediction. *Nat. Protoc., 2010, vol. 5, no. 4, pp. 725–738. doi: 10.1038/nprot.2010.5*
39. Saadi M., Karkhah A., Nouri H.R. Development of a multi-epitope peptide vaccine inducing robust T cell responses against brucellosis using immunoinformatics based approaches. *Infect. Genet. Evol., 2017, vol. 51, pp. 227–234. doi: 10.1016/j.meegid.2017.04.009*
40. Sadat S.M., Aghadadeghi M.R., Yousefi M., Khodaei A., Sadat Larijani M., Bahramali G. Bioinformatics analysis of SARS-CoV-2 to approach an effective vaccine candidate against COVID-19. *Mol. Biotechnol., 2021, vol. 63, no. 5, pp. 389–409. doi: 10.1007/s12033-021-00303-0*
41. Saha S., Raghava G.P. Prediction of continuous B-cell epitopes in an antigen using recurrent neural network. *Proteins, 2006, vol. 65, no. 1, pp. 40–48. doi: 10.1002/prot.21078*
42. Saif L.J. Vaccines for COVID-19: perspectives, prospects, and challenges based on candidate SARS, MERS, and animal coronavirus vaccines. *Eur. Med. J., 2020. doi: 10.33590/emj/200324*
43. Sarkar B., Ullah M.A., Araf Y., Rahman M.S. Engineering a novel subunit vaccine against SARS-CoV-2 by exploring immunoinformatics approach. *Inform. Med. Unlocked, 2020, no. 21: 100478. doi: 10.1016/j.imu.2020.100478*
44. Satarker S., Nampoothiri M. Structural proteins in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *Arch. Med. Res., 2020, vol. 51, no. 6, pp. 482–491. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.012*
45. Shehata M.M., Mahmoud S.H., Tarek M., Al-Karmalawy A.A., Mahmoud A., Mostafa A., M. Elhefnawi M., Ali M.A. In silico and in vivo evaluation of SARS-CoV-2 predicted epitopes-based candidate vaccine. *Molecules, 2021, vol. 26, no. 20: 6182. doi: 10.3390/molecules26206182*
46. Shereen M.A., Khan S., Kazmi A., Bashir N., Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res., 2020, vol. 24, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005*
47. Sisakht M., Bemani P., Ghadim M.B. A., Rahimi A., Sakhteman A. PyProtModel: An easy to use GUI for comparative protein modeling. *J. Mol. Graph. Model., 2022, no. 112: 108134. doi: 10.1016/j.jmgm.2022.108134*
48. Soria-Guerra R.E., Nieto-Gomez R., Govea-Alonso D.O., Rosales-Mendoza S. An overview of bioinformatics tools for epitope prediction: implications on vaccine development. *J. Biomed. Inform., 2015, vol. 53, pp. 405–414. doi: 10.1016/j.jbi.2014.11.003*
49. Srivastava S., Verma S., Kamthania M., Kaur R., Badyal R.K., Saxena A.K., Shin H.J., Kolbe M., Pandey K.C. Structural basis for designing multiepitope vaccines against COVID-19 infection: in silico vaccine design and validation. *JMIR Bioinform. Biotechnol., 2020, vol. 1, no. 1: e19371. doi: 10.2196/19371*
50. Tahir Ul Qamar M., Alqahtani S.M., Alamri M.A., Chen L.L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CL(pro) and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J. Pharm. Anal., 2020, vol. 10, no. 4, pp. 313–319. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.009*
51. Tourani M., Samavarchi Tehrani S., Movahedpour A., Rezaei Arablouydareh S., Maleksabet A., Savardashtaki A., Ghasemnejad Berenji H., Taheri-Anganeh M. Design and evaluation of a multi-epitope vaccine for COVID-19: an in silico approach. *Health. Science Monitor, 2023, vol. 2, no. 3, pp. 180–204. doi: 10.61186/hsm.2.3.180*
52. Vellingiri B., Jayaramayya K., Iyer M., Narayanasamy A., Govindasamy V., Giridharan B., Ganesan S., Venugopal A., Venkatesan D., Ganesan H., Rajagopalan K., Rahman P., Cho S.G., Kumar N.S., Subramaniam M.D. COVID-19: a promising cure for the global panic. *Sci. Total. Environ., 2020, no. 725: 138277. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138277*

53. WHO. COVID-19 weekly epidemiological update, edition 134, 16 March 2023. 2023.
54. Yarian F., Dehghan Z., Lari A., Ahangarzadeh S., Sharifnia Z., Shahzamani K., Shahidi S. Development of polyepitopic immunogenic contrast against hepatitis C virus 1a-6a genotype by in silico approach. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ), 2020, vol. 4, no. 4, pp. 355–364. doi: 10.4103/bbrj.bbrj_186_20*
55. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7*

Авторы:

Аламдари-Паланги В., магистр, аспирант, кафедра молекулярной медицины, Ширазский университет медицинских наук, г. Шираз, Иран;
Деган З., кандидат наук, научный сотрудник кафедры сравнительных биомедицинских наук, Школа передовых медицинских наук и технологий, Ширазский университет медицинских наук, г. Шираз, Иран;
Киан М., доктор ветеринарной медицины, аспирант, кафедра сравнительных биомедицинских наук, Школа передовых медицинских наук и технологий, Медицинский университет Шираз, г. Шираз, Иран;
Зонар С., магистр, научный сотрудник, кафедра биологии, отделение наук и исследований, Исламский университет Азад, Тегеран, Иран;
Фаллахи Дж., кандидат наук, доцент, кафедра молекулярной медицины, Школа передовых медицинских наук и технологий, Медицинский университет Шираз, г. Шираз, Иран;
Сисахт М., кандидат наук, научный сотрудник, кафедра молекулярной медицины, Школа передовых медицинских наук и технологий, Ширазский университет медицинских наук, г. Шираз, Иран;
Хадже С., кандидат наук, доцент, Центр исследований заболеваний костей и суставов, Ширазский университет медицинских наук, г. Шираз, Иран;
Разбан В., кандидат наук, доцент кафедры молекулярной медицины Школы передовых медицинских наук и технологий Ширазского университета медицинских наук, г. Шираз, Иран.

Authors:

Alamdari-Palangi V., MSc, PhD Candidate, Department of Molecular Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;
Dehghan Z., PhD, Researcher, Department of Comparative Biomedical Sciences, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;
Kian M., DVM, PhD Candidate, Department of Comparative Biomedical Sciences, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;
Zonar S., MSc, Researcher, Department of Biology, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran;
Fallahi J., PhD, Assistant Professor, Department of Molecular Medicine, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;
Sisakht M., PhD, Researcher, Department of Molecular Medicine, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;
Khajeh S., PhD, Assistant Professor, Bone and Joint Diseases Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;
Razban V., PhD, Associate Professor, Department of Molecular Medicine, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Поступила в редакцию 15.03.2024
Отправлена на доработку 23.11.2024
Принята к печати 26.01.2025

Received 15.03.2024
Revision received 23.11.2024
Accepted 26.01.2025

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 329–340

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 329–340

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ — АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ» ПЛАЗМЫ КРОВИ И СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА

О.В. Смирнова[1,2], Н.С. Гончарова[1]

[1] ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия
[2] Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия

Резюме. Хронические риниты являются самыми распространенными заболеваниями ЛОР-органов. В течение последних десяти лет отмечен рост заболеваемости хроническим ринитом, при всех формах хронического ринита происходит снижение защитных свойств слизистой оболочки полости носа, что может сопровождаться активацией ее бактериальной микрофлоры. Дисбиоз микробиоты слизистой оболочки носовой полости способствует развитию воспаления, активации иммунных клеток с развитием иммунных реакций, активизации процессов липопероксидации и изменению активности факторов антиоксидантной защиты в носовой полости и в крови. Имеются данные, что разные фенотипические варианты хронических ринитов характеризуются своим спектром микроорганизмов в носовой полости, который существенно влияет на течение заболеваний, а также на состояние системы ПОЛ–АОЗ. Целью нашей работы явилось сравнительное изучение количественного состава микробной флоры и показателей системы ПОЛ–АОЗ у пациентов с различными формами хронического ринита. В работе приведены результаты лабораторного обследования больных с хроническим ринитом общей численностью 165 человек, из них 45 пациентов с хроническим аллергическим, 49 пациентов с хроническим вазомоторным, 32 больных хроническим атрофическим, 39 пациент с хроническим инфекционным ринитом. Контрольной группой служили 40 практически здоровых доноров. В соответствии с дизайном исследования на первом этапе всем обследуемым были проведены бактериологическое исследование слизистой оболочки полости носа, количественная оценка выделенных представителей микрофлоры. На втором — спектрофотометрическим способом в плазме крови определены показатели ПОЛ–АОЗ. Проводился статистический анализ полученных результатов с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для оценки различий в группах использовались непараметрические критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни и Уилкоксона. Критический уровень статистической значимости при проверки научных гипотез считался равным $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25}–Q_{75}). Изменения микробиома слизистой оболочки полости носа индуцируют снижение актив-

Адрес для переписки:
Смирнова Ольга Валентиновна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г, ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера.
Тел.: 8 913 567-97-19. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Contacts:
Olga V. Smirnova
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Phone: +7 913 567-97-19. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Для цитирования:
Смирнова О.В., Гончарова Н.С. Характеристика системы «перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты» плазмы крови и состава микрофлоры слизистой оболочки полости носа при различных фенотипах хронического ринита // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 329–340. doi: 10.15789/2220-7619-COT-17779

Citation:
Smirnova O.V., Goncharova N.S. Characteristics of the blood plasma “lipid peroxidation — antioxidant protection” system depending on nasal mucosa microflora composition in various chronic rhinitis phenotypes // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 329–340. doi: 10.15789/2220-7619-COT-17779

© Смирнова О.В., Гончарова Н.С., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-COT-17779

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

ности факторов антиоксидантной защиты при всех изучаемых фенотипических формах хронического ринита. В случаях хронического аллергического, вазомоторного и инфекционного ринита наблюдается значительный рост уровня как первичных, так и вторичных продуктов липопероксидации. Исследования показывают, что наибольшее повышение активности перекисного окисления липидов зафиксировано при хроническом инфекционном рините, так же как и наибольший дисбиоз слизистой оболочки полости носа выявлен именно при данном фенотипе. Таким образом, ведущим патогенетическим механизмом при хронических ринитах является гипоксия, вызванная интермиттирующей заложенностью носа, которая способствует изменению в системе ПОЛ–АОЗ. При этом активированная микробная флора также способствует усилению данных изменений.

Ключевые слова: *хронический ринит, фенотип, микрофлора, дисбиоз слизистой полости носа, липопероксидация, факторы антиоксидантной защиты, условно-патогенные бактерии.*

CHARACTERISTICS OF THE BLOOD PLASMA "LIPID PEROXIDATION — ANTIOXIDANT PROTECTION" SYSTEM DEPENDING ON NASAL MUCOSA MICROFLORA COMPOSITION IN VARIOUS CHRONIC RHINITIS PHENOTYPES

Smirnova O.V.[1,2], Goncharova N.S.[1]

[1] *Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation*
[2] *Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Abstract. Chronic rhinitis is the most common ENT disease. Over the past decade, there has been an increased incidence of chronic rhinitis. In all forms of chronic rhinitis, there is a decrease in the protective properties of nasal mucous membrane, which can be accompanied by activation of nasal bacterial microflora. Dysbiosis of nasal mucous microbiota contributes to the development of inflammation, activation of immune cells with the development of immune reactions, activation of lipid peroxidation processes and changes in the activity of antioxidant defense factors in nasal cavity and blood. There is evidence that different phenotypic variants of chronic rhinitis are characterized by own specific spectrum of microorganisms in the nasal cavity, which significantly affects the course of diseases, as well as the state of the lipid peroxidation — antioxidant protection (LPO–AOP) system. The aim of our work was to comparatively assess quantitative composition of the microbial flora and indicators of the LPO–AOP system in patients with various forms of chronic rhinitis. The article presents the results of a laboratory examination of 165 patients with chronic rhinitis, including 45 patients with chronic allergic rhinitis, 49 patients with chronic vasomotor rhinitis, 32 patients with chronic atrophic rhinitis, and 39 patients with chronic infectious rhinitis. The control group consisted of 40 apparently healthy donors. In accordance with the study design, at the first stage, all subjects underwent a bacteriological examination of nasal mucous membrane and a quantitative assessment of the isolated microflora representatives. At the second stage, the LPO–AOP indices were determined in the blood plasma using a spectrophotometric method. Statistical analysis of the obtained results was performed using the Statistica 8.0 software package. To assess differences in the groups, the Kruskal–Wallis, Mann–Whitney, and Wilcoxon nonparametric tests were used. The critical level of statistical significance for testing scientific hypotheses was considered equal to $p < 0.05$. The data are presented as a median (Me) and interquartile range (Q_{25}–Q_{75}). Changes in nasal mucosa microbiome induce a decrease in the activity of antioxidant defense factors in all studied phenotypic forms of chronic rhinitis. In cases of chronic allergic, vasomotor and infectious rhinitis, a significant increase in the level of both primary and secondary lipid peroxidation products is observed. Studies show that the greatest increase in lipid peroxidation activity is recorded in chronic infectious rhinitis, as well as the greatest nasal mucosa dysbiosis is revealed in this phenotype. Thus, the leading pathogenetic mechanism in chronic rhinitis is presented by hypoxia due to intermittent nasal congestion, which contributes to changes in the LPO–AOP system. At the same time, activated microbial flora also contributes to aggravation of such changes.

Key words: *chronic rhinitis, phenotype, microflora, dysbiosis of the nasal mucosa, lipid peroxidation, antioxidant defense factors, opportunistic bacteria.*

Введение

Хронические риниты являются самыми распространенными заболеваниями ЛОР-органов. В течение последних десяти лет отмечен рост заболеваемости хроническим ринитом, обусловленный ухудшающимися экологическими условиями, увеличением респираторных аллергенов и вирусных заболеваний, прогрессирующим снижением местного и общего иммунитета, поздней обращаемостью за медицинской помощью [1, 3]. При всех формах хронического ринита происходит снижение защитных свойств слизистой оболочки полости носа, что может сопровождаться активацией ее бактериальной микрофлоры. Дисбиоз микробиоты слизистой

оболочки носовой полости способствует развитию воспаления, активации иммунных клеток с развитием иммунных реакций, активизации процессов липопероксидации и изменению активности факторов антиоксидантной защиты в носовой полости и в крови [11]. Имеются данные, что разные фенотипические варианты хронических ринитов (вазомоторный, аллергический, атрофический и инфекционный) характеризуются своим спектром микроорганизмов в носовой полости, который существенно влияет на течение заболеваний, а также на состояние системы ПОЛ–АОЗ [7, 13]. Учитывая, что хронические риниты первично имеют сходную симптоматику, выявление индивидуального набора возбудителей, а также определение показателей системы ПОЛ–АОЗ позволит осуществить и оптимизировать своевременное, персонифицированное лечение и профилактику данных состояний [4, 5, 6]. Все это свидетельствует об актуальности изучения микрофлоры слизистой оболочки носа, показателей липопероксидации и факторов антиоксидантной защиты при различных фенотипических вариантах хронического ринита.

Целью нашей работы явилось сравнительное изучение количественного состава микробной флоры и показателей системы ПОЛ–АОЗ у пациентов с различными формами хронического ринита.

Материалы и методы

В работе приведены результаты комплексного лабораторного обследования пациентов клиники ООО «ЛОР центр» (г. Красноярск) в период с 01.02.2021 по 02.09.2022 с ХР общей численностью 165 человек (77 мужчин и 88 женщин, средний возраст 43,5±0,9 года). В их числе были 45 пациентов с хроническим аллергическим ринитом (ХАлР) (21 мужчина и 24 женщины) в возрасте от 20 до 67 лет (средний возраст 45,1±1,9 года), 49 пациентов с хроническим вазомоторным ринитом (ХВР) (26 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 24 до 55 лет (средний возраст 43,1±1,9 года), 32 больных хроническим атрофическим ринитом (ХАР) (12 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 33 до 70 лет (средний возраст 50,3±2,9 года), 39 больных хроническим инфекционным ринитом (ХИР) (18 мужчин и 21 женщин) в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст 46,3±2,7 года). Контрольной группой служили 40 практически здоровых доноров, не имеющих оториноларингологических жалоб и ринологического анамнеза, у которых отсутствовали изменения слизистой оболочки полости носа по результатам риноэндоскопии (18 мужчин и 22 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 43,8±1,3 лет). Все исследуемые группы были сопоставимы по полу ($p = 0,7$) и возрасту ($p = 0,6$). Критериями включения в группы пациентов и контрольную группу явились: мужской и женский пол, возраст от 18 до 70 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в группы больных являлись подтвержденные диагнозы: ХАлР, ХВР, ХАР, ХИР. Диагноз ХР верифицировался по клиническим данным, данным анамнеза и риноэндоскопии с использованием общепринятой классификации на основании клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ (2022). Диагностика ХР осуществлялась врачом-оториноларингологом при обращении пациента за лечением, с учетом полного комплекса инструментального обследования. Инфекция ВИЧ, туберкулез, наличие наркотической зависимости и тяжелых соматических заболеваний были использованы в качестве критериев для исключения из вышеупомянутых групп. Исследование одобрено ЛЭК ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 11 от 01.11.2020).

Всем пациентам нами было проведено бактериологическое исследование слизистой оболочки полости носа. Взятие материала для этого исследования производилось при передней риноскопии со слизистой средней носовой раковины полости носа стерильным микробиологическим тампоном. Микробиологический тампон помещали в стерильную транспортную среду Эймса (Greetmed, Китай) с активированным углем и в течение 2 часов доставляли в лабораторию. Посев с тампона на поверхность твердых питательных сред осуществляется стандартным полуколичественным методом. Выделение микроорганизмов проводили на питательных средах: 5% кровяном агаре, стафилококкагаре, агаре Эндо и Сабуро. Культивирование для стрептококка и гемофильной палочки проводилось при повышенной влажности среды в атмосфере, содержащей 5–10% CO_2. Посев проводили секторным методом. Засеянные среды инкубировали в термостате при температуре 37°С в течение 24 часов. При необходимости выросшие колонии пересевали на скошенный мясопептонный агар для получения чистых культур и изучения признаков, используемых при идентификации. О чистоте культуры судили с помощью визуального и микроскопического контроля. Идентификацию выделенных культур проводили с использованием наиболее рационального в каждом случае набора методов (классические тесты, хромогенные среды, иммуносерологические методы, масс-спектрометрия MALDI-ToF). Рост микробов в 10^2 КОЕ/мл определяли как скудный, в 10^3 КОЕ/мл — как умеренный; в 10^5 и выше КОЕ/мл — как массивный [10].

В соответствии с дизайном исследования первичный забор материала проводился до начала терапии. На первом этапе было проведено исследование микробиома слизистой оболочки полости носа, а также количественная оценка выделенных представителей микрофлоры у пациентов с хроническим ринитом в зависимости от его фенотипа.

На следующем этапе цельную гепаринизированную кровь больного, взятую при обращении за медицинской помощью до назначения патогенетической терапии, центрифугировали 15 минут при 1700g, отбирали аликвоты плазмы и хранили при температуре –20°С. Определение показателей ПОЛ–АОЗ в плазме пациентов и лиц контрольной группы производились на спектрофотометре «Thermo Scientific Genesys 10 vis» (США). Определение содержания диеновых конъюгатов (DC) в плазме крови проводили путем реакции плазмы в смеси изопропанол/гептан (1:1) с добавлением HCl и фотометрированием при 232 нм против контрольной пробы. Определение содержания малонового диальдегида (MDA) проводили методом, взаимодействии его с 2-тиобарбитуровой кислотой и образованием хромогена с максимум поглощения в при длине волны 532 нм. Активность супероксиддисмутазы (SOD) определяли по методике Е.Е. Дубининой и др. [16, 21]. Метод основан на способности SOD конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анион-радикалы. Активность каталазы (CAT) определяли по снижению количества пероксида в пробе. Восстановленный глутатион (GSH) определяли в реакции с 5,5'-дитио-бис-2-нитробензойной кислотой. Определение содержания церулоплазмина (CP) проводилось методом, основанным на окислении n-фенилендамина. По скорости синтеза глутатион-S-конъюгатов между восстановленным глутатионом и 1-хлор-2,4-динитробензолом определяли активность глутатион-S-трансферазы (GST). Активность глутатионпероксидазы (GPO) рассчитывали по взаимодействию гидроперекиси третбутила с глутатионом [14, 22].

Проводился статистический анализ полученных результатов с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel (Microsoft, США, 2007). Для оценки различий в группах использовались непараметрические критерии Краскела–Уоллиса (для трех и более групп сравнения), Манна–Уитни и Уилкоксона (для попарного сравнения). Критический уровень статистической значимости при проверки научных гипотез считался равным $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25}–Q_{75}) [2].

Результаты

На первом этапе исследования проведена количественная оценка выделенных представителей микрофлоры (табл. 1). У больных с ХАлР по данным бактериологического исследования слизистой полости носа выявлено статистически значимое увеличение титров выделенных микроорганизмов рода *Enterobacter* и *Corynebacterium* относительно пациентов с ХВР, ХАР и контрольной группы. У больных с ХВР по данным бактериологического исследования слизистой полости носа выявлено статистически значимое увеличение титров выделенных микроорганизмов рода *Klebsiella* относительно пациентов с ХАлР, ХИР. У больных с ХАР по данным бактериологического исследования слизистой полости носа выявлено статистически значимое увеличение титров выделенных микроорганизмов рода *Acinetobacter* относительно пациентов с ХАлР, ХВР; рода *Klebsiella* относительно пациентов с ХАлР, ХВР, ХАР и контрольной группы.

У пациентов из группы контроля в большинстве случаев присутствует микрофлора (80%). Микробиоценоз полости носа — динамичное состояние, композицию которого составляют множество микроорганизмов как постоянно персистирующих на слизистых оболочках дыхательных путей, так и случайно попадающих в нос с вдыхаемым воздухом [9]. У пациентов с хроническим инфекционным ринитом микрофлора присутствует в 100% случаев, что объясняется этиологией данного заболевания — наличием инфекционных агентов. Наименьшее количество представителей микробиоты выявлено у пациентов с хроническим вазомоторным ринитом, что вероятно обусловлено активным механическим очищением слизью слизистой носовой полости и частым использованием в лечении таких больных интраназальных глюкокортикостероидов с противовоспалительным действием и сосудосуживающих спреев [8].

В группе контроля выявлен рост кокковой и палочковой флоры, у больных хроническим инфекционным ринитом определяются все представители микробиоты: кокки, палочки и грибы, появление последних, вероятно, обусловлено частым лечением антибактериальными лекарственными средствами. При хроническом атрофическом рините доля палочковидных бактерий преобладает относительно всех других форм ринита и контрольной группы и связана с частым обнаружением *Klebsiella* spp., являющейся одним из главных этиологических факторов развития атрофии слизистой оболочки полости носа.

При оценке кокковой флоры у здоровых пациентов выявляются представители рода

Таблица 1. Количество выделенных микроорганизмов со слизистой оболочки полости носа у больных хроническим ринитом в зависимости от фенотипа

Table 1. The number of isolated microorganisms from the mucous membrane of the nasal cavity in patients with chronic rhinitis depending on the phenotype

Род выделенного микроорганизма (КОЕ/мл) The genus of the selected microorganism (CFU/ml)	**Контрольная группа** Control group **n = 40 (1)**		**Больные ХАлР** Patients with CAIR **n = 45 (2)**		**Больные ХВР** Patients with CVR **n = 49 (3)**		**Больные ХАР** Patients with CAR **n = 32 (4)**		**Больные ХИР** Patients with CIR **n = 39 (5)**	
	Me	**Q_{25}—Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}—Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}—Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}—Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}—Q_{75}**
Кокковая флора/Coccal flora										
***Staphylococcus* spp.**	100	100; 1000	100	100; 1000	100	100; 1000	100	100; 1000	1000	100; 1 000 000
									p_{1-5}< 0,001 p_{2-5} < 0,001 p_{3-5} < 0,001 p_{4-5} < 0,001	
***Streptococcus* spp.**	100	100; 1000	100	100; 550	550	100; 1000	100	100; 1000	100 000	1000; 100 000
									p_{1-5} < 0,001 p_{2-5} < 0,001 p_{3-5} = 0,005 p_{4-5} = 0,006	
***Neisseriae* spp.**	100	100; 1000	100	100; 1000	100	100; 1000	100	100; 100	1000	1000; 100 000
									p_{1-5} = 0,002 p_{2-5} = 0,03 p_{4-5} = 0,01	
***Acinetobacter* spp.**	100	100; 100	0	0	0	0	100	10; 100	1000	1000; 10 000
			p_{1-2} < 0,001				p_{2-4} < 0,001 p_{3-4} < 0,001		p_{2-5} <0,001 p_{3-5} <0,001 p_{4-5} = 0,01	
Палочковидные бактерии/Rod-shaped bacteria										
***Klebsiella* spp.**	100	100; 100	0	0	550	100; 1000	10 000	10 000; 100 000	0	0
			p_{1-2} < 0,001		p_{2-3} < 0,001		p_{1-4} = 0,002 p_{2-4} < 0,001 p_{3-4} = 0,03		p_{1-5} < 0,001 p_{3-5}< 0,001 p_{4-5} < 0,001	
***Escherichia* spp.**	0	0	0	0	0	0	0	0	55 000	10 000; 100 000
									p_{1-5} < 0,001 p_{2-5} < 0,001 p_{3-5} < 0,001 p_{4-5} < 0,001	

Окончание таблицы 1. Количество выделенных микроорганизмов со слизистой оболочки полости носа у больных хроническим ринитом в зависимости от фенотипа

Table 1. The number of isolated microorganisms from the mucous membrane of the nasal cavity in patients with chronic rhinitis depending on the phenotype (continued)

Род выделенного микроорганизма (КОЕ/мл) The genus of the selected microorganism (CFU/ml)	**Контрольная группа** Control group **n = 40 (1)**		**Больные ХАлР** Patients with CAIR **n = 45 (2)**		**Больные ХВР** Patients with CVR **n = 49 (3)**		**Больные ХАР** Patients with CAR **n = 32 (4)**		**Больные ХИР** Patients with CIR **n = 39 (5)**	
	Me	**Q_{25}—Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}—Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}—Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}—Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}—Q_{75}**
Палочковидные бактерии/Rod-shaped bacteria										
***Enterobacter* spp.**	0	0	100	100; 1000	0	0	0	0	10 000	10 000; 10 000
			$p_{1-2} < 0{,}001$		$p_{2-3} < 0{,}001$		$p_{2-4} < 0{,}001$		$p_{1-5} < 0{,}001$ $p_{2-5} < 0{,}001$ $p_{3-5} < 0{,}001$ $p_{4-5} < 0{,}001$	
***Corynebacterium* spp.**	0	0	550	100; 1000	0	0	0	0	1000	1000; 1000
			$p_{1-2} < 0{,}001$		$p_{2-3} < 0{,}001$		$p_{2-4} < 0{,}001$		$p_{1-5} < 0{,}001$ $p_{3-5} < 0{,}001$ $p_{4-5} < 0{,}001$	
***Pseudomonas* spp.**	0	0	0	0	0	0	0	0	1000	1000; 1000
									$p_{1-5} < 0{,}001$ $p_{2-5} < 0{,}001$ $p_{3-5} < 0{,}001$ $p_{4-5} < 0{,}001$	
***Proteus* spp.**	100	100; 100	0	0	0	0	0	0	10 000	10 000; 10 000
			$p_{1-2} < 0{,}001$		$p_{1-3} < 0{,}001$		$p_{1-4} < 0{,}001$		$p_{2-5} < 0{,}001$ $p_{3-5} < 0{,}001$ $p_{4-5} < 0{,}001$	
Грибковая флора/Fungal flora										
***Candida* sp.**	0	0	0	0	0	0	0	0	5500	1000; 10 000
									$p_{1-5} < 0{,}001$ $p_{2-5} < 0{,}001$ $p_{3-5} < 0{,}001$ $p_{4-5} < 0{,}001$	

Примечание. ХАлР — хронический аллергический ринит; ХВР — хронический вазомоторный ринит; ХАР — хронический атрофический ринит; ХИР — хронический инфекционный ринит. Достоверные различия: p_{1-2} — между группой ХАлР и контрольной группой; p_{1-3} — между группой ХВР и контрольной группой; p_{1-4} — между группой ХАР и контрольной группой; p_{1-5} — между группой ХИР и контрольной группой; p_{2-3} — между группами ХАлР и ХВР; p_{2-4} — между группами ХАлР и ХАР; p_{2-5} — между группами ХАлР и ХИР; p_{3-4} — между группами ХВР и ХАР; p_{3-5} — между группами ХВР и ХИР; p_{4-5} — между группами ХАР и ХИР; ХАлР — хронический аллергический ринит; ХВР — хронический вазомоторный ринит; ХАР — хронический атрофический ринит; ХИР — хронический инфекционный ринит.

Note. CAIR — chronic allergic rhinitis; CVR — chronic vasomotor rhinitis; CAR — chronic atrophic rhinitis; CIR — chronic infectious rhinitis. Significant differences: p_{1-2} — between the CAIR group and the control group; p_{1-3} — between the CVR group and the control group; p_{1-4} — between the CAR group and the control group; p_{1-5} — between the CIR group and the control group; p_{2-3} — between CAIR and CVR groups; p_{2-4} — between CAIR and CAR groups; p_{2-5} — between CAIR and CIR groups; p_{3-4} — between the CVR and CAR groups; p_{3-5} — between CVR and CIR groups; p_{4-5} — between the CAR and CIR groups; CAIR — chronic allergic rhinitis; CVR — chronic vasomotor rhinitis; CAR — chronic atrophic rhinitis; CIR — chronic infectious rhinitis.

Staphylococcus, из его видов наиболее чаще встречается *S. epidermidis*, подобные изменения обнаружены при хроническом аллергическом, вазомоторном, атрофическом рините. Известно, что при длительных ринитах в 25–28% проб при исследовании из отделяемого полости носа и носоглотки находят *S. epidermidis* [19], его штаммы, выделенные при различных воспалительных процессах, обладают рядом генов вирулентности, ответственных за адгезию, инвазию, распространение и персистенцию микроорганизмов, благодаря наличию адгезинов, токсинов и ферментов, позволяющих «уходить» от воздействия иммунной системы хозяина и вызывать в месте локализации инфекционный процесс [18]. При хроническом инфекционном рините на первом месте среди представителей рода *Staphylococcus* выявлялся вид *S. aureus*. *S. aureus* является доказанным патогенным представителем микробиоты полости носа, способствующим хронизации воспаления при ринитах различного генеза [19]. Уникальная способность *S. aureus* продуцировать энтеротоксины со свойствами суперантигенов, влияющих на локальную поликлональную активность лимфоцитов, позволяет этому микроорганизму занимать одно из доминирующих положений в микробиоте верхних дыхательных путей [12, 15].

Флора из рода *Streptococcus* представлена *S. viridans*, выявлена у всех пациентов с хроническим ринитом, кроме больных из группы с хроническим инфекционным ринитом. При хроническом инфекционном рините микрофлора рода *Streptococcus* представлена *S. pyogenes*, ответственным за появление гнойного отделяемого из полости носа. В контрольной группе род *Neisseria* представлен видами *N. flava, N. mucosa*, аналогичные у всех пациентов с хроническим ринитом, кроме больных с хроническим инфекционным ринитом, где обнаруживается патогенный *N. meningitidis*, способный утяжелить клиническое течение хронического ринита.

Acinetobacter в группе контроля представлен видом *A. baumannii*, при хроническом атрофическом и инфекционном рините выявляются 3 представителя данного рода: *A. baumannii*, *A. lwoffii* и с наименьшим количеством *A. pittii* при хроническом атрофическом рините. У практически здоровых добровольцев бактерии рода *Klebsiella* представлены видами *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, при хроническом вазомоторном рините выявляется только *K. oxytoca*. Практически у всех пациентов с хроническим атрофическим ринитом выявляются все изученные виды микроорганизмов рода *Klebsiella*, что указывает на важнейшую патогенетическую роль данного возбудителя в развитии дегенеративных изменений эпителиоцитов при атрофическом рините.

Микрофлора рода *Enterobacter* обнаруживается при хроническом аллергическом рините *(E. cloacae, E. sakazakii)* и хроническом инфекционном рините *(E. sakazakii)*. Увеличение представительства условно-патогенных бактерий семейства *Enterobacteriacea* на слизистой оболочке носа при хроническом рините свидетельствует о дисбиотическом изменении и их несомненной роли в развитии воспалительного процесса. Микрофлора рода *Corynebacterium* встречается при хроническом аллергическом рините *(C. ulcerans, C. striatum)* и хроническом инфекционном рините *(C. ulcerans)*. Род *Proteus*, а именно вид *P. mirabilis* встречается в одинаковом процентном соотношении у пациентов из группы контроля и у пациентов с хроническим инфек-

Таблица 2. Показатели прооксидантной системы в плазме крови у больных хроническим ринитом в зависимости от фенотипа

Table 2. Prooxidant system indices in blood plasma of patients with chronic rhinitis depending on phenotype

Показатели Indicators	**Контрольная группа** Control group **n = 40 (1)**		**Больные ХАлР** Patients with CAIR **n = 45 (2)**		**Больные ХВР** Patients with CVR **n = 49 (3)**		**Больные ХАР** Patients with CAR **n = 32 (4)**		**Больные ХИР** Patients with CIR **n = 39 (5)**	
	Me	**Q_{25}–Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}–Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}–Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}–Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}–Q_{75}**
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л Diene conjugates, μmol/l	0,66	0,56–0,77	0,88	0,85–0,97	0,69	0,65–0,82	0,95	0,84–0,97	0,94	0,81–1,12
			$p_{1-2} < 0,001$		$p_{2-3} < 0,001$		$p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$		$p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$	
Малоновый диальдегид, нмоль/1 г белка Malonyldialdehyde, nmol/1 g protein	2,24	1,6–3,01	2,97	2,31–3,12	2,31	1,91–3,01	3,45	3,22–3,74	3,45	2,99–3,94
			$p_{1-2} = 0,006$		$p_{2-3} = 0,009$		$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$		$p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$	

Примечание. См. примечания к табл. 1.

Note. See notes to Table 1.

Таблица 3. Показатели антиоксидантной системы в плазме крови у больных хроническим ринитом в зависимости от фенотипа

Table 3. Antioxidant system indices in blood plasma of patients with chronic rhinitis depending on phenotype

Показатели Indicators	**Контрольная группа** Control group **n = 40 (1)**		**Больные ХАлР** Patients with CAIR **n = 45 (2)**		**Больные ХВР** Patients with CVR **n = 49 (3)**		**Больные ХАР** Patients with CAR **n = 32 (4)**		**Больные ХИР** Patients with CIR **n = 39 (5)**	
	Me	**Q_{25}–Q_{75}**	**Qe**	**Q_{25}–Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}–Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}–Q_{75}**	**Me**	**Q_{25}–Q_{75}**
SOD, ед/мин/1 г белка SOD, units/min/1 g protein	180,8	147,3–195,87	146,3	132–155	137,5	128–146,1	121,8	107,2–140,5	123,6	105,3–138,5
			$p_{1-2} < 0{,}001$		$p_{1-3} < 0{,}001$		$p_{1-4} < 0{,}001$ $p_{2-4} < 0{,}001$ $p_{3-4} = 0{,}002$		$p_{1-5} < 0{,}001$ $p_{2-5} < 0{,}001$ $p_{3-5} = 0{,}001$	
CAT, мкмоль/с/1 г белка CAT, µmol/s/1 g protein	0,34	0,26–0,43	0,21	0,11–0,32	0,19	0,1–0,32	0,17	0,1–0,31	0,17	0,12–0,24
			$p_{1-2} < 0{,}001$		$p_{1-3} < 0{,}001$		$p_{1-4} < 0{,}001$		$p_{1-5} < 0{,}001$	
CP, мг/л CP, mg/l	192,5	161–249,6	200,98	165,3–246,3	200,98	156,3–246,7	151,9	114,8–248,8	209,6	133,2–256,3
							$p_{1-4} = 0{,}02$ $p_{2-4} = 0.02$			
GST, ммоль/мин/1 г белка GST, mmol/min/1 g protein	40,56	35,4–43,4	43,2	38,6–49,7	42,26	36,67–47,8	34,26	24,25–43,1	31,21	22,41–39,5
							$p_{2-4} = 0{,}002$ $p_{3-4} = 0{,}006$		$p_{1-5} < 0{,}001$ $p_{2-5} < 0{,}001$ $p_{3-5} < 0{,}001$	
GPO, мкмоль/1 г белка GPO, µmol/1 g protein	156,2	113,2–176,3	134,6	96,32–165	135	112–162,38	132,3	111,5–149,1	126,3	73,2–147
									$p_{1-5} < 0{,}001$	
GSH, нмоль/мл GSH, nmol/ml	23,7	20,56–25,6	18,5	16,9–20,5	21,3	19,1–24	18	16–20,05	16,8	15,3,-19,8
			$p_{1-2} < 0{,}001$		$p_{1-3} = 0{,}01$ $p_{2-3} < 0{,}001$		$p_{1-4} < 0{,}001$ $p_{3-4} < 0{,}001$		$p_{1-5} < 0{,}001$ $p_{2-5} = 0{,}03$ $p_{3-5} < 0{,}001$	

Примечание. См. примечания к табл. 1. SOD — супероксиддисмутаза, CAT — каталаза, CP — церулоплазмин, GST — глутатион-S-трансфераза, GPO — глутатионпероксидаза, GSH — глутатион.

Note. See notes to Table 1. SOD — superoxide dismutase, CAT — catalase, CP — ceruloplasmin, GST — glutathione S transferase, GPO — glutathione peroxidase, GSH — glutathione.

ционным ринитом. *E. coli, P. aeruginosa* и *Candida* встречаются только у пациентов с хроническим инфекционным ринитом.

У пациентов с хроническим инфекционным ринитом из кокковой флоры выявлено статистически значимое увеличение титров выделенных микроорганизмов рода *Staphylococcus, Streptococcus, Neisseriae* относительно контрольной группы. Из палочковидной флоры у пациентов с хроническим аллергическим ринитом выявлено статистически значимое увеличение титров представителей рода *Enterobacter, Corynebacterium* относительно контрольной группы, у пациентов с хроническим вазомоторным и атрофическим ринитом — увеличение титра микроорганизмов рода *Klebsiella* относительно контрольной группы, у пациентов с хроническим инфекционным ринитом статистически значимое увеличение титров высеянной микрофлоры рода *Klebsiella, Escherichia, Enterobacter, Corynebacterium, Pseudomonas* относительно контрольной группы. Титры рода *Candida* определяются только при хроническом инфекционном рините.

На следующем этапе исследования мы изучили особенности системы ПОЛ–АОЗ в плазме крови больных с ХАлР, ХВР, ХАР и ХИР (табл. 2). Анализ полученных результатов исследования прооксидантной системы в плазме крови у больных различными вариантами хронического ринита выявил достоверно значимое увеличение медианы концентрации DC и MDA у пациентов с ХАлР, ХАР и ХИР относительно контрольной группы и пациентов с ХВР. Показатель MDA максимально возрастал при ХАР и ХИР — в 1,54 раза, при ХАлР — в 1,33 раз относительно нормальных величин. Медиана концентрации DC максимально возрастал при ХАР — в 1,44 раза, при ХИР — в 1,42 раза, а при ХАлР — в 1,33 раз относительно нормальных величин. Повышенное содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгат расценивается, как усиление перекисного окисления липидов мембран клеток в сторону накопления прооксидантов [17, 20].

При исследовании антиоксидантной системы (табл. 3) было выявлено уменьшение медианы концентрации СОД у всех больных ХР относительно контрольной группы, большее снижение происходило в плазме пациентов с ХАР и ХИР, меньшее при ХАлР и ХВР. СОД при ХАР снижена в 1,48 раз, ХИР — в 1,46 раз, ХВР — в 1,3 раз, при ХАлР — в 1,23 раз. Медиана концентрации КАТ в плазме крови уменьшилась у всех больных ХР относительно контрольной группы, больше при ХАР и ХИР, меньше при ХАлР. САТ при ХАР и при ХИР снижена в 2 раза, при ХВР — в 1,78 раз, при ХАлР — в 1,42 раза. При исследовании антиоксидантной системы так же было выявлено достоверное уменьшение медианы концентрации ЦП у больных ХАР относительно контрольной группы и пациентов с ХАлР, ЦП при ХАР снижен в 1,26 раз относительно нормальных величин. В плазме крови определяется достоверно значимое уменьшение медианы концентрации ГСТ у больных ХИР относительно контрольной группы и групп пациентов с ХАлР и ХВР, при ХАР медиана концентрации данного показателя достоверно ниже чем у пациентов с ХАлР и ХВР. ГСТ при ХИР снижена в 1,29 раз относительно показателей в группе контроля.

В ходе исследовании было выявлено уменьшение медианы концентрации ГПО у больных ХИР относительно контрольной группы, данный показатель при ХИР снижен в 1,23 раз. По результатам анализов произошло уменьшение медианы концентрации ВГ у всех больных ХР относительно контрольной группы, большее снижение происходило в плазме пациентов с ХИР, наименьшее снижение при ХВР. ВГ при ХИР снижена в 1,41 раз, ХАР — в 1,31 раз, ХАлР — в 1,28 раз, при ХВР — в 1,11 раз.

Таким образом при ХАлР и ХВР происходит достоверно значимое снижение концентрации медианы СОД, КАТ и ВГ относительно контрольной группы; при ХАР происходит достоверно значимое снижение концентрации медианы СОД, КАТ, ВГ и ЦП относительно контрольной группы, а при ХИР — достоверно значимое снижение концентрации медианы СОД, КАТ, ВГ, ГСТ и ГПО относительно контрольных цифр. Наибольшее количество изменений выявляется в работе антиоксидантной системы при ХИР, наименьшее — при ХАлР и ХВР.

Обсуждение

В контрольной группе в микрофлоре слизистой оболочки полости носа выявляются микроорганизмы: *S. aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus, S. viridans, N. flava, N. mucosa, A. baumannii, K. pneumonia, K. oxytoca, P. mirabilis*, которые не вызывают патологических изменений в месте их обнаружения, и это свидетельствует о высокой активности локального и системного иммунитета на данный момент у практически здоровых лиц. Интересным фактом является выявление *P. mirabilis* и *A. baumannii* у здоровых добровольцев при отсутствии у них клинических проявлений инфицирования, следовательно, возможно сосуществование с условно-патогенной флорой при сохранной функции иммунной системы, что доказывает отсутствие необходимости постоянной санации микрофлоры слизистой оболочки полости носа.

Таким образом, ведущим патогенетическим механизмом при хронических ринитах является гипоксия, вызванная интермиттирующей заложенностью носа, которая способствует изменению в системе ПОЛ–АОЗ. При этом активированная микробная флора также способствует усилению данных изменений за счет воспаления. При хроническом аллергическом рините выявляются *S. aureus, S. epidermidis, S. viridans, N. flava, N. mucosa, E. cloacae, E. sakazakii, C. ulcerans, C. striatum*, вероятнее всего данные микроорганизмы способствуют воспалению, персистируют в слизистой оболочке носовой полости, вызывают сенсибилизацию организма с последующими гиперреактивными иммунными реакциями. При исследовании системы ПОЛ–АОЗ плазмы выявлено усиление продуктов липопероксидации (↑DC, ↑MDA) и снижение антиоксидантной функции в виде уменьшения медианы концентрации супероксиддисмутазы, каталазы и восстановленного глутатиона.

Супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода. Данный фермент играет важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток, находящихся в контакте с кислородом. Функция каталазы связана с разрушением токсичного пероксида водорода, образующегося в ходе различных окислительных процессов в организме. Сниженная функция каталазы при хронических ринитах будет способствовать накоплению пероксида водорода в клетках, и вызывать усиление перекисного окисления липидов [17].

При хроническом вазомоторном рините выявляются *S. epidermidis*, *S. viridans*, *N. flava*, *N. mucosa*, *K. oxytoca*, но в небольшом количестве, что связано с особенностями течения данного заболевания и терапии, при этом ведущим патогенетическим механизмом при данном заболевании является нарушение нервной регуляции. При хроническом вазомоторном рините минимальный дисбиоз микрофлоры слизистой оболочки носовой полости сопровождается только снижением факторов антиоксидантной защиты плазмы (↓SOD, ↓CAT, ↓GSH).

При всех остальных фенотипах хронических ринитов значимое нарушение в микрофлоре слизистой оболочке носовой полости сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов. При хроническом атрофическом рините выявляются представители *S. aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus, S. viridans, S. pyogenes, N. flava, N. mucosa, A. pittii, A. baumannii, A. lwoffii, K. pneumonia, K. oxytoca*, но преобладают микроорганизмы рода *Klebsiella*, ответственные за дегенеративно-дистрофические изменения в эпителиоцитах с развитием атрофии слизистой оболочки полости носа. При исследовании продуктов липопероксидации выявлено увеличение медианы концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а в антиоксидантном звене — снижение супероксиддисмутазы, каталазы, церулоплазмина и восстановленного глутатиона. Особенностью хронического атрофического ринита было преобладание в спектре микроорганизмов рода *Klebsiella* spp. с одной стороны и снижением содержания церулоплазмина в АОЗ с другой стороны. Вероятно, данный микроорганизм нарушает способность белка связывать медь и участвовать в обмене железа.

При хроническом инфекционном рините выявляются представители *S. aureus, S. haemolyticus, S. saprophyticus, S. pyogenes, N. meningitides, A. pittii, A. baumannii, A. lwoffii, E. coli, E. sakazakii, C. ulcerans, P aeruginosa, P. mirabilis, Candida*. Выявлено отсутствие и/или снижение количества представителей нормофлоры, чаще выявляются патогенные и условно-патогенные бактерии, имеется самый выраженный дисбиоз микрофлоры слизистой оболочки полости носа по сравнению со всеми другими хроническими ринитами, который обуславливает длительность и тяжесть клинического течения. Особенностью хронического инфекционного ринита является наличие грибковой флоры, возможно, это обусловлено частыми антибактериальными курсами терапии и отсутствием реабилитации с целью восстановления нормофлоры. В системе ПОЛ–АОЗ плазмы крови пациентов с ХИР выявлено усиление липопероксидации (↑DC, ↑MDA), и значительное снижение факторов антиоксидантной защиты (↓SOD, ↓CAT, ↓GST, ↓GPO, ↓GSH). Выраженный дисбиоз микрофлоры слизистой оболочки носовой полости при данном рините характеризуется активными представителями 10 родов с наличием грибковой флоры, что, безусловно, сопровождается выраженной интоксикацией. Именно ей мы объясняем выраженное нарушение в глутатионовом звене антиоксидантной защиты.

Изменения микробиома слизистой оболочки полости носа индуцируют снижение активности факторов антиоксидантной защиты при всех изучаемых фенотипических формах хронического ринита. В случаях хронического аллергического, вазомоторного и инфекционного ринита наблюдается значительный рост уровня как первичных, так и вторичных продуктов липопероксидации. Исследования показывают, что наибольшее повышение активности перекисного окисления липидов зафиксировано при хроническом инфекционном рините, так же как и наибольший дисбиоз слизистой оболочки полости носа выявлен при ХИР.

В ходе работы было определено, что у пациентов с хроническими ринитами во всех группах было снижение показателей антиоксидантной активности с развитием антиоксидантной недостаточности, что свидетельствует о ранней вовлеченности антиоксидантных ферментов и белков в патологический процесс из-за гипоксии [14] и возможности использования их в качестве дополнительных критериев диагностики.

Активация процессов ПОЛ при всех ХР, кроме вазомоторного, способствует поддержанию хронического воспаления в дыхательных путях [17, 20] и развитию интоксикационного синдрома [22].

Список литературы/References

1. Батуро А.П., Романенко Э.Е., Леонова А.Ю., Ярцева А.С., Савлевич Е.Л., Мокроносова М.А. Доминирование Staphylococcus aureus в микробиоценозе полости носа у детей и взрослых с инфекционным и аллергическим ринитом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 1. С. 72–74. [Baturo A.P., Romanenko E.E., Leonova A.Y., Yartseva A.S., Savlevich E.L., Mokronosova M.A. The dominance of staphylococcus aureus in the microbiocenosis of the nasal cavity in children and adults with infectious and allergic rhinitis. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2015, no. 1, pp. 72–74. (In Russ.)*]
2. Блоцкий А.А., Карпищенко С.А., Блоцкий Р.А. Сравнительный анализ эффективности хирургического лечения хронического ринита в амбулаторных условиях // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 4. С. 82–85. [Blotsky A.A., Karpishchenko S.A., Blotsky R.A. Comparative analysis of the effectiveness of surgical treatment of chronic rhinitis on an outpatient basis. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal = Far Eastern Medical Journal, 2012, no. 4, pp. 82–85. (In Russ.)*]
3. Бодня О.С. Дифференциальный диагноз аллергического и неаллергического ринита: фенотипы и эндотипы // Практическая аллергология. 2021. № 2. С. 86–94. [Bodnya O.S. Differential diagnosis of allergic and non-allergic rhinitis: phenotypes and endotypes. *Prakticheskaya allergologiya = Practical Allergology, 2021, no. 2, pp. 86–94. (In Russ.)*] *doi: 10.46393/2712-9667_2021_2_86_94*
4. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75, № 4. С. 318–325. [Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. COVID-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences, 2020, vol. 75, no. 4, pp. 318–325. (In Russ.)*] *doi: 10.15690/ vramn1360*
5. Кармен Н.Б., Стародумова Т.И. Влияние хронической гипоксии на активность процессов перекисного окисления липидов в мембранах лимфоцитов // Наука и мир. 2017. № 1–2 (41). С. 74–76. [Carmen N.B., Starodumova T.I. Effect of chronic hypoxia on the activity of lipid peroxidation processes in lymphocyte membranes. *Nauka i mir = Science and World, 2017, no. 1–2 (41), pp. 74–76. (In Russ.)*]
6. Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т. 8, № 3. С. 33–36. [Karpova E.P., Baratashvili A.D. Phenotypic classification of rhinitis and basic principles of therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review, 2019, vol. 8, no. 3, pp. 33–36. (In Russ.)*]
7. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Кичерова К.П. Вред и польза окислительного стресса // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20, № 4 (100). С. 193–196. [Kicherova O.A., Reichert L.I., Kicherova K.P. Harm and benefit of oxidative stress. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals, 2019, vol. 20, no. 4 (100), pp. 193–196. (In Russ.)*]
8. Лопатин А.С., Варвянская А.В. Вазомоторный ринит: патогенез, клиника, диагностика и возможности консервативного лечения // Практическая пульмонология. 2007. № 2. С. 33–38. [Lopatin A.S., Varvyanskaya A.V. Vasomotor rhinitis: pathogenesis, clinic, diagnosis and possibilities of conservative treatment. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology, 2007, no. 2, pp. 33–38. (In Russ.)*]
9. Мельник А.М., Воронов А.В., Дворянчиков В.В., Исаченко В.С., Ачба Р.Р. Состояние микрофлоры полости носа при полипозном риносинусите // Российская оториноларингология. 2017. Т. 1, № 86. С. 73–82. [Melnik A.M., Voronov A.V., Dvoryanchikov V.V., Isachenko V.S., Achba R.R. The state of the microflora of the nasal cavity with polypous rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology, 2017, vol. 1, no. 86, pp. 73–82. (In Russ.)*]
10. Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие. Том 3. Клиническая микробиология: бактериологические исследования; микологические исследования; паразитологические исследования; инфекционная иммунодиагностика; молекулярная диагностика инфекционных заболеваний / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабора, 2009. 880 с. [Methods of clinical laboratory tests: a reference manual. Vol. 3. Clinical microbiology: bacteriological studies; mycological studies; parasitological studies; infectious immunodiagnostics; molecular diagnosis of infectious diseases. Ed. by V.V. Menshikov. *Moscow: Labora, 2009. 880 p. (In Russ.)*]
11. Никифорова Г.Н., Артамонова П.С., Шевчик Е.А. Нарушения функции слизистой оболочки в патогенезе хронических заболеваний полости носа // Медицинский совет. 2021. № 18. С. 94–99. [Nikiforova G.N., Artamonova P.S., Shevchik E.A. Disorders of the mucous membrane function in the pathogenesis of chronic diseases of the nasal cavity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council, 2021, no. 18, pp. 94–99. (In Russ.)*]
12. Пухаева М.О., Галуева З.Р., Михайлиди Е.Ф. Микробный биоценоз при аллергическом рините у детей // Альманах мировой науки. 2017. Т. 5, № 20. С. 21–22. [Pukhaeva M.O., Galueva Z.R., Mikhailidi E.F. Microbial biocenosis in allergic rhinitis in children. *Al'manakh mirovoi nauki = Almanac of World Science, 2017, vol. 5, no. 20, pp. 21–22. (In Russ.)*]
13. Смирнова О.В., Гончарова Н.С. Сравнительная характеристика микрофлоры слизистой оболочки полости носа при различных формах хронического ринита // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 3. С. 506–516. [Smirnova O.V., Goncharova N.S. Comparative characteristics of nasal mucosa microflora in various forms of chronic rhinitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 506–516. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-CCO-8056*

14. Asher B.F., Guilford F.T. Oxidative stress and low glutathione in common ear, nose, and throat conditions: a systematic review. *Altern. Ther. Health. Med., 2016, vol. 22, no. 5, pp. 44–50.*
15. Bachert C., Gevaert P., van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy, 2002, vol. 57, no. 6, pp. 480–487. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.02156.x*
16. Danevska I.A., Jakjovska T., Zendelovska D., Atanasovska E., Dzekova-Vidimliski P., Petrushevska M., Boshkovska K., Popova G., Tasevska E.G., Balkanov T. Comparison of oxidative stress levels in healthy children and children with allergic rhinitis. *Pril. (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2023, vol. 44, no. 1, pp. 17–26. doi: 10.2478/prilozi-2023-0003*
17. Jaganjac M., Milkovic L., Zarkovic N., Zarkovic K. Oxidative stress and regeneration. *Free Radic. Biol. Med., 2022, vol. 181, pp. 154–165. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.004*
18. Lewenza S., Charron-Mazenod L., Cho J.J., Mechor B. Identification of bacterial contaminants in sinus irrigation bottles from chronic rhinosinusitis patients. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2010, vol. 39, no. 4, pp. 458–463.*
19. Lina G., Boutite F., Tristan A., Bes M., Etienne J., Vandenesch F. Bacterial competition for human nasal cavity colonization: role of Staphylococcal agr alleles. *Appl. Environ. Microbiol., 2003, vol. 69, no. 1, pp. 18–23. doi: 10.1128/AEM.69.1.18-23.2003*
20. Moon H., Sim C., Lee J., Oh I., An T., Lee J. A prospective study on the association between oxidative stress and duration of symptoms in allergic rhinitis. *J. Pers. Med., 2021, vol. 11, no. 12: 1290. doi: 10.3390/jpm11121290*
21. Qin Z., Xie L., Li W., Wang C., Li Y. New insights into mechanisms traditional chinese medicine for allergic rhinitis by regulating inflammatory and oxidative stress pathways. *J. Asthma. Allergy, 2024, vol. 17, pp. 97–112. doi: 10.2147/JAA.S444923*
22. Valgimigli L. Lipid peroxidation and antioxidant protection. *Biomolecules, 2023, vol. 13, no. 9: 1291. doi: 10.3390/biom13091291*

Авторы:
Смирнова О.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия; зав. кафедрой медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета, г. Красноярск, Россия;
Гончарова Н.С., младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия.

Authors:
Smirnova O.V., DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation; Head of the Department of Medical Biology, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation;
Goncharova N.S., Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 20.09.2024
Принята к печати 28.12.2024

Received 20.09.2024
Accepted 28.12.2024

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 341–347

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 341–347

THE EFFECTS OF VALACYCLOVIR ON POLYOMAVIRUS INFECTION (BKV) IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

K. Samadi[a], M. Ghorbansabbagh[b], V. Raesi[c], P. Marouzi[b], F. Sharifipour[b], Z. Jalambadani[a]

[a] *Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran*
[b] *Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*
[c] *Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran*

Abstract. Polyomavirus-associated nephropathy (PVAN) is one of the most serious infectious complications in allograft recipients, with the BK virus (BKV) being the primary etiologic agent. This study was conducted to investigate the efficacy of valacyclovir on BK virus (BKV) infection and viremia control in infected patients in Iran. This quasi-experimental study involved 21 Iranian patients. All kidney transplant recipients with a confirmed diagnosis of BKV infection based on renal biopsy and PCR were administered standard therapy (reduced doses of immunosuppressive drugs) with or without valacyclovir at a one-gram dose twice daily for one month. After collecting the data, the data was analyzed using SPSS 23. The K-S test confirmed the normality of the quantitative data. Chi-square for trend, independent-t, and Fisher's exact tests were used to examine group homogeneity in terms of socio-demographic characteristics. Before the intervention, a t-test was used to compare mean scores among the groups; and repeated measures independent sample test, pair sample test, chi square test and ANOVA. The significance level of $p < 0.05$ was considered for all tests. The mean creatinine level, mean GFR (Glomerular Filtration Rate) level, and median viral load in the serum were not significantly different between the two groups at the time of graft rejection diagnosis. One month after treatment, the serum viral load decreased in 90.9% of patients in the intervention group and 50% of patients in the control group, with the difference being statistically significant ($p = 0.038$). Also, in the two-month review, the results showed that the reduction of the virus serum load level was observed in 81.8% of patients in the intervention group and 40% of patients in the control group, and this difference was statistically significant ($p = 0.049$). Mean age, body mass index, and transplant duration were comparable between the two groups. Neither creatinine nor GFR levels differed significantly between the two groups after the intervention ($p = 0.557$ and $p = 0.387$). Valacyclovir can effectively reduce the serum viral load in BKV-infected kidney transplant recipients. This reduction, however, is not accompanied by an improvement in renal function or prevention of rejection.

Key words: *kidney transplant, polyomavirus infection, valacyclovir.*

ВЛИЯНИЕ ВАЛАЦИКЛОВИРА НА ПОЛИОМАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

Самади К.[1], Горбансаббах М.[2], Раези В.[3], Марузи П.[2], Шарифипюр Ф.[2], Джаламбадани З.[1]

[1] *Сабзеварский университет медицинских наук, г. Сабзевар, Иран*
[2] *Мешхедский университет медицинских наук, г. Мешхед, Иран*
[3] *Бирджандский университет медицинских наук, г. Бирджанд, Иран*

Резюме. Нефропатия, ассоциированная с полиомавирусом (ПВАН), является одним из самых серьезных инфекционных осложнений у реципиентов аллотрансплантата, причем основным этиологическим агентом

Адрес для переписки:
Зейнаб Джаламбадани
E-mail: jalambadaniz@gmail.com; jalambadaniz@medsab.ac.ir
Фарзане Шарифипур
E-mail: sharifipourf@mums.ac.ir
Тел.: 05144018301.

Contacts:
Zeinab Jalambadani
E-mail: jalambadaniz@gmail.com; jalambadaniz@medsab.ac.ir
Farzaneh Sharifipour
E-mail: sharifipourf@mums.ac.ir
Phone: 05144018301.

Для цитирования:
Самади К., Горбансаббах М., Раези В., Марузи П., Шарифипюр Ф., Джаламбадани З. Влияние валацикловира на полиомавирусную инфекцию у реципиентов трансплантации почек // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 341–347. doi: 10.15789/2220-7619-TEO-17712

Citation:
Samadi K., Ghorbansabbagh M., Raesi V., Marouzi P., Sharifipour F., Jalambadani Z. The effects of valacyclovir on polyomavirus infection (BKV) in kidney transplant recipients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 341–347. doi: 10.15789/2220-7619-TEO-17712

© Samadi K. et al., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TEO-17712

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

является вирус BK (BKV). Настоящее исследование было проведено с целью изучения эффективности валацикловира при BKV-инфекции и контроле виремии у инфицированных пациентов в Иране. В поведенном квазиэкспериментальном исследовании приняли участие 21 пациент из Ирана. Всем реципиентам почечного трансплантата с подтвержденным диагнозом инфекции BKV на основе биопсии почки и ПЦР назначалась стандартная терапия (сниженные дозы иммунодепрессантов) с валацикловиром в дозе 1 г 2 раза в день в течение 1 месяца или без него. Анализ полученных данных был проведен с помощью программы SPSS 23. Тест K-S подтвердил нормальность количественных распределения данных. Для изучения однородности группы по социально-демографическим характеристикам использовались методы хи-квадрат для тренда, независимый t-критерии и точный метод Фишера. Перед вмешательством использовался t-тест для сравнения средних баллов среди групп; проведена повторная оценка независимого выборочного теста, парного выборочного теста, критерия хи-квадрат и дисперсионного анализа. Для всех тестов был установлен уровень достоверности $p < 0,05$. Средний уровень креатинина, средний уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и медианная вирусная нагрузка в сыворотке существенно не разичались между двумя группами на момент постановки диагноза отторжения трансплантата. Через месяц после лечения вирусная нагрузка в сыворотке статистически достоверно снизилась у 90,9% пациентов в группе вмешательства и у 50% пациентов в контрольной группе ($p = 0,038$). Кроме того, в ходе двухмесячного мониторинга показано, что достоверное снижение уровня вирусной нагрузки в сыворотке наблюдалось у 81,8% пациентов в группе вмешательства и у 40% пациентов в контрольной группе ($p = 0,049$). Средний возраст, индекс массы тела и продолжительность трансплантации были сопоставимы между двумя группами. Уровни креатинина и уровни СКФ не различались существенно между двумя группами после вмешательства ($p = 0,557$ и $p = 0,387$). Валацикловир может эффективно снижать вирусную нагрузку в сыворотке у реципиентов почечного трансплантата, инфицированных BKV. Однако это снижение не сопровождается улучшением функции почек или предотвращением отторжения.

Ключевые слова: *трансплантация почки, полиомавирусная инфекция, валацикловир.*

Introduction

BK polyomavirus is a circular, double-stranded DNA virus from the polyomavirus family. Based on DNA sequence variations, BK polyomavirus can be divided into six subtypes or genotypes. Genotype I is the most frequent worldwide (80%), followed by Genotype IV (15%). BK polyomavirus is ubiquitous in the population, with > 80% of adults being seropositive, with infection typically being acquired during childhood [1].

Polyomavirus-associated nephropathy (PVAN) is one of the most serious infectious complications in allograft recipients, with the BK virus (BKV) being the primary etiologic agent. It is characterized by cytopathic changes in epithelial and glomerular cells in the transplanted kidney [1, 8, 12, 15, 24, 25, 28, 32]. Approximately 30–50% of transplant recipients develop BKV nephropathy due to the reactivation of latent polyomaviruses in the urinary tract [14, 15, 28].

The common characteristics of early events in the pathogenesis of BKV nephropathy and the severe clinical overlap necessitate preventive treatment strategies to impede disease progression and obvious renal damage, even before the diagnosis is confirmed by biopsy. Validated protocols for patient screening and preventive therapies are now included in the recommendations for graft management following renal transplantation [4, 11, 13, 15, 19, 26, 36, 37].

There are too many clinical indications for renal biopsy leading to a histological diagnosis of definitive PVAN, which are contingent on the standard of each medical facility, the set of treatment measures, and the availability of resources. Some kidney transplant facilities typically perform a biopsy on patients with viremia or possible PVAN to ensure the diagnosis of PVAN. Additionally, renal biopsy allows for the determination of the severity of acute and chronic kidney tissue damage, as well as the evaluation of other kidney diseases that may affect allograft functionality and patient management [13, 15, 27].

The biopsy is especially important when we consider that quantitative PCR tests are not standard for evaluating BK viremia and that BK viremia titers only predict the degree of viral kidney damage in a limited way and thus cannot provide diagnostic certainty [2, 21, 24, 28, 39].

In the vast majority of cases, kidney allograft biopsies are performed to diagnose unexplained and unspecified clinical disorders in the functioning of transplanted kidneys, which can be caused by underlying BK nephropathy. Definitive PVAN may also be found unexpectedly in surveillance biopsies of patients with stable grafts [5, 24, 35].

Indeed, biopsies of kidney allografts are performed under various clinical conditions and for various indications, during which morphological evidence of PVAN may be observed. In developed countries, the incidence of biopsy-proven PVAN ranges between 5% and 6%, although its prevalence varies considerably between institutions [2, 39].

The highest rate of definitive PVAN is observed in kidney transplants with ABO-incompatible donors and recipients (18%) and after desensitization in highly sensitized allograft recipients (20%) [9, 39]. The Renal Pathology Society, the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology, and the Nephrology Working Group of the European

Society of Pathology have proposed a standard approach to classifying this disorder, which has been supported and validated by studies [29].

Approaches such as reducing the dose of suppressive drugs to the use of antiviral treatments based on the severity of viremia and the occurrence of evidence of nephropathy have been introduced [40]. Brincidofovir is a prodrug of cidofovir that has been used so far, although limited results of its success rate have been reported [30]. IVIG products containing high titers of BK virus-neutralizing antibodies have been used as adjuvant therapy and increase the virus clearance rate from serum [22, 41].

So far, there is no consensus regarding the definitive treatment of BK virus nephropathy in kidney transplant patients, and this research was conducted for the first time to investigate the effect of valacyclovir on treating BKV infection and controlling viremia in infected patients.

Materials and methods

This quasi-experimental study evaluated 21 patients with a confirmed BKV infection (PCR test results) who were referred to Hospitals in Iran. The sample size was calculated using the formula for a quasi-experimental survey [21].

In this study, random allocation was not used. With a margin of error = 0.05 and = 10%, an expected power of 90%, a Z value of 1.28. The participants were 21 Iranian patients.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (d_1^2 + d_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)2}$$

Evidence of BKV nephropathy and BKV viremia constituted the inclusion criteria, while exclusion criteria comprised lack of consent, a history of hypersensitivity reactions to valacyclovir, and the incidence of complications upon valacyclovir therapy.

Ethical approval. Ethical approval in this study, all procedures performed on human samples were conducted following the relevant guidelines and regulations of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee (IR.MUMS.MEDICAL.REC.1399.031) in Mashhad Iran.

Study groups. In addition to intravenous immunoglobulin (IVIG), patients received standard transplant drug dose reduction and modification in case required. The control group received the standard routine treatment, while the intervention group received one gram of valacyclovir (Abidi Company) twice daily in addition to the standard treatment. The drug dosage was modified according to creatinine clearance. PCR was reiterated one and two months after treatment initiation to assess and compare viremia levels between groups. Uniplex Real-time PCR on 21 virus DNA samples extracted from plasma based on the ISEX version of the kits JC Virus PCR and BK Virus PCR related Vídeňská, Czech Republic (GeneProof) was performed.

There were not any adverse effects of Valacyclovir noticed during treatment. A decrease in viral load was defined as a decline in the serum level of the viral genome after treatment relative to the baseline value at the time of diagnosis. Based on the objectives of the research project, the researcher designed a checklist that included gender, age, height, weight, body mass index (BMI), cause of renal failure, duration of transplant, coinfection with CMV, polyomavirus PCR result (before treatment, one month after treatment, and two months after treatment). All kidney transplant patients were infected with BKV PCR (BKV or kidney biopsy proven at the time of study with interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA < 20). Serum creatinine level prior to and two months after treatment, GFR prior to and two months after treatment, and the study group.

Data analyses. After collecting the data, the data was analyzed using SPSS 23. The K-S test confirmed the normality of the quantitative data. Chi-square for trend, independent-t, and Fisher's exact tests were used to examine group homogeneity in terms of socio-demographic characteristics. Before the intervention, a t-test was used to compare mean scores among the groups; and repeated measures independent sample test, pair sample test,chi square test and ANOVA. The significance level of $p < 0.05$ was considered for all tests.

Results

A total of 21 patients were examined, 11 patients were included in the intervention group and 10 patients were included in the control group. The average age in intervention group patients was 39±10.4 years and in control group patients was 32±8.2 years, the observed difference was not significant ($p = 0.104$). The average height in the intervention and control groups was 164.5±7.9 and 166.9±7.5 cm, respectively, and the average weight in the intervention and control groups was 63±15.5 and 66±10.2 kg, respectively. None of the observed differences were significant ($p = 0.496$ and 0.612, respectively). The average body mass index in the intervention group was 24.1±6.7 kg/m^2 and in the control group it was 24.7±3.1 kg/m^2, so there was no significant difference between the two groups ($p = 0.804$). Mean age, height, BMI, and weight did not differ significantly between the control and intervention groups before of intervention, as displayed in Table 1 ($p > 0.05$). In both groups, the median transplant duration was 12 months.

According to the results of Table 2, the only symptom that led to the diagnosis of transplant rejection in both groups was an increase in serum creatinine levels ($p < 0.05$). Besides, this study did not detect CMV coinfection in any of the examined patients in both groups ($p > 0.05$).

Table 1. Characteristics of the participants in the study according to the studied groups before of intervention

Parameter	Intervention Group Mean±SD	Control Group Mean±SD	P-value
Age (years)	39±10.4	32±8.2	p = 0.104*
Height (cm)	164.5±7.9	166.9±7.5	p = 0.496*
Weight (kg)	63±15.5	66±10.2	p = 0.612*
Body mass index (kg/m²)	24.1±6.7	24.7±3.1	p = 0.804*
Transplant time (month)	12	12	p = 0.918**

Note. The independent t-test result.

The only symptom that led to the diagnosis of transplant rejection in the patients of both groups was the increase in serum creatinine. The result of this investigation showed that the simultaneous infection with CMV was not observed in any of the examined patients. Also, when transplant rejection was diagnosed, there was no significant difference between the two groups in the average level of creatinine, average level of GFR and average level of viral load in serum.

The mean creatinine level, mean GFR level, and median viral load in the serum were not significantly different between the two groups at the time of graft rejection diagnosis. One month after treatment, the serum viral load decreased in 90.9% of patients in the intervention group and 50% of patients in the control group, with the difference being statistically significant (p = 0.038). In addition, the two-month assessment revealed that 81.8% of patients in the intervention group and 40% in the control group experienced a reduction in serum viral load, which is statistically significant (p = 0.049). Creatinine and GFR levels did not differ significantly (p = 0.577 and p = 0.387) between the two groups at the post-intervention examination (Table 3).

Discussion

According to the findings of this study, a significant decline in serum viral load was observed one month after treatment with valacyclovir along with routine treatments (90.9% in the intervention group and 50% in the control group) (p = 0.038). Two months after the intervention, too, there was a significant reduction in serum viral load in the intervention group relative to the control group (81.8% in the intervention group and 40% in the control group) (p = 0.049).

According to the study findings, the administration of valacyclovir in BKV-infected kidney transplant recipients can reduce the serum viral load. There is currently no consensus on the definitive treatment for BKV nephropathy in kidney transplant recipients. Approaches ranging from lowering the dose of suppressive drugs to using antiviral treatments have been utilized based on the severity of viremia and evidence of nephropathy [39].

If the number of BKV serum copies is below 10 000, a dose reduction of immunosuppressive drugs will suffice. If there are more than 10 000 copies, a common first step is reducing the calcineurin inhibitor dose by 25 to 50 percent. Changing prescription drugs such as tacrolimus to cyclosporine A has been associated with improved outcomes [7], although using this strategy increases the likelihood of acute transplant rejection [10]. If the number of virus copies in the serum remains elevated despite these interventions, the dose of mycophenolate mofetil should be reduced by 50 percent, or the drug should be discontinued and replaced with mTOR inhibitors [3, 6]. Changing the treatment from mycophenolate mofetil to leflunomide is an additional strategy with typically positive outcomes [15, 16, 42]. If the treatments above fail or in cases of resistance, cidofovir is the only treatment option, although its nephrotoxicity limits its administration [17, 18, 20]. Brincidofovir is a prodrug of cidofovir that has

Table 2. Comparison of gender and etiology of kidney failure per study group before of intervention

Parameter		Intervention group Frequency (Percentage)	Control group Frequency (Percentage)	P-value
Gender	**Male**	5 (45.5)	3 (30)	p* = 0.659
	Female	6 (54.5)	7 (70)	
Etiology of kidney failure	**FSGS**	1 (9.1)	(0) 0	p** = 0.210
	Nephrotic syndromes	2 (18.2)	6 (60)	
	DM	2 (18.2)	6 (60)	
	Hypertension	2 (18.2)	1 (10)	
	PKD	1 (9.1)	(0) 0	
	Preeclampsia	1 (9.1)	(0) 0	
	Pyelonephritis	2 (18.2)	1 (10)	
	Reflux nephropathy	0 (0)	2 (20)	

Note. DM: diabetes mellitus, FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis, D: Polycystic kidney disease. *Chi square; **One-way Anova.

Table 3. Comparing the frequency distribution of reductions in the serum viral load levels in the study groups

Variables (Qualitative)		Intervention Group Frequency (percentage)	Control Group Frequency (percentage)	P-value
One month after treatment	**No**	1 (9.1)	5 (50)	p = 0.038*
	Yes	10 (9.90)	5 (50)	
Two months after treatment	**No**	2 (18.2)	6 (60)	p = 0.049*
	Yes	9 (81.8)	4 (40)	
Creatinine level		2.2	2.2	3.2
GFR level		29.5	29.5	24.4
Serum viral load after one month		130 000	130 000	1 796 125
Serum viral load after two months		4900	4900	935 875
Variables (Quantitative)		Intervention Group (Mean±standard deviation)	Control Group (Mean±standard deviation)	P-value
Creatinine level		2.1±0.7	1.9±0.5	p = 0.437***
GFR level		35±3.11	42.8±17.1	p = 0.231**
Serum viral load		479 500	194 675	p = 0.512**

Note. *Based on the result of Fisher's exact test; **based on the result of the Mann–Whitney test; ***based on the independent t-test result.

been used thus far, although there are only a few reports of its success rate [30]. In Reischig, Tomas study Valganciclovir shows no superior efficacy in cytomegalovirus DNAemia prevention compared with valacyclovir prophylaxis. However, the risk of biopsy-proven acute rejection is higher with valacyclovir [34].

IVIG products with high BKV neutralizing antibody titers are used as an adjuvant to accelerate virus clearance from [22, 33, 38, 41].

There is no independent evidence regarding the role of valacyclovir in BK nephropathy and viral viremia in transplant patients. Park et al. (2020) [31] investigated the effect of prophylactic valacyclovir administration on the incidence of cytomegalovirus infection in patients undergoing kidney transplantation. In this study, this disorder was diagnosed in 1 out of 46 patients in the combined treatment group and 3 out of 107 patients in the single drug treatment group; however, the observed difference was not statistically significant. Valacyclovir prophylaxis effectively decreased the occurrence of CMV infection in KTRs in their study. Therefore, they should use valacyclovir prophylaxis for 3 months in KTRs with risk factors such as old age, thymoglobulin induction, and delayed graft function.

As a strength, this controlled study was conducted with two groups that were similar in basic information and included all new patients with transplant rejection, thereby eliminating selection bias.

Limitation

The primary limitation of this study is the small sample size, which restricts the generalizability of its findings. Also, non-random sampling and the two-month follow-up, particularly in the absence of improvement in kidney function, limits the interpretation of the findings regarding the efficacy of this drug on transplantation's ultimate outcome (as the main goal of treating BKV infection).

Conclusion

Based on the findings of this study, in kidney transplant recipients with BKV infection, using valacyclovir can lower the amount of virus in the blood. However, this treatment is neither lead to better kidney function nor prevent rejection of the transplanted kidney based on the results of this study. It is suggested that future research be conducted as multicenter clinical trials with large sample sizes, longer follow-ups, and determination of the graft's outcome.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the participants who kindly cooperated in the process of the study. We also want to thank the Deputy of Research and Technology of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

References

1. Binet I., Nickeleit V., Hirsch H.H., Prince O., Dalquen P., Gudat F., Mihatsch M.J., Thiel G. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation, 1999, vol. 67, no. 6, pp. 918–922. doi: 10.1097/00007890-199903270-00022*
2. Boan P., Hewison C., Swaminathan R., Irish A., Warr K., Sinniah R., Pryce T.M., Flexman J. Optimal use of plasma and urine BK viral loads for screening and predicting BK nephropathy. *BMC Infect., 2016, vol. 16: 342. doi: 10.1186/s12879-016-1652-6*
3. Bowman L.J., Brueckner A.J., Doligalski C.T. The role of mTOR inhibitors in the management of viral infections: a review of current literature. *Transplantation, 2018, vol. 102, no. 2, pp. 50–59. doi: 10.1097/tp.0000000000001777*
4. Brennan D.C., Agha I., Bohl D.L., Schnitzler M.A., Hardinger K.L., Lockwood M., Torrence S., Schuessler R., Roby T., Gaudreault-Keener M., Storch G.A. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am. J. Transplant., 2005, vol. 5, no. 3, pp. 582–594. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00742.x*

5. Buehrig C.K., Lager D.J., Stegall M.D., Kreps M.A., Kremers W.K., Gloor J.M., Schwab T.R., Velosa J.A., Fidler M.E., Larson T.S., Griffin M.D. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int., 2003, vol. 64, no. 2, pp. 665–673. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00103.x*
6. Bussalino E., Marsano L., Parodi A., Russo R., Massarino F., Ravera M., Gaggero G., Fontana I., Garibotto G., Zaza G., Stallone G., Paoletti E.Everolimus for BKV nephropathy in kidney transplant recipients: a prospective, controlled study. *J. Nephrol., 2020. doi: 10.1007/s40620-020-00777-2*
7. Chen X.T., Li J., Deng R.H., Yang S.C., Chen Y.Y., Chen P.S., Wang Z.Y., Huang Y., Wang C.X., Huang G. The therapeutic effect of switching from tacrolimus to low-dose cyclosporine A in renal transplant recipients with BK virus nephropathy. *Biosci. Rep., 2019, vol. 39, no. 2. doi: 10.1042/bsr20182058*
8. Drachenberg C.B., Beskow C.O., Cangro C.B., Bourquin P.M., Simsir A., Fink J., Weir M.R., Klassen D.K., Bartlett S.T., Papadimitriou J.C. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum. Pathol., 1999, vol. 30, no. 8, pp. 970–977. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90252-6*
9. Gabardi S., Townsend K., Martin S.T., Chandraker A.Evaluating the impact of pre-transplant desensitization utilizing a plasmapheresis and low-dose intravenous immunoglobulin protocol on BK viremia in renal transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis., 2013, vol. 15, no. 4, pp. 361–368. doi: 10.1111/tid.12087*
10. Gard L., van Doesum W., Niesters H.G.M., van Son W.J., Diepstra A., Stegeman C.A., Groen H., Riezebos-Brilman A., Sanders J.S. A delicate balance between rejection and BK polyomavirus associated nephropathy; a retrospective cohort study in renal transplant recipients. *PLoS One, 2017, vol. 12, no. 6: e0178801. doi: 10.1371/journal.pone.0178801*
11. Hardinger K.L., Koch M.J., Bohl D.J., Storch G.A., Brennan D.C. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results. *Am. J. Transplant., 2010, vol. 10, no. 2, pp. 407–415. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02952.x*
12. Hirsch H.H. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am. J. Transplant., 2002, vol. 2, no. 1, pp. 25–30. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.020106.x*
13. Hirsch H.H., Brennan D.C., Drachenberg C.B., Ginevri F., Gordon J., Limaye A.P., Mihatsch M.J., Nickeleit V., Ramos E., Randhawa P., Shapiro R., Steiger J., Suthanthiran M., Trofe J. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation, 2005, vol. 79, no. 10, pp. 1277–1286. doi: 10.1097/01.tp.0000156165.83160.09*
14. Hirsch H.H., Knowles W., Dickenmann M., Passweg J., Klimkait T., Mihatsch M.J., Steiger J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N. Engl. J. Med., 2002, vol. 347, no. 7, pp. 488–496. doi: 10.1056/NEJMoa020439*
15. Hirsch H.H., Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am. J. Transplant., 2013, vol. 13, no. 4, pp. 179–188. doi: 10.1111/ajt.12110*
16. Josephson M.A., Gillen D., Javaid B., Kadambi P., Meehan S., Foster P., Harland R., Thistlethwaite R.J., Garfinkel M., Atwood W., Jordan J., Sadhu M., Millis M.J., Williams J. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation, 2006, vol. 81, no. 5, pp. 704–710. doi: 10.1097/01.tp.0000181149.76113.50*
17. Kadambi P.V., Josephson M.A., Williams J., Corey L., Jerome K.R., Meehan S.M., Limaye A.P. Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir. *Am. J. Transplant., 2003, vol. 3, no. 2, pp. 186–191. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.30202.x*
18. Keller L.S., Peh C.A., Nolan J., Bannister K.M., Clarkson A.R., Faull R.J. BK transplant nephropathy successfully treated with cidofovir. *Nephrol. Dial. Transplant., 2003, vol. 18, no. 5, pp. 1013–1014. doi: 10.1093/ndt/gfg061*
19. Kuypers D.R. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nat. Rev. Nephrol., 2012, vol. 8, no. 7, pp. 390–402. doi: 10.1038/nrneph.2012.64*
20. Kuypers D.R., Vandooren A.K., Lerut E., Evenepoel P., Claes K., Snoeck R., Naesens L., Vanrenterghem Y. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant., 2005, vol. 5, no. 8, pp. 1997–2004. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00980.x*
21. Maciejewski M.L. Quasi-experimental design. *Biostatistics and Epidemiology, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 38–47. doi: 10.1080/24709360.2018.1477468*
22. Milstone A., Vilchez R.A., Geiger X., Fogo A.B., Butel J.S., Dummer S. Polyomavirus simian virus 40 infection associated with nephropathy in a lung-transplant recipient. *Transplantation, 2004, vol. 77, no. 7, pp. 1019–1024. doi: 10.1097/01.tp.0000119156.52197.ca*
23. Moon J., Chang Y., Shah T., Min D.I. Effects of intravenous immunoglobulin therapy and Fc gamma receptor polymorphisms on BK virus nephropathy in kidney transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis., 2020, vol. 22, no. 4: e13300. doi: 10.1111/tid.13300*
24. Nankivell B.J., Renthawa J., Sharma R.N., Kable K., O'Connell P.J., Chapman J.R. BK virus nephropathy: histological evolution by sequential pathology. *Am. J. Transplant., 2017, vol. 17, no. 8, pp. 2065–2077. doi: 10.1111/ajt.14292*
25. Nickeleit V., Hirsch H.H., Binet I.F., Gudat F., Prince O., Dalquen P., Thiel G., Mihatsch M.J. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J. Am. Soc. Nephrol., 1999, vol. 10, no. 5, pp. 1080–1089. doi: 10.1681/ASN.V1051080*
26. Nickeleit V., Hirsch H.H., Zeiler M., Gudat F., Prince O., Thiel G., Mihatsch M.J. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol. Dial., 2000, vol. 15, no. 3, pp. 324–332. doi: 10.1093/ndt/15.3.324*
27. Nickeleit V., Mihatsch M.J. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl. Int., 2006, vol. 19, no. 12, pp. 960–973. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00360.x*
28. Nickeleit V., Singh H.K. Polyomaviruses and disease: is there more to know than viremia and viruria? *Curr. Opin. Organ. Transplant., 2015, vol. 20, no. 3, pp. 348–358. doi: 10.1097/mot.0000000000000192*
29. Nickeleit V., Singh H.K., Randhawa P., Drachenberg C.B., Bhatnagar R., Bracamonte E., Chang A., Chon W.J., Dadhania D., Davis V.G., Hopfer H., Mihatsch M.J., Papadimitriou J.C., Schaub S., Stokes M.B., Tungekar M.F., Seshan S.V. The Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: morphologic definitions and clinical correlations. *J. Am. Soc. Nephrol., 2018, vol. 29, no. 2, pp. 680–693. doi: 10.1681/asn.2017050477*

30. Papanicolaou G.A., Lee Y.J., Young J.W., Seshan S.V., Boruchov A.M., Chittick G., Momméja-Marin H., Glezerman I.G. Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Kidney Dis., 2015, vol. 65, no. 5, pp. 780–784. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.020*
31. Park W.Y., Kim Y., Paek J.H., Jin K., Park S.B., Han S. Effectiveness of valacyclovir prophylaxis against the occurrence of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Korean J. Transplant., 2020, vol. 34, no. 1, pp. 15–23. doi: 10.4285/kjt.2020.34.1.15*
32. Purighalla R., Shapiro R., McCauley J., Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am. J. Kidney Dis., 1995, vol. 26, no. 4, pp. 671–673. doi: 10.1016/0272-6386(95)90608-8*
33. Randhawa P., Pastrana D.V., Zeng G., Huang Y., Shapiro R., Sood P., Puttarajappa C., Berger M., Hariharan S., Buck C.B. Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am. J. Transplant., 2015, vol. 15, no. 4, pp. 1014–1020. doi: 10.1111/ajt.13083*
34. Reischig T., Kacer M., Jindra P., Hes O., Lysak D., Bouda M. Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2015, vol. 10, no. 2, pp. 294–304. doi: 10.2215/CJN.07020714*
35. Renoult E., Coutlee F., Paquet M., St Louis G., Girardin C., Fortin M.C., Cardinal H., Levesque R., Schurch W., Latour M., Barama A., Hebert M.J. Evaluation of a preemptive strategy for BK polyomavirus-associated nephropathy based on prospective monitoring of BK viremia: a kidney transplantation center experience. *Transplant. Proc., 2010, vol. 42, no. 10, pp. 4083–4087. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.09.024*
36. Schaub S., Hirsch H.H., Dickenmann M., Steiger J., Mihatsch M.J., Hopfer H., Mayr M. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am. J. Transplant., 2010, vol. 10, no. 12, pp. 2615–2623. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03310.x*
37. Seifert M.E., Gunasekaran M., Horwedel T.A., Daloul R., Storch G.A., Mohanakumar T., Brennan D.C. Polyomavirus reactivation and immune responses to kidney-specific self-antigens in transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol., 2017, vol. 28, no. 4, pp. 1314–1325. doi: 10.1681/asn.2016030285*
38. Sener A., House A.A., Jevnikar A.M., Boudville N., McAlister V.C., Muirhead N., Rehman F., Luke P.P. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation, 2006, vol. 81, no. 1, pp. 117–120. doi: 10.1097/01.tp.0000181096.14257.c2*
39. Sharif A., Alachkar N., Bagnasco S., Geetha D., Gupta G., Womer K., Arend L., Racusen L., Montgomery R., Kraus E. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2012, vol. 7, no. 8, pp. 1320–1327. doi: 10.2215/CJN.00770112*
40. Sharma R., Zachariah M.BK Virus nephropathy: prevalence, impact and management strategies. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis., 2020, vol. 13, pp. 187–192. doi: 10.2147/IJNRD.S236556*
41. Vu D., Shah T., Ansari J., Naraghi R., Min D. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant. Proc., 2015., vol. 47, no. 2, pp. 394–398. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.01.012*
42. Williams J.W., Javaid B., Kadambi P.V., Gillen D., Harland R., Thistlewaite J.R., Garfinkel M., Foster P., Atwood W., Millis J.M., Meehan S.M., Josephson M.A. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N. Engl. J. Med., 2005, vol. 352, no. 11, pp. 1157–1158. doi: 10.1056/nejm200503173521125*

Авторы:
Самади К., ассистент кафедры внутренней медицины (нефрология), медицинский факультет, Сабзеварский университет медицинских наук, г. Сабзевар, Иран;
Горбансаббах М., доцент кафедры внутренней медицины (нефрология), медицинский факультет, Мешхедский университет медицинских наук, г. Мешхед, Иран;
Раези В., ассистент кафедры внутренней медицины (нефрология), медицинский факультет, Бирджандский университет медицинских наук, г. Бирджанд, Иран;
Марузи П., доцент кафедры медицинских информационных технологий медицинской документации (биостатистика), Школа парамедицинских наук, Мешхедский университет медицинских наук, г. Мешхед, Иран;
Шарифипюр Ф., доцент кафедры внутренней медицины (нефрология), медицинский факультет, Мешхедский университет медицинских наук, г. Мешхед, Иран;
Джаламбадани З., доцент кафедры общественной медицины (санитарное просвещение и пропаганда здорового образа жизни), Медицинский факультет, Сабзеварский университет медицинских наук, г. Сабзевар, Иран; доцент кафедры санитарного просвещения и пропаганды здорового образа жизни, Исследовательский центр неинфекционных заболеваний, Медицинский факультет, Сабзеварский университет медицинских наук, г. Сабзевар, Иран.

Authors:
Samadi K., Assistant Professor of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran;
Ghorbansabbagh M., Associate Professor of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran;
Raesi V., Assistant Professor of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran;
Marouzi P., Assistant Professor of Biostatistics, Department of Health Information Technology and Medical Records, School of Paramedical Sciences, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran;
Sharifipour F., Associate Professor of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran;
Jalambadani Z., Assistant Professor of Health Education and Promotion, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran; Assistant Professor of Health Education and Promotion, Non-Communicable Diseases Research Center, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

Поступила в редакцию 20.07.2024
Отправлена на доработку 02.09.2024
Принята к печати 09.09.2024

Received 20.07.2024
Revision received 02.09.2024
Accepted 09.09.2024

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 348–360

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 348–360

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННЫХ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ

С.П. Сидоров, А.А. Сергеев, Е.Б. Жаковко, С.В. Чепур, А.А. Кузьмин, Т.В. Шефер, А.С. Алексеева

ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. *Введение.* Сернистый иприт относят к высокотоксичным отравляющим веществам кожно-нарывного действия. Отсутствие в арсенале современной медицины средств специфической терапии поражений везикантом, обладающих высокой эффективностью, диктует необходимость дальнейшего изучения патогенеза отравлений ипритом и разработки на основе полученных знаний медицинских средств защиты и схем терапии. Результаты собственных исследований позволяют утверждать, что в динамике ипритной интоксикации возникают нарушения энтерального гомеостаза, имеющие важное пато- и танатогенетическое значение. Цель — изучить особенности иммунного реагирования и кишечной бактериальной транслокации при интоксикации ипритом. *Материалы и методы.* Исследование выполнено на кроликах-самцах породы Шиншилла. Иприт вводили лабораторным животным внутримышечно в дозе 63 мг/кг, составившей 1,0 ЛД84. Материалом для исследования была кровь, полученная из краевой ушной вены и при кардиальной пункции. В периферической крови определяли количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, а также лейкоцитарную формулу. Кардиальную кровь использовали для получения сыворотки и последующего определения в ней методом иммуноферментного анализа содержания сепсис-ассоциированных гуморальных факторов: липополисахарида, sCD14, прокальцитонина, фактора некроза опухоли α (TNFα), интерлейкинов 6 и 10 (IL-6, IL-10). *Результаты.* В периферической крови кроликов при ипритной интоксикации установлены изменения, характеризующиеся снижением общего количества лейкоцитов, формированием лимфо- и моноцитопении, а также двухфазной динамикой количества гранулоцитов. Исследование лейкоцитарной формулы крови показало наиболее существенные изменения в отношении клеток трех популяций: сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и плазмоцитов. Результаты анализа содержания сепсис-ассоциированных гуморальных факторов в сыворотке крови показали, что наиболее ранним патобиохимическим изменением было повышение содержания sCD14. На вторые сутки ипритной интоксикации регистрировали одновременное увеличение уровня TNFα, IL-6, IL-10. В дальнейшем, начиная с третьих суток, содержание цитокинов спадало до уровня фоновых значений, тогда как клиническая манифестация ипритной интоксикации, напротив, нарастала и достигала максимальной выраженности. При оценке содержания липополисахарида в сыворотке крови

Адрес для переписки:
Сидоров Сергей Павлович
195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4,
ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ.
Тел.: 8 911 272-52-99.
E-mail: sidorovsp@gmail.com

Contacts:
Sergey P. Sidorov
195043, Russian Federation, St. Petersburg, Lesoparkovaya str., 4,
State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation.
Phone: +7 911 272-52-99.
E-mail: sidorovsp@gmail.com

Для цитирования:
Сидоров С.П., Сергеев А.А., Жаковко Е.Б., Чепур С.В., Кузьмин А.А., Шефер Т.В., Алексеева А.С. Динамика изменений лейкоцитарных показателей крови и сепсис-ассоциированных гуморальных факторов при интоксикации сернистым ипритом // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 348–360. doi: 10.15789/2220-7619-DOA-17786

Citation:
Sidorov S.P., Sergeev A.A., Zhakovko E.B., Chepur S.V., Kuzmin A.A., Shefer T.V., Alekseeva A.S. Dynamics of alterations in white blood cell and sepsis-associated humoral factors during sulfur mustard intoxication // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 348–360. doi: 10.15789/2220-7619-DOA-17786

© Сидоров С.П. и др., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-DOA-17786

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

установлено его повышение на третьи и четвертые сутки интоксикации. *Заключение*. Результаты проведенных исследований с учетом предлагаемой их интерпретации позволяют выделить следующую этапность патологических изменений, происходящих при крайне тяжелом течении ипритной интоксикации у кроликов: первые сутки — активация миелоидной фагоцитарной системы и гиперфагоцитоз; вторые сутки — системный воспалительный и компенсаторный противовоспалительный ответ; третьи–четвертые сутки — «иммунный паралич», усиление кишечной бактериальной транслокации, истощение эндотоксин-связывающей системы и «эндотоксиновая агрессия».

Ключевые слова: *сернистый иприт, иммунодефицит, сепсис, липополисахарид, бактериальная транслокация, антиэндотоксиновый иммунитет, эндотоксин-связывающая система, sCD14, TNFα, IL-6, IL-10, прокальцитонин.*

DYNAMICS OF ALTERATIONS IN WHITE BLOOD CELL AND SEPSIS-ASSOCIATED HUMORAL FACTORS DURING SULFUR MUSTARD INTOXICATION

Sidorov S.P., Sergeev A.A., Zhakovko E.B., Chepur S.V., Kuzmin A.A., Shefer T.V., Alekseeva A.S.

State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. *Introduction*. Sulfur mustard (SM) is an important chemical warfare agent. Lack of antidote and pathogenetic means in the arsenal of modern medicine for the treatment of SM poisoning requires further studies on the pathogenesis and development of protective medical devices and treatment schemes. The aim is to assess the features of immune response and intestinal bacterial translocation during SM intoxication. *Materials and methods*. The experiments were performed with Chinchilla male rabbits. SM was injected to laboratory animals intramuscularly at a dose of 63 mg/kg, amounting to 1.0 LD84. The test materials presented by blood samples collected by cardiac puncture and from the lateral ear vein. Cardiac blood was used to produce serum and subsequently to determine the level of the sepsis-associated humoral factors (lipopolysaccharide, sCD14, procalcitonin, TNFα, IL-6, IL-10) by using enzyme-linked immunosorbent assay. *Results*. In the peripheral blood of rabbits there were found changes characterized by decreased total leukocyte count, a development of lymphocytopenia and monocytopenia, as well as two-phase granulocyte count dynamics. The blood leukocyte formula showed the most significant changes related to three cell subsets: segmentonuclear neutrophils, lymphocytes and plasmocytes. The analysis of blood serum for assessing level of the sepsis-associated humoral factors showed that the earliest pathobiochemical change was related to higher sCD14. On day 2 post-exposure, a simultaneous increase in the levels of TNFα, IL-6, IL-10 was reported. The cytokine level was decreasing to baseline range starting from day 3 onwards, whereas the clinical manifestation of SM intoxication was increasing and reaching the maximum magnitude. The analysis of blood serum for lipopolysaccharide level showed its increase on day 3 and 4 post-exposure. *Conclusion*. The study data in the context of the proposed interpretation, allow to highlight the following phasing of pathological changes during an extremely severe SM intoxication: day 1 — myeloid phagocytic system activation and hyperphagocytosis; day 2 — systemic inflammatory and compensatory anti-inflammatory response syndromes; days 3–4 — “immune paralysis”, intensified bacterial translocation, depletion of the endotoxin-binding system and “endotoxin aggression”.

Key words: *sulfur mustard, immune deficiency, sepsis, lipopolysaccharide, bacterial translocation, antiendotoxin immunity, endotoxin-binding blood system, sCD14, TNFα, IL-6, IL-10, procalcitonin.*

Введение

Сернистый иприт (далее — иприт) относят к высокотоксичным отравляющим веществам кожно-нарывного действия (везиканты). Впервые он был синтезирован более двухсот лет назад — в 1822 г., а первое его применение в качестве боевого поражающего агента предпринято на полях Первой мировой войны в 1917 г. [13, 38]. С тех пор токсикант широко использовали в различных вооруженных конфликтах и войнах XX и XXI веков. В настоящее время применение иприта, равно как и других высокотоксичных веществ, имеющих военное значение, наиболее вероятно по сценарию химического терроризма и представляет не мнимую угрозу [46]. В связи с этим подчеркнем, что существующие подходы к оказанию медицинской помощи пораженным ипритом в целом предусматривают введение симптоматических лекарственных средств, а патогенетическая терапия построена преимущественно на принципах интенсивной терапии критических для жизни состояний. Средства специфической (антидотной и патогенетической) терапии поражений везикантом, обладающие высокой эффективностью, в арсенале современной медицины отсутствуют. Все сказанное выше обосновывает необходимость дальнейшего изучения патогенеза отравлений ипритом и разработки на основе полученных знаний медицинских средств защиты и схем терапии.

Хорошо известно, что вследствие своих алкилирующих свойств иприт обладает чрезвычайно высокой иммунотоксичностью и способен вызывать иммуннодефицитные состояния [8]. Следует отметить, что цитостатические противоопухолевые средства, имеющие принципиально сходный с ипритом механизм действия, также угнетают иммунную систему и с высокой частотой способствуют появлению сепсиса и септических осложнений у онкологических пациентов при химиотерапии [36]. Помимо этого, результаты собственных исследований позволяют утверждать, что в динамике ипритной интоксикации возникают нарушения энтерального, в том числе иммунного, гомеостаза, имеющие важное пато- и танатогенетическое значение [20, 21]. Наконец, нами получены данные, свидетельствующие о выраженных микроэкологических нарушениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при моделировании резорбтивных эффектов токсиканта (материалы в печати). Рассмотрение перечисленных выше данных в комплексе позволило сформулировать гипотезу, согласно которой токсическое действие иприта вследствие формирования критического иммунодефицита на локальном (ЖКТ) и системном уровнях, а также усиления кишечной бактериальной транслокации, может приводить к возникновению сепсиса и септических осложнений.

Таким образом, целью проведения исследования стало изучение особенностей иммунного реагирования и кишечной бактериальной транслокации при интоксикации ипритом.

Материалы и методы

На этапе планирования эксперимента рабочая гипотеза о формировании сепсиса и септических осложнений при ипритной интоксикации предопределила используемые в исследовании вид животных, дозу токсиканта и оцениваемые показатели отклика биологической модели.

При выборе вида лабораторных животных было учтено мнение авторитетного в области сепсиса и системного воспаления французского исследователя Ж. Кавайона, что наиболее часто используемые при проведении экспериментальных медико-биологических исследований виды животных — мыши и крысы — не адекватны для моделирования сепсиса [10]. В связи с этим в качестве биологических объектов были выбраны кролики. В работе использовали 22 кролика-самца породы Шиншилла массой 2,5–3 кг, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). При работе с животными соблюдали требования «Международных рекомендаций (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985 год), «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (EST № 123 от 18 марта 1986 г.), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 г. № 775), закона Российской Федерации «О ветеринарии» от 14 мая 1993 г. № 4979-1 (редакция от 19 октября 2023 г.). Перед началом эксперимента выдерживали акклиматизационный период (карантин) в течение не менее 14 сут. Лабораторных животных содержали в стандартных условиях вивария, без ограничения доступа к гранулированному корму и воде.

Иприт вводили внутримышечно, в качестве растворителя использовали диметилсульфоксид, содержание которого в рабочих растворах составляло 4%. Выбор для проведения исследования дозы иприта (63 мг/кг), составившей по результатам проведенных нами ранее токсикологических экспериментов 1,0 ЛД84, был обусловлен следующей логикой. Известно, что при тяжелом сепсисе летальность составляет 26–40%, а при септическом шоке — 50–85% [1]. Учитывая, что иприт относят к отравляющим веществам смертельного действия, при проведении эксперимента моделировали клиническую ситуацию, условно близкую по уровню летальности к септическому шоку.

За сутки до введения токсиканта у кроликов отбирали материал для определения фоновых значений оцениваемых показателей, после введения иприта их динамику оценивали ежедневно в течение 4 сут.

Материалом для исследования была выбрана кровь, полученная из краевой ушной вены и при кардиальной пункции. При выполнении процедур по забору крови строго соблюдали правила асептики. В периферической крови определяли количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, а также лейкоцитарную формулу. Кардиальную кровь использовали для получения сыворотки и последующего определения содержания в ней сепсис-ассоциированных гуморальных факторов: липополисахарид (ЛПС), растворимая форма рецептора CD14 (sCD14), прокальцитонин (ПКТ), фактор некроза опухоли α (TNFα), интерлейкины 6 (IL-6) и 10 (IL-10).

Анализ лейкоцитарного профиля проводили на ветеринарном анализаторе «Mythic 18» (Orphee, Швейцария).

Лейкоцитарную формулу оценивали при микроскопии мазков, окрашенных по Май-Грюнвальду, в счетной камере Горяева.

Содержание сепсис-ассоциированных гуморальных факторов осуществляли методом

иммуноферментного анализа (ИФА). Забор кардиальной крови для приготовления сыворотки проводили в пробирки с активатором свертывания крови, выдерживали при комнатной температуре 30 мин, затем центрифугировали в течение 15 мин на скорости 3000 об/мин. Полученную сыворотку аликвотировали, подвергали немедленному замораживанию при –20°С и хранили при этой температуре до проведения исследования. Содержание оцениваемых показателей проводили в соответствии с протоколами производителей используемых тест-систем для ИФА:

1. производства Cusabio Biotech Co., Ltd. (КНР):
   – Rabbit Tumor Necrosis Factor α (TNFα) ELISA Kit (каталожный № CSB-E06998Rb), диапазон измеряемых значений — 78–5000 пг/мл, чувствительность — 19,5 пг/мл;
   – Rabbit Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit (каталожный № CSB-E06903Rb), диапазон измеряемых значений — 15,6–1000 пг/мл, чувствительность — 3,9 пг/мл;
   – Rabbit Interleukin 10 (IL-10) ELISA Kit (каталожный № CSB-E06897Rb), диапазон измеряемых значений — 31,2–2000 пг/мл, чувствительность — 7,8 пг/мл;
   – Rabbit Procalcitonin (PCT) ELISA Kit (каталожный № CSB-E12875Rb), диапазон измеряемых значений — 15,6–1000 пг/мл, чувствительность — 3,9 пг/мл;
2. производства Puda Scientific Co., Ltd (КНР):
   – Rabbit soluble CD14 (sCD14) ELISA Kit (каталожный № PD-Rb8082E), диапазон измеряемых значений — 10–800 пг/мл, чувствительность — 1 пг/мл;
   – Rabbit Lipopolysaccharides (LPS) ELISA Kit (каталожный № PD-Rb8086E), диапазон измеряемых значений — 15,6–1000 нг/мл, чувствительность — 5 нг/мл.

При статистическом анализе количественных признаков вычисляли основные дескриптивные характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, медиану и интерквартильный размах. Гипотезу о нормальности распределений проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса [34].

Сравнение оцениваемых показателей у кроликов при ипритной интоксикации проводили с фоновыми показателями методом однофакторного дисперсионного анализа по смешанной модели, включающего в себя межгрупповые и внутригрупповые переменные, с последующим апостериорным анализом по методу Даннета. Для уменьшения вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы при нарушении условия сферичности выполняли поправку статистики F-критерия по методу Гринхауса–Гейсера [35]. Для каждой из величин данные приведены в формате Me [Q1; Q3] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью GraphPad Prism 10.1.0 (GraphPad Software, США).

Результаты

Приступая к изложению результатов, полученных при проведении исследования, дадим краткую характеристику наблюдаемых у кроликов клинических проявлений в динамике ипритной интоксикации. Сразу после введения везиканта у большинства животных отклонений в поведении не выявляли, тогда как у некоторых из них регистрировали замирание и адинамию, в редких случаях — кратковременные судороги. Начиная с первых суток у кроликов наблюдали уменьшение потребления корма, переходящее в анорексию. Наиболее яркую манифестацию симптомов ипритной интоксикации (адинамия, заторможенность, анорексия) у лабораторных животных регистрировали на третьи и четвертые сутки, а к пятым — большинство кроликов (20 из 22) погибало.

Динамика количества лейкоцитов и их популяций в периферической крови. В табл. 1 представлены данные, описывающие динамику лейкоцитарного профиля периферической крови кроликов при ипритной интоксикации. Установлено, что изменения общего количества лейкоцитов и их основных популяций, исследованные с помощью гематологического анализатора, состоят в:

– лейкопении, которую наблюдали начиная со вторых суток;
– снижении количества лимфоцитов в 3,5 раза в первые сутки, которое сохранялось на этом уровне весь последующий период наблюдения;
– двухфазной динамике количества гранулоцитов — после кратковременного абортивного подъема в первые сутки наблюдали их снижение, начиная со вторых суток;
– моноцитопении в течение всего периода наблюдения. Отметим, что в фоновых пробах моноциты в количестве $0{,}1 \times 10^9$/л были обнаружены у подавляющего большинства (у 19 из 22) кроликов, тогда как при ипритной интоксикации клетки данного типа, напротив, определяли лишь у единичных животных.

Динамика изменения показателей лейкоцитарной формулы периферической крови. Результаты анализа фоновых проб перифери-

ческой крови кроликов показали характерный для данного вида животных преимущественно лимфоцитарный профиль лейкоцитарной формулы (табл. 2). Основу клеточной популяции лейкоцитов в процентном выражении составили лимфоциты (74,0%) и сегментоядерные нейтрофилы (23,5%).

Отличительной особенностью лейкоцитарной формулы крови кроликов были единичные визуально идентифицируемые эозинофилы, базофилы и моноциты в фоновых пробах, а также в пробах, полученных после введения иприта.

Исследование процентного соотношения различных видов лейкоцитов в капиллярной крови при ипритной интоксикации показало наиболее существенные изменения в отношении клеток трех популяций: сегментоядерные нейтрофилов (СЯН), лимфоцитов и плазмоцитов (табл. 2).

Увеличение процента (абортивный подъем) зрелых СЯН наблюдали на первые и вторые сутки после введения иприта, причем на первые сутки увеличение было более чем трехкратным. На пике интоксикации показатель соответствовал фоновым значениям.

В отличии от СЯН относительное количество лимфоцитов в ранние сроки ипритной интоксикации спадало, при этом на первые сутки регистрировали трехкратное снижение. В более поздние сроки (третьи и четвертые сутки) показатель не отличался от фоновых значений.

Единственной популяцией клеток в лейкоцитарной формуле, которая демонстрировала увеличение в динамике интоксикации в течение всего периода наблюдения, были плазмоциты. Отдельно подчеркнем, что в фоновых пробах лабораторных животных клетки данного типа не были обнаружены ни у одного из лабораторных животных, на первые сутки плазмоциты визуализировали более чем у половины кроликов (у 12 из 19), во вторые — у подавляющего большинства (у 18 из 19), а в третьи и четвертые — у всех животных.

Динамика содержания сепсис-ассоциированных гуморальных факторов в сыворотке

Таблица 1. Лейкоцитарный профиль периферической крови кроликов при ипритной интоксикации
Table 1. Peripheral blood leukocyte profile of rabbits with SM intoxication

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	**Me [Q1; Q3], 10^9/л** Me [Q1; Q3], 10^9/L	**Уровень значимости, p*** Significance level, p*
Лейкоциты | Leukocytes		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	7,1 [4,5; 8,9]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	5,8 [4,7; 7,8]	> 0,99
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	1,5 [1,0; 3,1]	0,0004
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	0,8 [0,3; 1,1]	< 0,0001
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	0,7 [0,3; 1,6]	< 0,0001
Лимфоциты | Lymphocytes		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	3,9 [3,0; 4,9]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	1,1 [0,4; 1,3]	< 0,0001
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	1,1 [0,5; 2,1]	0,0002
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	1,5 [1,0; 1,7]	0,049
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	1,0 [0,8; 1,5]	0,002
Гранулоциты | Granulocytes		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	3,0 [1,9; 4,4]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	5,5 [4,0; 6,5]	0,045
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	1,0 [0,4; 2,0]	0,04
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	0,9 [0,4; 1,2]	0,03
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	0,6 [0,5; 0,6]	0,01
Моноциты | Monocytes		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	0,1 [0,1; 0,1]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	0 [0; 0]	0,001
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	0 [0; 0]	0,0001
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	0 [0; 0]	0,01
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	0 [0; 0,2]	0,01

Примечание. * — в сравнении с фоновыми показателями.
Note. * — compared to background indicators.

крови. При исследовании содержания оцениваемых показателей различные их уровни были обнаружены у всех животных как в фоновых пробах, так и в пробах, отобранных в течение всего периода наблюдения после введения иприта.

Полученные результаты, представленные в табл. 3, демонстрируют, что среди всех оцениваемых гуморальных факторов наиболее ранним (спустя сутки после введения токсиканта) патобиохимическим событием было повышение в 1,6 раза ($p < 0,0001$) содержания sCD14. Примечательно, что в последующий период наблюдения начиная со вторых суток его содержание вновь соответствовало фоновым значениям.

Таблица 2. Динамика изменения показателей лейкоцитарной формулы периферической крови кроликов при ипритной интоксикации

Table 2. Dynamics of changes in peripheral blood leukocyte formula of rabbits during SM intoxication

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	**Me [Q1; Q3], 10^9/л** Me [Q1; Q3], 10^9/L	**Уровень значимости, p*** Significance level, p*
Миелоциты | Myelocytes		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	0 [0; 1,0]	—
1 сут (n = 19) | 1 day (n = 19)	1,0 [0; 1,0]	0,54
2 сут (n = 19) | 2 days (n = 19)	0 [0; 1,0]	0,75
3 сут (n = 18) | 3 days (n = 18)	0 [0; 0,3]	0,95
4 сут (n = 15) | 4 days (n = 15)	0 [0; 1,0]	0,77
Метамиелоциты | Metamyelocytes		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	0 [0; 1,0]	—
1 сут (n = 19) | 1 day (n = 19)	0	0,99
2 сут (n = 19) | 2 days (n = 19)	0 [0; 1,0]	0,6
3 сут (n = 18) | 3 days (n = 18)	0	0,62
4 сут (n = 15) | 4 days (n = 15)	0	0,98
Палочкоядерные нейтрофилы | Band neutrophils		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	1,5 [0; 2,0]	—
1 сут (n = 19) | 1 day (n = 19)	1,0 [0; 2,0]	0,99
2 сут (n = 19) | 2 days (n = 19)	2,0 [1,0; 3,0]	0,32
3 сут (n = 18) | 3 days (n = 18)	0 [0; 1,0]	0,09
4 сут (n = 15) | 4 days (n = 15)	1,0 [0; 2,0]	0,78
Сегментоядерные нейтрофилы | Segmented neutrophils		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	23,5 [21,0; 31,8]	—
1 сут (n = 19) | 1 day (n = 19)	77,0 [65,0; 82,0]	< 0,0001
2 сут (n = 19) | 2 days (n = 19)	45,0 [28,0; 67,0]	0,0009
3 сут (n = 18) | 3 days (n = 18)	18,5 [13,8; 33,5]	0,95
4 сут (n = 15) | 4 days (n = 15)	20,0 [13,0; 26,0]	0,38
Лимфоциты | Lymphocytes		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	74,0 [64,3; 78,0]	—
1 сут (n = 19) | 1 day (n = 19)	26,0 [14,0; 34,0]	< 0,0001
2 сут (n = 19) | 2 days (n = 19)	46,0 [24,0; 63,0]	0,0001
3 сут (n = 18) | 3 days (n = 18)	68,5 [58,0; 74,5]	0,47
4 сут (n = 15) | 4 days (n = 15)	66,0 [63,0; 70,0]	0,06
Плазмоциты | Plasmocytes		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	0 [0; 0]	—
1 сут (n = 19) | 1 day (n = 19)	1,0 [0; 2,0]	0,0003
2 сут (n = 19) | 2 days (n = 19)	3,0 [2,0; 6,0]	< 0,0001
3 сут (n = 18) | 3 days (n = 18)	9,0 [7,0; 12,0]	< 0,0001
4 сут (n = 15) | 4 days (n = 15)	12,0 [11,0; 16,0]	< 0,0001

Примечание. * — в сравнении с фоновыми показателями.

Note. * — compared to background indicators.

На вторые сутки ипритной интоксикации регистрировали одновременное увеличение содержания провоспалительных (TNFα и IL-6) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в 1,5 ($p < 0,004$), 1,8 ($p < 0,003$) и 1,7 ($p < 0,003$) раза соответственно. Отметим, что в дальнейшем содержание перечисленных цитокинов, начиная с третьих суток, снижалось до уровня фоновых значений, тогда как клиническая манифестация ипритной интоксикации, напротив, нарастала и достигала максимальной выраженности.

При оценке в сыворотке крови уровня ЛПС, одного из классических биомаркеров бактериальной транслокации (БТ), установлено повышение его содержания на третьи и четвер-

Таблица 3. Динамика содержания сепсис-ассоциированных гуморальных факторов в сыворотке крови кроликов при ипритной интоксикации

Table 3. Sepsis-associated humoral factors dynamics in the blood serum of rabbits during SM intoxication

Срок наблюдения (количество животных) Observation period (number of animals)	**Me [Q1; Q3], 10^9/л** Me [Q1; Q3], 10^9/L	**Уровень значимости, p*** Significance level, p*
sCD14, пг/мл | sCD14, pg/mL		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	82,0 [65,5; 95,0]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	136,0 [130,3; 156,0]	< 0,0001
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	78,0 [64,5; 111,8]	0,93
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	65,0 [56,0; 99,0]	0,97
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	79,0 [66,0; 92,0]	0,99
TNFα, пг/мл | TNFα, pg/mL		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	140,0 [114,3; 154,3]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	134,0 [81,0; 163,0]	> 0,99
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	209,5 [144,5; 286,3]	0,004
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	169,0 [130,0; 213,0]	0,6
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	148,0 [125,5; 172,5]	> 0,99
IL-6, пг/мл | IL-6, pg/mL		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	8,0 [5,1; 11,2]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	6,6 [3,3; 10,7]	> 0,99
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	14,5 [11,7; 26,1]	0,003
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	10,4 [7,3; 18,7]	> 0,99
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	11,4 [7,3; 15,1]	0,31
IL-10, пг/мл | IL-10, pg/mL		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	20,6 [16,7; 23,7]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	20,3 [17,2; 29,2]	> 0,99
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	34,6 [25,7; 40,5]	0,003
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	27,8 [19,0; 32,5]	0,62
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	25,5 [16,5; 30,5]	0,32
ЛПС, нг/мл | LPS, ng/mL		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	47,6 [45,3; 50,6]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	50,2 [50,0; 54,5]	0,24
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	49,4 [47,0; 102,3]	0,69
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	84,0 [56,1; 163,4]	0,002
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	79,8 [68,2; 184,3]	0,001
ПКТ, пг/мл | PCT, pg/mL		
Фон (n = 22) | Background (n = 22)	15,8 [10,5; 23,5]	—
1 сут (n = 18) | 1 day (n = 18)	12,9 [9,4; 17,5]	> 0,99
2 сут (n = 13) | 2 days (n = 13)	16,8 [8,0; 17,7]	> 0,99
3 сут (n = 10) | 3 days (n = 10)	13,7 [10,0; 23,1]	> 0,99
4 сут (n = 8) | 4 days (n = 8)	12,7 [5,3; 18,6]	0,79

Примечание. * — в сравнении с фоновыми показателями.

Notes. * — compared to background indicators.

тые сутки интоксикации, тогда как уровень специфического биохимического маркера сепсиса ПКТ существенно не возрастал в течение всего периода наблюдения за лабораторными животными.

Обсуждение

Иммунная система и системы клеточного обновления костного мозга организма крайне чувствительны к цитостатическим и генотоксическим эффектам иприта [8]. В связи с этим обнаруженные в настоящей работе лейко-, лимфо- и гранулоцитопения, а также снижение относительного количества лимфоцитов в лейкоцитарной формуле периферической крови мы расцениваем как результат прямого иммунотоксического действия везиканта.

Рассматривая формирование лимфоцитопении в ранние сроки ипритной интоксикации, отметим, что высокая чувствительность лимфоцитов к некоторым видам воздействия, например проникающей радиации, хорошо известна [4, 7]. Постлучевую гибель лимфоцитарных клеток регистрируют в ранние сроки после воздействия радиации в относительно небольших дозах (1–2 Гр). Высокая чувствительность иммунной системы, в частности лимфоцитов, представляющих одну из ключевых популяций иммунокомпетентных клеток, которые детерминируют иммунный статус организма, к токсическому действию иприта, позволяет утверждать, что для описания ипритной интоксикации патогенетически обосновано применение терминов «иммуносупрессия», а также ее наиболее тяжелой клинической формы «иммунный паралич», который соответствует состоянию полной ареактивности иммунной системы. Вообще, термин «иммунный паралич» и в отечественной, и в зарубежной литературе используют преимущественно в контексте исследований, посвященных сепсису и его осложнениям [9, 19]. В пользу констатации феномена «иммунного паралича», формирующегося в условиях критической лейкопении, также свидетельствует обнаруженная при ипритной интоксикации у кроликов «нормализация» сывороточных концентраций TNFα, IL-6 и IL-10 на пике клинических проявлений отравления. В связи с этим обстоятельством примечательно, что именно ареактивность вследствие иммуносупрессии и «иммунный паралич» рассматривают в качестве основных причин летальности во вторую фазу септического процесса, для которой характерно формирование и доминирование синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПО), сменяющего синдром системного воспалительного ответа (ССВО) [3, 22, 39]. Кроме того, отсутствие повышения относительного количества палочкоядерных и юных форм нейтрофилов в лейкоцитарной формуле после введения иприта кроликам может говорить не столько об отсутствии признаков тяжелого течения инфекционного или воспалительного процессов, сколько о неспособности иммунной системы адекватно реагировать на вызванные везикантом нарушения иммунного гомеостаза.

Помимо обнаруженных признаков иммуносупрессии и «иммунного паралича» при ипритной интоксикации у кроликов обратим внимание на уже упомянутые провоспалительные эффекты везиканта (повышение сывороточных концентраций TNFα и IL-6 на вторые сутки наблюдения). Говоря в целом, способность иприта индуцировать синтез различного типа клетками провоспалительных цитокинов продемонстрирован в большом количестве *in vitro* и *in vivo* исследований [18, 29, 31, 40, 41, 42, 43, 48]. Данную особенность токсического действия везиканта связывают с его прямыми цитотоксическими эффектами — алкилированием нуклеофильных сайтов широкого спектра биологических макромолекул (нуклеиновые кислоты, белки, липиды и др.). В результате этого возникают различные продукты первичной альтерации, которые выступают в качестве мощных флогогенных стимулов.

Остановимся на интерпретации полученных данных о динамике одной их наиболее важных с позиции формирования воспаления популяции лейкоцитов — моноцитов. Вполне вероятно, что наблюдаемая при воздействии иприта моноцитопения может быть результатом экстравазации моноцитов из сосудистого русла, направленной на элиминацию в тканях поврежденных или погибших в результате цитотоксического действия иприта клеток [18]. Миграция моноцитов в данном случае координирована теми же стимулами (различные факторы адгезии и хемотаксиса), которые участвуют в миграции других воспалительных клеток, например нейтрофилов. В пользу высказанного мнения может свидетельствовать обнаружение моноцитопении в ранние сроки отравления ипритом, когда алкилирующие эффекты везиканта и, соответственно, клеточные и тканевые повреждения наиболее вероятны.

Существующие в настоящее время представления позволяют говорить о связи активности моноцитов с уровнем sCD14 в системном кровотоке. Некоторые авторы интерпретируют повышение sCD14 исключительно как маркер моноцитарной активации, индуцированной ЛПС [24]. Существуют данные, показывающие, что количество мембранных mCD14 (один из основных источников sCD14 в организме) на поверхности моноцитов наибольшее среди

клеток периферической крови человека [30]. Вместе с тем рассматривая динамику наблюдаемых изменений в лейкоцитарной формуле крови и динамику sCD14, следует предположить, что повышение его сывороточных концентраций при ипритной интоксикации ассоциировано не только с активностью моноцитов, но и нейтрофилов. Оба типа клеток одними из первых реагируют на тканевое повреждение, инициируют врожденный иммунный ответ организма и обусловливают значительный вклад в продукцию суммарного пула sCD14 в системном кровотоке [28]. С учетом общего происхождения от миелоидного ростка крови они представляют собой единую миелоидную фагоцитарную систему, а полноценный иммунный ответ возможен только при условии их кооперативного взаимодействия [6, 44, 45]. В пользу высказанного предположения может также указывать совпадение абортивного подъема относительного количества СЯН в лейкоцитарной формуле периферической крови с повышением сывороточных концентраций sCD14 в первые сутки и провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-6) — на вторые сутки. В поддержку озвученного мнения, кроме того, говорят данные Хасановой Г.Р. и соавт., установившие корреляционную связь между количеством лейкоцитов, уровнем sCD14 и TNFα в крови у больных ВИЧ-инфекцией [23].

Однако не все полученные в настоящей работе данные можно рационально объяснить с позиции иммуно- и цитотоксичности везиканта. Полноценная их интерпретация требует расширения существующих научных представлений о патогенезе ипритной интоксикации. Для этого обратимся к феномену БТ, концепциям «эндотоксиновой агрессии» и антиэндотоксинового иммунитета (эндотоксин-связывающая система).

Под кишечной БТ в настоящее время понимают прохождение жизнеспособных бактерий, их компонентов, токсинов и метаболитов через слизистую оболочку кишечника в экстраинтестинальные органы и ткани организма (мезентеральные лимфатические узлы, печень, селезенку, лимфу, кровоток и др.) [16]. БТ как патологическому феномену способствуют три группы факторов: снижение местной (общей) иммунной реактивности организма, несостоятельность барьерной функции покровного эпителия и дисбиоз [32]. Учитывая характер токсических эффектов иприта на энтеральный гомеостаз, теоретически усиление кишечной БТ может быть патогенетическим звеном ипритной интоксикации.

Значительную часть биологических эффектов при БТ объясняют действием ЛПС (эндотоксин) грамотрицательных бактерий. Известно, что ЛПС приводит к дифференцированной экспрессии более 150 генов, большинство из которых выполняют важную роль в воспалительном ответе, и активации практически всех адаптивных (иммунной, эндокринной, нервной и др.) систем организма [33, 37]. Связывание ЛПС клетками организма (гранулоциты, моноциты, макрофаги, эндотелиоциты и др.) с одной стороны индуцирует формирование комплекса защитных реакций, а с другой — продукцию провоспалительных цитокинов и цитокин-опосредованную деструкцию различных органов и тканей, что вызывает патологическое состояние, именуемое «эндотоксиновой агрессией» [15, 25, 27]. Данное состояние в настоящее время считают универсальным фактором патогенеза различных заболеваний человека и животных.

Согласно предложенной отечественными учеными концепции антиэндотоксинового иммунитета, направленного на гомеостазирование уровня ЛПС в организме, полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) играют важную роль в процессах захвата, транспорта и элиминации эндотоксина [2, 6, 14, 26]. Установлено, что клиренс ЛПС нейтрофилами может быть осуществлен посредством IgG, фиксированных на мембранных Fc-рецепторах [11]. Так, практически у всех здоровых людей в периферической крови обнаруживают ПМЯЛ (около 3,5% всей популяции клеток), связывающие ЛПС при помощи Fc-опосредованного механизма [12]. Таким образом, снижение эндотоксин-связывающего потенциала нейтрофилов, обусловленное критическим уменьшением их количества вследствие миело- и иммунотоксического эффектов везиканта, может быть важным звеном дисрегуляции гомеостаза ЛПС в организме при ипритной интоксикации.

В связи с полученными данными, указывающими на нарастание в течение всего периода ипритной интоксикации у лабораторных животных относительного количества плазмоцитов в лейкоцитарной формуле и повышение содержания ЛПС в сыворотке крови на третьи и четвертые сутки наблюдения, упомянем, что ЛПС является классическим митогеном и способен вызывать неспецифическую поликлональную В-лимфоцитарную активацию. При этом происходит пролиферация и дифференцировка клеток в зрелые плазмоциты, составляющие основу гуморального иммунитета [5]. Указанное свойство ЛПС используют в иммунологической диагностике при постановке реакции бласттрансформации. Продукция антиэндотоксиновых антител плазмоцитами в физиологических условиях представляет собой важный компонент гуморального звена эндотоксин-связывающей системы

(ЭСС) организма [2, 11]. Следовательно, нарастание в течение ипритной интоксикации относительного количества плазмоцитов в лейкоцитарной формуле можно расценивать как защитно-компенсаторную реакцию, направленную на гомеостазирование содержания ЛПС во внутренней среде организма.

В свете рассматриваемой «эндотоксиновой агрессии» также подчеркнем, что повышение уровня сывороточных концентраций sCD14, TNFα и IL-6, регистрируемое после введения везиканта, в определенной мере может быть обусловлено не только цитотоксическим действием везиканта, но и провоспалительными эффектами ЛПС, поступающим в избыточном количестве в циркуляторное русло вследствие барьерной дисфункции кишечника. Относительно sCD14, существует мнение, что данный гуморальный фактор, обладая высокой аффинностью к ЛПС и конкурируя за связывание с mCD14, может ограничивать биологические эффекты эндотоксина [6].

Подводя итог обсуждению полученных результатов, можно констатировать, что резорбтивные эффекты иприта индуцируют усиление БТ из кишечника, представляющего собой естественный резервуар колоссального количества микроорганизмов в организме млекопитающих, и приводят к «эндотоксиновой агрессии», которая последовательно проходит через этапы компенсации и декомпенсации ЭСС. Особенность наблюдаемых изменений состоит в том, что усиление БТ и «эндотоксиновая агрессия» протекают на фоне «иммунного паралича».

Учитывая, что существенные изменения содержания специфического маркера сепсиса ПКТ при ипритной интоксикации не были установлены, формально утверждать о наличии сепсиса нельзя. Однако в последние годы опубликованы работы, подвергающие сомнению информативность ПКТ как маркера инфекционных осложнений и сепсиса, например при тяжелой травме [17, 47]. Поэтому диагностическая ценность ПКТ в отношении сепсиса не абсолютна и при различных нозологических формах она может существенно варьировать. Следовательно, предположить определенные общие элементы патогенеза ипритной интоксикации и сепсиса вполне допустимо.

Заключение

Результаты проведенных исследований с учетом предлагаемой их интерпретации позволяют выделить следующую этапность патологических изменений, происходящих на системном уровне при крайне тяжелом течении ипритной интоксикации у кроликов:

- 1 сутки — активация миелоидной фагоцитарной системы и гиперфагоцитоз (повышение количества гранулоцитов и увеличение процентного содержания СЯН в лейкоцитарной формуле периферической крови, повышение уровня sCD14 в сыворотке крови);
- 2 сутки — системный воспалительный и компенсаторный противовоспалительный ответ (повышение содержания TNFα, IL-6 и IL-10 в сыворотке крови);
- 3–4 сутки — «иммунный паралич» («нормализация» уровней TNFα, IL-6 и IL-10 в сыворотке крови при явном ухудшении клинического состояния лабораторных животных), усиление кишечной БТ, истощение ЭСС и «эндотоксиновая агрессия» (повышение содержания ЛПС).

Таким образом, фармакологическую коррекцию иммунных нарушений и усиления БТ необходимо рассматривать важнейшими направлениями патогенетической терапии резорбтивных форм поражения ипритом. Эффективность предлагаемых медикаментозных подходов предстоит оценить.

Список литературы/References

1. Алиев С.А., Алиев Э.С., Гумматов А.Ф. Сепсис: старые догмы и эволюция представлений // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 1. С. 132–136. [Aliev S.A., Aliev E.S., Hummatov A.F. Sepsis: old dogmas and the evolution of conception. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 132–136. (In Russ.)*] *doi: 10.25881/BPNMSC.2020.32.34.023*
2. Аполлонин А.В., Яковлев М.Ю., Рудик А.А., Лиходед В.Г. Эндотоксин-связывающие системы крови // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1990. № 11. С. 100–106. [Apollonin A.V., Yakovlev M.Yu., Rudik A.A., Lihoded V.G. Endotoxin-binding blood systems. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 1990, no. 11, pp. 100–106. (In Russ.)*]
3. Белобородов В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции // Вестник интенсивной терапии. 2010. № 4. С. 3–8. [Beloborodov V.B. Immunopathology of severe sepsis and its management. *Vestnik intensivnoi terapii im. A.I. Saltanova = Annals of Critical Care, 2010, no. 4, pp. 3–8. (In Russ.)*]
4. Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. Нарушение кинетики клеточных популяций. Пер. с англ.: А.Г. Свердлов и др. М.: Атомиздат, 1971. 320 с. [Bond V., Flidner T., Arshambo D. Radiation death of mammals. Kinetics violation of cell populations. Trans. from Eng.: A.G. Sverdlov et al. *Moscow: Atomizdat, 1971. 320 p. (In Russ.)*]

5. Васильев В.С. Липополисахариды в процессе иммуногенеза: тенденции научного поиска и итоги изучения в условиях инфекционной патологии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. Т. 1, № 45. С. 98–103. [Vasilyev V.S. Lipopolysaccharides during immunogenesis: scientific search trends and results in the study of infectious diseases. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University, 2015, vol. 1, no. 45, pp. 98–103. (In Russ.)*]
6. Грачев С.В., Прохоренко И.Р., Зубова С.В., Кабанов Д.С., Косякова Н.И., Прохоренко С.В., Мельцер М. Молекулярные механизмы взаимодействия эндотоксинов с клетками-мишенями. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 256 с. [Grachev S.V., Prokhorenko I.R., Zubova S.V., Kabanov D.S., Kosyakova N.I., Prokhorenko S.V., Mel'tser M. Molecular mechanisms of endotoxins interaction with target cells. *Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2012. 256 p. (In Russ.)*]
7. Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Евдокимов В.И., Салухов В.В., Тимошевский А.А. Радиационная медицина: учебное пособие, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.: Политехника-сервис. 2013. Ч. 2: Клиника, профилактика и лечение радиационных поражений. 156 с. [Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Evdokimov V.I., Salukhov V.V., Timoshevskii A.A. Radiation medicine: textbook. All-Russian center of emergency and radiation medicine named after A.M. Nikiforov EMERCOM of Russia. *SPb.: Politekhnika-servis, 2013, pt 2: Clinic, prevention and treatment of radiation injuries. 156 p. (In Russ.)*]
8. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. Саратов: Издательство СВИБХБ, 2007. 420 с. [Zabrodskii P.F., Mandych V.G. Immunotoxicology of xenobiotics. *Saratov: Izdatelstvo SVIBHB, 2007. 420 p. (In Russ.)*] *doi: 10.13140/RG.2.2.17869.64483*
9. Иванов Ф.В. Современная тактика диагностики и лечения сепсиса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. № 2. С. 24–30. [Ivanov F.V. Modern tactics of diagnosis and treatment of sepsis (review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Journal of New Medical Technologies, 2023, no. 2, pp. 24–30. (In Russ.)*] *doi: 10.24412/1609-2163-2023-2-24-30*
10. Кавайон Ж. Новые методы лечения при сепсисе: модели на животных «не работают» (обзор) // Общая реаниматология. 2018. Т. 14, № 3. С. 46–53. [Cavaillon J. New approaches to treat sepsis: animal models «do not work» (review). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 46–53. (In Russ.)*] *doi: 10.15360/1813-9779-2018-3-46-53*
11. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Антиэндотоксиновый иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника. М.: Медицина, 2007. 216 с. [Likhoded V.G., Bondarenko V.M. Antiendotoxin immunity in the regulation of Escherichia intestinal microflora number. *Moscow: Medicine, 2007. 216 p. (In Russ.)*]
12. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. 1996. № 2. С. 8–13. [Lihoded V.G., Yushchuk N.D., Yakovlev M.Yu. The role of gram-negative bacteria endotoxin in infectious and non-infectious pathology. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology, 1996, no. 2, pp. 8–13. (In Russ.)*]
13. Лос К. Синтетические яды: Пер. с нем. М.: Иностранная литература, 1963. 260 с. [Los K. Synthetic poisons. Trans. from Germ. *Moscow: Inostrannaya literatura, 1963, 260 p. (In Russ.)*]
14. Пермяков Н.К., Аниховская И.А., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Иммуноморфологическая оценка резервов связывания эндотоксина полиморфноядерными лейкоцитами // Архив патологии. 1995. С. 4–7. [Permyakov N.K., Anihovskaya I.A., Lihoded V.G., Yakovlev M.Yu. Immunomorphological assessment of endotoxin binding reserves by polymorphonuclear leukocytes. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology, 1995, pp. 4–7. (In Russ.)*]
15. Пермяков Н.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита // Архив патологии. 1989. Т. 51, № 5. С. 4–6. [Permyakov N.K., Yakovlev M.Yu., Galankin V.N. Endotoxin and the polymorphonuclear leukocyte system. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology, 1989, vol. 51, no. 5, pp. 4–6. (In Russ.)*]
16. Подопригора Г.И. Микробиотический фактор развития системы мононуклеарных фагоцитов (гнотобиологические исследования) // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 68, № 6. С. 26–33. [Podoprigora G.I. Microbiotic factor influencing the mononuclear phagocyte system development. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences, 2013, vol. 68, no. 6, pp. 26–33. (In Russ.)*] *doi: 10.15690/vramn.v68i6.670*
17. Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е. Клинико-диагностическое значение уровня прокальцитонина у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 1. С. 46–53. [Polushin Yu.S., Afanasyev A.A., Pivovarova L.P., Malyshev M.E. Clinical and diagnostic value of procalcitonin levels in victims of severe concomitant injury. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 46–53. (In Russ.)*] *doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-1-46-53*
18. Саватеев А.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Апоптоз и воспаление в патогенезе интоксикации ипритом. В кн.: Труды Института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания / Под ред. проф. С.П. Нечипоренко. СПб.: Элби-СПб, 2010. С. 273–289. [Savateev A.V., Stosman K.I., Savateeva-Lyubimova T.N. Apoptozis and inflammation in yperite intoxication pathogenesis. In: Toxicology Institute works admitted to 75th anniversary till foundation. Ed. by prof. S.P. Nechiporenko. *St. Petersburg: Elbi-SPb Publ., 2010, pp. 273–289. (In Russ.)*]
19. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006. 176 с. [Sepsis at the beginning of the 20th century. Classification, clinical diagnostic concept and treatment. Pathoanatomical diagnosis: a practical guide / Ed. by V.S. Savelev, B.R. Gelfand. *Moscow: Litterra, 2006. 176 p. (In Russ.)*]
20. Сидоров С.П., Булка К.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимирова О.О., Кузьмин А.А., Жаковко Е.Б., Сергеев А.А. Структурные изменения тонкой кишки при моделировании ингаляционного поражения сернистым ипритом // Медлайн.ру. 2023. Т. 24, статья 36. С. 473–487. [Sidorov S.P., Bulka K.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I., Vladimirova O.O., Kuzmin A.A., Zhakovko E.B., Sergeev A.A. Structural changes in the small intestine when modeling of sulfur mustard inhalation injury. *Medline.ru, 2023, vol. 24, art. 36, pp. 473–487. (In Russ.)*]

21. Сидоров С.П., Сергеев А.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимирова О.О., Жаковко Е.Б., Кузьмин А.А., Ширяева А.И., Булка К.А. Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при интоксикации сернистым ипритом // Вестник уральской медицинской академической науки. 2022. Т. 19, № 2. С. 142–162. [Sidorov S.P., Sergeev A.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I., Volodymyrova O.O., Zhakovko E.B., Kuz`min A.A., Shiryaeva A.I., Bulka K.A. Morphofunctional changes in gastrointestinal tract of rats during sulfur mustard intoxication. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki = Herald of the Ural Medical Academia, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 142–162. (In Russ.)*] *doi: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162*
22. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В., Ризванов А.А. Сепсис и апоптоз // Гены и клетки. 2016. Т. 11, № 4. С. 18–21. [Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Boichuk S.V., Rizvanov A.A. Sepsis and apoptosis. *Geny i kletki = Genes & Cells, 2016, vol. 11, no. 4, pp. 18–21. (In Russ.)*] *doi: 10.23868/gc120562*
23. Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Нагимова Ф.И. Значение уровня растворимого рецептора CD14 для прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции // Практическая медицина. 2014. Т. 78, № 2. С. 110–114. [Khasanova G.R., Anokhin V.A., Nagimova F.I. Value of soluble CD14 for prognosis of progression of HIV-infection. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine, 2014, vol. 78, no. 2, pp. 110–114. (In Russ.)*]
24. Холодная А.Н., Лиознов Д.А., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Крупицкий Е.М. Оценка концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме у ВИЧ-инфицированных потребителей опиатов // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, № 1. С. 47–54. [Kholodnaya A.N., Lioznov D.A., Blokhina E.A., Yaroslavtseva T.S., Krupitskiy E.M. Levels of plasma soluble CD14 in HIV-infected opiate users. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 47–54. (In Russ.)*] *doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-47-54*
25. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия — эндотоксиновая агрессия — SIR-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюллетень волгоградского научного центра РАМН. 2005. № 6. С. 91–96. [Yakovlev M.Yu. Intestinal lipopolysaccharide: systemic endotoxinemia — endotoxin aggression — SIR-syndrome and multi-organ failure as links in one chain. *Byulleten' volgogradskogo nauchnogo tsentra RAMN = Bulletin of the Volgograd Scientific Centre of the Russian Academy of Medical Sciences, 2005, no. 6, pp. 91–96. (In Russ.)*]
26. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. М.: Наука. 2021. 184 с. [Yakovlev M.Yu. Systemic endotoxemia. *Moscow: Nauka, 2021, 184 p. (In Russ.)*]
27. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи современной биологии. 2003. Т. 23, № 1. С. 31–40. [Yakovlev M.Yu. "Endotoxin aggression" as a pre-disease or a universal factor in the pathogenesis of human and animal diseases. *Uspehi sovremennoj biologii = Advances in Modern Biology, 2003, no. 1, pp. 31–40. (In Russ.)*]
28. Akira S., Takeda K. Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol., 2001, vol. 2, no. 8, pp. 675–680. doi: 10.1038/90609*
29. Anand T., Vijayaraghavan R., Bansal I. Bhattacharya B.K. Role of inflammatory cytokines and DNA damage repair proteins in sulfur mustard exposed mice liver. *Toxicology Mechanisms and Methods, 2009, vol. 19, no. 5, pp. 356–362. doi: 10.1080/15376510902903766*
30. Antal-Szalmas P., Strijp J.A., Weersink A.J., Verhoef J., Van Kessel K.P. Quantitation of surface CD14 on human monocytes and neutrophils. *J. Leukoc. Biol., 1997, vol. 61, no. 6, pp. 721–728. doi: 10.1002/jlb.61.6.721*
31. Arroyo C.M., Schafer R.J., Kurt E.M., Broomfield C.A., Carmichael A.J. Response of normal human keratinocytes to sulfur mustard (HD): cytokine release using a non-enzymatic detachment procedure. *Human & Experimental Toxicology, 1999, vol. 18, no. 1, pp. 1–11. doi: 10.1177/096032719901800101*
32. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv. Exp. Med. Biol., 1999, vol. 473, pp. 11–30. doi: 10.1016/S0966-842X(00)88906-4*
33. Calvano S.E., Xiao W., Richards D.R., Felciano R.M., Baker H.V., Cho R.J., Chen R.O., Brownstein B.H., Cobb J.P., Tschoeke S.K., Miller-Graziano C., Moldawer L.L., Mindrinos M.N., Davis R.W., Tompkins R.G., Lowry S.F.; Inflamm and Host Response to Injury Large Scale Collab. Res. Program. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature, 2005, vol. 437, pp. 1032–1037. doi: 10.1038/nature03985*
34. Dallal G.E., Wilkinson L. An analytic approximation to the distribution of Lilliefors' test for normality. *Am. Stat., 1986, vol. 40, no. 4, pp. 294–296. doi: 10.1080/00031305.1986.10475419*
35. Geisser S., Greenhouse S.W. An extension of Box's result on the use of F distribution in multivariate analysis. *Ann. Math. Stat., 1958, vol. 29, no. 3, pp. 885–891. doi: 10.1214/aoms/1177706545*
36. Gudiol C., Albasanz-Puig A., Cuervo G., Carratalà J. Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance. *Front. Med. (Lausanne), 2021, vol. 8: 636547. doi: 10.3389/fmed.2021.636547*
37. Guha M., Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal, 2001, vol. 13, no. 2, pp. 85–94. doi: 10.1016/s0898-6568(00)00149-2*
38. Gupta R.C. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. 3rd. Edition. *Academic Press, 2020, 1284 p. doi: 10.1016/B978-0-12-374484-5.X0001-6*
39. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med, 2003, vol. 348, no. 2, pp. 138–150. doi: 10.1056/nejmra021333*
40. Malaviya R., Sunil V.R., Venosa A., Vayas K.N., Businaro R., Heck D.E., Laskin J.D., Laskin D.L. Macrophages and inflammatory mediators in pulmonary injury induced by mustard vesicants. *Ann. N.Y. Acad. Sci., 2016, vol. 1374, no. 1, pp. 168–175. doi: 10.1111/nyas.13123*
41. Mishra N.C., Rir-sima-ah J., March T., Weber W., Benson J., Jaramillo R., Seagrave J.C., Schultz G., Grotendorst G., Sopori M. Sulfur mustard induces immune sensitization in hairless guinea pigs. *Int. Immunopharmacol., 2010, vol. 10, no. 2, pp. 193–199. doi: 10.1016/j.intimp.2009.10.015*
42. Ricketts K.M., Santai C.T., France J.A., Graziosi A.M., Doyel T.D., Gazaway M.Y., Casillas R.P. Inflammatory cytokine response in sulfur mustard-exposed mouse skin. *J. Appl. Toxicol., 2000, vol. 20, no. S1, pp. S73–S76. doi: 10.1002/1099-1263(200012)20:1+<::aid-jat685>3.0.co;2-h*

43. Sabourin C.L.K., Danne M.M., Buxton K.L., Casillas R.P., Schlager J.J. Cytokine, chemokine, and matrix metalloproteinase response after sulfur mustard injury to weanling pig skin. *J. Biochem. Molecular. Toxicology, 2002, vol. 16, no. 6, pp. 263–272. doi: 10.1002/jbt.10050.*
44. Silva M.T. When two is better than one: macrophages and neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloid phagocyte system. *J. Leukoc. Biol., 2010, vol. 87, no. 1, pp. 93–106. doi: 10.1189/jlb.0809549*
45. Silva M.T., Correia-Neves M. Neutrophils and macrophages: the main partners of phagocyte cell systems. *Front. Immunol., 2012, vol. 3, article 174. doi: 10.3389/fimmu.2012.00174*
46. Wattana M., Bey T. Mustard gas or sulfur mustard: an old chemical agent as a new terrorist threat. *Prehosp. Disaster Med., 2009, vol. 24, no. 1, pp. 19–31. doi: 10.1017/s1049023x0000649x*
47. Zelzer S., Aigner R.M., Khoschsorur G., Hofer H.P., Schaur R.J., Foldes-Papp Z. Comparative study of the immunological marker IL-6 and the non-immunological marker PCT in surgery patients with infections and multiple trauma. *Open Pathol. J., 2009, vol. 3, pp. 124–130. doi: 10.2174/1874375700903010124*
48. Zhang X., Mei Y., Wang T., Liu F., Jiang N., Zhou W., Zhang Y. Early oxidative stress, DNA damage and inflammation resulting from subcutaneous injection of sulfur mustard into mice. *Environ. Toxicol. Pharmacol., 2017, vol. 55, pp. 68–73. doi: 10.1016/j.etap.2017.06.016*

Авторы:
Сидоров С.П., к.м.н., начальник научно-исследовательского отдела ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Сергеев А.А., к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Жаковко Е.Б., к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Чепур С.В., д.м.н., профессор, начальник ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Кузьмин А.А., д.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Шефер Т.В., д.м.н., начальник управления ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Алексеева А.С., научный сотрудник ФГБУ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:
Sidorov S.P., PhD (Medicine), Head of Research Department, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;
Sergeev A.A., PhD (Biology), Senior Researcher, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;
Zhakovko E.B., PhD (Biology), Senior Researcher, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;
Chepur S.V., DSc (Medicine), Professor, Head of the State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;
Kuzmin A.A., DSc (Medicine), Head Researcher, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;
Shefer T.V., DSc (Medicine), Head of Scientific Research Office, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;
Alekseeva A.S., Researcher, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 27.09.2024
Принята к печати 21.12.2024

Received 27.09.2024
Accepted 21.12.2024

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 361–365

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 361–365

SOME ASPECTS OF PREVALENCE AND INTRAFAMILIAL TRANSMISSION OF *HELICOBACTER PYLORI* AMONG POPULATION OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

A.V. Tsakanyan, A.Sh. Akinyan, T.S. Khachatryan, A.V. Margaryan, G.G. Melik-Andreasyan

National Center of Disease Control and Prevention, Ministry of Health Republic of Armenia, Yerevan, Republic of Armenia

Abstract. *Helicobacter pylori* (HP) continues to be a serious public health issue worldwide, causing significant morbidity and mortality due to peptic ulcer disease and stomach cancer. This study was conducted to investigate the prevalence and intrafamilial transmission of HP infection among the population of Armenia. *Materials and methods.* In this study, the immunochromatographic method was used to detect HP microorganisms in stool samples. *Results.* The average age of the patients tested for HP was 29.9±2.0 years, with an age range from 2 months to 75 years. The study included 316 female patients, of whom 37.7% (95% CI: 32.4–43.0) tested positive for HP microorganisms, and 180 male patients, of whom 39.4% (95% CI: 32.3–46.5) tested positive. The highest prevalence of infection was observed in the following age groups: 50–59 years (65.1%), 40–49 years (47.1%), 30–39 years (41.1%), 20–29 years (40.4%), and 60–69 years (40.0%). *Conclusion.* Our research on patients with inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract, their family members, and others revealed a high infection rate of HP across all age groups. The study demonstrated a significant prevalence of HP infection among the population of Armenia, indicating a high likelihood of intrafamilial transmission.

Key words: *prevalence, Helicobacter pylori infection, immunochromatographic method, intrafamilial transmission of H. pylori.*

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ВНУТРИСЕМЕЙНОЙ ПЕРЕДАЧИ *HELICOBACTER PYLORI* СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

Цаканян А.В., Акинян А.Ш., Хачатрян Т.С., Маргарян А.В., Мелик-Андреасян Г.Г.

ГНКО «Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Армения, Ереван, Республика Армения

Резюме. *Helicobacter pylori* (HP) продолжает оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, определяя существенную заболеваемость и смертность при язвенной болезни и раке желудка. Настоящее исследование было проведено с целью изучения распространенности и внутрисемейной передачи инфекции HP среди населения Армении. *Материалы и методы.* Для обнаружения микроорганизмов HP в образцах кала использовался иммунохроматографический метод. *Результаты.* Средний возраст пациентов, прошедших тестирование на HP, составил 29,9±2,0 года, возрастной диапазон — от 2 месяцев до 75 лет. В исследование были включены 316 пациентов женского пола и 180 пациентов мужского пола, из которых 37,7%

Адрес для переписки:
Анаида Цаканян
0025, Республика Армения, Ереван, ул. Мхитара Гераци, 12,
ГНКО «Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний».
Тел.: +37412 80-80-83; +37410 62-99-20.
E-mail: tsakanyananaida@gmail.com

Contacts:
Anaida V. Tsakanyan
0025, Republic of Armenia, Yerevan, Mkhitar Heratsu str., 12,
National Center of Disease Control and Prevention.
Phone: +37412 80-80-83; +37410 62-99-20.
E-mail: tsakanyananaida@gmail.com

Для цитирования:
Цаканян А.В., Акинян А.Ш., Хачатрян Т.С., Маргарян А.В., Мелик-Андреасян Г.Г. Некоторые аспекты распространенности и внутрисемейной передачи Helicobacter pylori среди населения Республики Армения // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 361–365. doi: 10.15789/2220-7619-SAO-17817

Citation:
Tsakanyan A.V., Akinyan A.Sh., Khachatryan T.S., Margaryan A.V., Melik-Andreasyan G.G. Some aspects of prevalence and intrafamilial transmission of Helicobacter pylori among population of the Republic of Armenia // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 361–365. doi: 10.15789/2220-7619-SAO-17817

© Tsakanyan A.V. et al., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-SAO-17817

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

(95% ДИ: 32,4–43,0) и 39,4% (95% ДИ: 32,3–46,5) соответственно имели положительный результат на обнаружение HP. Наибольшая распространенность инфекции наблюдалась в следующих возрастных группах: 50–59 лет (65,1%), 40–49 лет (47,1%), 30–39 лет (41,1%), 20–29 лет (40,4%) и 60–69 лет (40,0%). *Заключение.* Проведенное исследование пациентов с воспалительными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, членов их семей и других лиц выявило высокую инфицированность HP во всех возрастных группах, а также значительную распространенность инфекции HP среди населения Армении, что указывает на высокую вероятность внутрисемейной передачи.

Ключевые слова: *распространенность, инфекция Helicobacter pylori, иммунохроматографический метод, внутрисемейная передача H. pylori.*

Introduction

Helicobacter pylori (HP) is a common bacterium, with an estimated 60 percent of the world's population infected [8, 11, 14, 15, 22]. Humans are the primary reservoir [9]. The prevalence of HP infection varies significantly by geographic area, age, race, ethnicity, and socioeconomic status [4, 7, 9, 14, 15, 22]. Infection rates are higher in developing countries compared to developed countries. Most infections occur during childhood and decrease with improved sanitary and hygienic conditions [8, 9, 10, 14, 20].

HP is recognized as an opportunistic pathogen that can lead to serious health consequences. It causes chronic gastritis and is associated with diseases such as duodenal ulcers and gastric cancer [2, 5, 13, 16, 21]. The transmission of HP infection can occur vertically within families, often from older to younger individuals, typically from mother to child or between siblings [6, 9, 14, 15, 17, 23]. Children who are HP-positive are more likely to come from families where members, especially mothers, are infected compared to families without HP infection. Additionally, having a large family is a risk factor for HP infection [9, 12, 14, 21].

Vertical transmission is more common in economically developed countries where families live in modern, comfortable housing and have limited extra-family contacts regulated by social norms. In contrast, horizontal transmission is more prevalent in developing countries, particularly in rural areas [9, 15, 23].

The carriage of HP in healthy individuals may be linked to colonization by less virulent strains or a decrease in the number of receptors on the stomach surface that aid in microorganism adhesion [8, 12, 14]. Rates of HP infection are 30–40% higher in densely populated areas or homes lacking proper facilities like sewage systems, heating, and hot water. The infection rate tends to increase with age [9, 22]. However, these factors alone do not fully explain the prevalence of HP. Infection levels in populations of different ages living in similar socio-economic conditions are influenced by age cohorts. Individuals born in the same year (age cohort) have a specific risk of HP infection, which may differ from other age groups [7, 12, 19, 24].

In the Republic of Armenia (RA), there are few studies examining the prevalence of HP infection. However, earlier research has established the prevalence of HP and its role in various inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract [3]. Additionally, studies have highlighted the involvement of HP in Familial Mediterranean fever among children in Armenia [1].

The study aimed to determine the prevalence of HP infection among individuals with inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract and their family members.

Materials and methods

In this study, an immunochromatographic method was used to detect HP microorganisms in stool samples. The test is a lateral flow chromatographic immunoassay. The test strip in the cassette includes a colored conjugate pad containing anti-HP-specific antibody conjugated with colloidal gold (anti-HP conjugate) and a nitrocellulose membrane strip with a test line (T line) and control line (C line). The T line is pre-coated with anti-HP antibody, and the C line is pre-coated with a control line antibody.

The absence of the T line indicates a negative result for the HP Ag Rapid test. The test also includes an internal control (C line), which should exhibit a colored line of the immunocomplex of the control antibodies regardless of the color development on the T line. If no control line (C line) develops, the test result is invalid, and the specimen must be retested with another device. The collection of fecal samples from patients with inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract was conducted at various clinics in Yerevan, including Nork Republican Infectious Diseases, Clinical Hospital and Muracan University Hospital Complex, etc. The material for the study was a 496 individuals, including 259 patients with upper gastrointestinal tract inflammatory diseases and 237 of their family members. The sample consisted of 316 females and 180 males. To detect the presence of microorganisms, individuals from various age groups were examined: 226 individuals were under 14 years old, 16 were aged 15–19, 50 were aged 20–29, 56 were aged 30–39, 34 were aged 40–49, 43 were aged 50–59, 47 were aged 60–69, and 24 were 70 years old or older.

Statistical analysis of the results was conducted by calculating the mean error (m) and the confidence interval (CI) at a 95% probability level.

Table 1. The results of HP research on sex

	Total number of investigated patients		Positive result		CI
	abs.	%±m	abs.	%±m	95% CI
Female	316	63.7±2.7	119	37.7±2.7	32.4–43.0
Male	180	36.3±3.6	71	39.4±3.6	32.3–46.5
Total	496	100	190	38.3±2.2	34.0–42.6

Table 2. The results of the study on HP

Investigated people	Total quantity of investigated		Positive results		95% CI
	abs.	%±m	abs.	%±m	
Patients suffering from inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract	259	52.2	100	38.6±3.0	32.7–43.5
Family members and other	237	47.8	90	37.9±3.1	31.8–44.0
Total	496	100	190	38.3±2.2	34.0–42.6

Results

A total of 496 individuals were examined, including 259 patients with upper gastrointestinal tract inflammatory diseases and 237 of their family members. Among these individuals, 190 were found to be infected with HP, indicating a prevalence rate of 38.3% (95% CI: 34.0–42.6). The sample comprised 316 females (63.7%) and 180 males (36.3%). The prevalence of HP infection was 37.7% (95% CI: 32.4–43.0) among females and 39.4% (95% CI: 32.3–46.5) among males. There was no significant difference in the prevalence of HP infection between females and males ($p < 0.05$) (Table 1).

In a study involving 259 patients with inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract, 100 individuals (38.6%; 95% CI 32.7–43.5) tested positive for *Helicobacter pylori* (HP) infection. Among 237 family members and others tested, 90 individuals (37.9%; 95% CI 31.8–44.0) were found to be infected with HP (Table 2).

The research indicated no significant difference in HP infection rates between those with inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract and their family members and others, suggesting a similar proportion of infected individuals ($p < 0.05$). The ages of the studied individuals ranged from 2 months to 75 years, with an average age of 29.9±2.0 years.

To detection of microorganisms HP, individuals of different age groups were examined: 45.6% (226 people) were up to 14 years old, 3.2% (16 people) were 15–19 years old, 10.1% (50 people) were 20–29 years old, 11.3% (56 people) were 30–39 years old, 6.9% (34 people) were 40–49 years old, 8.7% (43 people) were 50–59 years old, 9.5% (47 people) were 60–69 years old, and 4.8% (24 people) were 70 years old or older.

Our earlier studies on patients with various pathologies of the upper gastrointestinal tract revealed a high rate of HP infection across all age groups [3]. Recent studies indicate that this trend continues. The research found that the highest infection rates were detected in the following age groups: 50–59 years (65.1%), 40–49 years (47.1%), 30–39 years (41.1%), 60–69 years (40.4%), and 20–29 years (40.0%). Lower infection rates were observed in the age groups up to 14 years (32.3%), 70 years and older (29.2%), and 15–19 years (25.0%) (Fig.).

Notably, in the age group up to 14 years, HP was found in 32.3% (73) of the 226 children studied, including 26 (53.1%) individuals under one year of age.

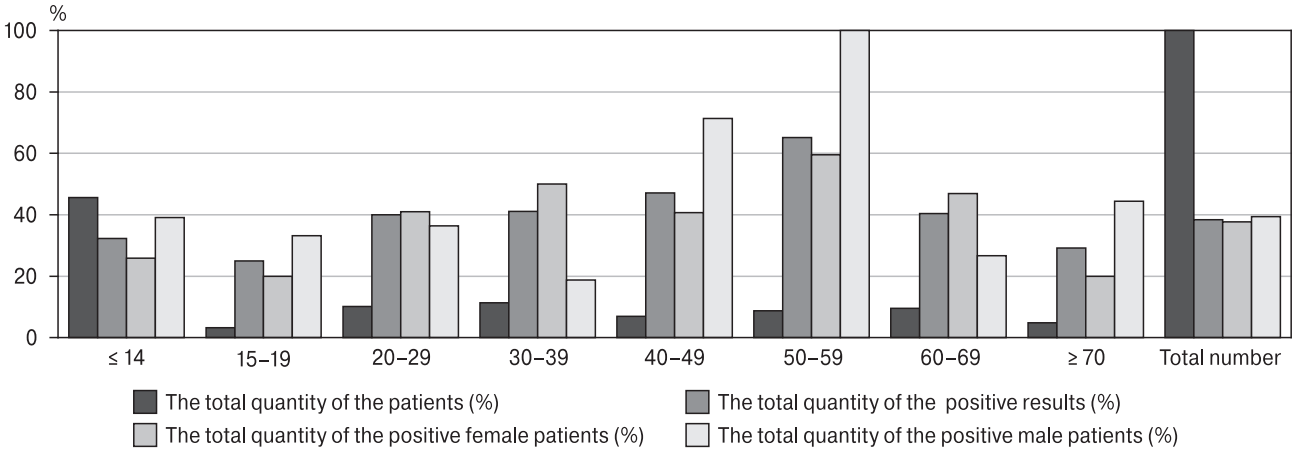


Figure. The results of the study of HP on sex and age

This suggests a high likelihood of intrafamilial infection and potential transmission of HP from parents to children. It is important to highlight that young children in Armenia are primarily infected by their infected mothers.

A total of 43 families (129 individuals) were examined for HP carriage. Among these individuals, 63 (48.8%) were found to be infected. Intrafamilial circulation of HP infection was observed in 18 families (41.9%). In 8 of these 18 families (44.4%), both spouses were infected. In 19 families (44.2%), HP was detected in only one family member.

Discussion

Our previous studies revealed the prevalence and role of HP in diseases of the upper gastrointestinal tract (UGT), and high infection rates were found in all age groups. The present study showed high infection rates in both the "conditionally healthy" population of RA and the population with UGT diseases [3, 18]. Recent studies indicate that this trend continues.

This study was conducted to investigate the prevalence and intrafamilial transmission of HP infection among the population of Armenia and potential transmission of HP from parents to children. As in other countries, studies have shown that in Armenia, young children are mainly infected by their infected mothers, and transmission of the infection between spouses is also possible through kissing [12, 23]. It is believed that the higher the population's infection rate with HP, the higher the incidence of cancer. Individuals infected with HP are 4–8 times more likely to develop stomach cancer compared to healthy individuals [5, 16].

Until recently, in Russia, Armenia and other countries stomach cancer continued to occupy a leading position in the structure of oncological morbidity, as evidenced by statistical data and date from the V.A. Fanarjyan National Center of Oncology, Ministry of Health of Armenia [2].

Conclusion

The study has revealed high prevalence of HP infection among Armenian population and detected intrafamilial circulation and transmission of HP among family members, including intrafamilial transmission, particularly from infected mothers to children under one year of age. Further comprehensive studies are needed to determine the true extent of HP infection in the Armenian population in Armenia.

However, the true prevalence of HP infection can only be established through large-scale studies. Primary prevention of HP infection among the population in the region is very important, as it will ultimately reduce the incidence of diseases associated with HP infection.

References

1. Вартазарян Н.Д., Геворкян Дж.К., Члоян А.Е., Мирзабекян К.Г., Цаканян А.В. Патоморфология слизистой оболочки желудка детей при периодической болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori // Медицинская наука Армении. 2004. Т. 44, № 3. С. 36–41. [Vartazaryan N.D., Gevorkyan Dzh. K., Chloyan A.E., Mirzabekyan K.G., Tzakanyan A.V. Pathomorphological changes of gastric mucosa induced by Helicobacter pylori in children suffering from periodical disease. *Meditsinskaya nauka Armenii = Medical Science of Armenia, vol. 44, no. 3, pp. 36–41. (In Russ.)*]
2. Белая О.Ф., Волчкова Е.В., Паевская О.А., Зуевская С.Н., Юдина Ю.В., Пак С.Г. Роль Helicobacter pylori в процессе канцерогенеза путем дисрегуляции экспрессии микроРНК // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19, № 6. С. 43–47. [Belaia O.F., Volchkova E.V., Paevskaya O.A., Zuevskaya S.N., Yudina Y.V., Pak S.G. The role of Helicobacter pylori in the process of 43 carcinogenesis by means of dysregulation of miRNA expression. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases, 2014, vol. 19, no. 6, pp. 43–47. (In Russ.)*] *doi: 10.17816/EID40847*
3. Цаканян А.В., Алексанян Ю.Т. Эпидемиология хеликобактериозов в Республике Армения // Медицинская наука Армении. 2009. Т. 49, № 2. С. 51–56. [Tsakanyan A.V., Aleksanyan Yu.T. Epidemiology of Helicobacter pylori in the Republic of Armenia. *Meditsinskaya nauka Armenii = Medical Science of Armenia, 2009, vol. 49, no. 2, pp. 51–56. (In Russ.)*]
4. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции Helicobacter pylori // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999. Т. 2. С. 8–11. [Shcherbakov P.L. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 1999, vol. 2, pp. 8–11. (In Russ.)*]
5. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet, 1993, vol. 341, no. 8857, pp. 1359–1362.*
6. Bamford K.B., Bickley J., Collins J.S., Johnston B.T., Potts S., Boston V., Owen R.J., Sloan J.M. Helicobacter pylori: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. *Gut, 1993, vol. 34, no. 10, pp. 1348–1350. doi: 10.1136/gut.34.10.1348*
7. Banatvala N., Mayo K., Megraud F., Jennings R., Deeks J.J., Feldman R.A. The cohort effect and Helicobacter pylori. *J. Infect. Dis., 1993, vol. 168, no. 1, pp. 219–221. doi: 10.1093/infdis/168.1.219*
8. Blaser M.J. Hypothesis: the changing relationships of Helicobacter pylori and humans: implications for health and disease. *J. Infect. Dis., 1999, vol. 179, no. 6, pp. 1523–1530. doi: 10.1086/314785*
9. Brown L.M. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev., 2000, vol. 22, no. 2, pp. 283–297. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040*
10. Carvalho M.de A., de Oliveira J.F., Silva R.G.C., Penatti D.A., Tedesco J.T.D., Machado N.C. Helicobacter pylori chronic gastritis in children and adolescents was not associated with anaemia. *European Journal of Medical and Health Sciences, 2022, vol. 4, no. 4, pp. 6–11. doi: 10.24018/ejmed.2022.4.4.1332*

11. Cave D.R. How is Helicobacter pylori transmitted? *Gastroenterology, 1997, vol. 113, no. 6 (suppl.), pp. S9–S14. doi: 10.1016/s0016-5085(97)80004-2*
12. Dominici P., Bellentani S., Di Biase A.R., Saccoccio G., Le Rose A., Masutti F., Viola L., Balli F., Tiribelli C., Grilli R., Fusillo M., Grossi E. Familial clustering of Helicobacter pylori infection: population based study. *BMJ, 1999, vol. 319, no. 7209, pp. 537–540. doi: 10.1136/bmj.319.7209.537*
13. Forman D. Review article: Is there significant variation in the risk of gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection? *Aliment. Pharmacol. Ther., 1998, vol. 12, suppl. 1, pp. 3–7. doi: 10.1111/j.1365-2036.1998.00011.x*
14. Kayali S., Manfredi M., Gaiani F., Bianchi L., Bizzarri B., Leandro G., Di Mario F., De'Angelis G.L. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed., 2018, vol. 89, no. 8-S, pp. 72–76. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7947*
15. Kheyre H., Morais S., Ferro A., Costa A.R., Norton P., Lunet N., Peleteiro B. The occupational risk of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Int. Arch. Occup. Environ. Health, 2018, vol. 91, no. 6, pp. 657–674. doi: 10.1007/s00420-018-1315-6*
16. Kivi M., Tindberg Y. Helicobacter pylori occurrence and transmission: a family affair? *Scand. J. Infect. Dis., 2006, vol. 38, no. 6–7, pp. 407–417. doi: 10.1080/00365540600585131*
17. Lacout C., Savey L., Bourguiba R., Giurgea I., Amselem S., Hoyeau N., Galland J., Amiot X., Grateau G., Ducharme-Bénard S., Georgin-Lavialle S. Helicobacter pylori in familial mediterranean fever: a series of 120 patients from literature and from france. *Helicobacter, 2021, vol. 26: e12789. doi: 10.1111/hel.12789*
18. Morgan D.D., Clayton C., Kleanthous H., McNulty C., Tabaqchali S. Molecular fingerprinting of Helicobacter pylori: an evaluation of methods. In: Gasbarrini G., Pretolani S. (eds). Basic and clinical aspects of Helicobacter pylori infection. *Springer, Berlin, Heidelberg, 1994. doi: 10.1007/978-3-642-78231-2_39*
19. Mourad-Baars P., Hussey S., Jones N.L. Helicobacter pylori infection and childhood. *Helicobacter, 2010, vol. 15, suppl. 1, pp. 53–59. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00776.x*
20. Palanduz A., Erdem L., Cetin B.D., Ozcan N.G. Helicobacter pylori infection in family members of patients with gastroduodenal symptoms. A cross-sectional analytical study. *Sao Paulo Med J., 2018, vol. 136, no. 3, pp. 222–227. doi: 10.1590/1516-3180.2017.0071311217*
21. Pounder R.E., Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment. Pharmacol. Ther., 1995, vol. 9, suppl. 2, pp. 33–39.*
22. Rakhmanin Iu.A., German S.V. [Prevalence and transmission pathways of the pyloric Helicobacter infection. Transmission from person to person (literature review)]. *Gig. Sanit., 2014, no. 4, pp. 10–13.*
23. Roma E., Panayiotou J., Pachoula J., Kafritsa Y., Constantinidou C., Mentis A., Syriopoulou V. Intrafamilial spread of Helicobacter pylori infection in Greece. *J. Clin. Gastroenterol., 2009, vol. 43, no. 8, pp. 711–715. doi: 10.1097/MCG.0b013e318192fd8a*

Авторы:

Цаканян А.В., к.м.н., старший научный сотрудник микробиологической лаборатории ГНКО «Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Армения, Ереван, Республика Армения;

Акинян А.Ш., магистр наук, младший научный сотрудник, микробиолог, ГНКО «Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Армения, Ереван, Республика Армения;

Хачатрян Т.С., к.м.н., старший научный сотрудник референтного лабораторного центра ГНКО «Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Армения, Ереван, Республика Армения;

Маргарян А.В., к.м.н., старший научный сотрудник референтного лабораторного центра ГНКО «Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Армения, Ереван, Республика Армения;

Мелик-Андреасян Г.Г., д.м.н., профессор, зам. директора референтного лабораторного центра ГНКО «Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Армения, Ереван, Республика Армения.

Authors:

Tsakanyan A.V., PhD (Medicine), Senior Researcher of Microbiology Laboratory, National Center of Disease Control and Prevention, Ministry of Health Republic of Armenia, Yerevan, Republic of Armenia;

Akinyan H.Sh., MS, Subsidiary Researcher, Microbiologist, National Center of Disease Control and Prevention, Ministry of Health Republic of Armenia, Yerevan, Republic of Armenia;

Khachatryan T.S., PhD (Medicine), Senior Researcher of Reference Laboratory Center, National Center of Disease Control and Prevention, Ministry of Health Republic of Armenia, Yerevan, Republic of Armenia;

Margaryan A.V., PhD (Medicine), Senior Researcher of Reference Laboratory Center, National Center of Disease Control and Prevention, Ministry of Health Republic of Armenia, Yerevan, Republic of Armenia;

Melik-Andreasyan G.G., DSc (Medicine), Professor, Deputy Director of Reference Laboratory Center, National Center of Disease Control and Prevention, Ministry of Health Republic of Armenia, Yerevan, Republic of Armenia.

Поступила в редакцию 17.11.2024
Отправлена на доработку 21.12.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 17.11.2024
Revision received 21.12.2024
Accepted 23.03.2025

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 366–370

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 366–370

DYNAMIC OBSERVATION OF UPPER AIRWAYS COLONIZATION IN A CYSTIC FIBROSIS PATIENT INFECTED WITH *ROSEOMONAS AEROFRIGIDENS* UNDER TARGETED THERAPY

E.D. Dzhovmardova, M.V. Sergeeva, O.V. Kondratenko, I.V. Zalevskiy, T.R. Nikitina

Samara State Medical University of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Samara, Russian Federation

Abstract. Cystic fibrosis (CF) is a disease characterized by a varying microbiological diversity, including bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans/ruhlandii*. Additionally, there are microorganisms with unknown clinical significance, including *Roseomonas aerofrigidens*. The main goal of the study is to evaluate the prevalence of such microorganisms among CF patients undergoing regular examinations at the microbiological laboratory of the Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. An analysis of 12 094 clinical material cultures was carried out, with identification done by using MALDI-ToF mass spectrometry. A composite correlation index was calculated. The Jaccard similarity coefficient was used to assess the nature of symbiotic or antagonistic interactions. A total of 20 strains of *Roseomonas* spp. bacteria was isolated. Four strains were obtained from the mucous membrane of the posterior pharyngeal wall, while the remaining strains — from nasal lavage fluid. The patient with F508del/F508del genetics had been receiving dual targeted therapy since October 2022. Before treatment, no clinically significant Gram-negative species or *Roseomonas aerofrigidens* strains were noted in the patient's anamnesis. However, during observation, *Roseomonas aerofrigidens* cultures were obtained from nasal lavage fluid at the third, fifth, sixth, eighth, ninth, eleventh, and eighteenth months of observation, with no concurrent bacterial strain growth in sputum samples. The study of the protein profiles demonstrated a high degree of kinship among the isolates, with a correlation index exceeding 0.8, confirming the hypothesis on long-term colonization of the paranasal sinuses by same *Roseomonas aerofrigidens* strain. While assessing the consistency criterion, it was found that among 30 microbial species isolated from nasal lavage fluid over 18-month observation, two microorganisms were classified as representatives of the constant microbiota, four (including *Roseomonas aerofrigidens*) as additional microbiota. The remaining species belong to random microbiota. Based on the Jaccard coefficient, it was found that four pairs of microorganisms are characterized by a synergistic nature of the relationship. These observations demonstrate a case of multi-month colonization with a unique strain of *Roseomonas aerofrigidens* in a patient with cystic fibrosis receiving targeted therapy.

Key words: *cystic fibrosis, respiratory tract, microbiota, Roseomonas aerofrigidens, MALDI-ToF, targeted therapy.*

Адрес для переписки:
Залевский Игорь Витальевич
443079, Россия, г. Самара, ул. Гагарина, 20,
ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России.
Тел.: 8 (917) 015-16-83.
E-mail: i.v.zalevskiy@samsmu.ru

Contacts:
Igor V. Zalevskiy
443079, Russian Federation, Samara, Gagarina str., 20,
Samara State Medical University of Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Phone: +7 (917) 015-16-83.
E-mail: i.v.zalevskiy@samsmu.ru

Для цитирования:
Джовмардова Е.Д., Сергеева М.В., Кондратенко О.В., Залевский И.В., Никитина Т.Р. Опыт динамического наблюдения колонизации верхних дыхательных путей пациента с муковисцидозом штаммом Roseomonas aerofrigidens на фоне приема препаратов таргетной терапии // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 366–370. doi: 10.15789/2220-7619-DOO-17763

Citation:
Dzhovmardova E.D., Sergeeva M.V., Kondratenko O.V., Zalevskiy I.V., Nikitina T.R. Dynamic observation of upper airways colonization in a cystic fibrosis patient infected with Roseomonas aerofrigidens under targeted therapy // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 366–370. doi: 10.15789/2220-7619-DOO-17763

© Dzhovmardova E.D. et al., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-DOO-17763

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

ОПЫТ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ КОЛОНИЗАЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ ШТАММОМ *ROSEOMONAS AEROFRIGIDENS* НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Джовмардова Е.Д., Сергеева М.В., Кондратенко О.В., Залевский И.В., Никитина Т.Р.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия

Резюме. Муковисцидоз является заболеванием, для которого характерно широкое микробиологическое разнообразие. В него входят такие бактерии, как *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans/ruhlandii.* Кроме них также присутствуют микроорганизмы с неустановленным при муковисцидозе клиническим значением, к которым относят *Roseomonas aerofrigidens.* При этом в свободных источниках практически отсутствуют описания выделения представителей рода *Roseomonas* от пациентов с муковисцидозом. Целью данного исследования была оценка оценка распространенности указанных микроорганизмов среди пациентов с муковисцидозом, проходящих регулярное обследование на базе микробиологической лаборатории Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Был проведен анализ результатов 12 094 посевов клинического материала, идентификация проводилась с помощью масс-спектрометра MALDI-ToF, рассчитан составной индекс корреляции. Также для оценки характера симбионтных или антагонистических взаимодействий использовался коэффициент сходства Жаккара. В ходе исследования было выделено 20 штаммов бактерий *Roseomonas* spp. В 4 из 20 случаев штамм был выделен со слизистой оболочки задней стенки глотки, в остальных случаях — из жидкости назального лаважа. Пациент с генотипом F508del/F508del с октября 2022 г. получал двухкомпонентную таргетную терапию. До начала терапии не высевались клинически значимые грамотрицательные микроорганизмы, также как и штаммы *Roseomonas aerofrigidens* в анамнезе. Однако на 3, 5, 6, 8, 9, 11 и 18 месяцах наблюдения отмечены высевы *Roseomonas aerofrigidens* из жидкости назального лаважа, при отсутствии роста указанного штамма в мокроте. При изучении особенностей белковых профилей изолятов установлено, что они имеют высокую степень родства с индексом корреляции более 0,8, что подтверждает гипотезу о продолжительной (в течении нескольких месяцев) колонизации параназальных синусов одним и тем же штаммом *Roseomonas aerofrigidens.* При оценке критерия постоянства установлено, что среди 30 видов микроорганизмов, выделенных за 18 месяцев наблюдения из жидкости назального лаважа, 2 микроорганизма были отнесены к представителям постоянной микробиоты, 4 (среди которых был *Roseomonas aerofrigidens*) отнесены к добавочной микробиоте. Остальные виды относятся к случайной микробиоте. Исходя из индекса Жаккара, установлено, что для 4 пар микроорганизмов характерен синергидный характер взаимоотношений. Данные наблюдения демонстрируют случай многомесячной колонизации уникальным штаммом *Roseomonas aerofrigidens* пациента с муковисцидозом, получающего таргетную терапию.

Ключевые слова: *муковисцидоз, дыхательные пути, микробиота, Roseomonas aerofrigidens, MALDI-ToF, таргетная терапия.*

Introduction

Cystic fibrosis remains one of the most significant genetic diseases, characterized by a unique microbiological landscape and significant species breadth. In addition to the "classic" species for this disease, such as *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans/ruhlandii*, whose clinical significance in the development of bacterial complications of the respiratory tract is beyond doubt. In recent years, the question of the role of environmental microorganisms with unspecified clinical significance in cystic fibrosis has become relevant. These include bacterium *Roseomonas aerofrigidens.* These microorganisms are gram-negative coccobacilli belonging to class *Alphaproteobacteria.* They have a low growth rate, giving visible growth no earlier than 2–3 days of incubation, depending on the type of growth media used. According to the literature, the strains can grow on simple nutrient media, on MacConkey medium, but the best growth noted when culturing on Sabouraud medium. Growth is given in the form of slimy colonies, moist with a shiny surface from pale pink to coral-salmon shade. When examined microscopically, they look like gram-negative coccobacilli or thick rods, located in pairs or in the form of separate chains. Many of them can be mobile due to one or two polar flagella. Their biochemical activity is well studied. Meanwhile, representatives of the genus *Roseomonas* are quite rarely isolated from biological samples from humans. There are descriptions of the isolation of strains from blood, wound discharge, exudate, fragments of ureters and fluid for peritoneal dialysis [1, 2, 3, 4, 5, 6]. However, in the available sources there are practically no descriptions of the isolation of these strains from respiratory samples from patients with cystic fibrosis, especially cases of chronic colonization.

Materials and methods

To assess the prevalence of these microorganisms among patients with cystic fibrosis in the Russian Federation undergoing regular microbiological examination at the microbiological laboratory of the Clinics of Samara State Medical University of the

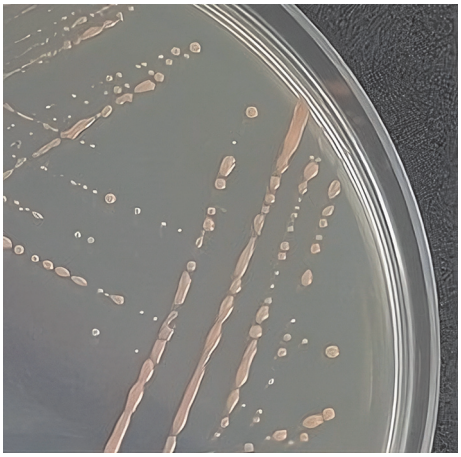


Figure 1. Growth of *Roseomonas aerofrigidens* on OFPBL agar

Ministry of Health of the Russian Federation, an analysis of the results of 12 094 clinical material cultures was performed for the period from January 2019 to July 2024. The isolated cultures were identified using MALDI-ToF mass spectrometry (Bruker Daltonik GmbH, Germany). Visualization of the results of statistical proteomic comparison of the mass spectra of the isolated strains was carried out using MALDI Biotyper 3.0 Offline Classification software (Bruker Daltonik GmbH, Germany). For the studied strains, the Composite Correlation Index was calculated using the BioTyper Composite Correlation Standard Method. To assess the biological diversity of the microbiota isolated from nasal lavage fluid over time, the consistency criterion C was used. When assessing the indicator with a prevalence of microorganisms less than 25% in the overall structure of isolated representatives, the species was regarded as a transient microbiota participant. With an isolation

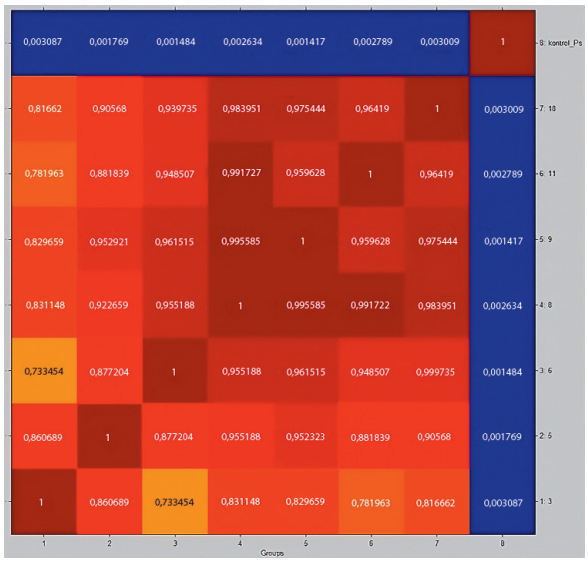


Figure 2. CCI matrix for *Roseomonas aerofrigidens* strains isolated from patient K. at 3, 5, 6, 8, 9, 11 and 18 months of therapy

frequency from 25 to 50%, the species was regarded as a representative of additional microbiota, and in the case of presence in more than 50% of samples from the locus, as a permanent participant in the microbiome. In addition, to assess the nature of symbiotic or antagonistic interactions within the considered community of the biotope, the Jaccard similarity coefficient (q) was calculated. With a value of q < 30%, the species were considered as antagonists, q = 30–70% — as synergists, q > 70% as mutualists.

Results and discussion

During the period of research, 20 strains of *Roseomonas* spp. bacteria were isolated. In four cases, the strain was isolated from the mucous membrane of the posterior pharyngeal wall, in all other cases isolated from nasal lavage fluid. Single episodes of isolation were noted among 13 patients, which could be explained by transient carriage, and one patient, at the time of describing this case, had a history of seven-fold cultures from nasal lavage fluid.

Patient K., born in 2013, has genetics F508del/F508del. Since October 2022, he has been receiving two-component targeted therapy. Before the start of therapy, patient had no cultures of clinically significant gram-negative types of microorganisms from respiratory samples. He also had no cultures of strains of *Roseomonas aerofrigidens* in his medical history. Since the start of targeted therapy, the patient has undergone regular microbiological monitoring. At the time of the case description, the patient had 18 months of microbiological monitoring of sputum and nasal lavage fluid. At the third, fifth, sixth, eighth, ninth, eleventh and eighteenth months of observation, *Roseomonas aerofrigidens* cultures were noted from nasal lavage fluid, with no growth of the strain in sputum. Growth was obtained on OFPBL medium (HiMedia, India) in the form of pink mucous colonies, shown in figure (Fig. 1). No hemolytic activity was detected when reseeding on Columbia agar with 5% sheep blood, and no phospholipase activity was detected when culturing on yolk-salt agar. When culturing on chromogenic agar (Conda, Spain), mucous pink colonies identical to those obtained on OFPBL medium were obtained.

When studying the characteristics of the protein profiles of the isolates, it was found that they have a high degree of kinship (correlation index over 0.8), which confirms our hypothesis that the patients paranasal sinuses had been colonized the with the same strain of *Roseomonas aerofrigidens* for several months (CCI matrix is shown in the figure) (Fig. 2). When assessing the consistency criterion C, it was found that 2 out of 30 microorganism isolated from nasal lavage fluid during 18 months of observation, were classified as representatives of the constant microbiota (*Staphylococcus aureus* — consistency criterion of 75%, *Sphingomonas paucimobilis* — consistency

Table. Jaccard coefficient for species isolated from patient K. during 18 months of observation

Species	A	B	C	Q
S. paucimobilis* + *R. aerofrigidens	8	7	5	50.0%*
S. paucimobilis* + *S. aureus	8	12	4	25.0%
S. paucimobilis* + *S. epidermidis	8	6	2	16.7%
S. paucimobilis* + *C. taihuense	8	5	1	8.3%
S. paucimobilis* + *A. junii	8	4	1	9.1%
R. aerofrigidens* + *S. aureus	7	12	5	28.6%
R. aerofrigidens* + *S. epidermidis	7	6	4	44.4%*
R. aerofrigidens* + *C. taihuense	7	5	3	33.3%*
R. aerofrigidens* + *A. junii	7	4	1	9.1%
S. aureus* + *S. epidermidis	12	6	4	28.6%
S. aureus* + *C. taihuense	12	5	3	21.4%
S. aureus* + *A. junii	12	4	2	14.2%
S. epidermidis* + *C. taihuense	6	5	2	22.2%
S. epidermidis* + *A. junii	6	4	0	0%
C. taihuense* + *A. junii	4	4	2	33.3%*

Note. A — number of samples in which the first microorganism was isolated; B — number of samples in which the second microorganism was isolated; C — number of samples in which both microorganisms of the pair were isolated; Q — Jaccard coefficient; * — species for which synergistic relationships have been determined.

criterion of 50%). Four representatives were classified as additional microbiota. Among them are *Roseomonas aerofrigidens, Staphylococcus epidermidis, Chryseobacterium taihuense* and *Acinetobacter junii* with criterion values of 44.8, 37.5, 31.3 and 25%, respectively. The remaining species: *Kocuria rhizophila, Brevibacterium rhamnosus, Acinetobacter pitti, Staphylococcus pasteuri, Brevundimonas aurantiaca, Neisseria flavescens, Microbacterium paraoxydans, Microbacterium aurum, Commamonas aquatica, Acinetobacter johnsonii, Sphingobacterium miltivorans, Rhizobium radiobacter, Brevundimonas albigilva, Pseudomonas stutzeri, Staphylococcus intermedius, Chryseobacterium hamamense, Kocuria marinae, Acidovorax temperans, Streptococcus oralis, Acinetobacter ursungii, Microbacterium estacenum, Moraxella catarrhalis, Sphingomonas panni* were classified as representatives of random microbiota, having C criterion less than 25%. To determine the conjugacy of taxa for pairs of species belonging to the constant and additional microflora, the Jaccard coefficient was calculated, the results of which were presented in the figure (Table). It was found that a synergistic nature of the relationship was determined for four pairs of microorganisms highlighted in orange. Presented observations demonstrate an example of a very rare and previously undescribed case of multi-month colonization by a unique strain of *Roseomonas aerofrigidens* of a patient with cystic fibrosis receiving targeted therapy. It is noted that before the start of pathogenetic treatment, the patient had no episodes of excretion of the presented microorganism. At the same time, from a clinical point of view, despite colonization, the patient has not yet shown any deterioration in condition, both in terms of subjective signs (absence of complaints) and from the standpoint of the conclusion of computed tomography of the sinuses. It should be noted that, in all likelihood, we are talking about isolated sinonasal colonization, since during the entire observation period, we did not obtain any growth of the strain from sputum or oropharyngeal samples.

Conclusion

In recent years, due to the optimization and improvement of quality of microbiological diagnostics, the number of isolation of rare species of microorganisms with unknown clinical significance has increased. To understand their potential role in the development of infectious complications, it is necessary to accumulate experience in isolation and knowledge of their biological properties, pathogenetic potential not only in isolation within microbiological laboratories, but also by assessing the relationship between the indicated cases of strain isolation and the clinical dynamics of the patient, the results of his instrumental and physical examination methods.

References

1. Dé I., Rolston K.V., Han X.Y. Clinical significance of Roseomonas species isolated from catheter and blood samples: analysis of 36 cases in patients with cancer. *Clin. Infect. Dis., 2004, vol. 38, no. 11, pp. 1579–1584. doi: 10.1086/420824*
2. Han X.Y., Pham A.S., Tarrand J.J., Rolston K.V., Helsel L.O., Levett P.N. Bacteriologic characterization of 36 strains of Roseomonas species and proposal of Roseomonas mucosa sp nov and Roseomonas gilardii subsp rosea subsp nov. *Am. J. Clin. Pathol., 2003, vol. 120, no. 2, pp. 256–264. doi: 10.1309/731V-VGVC-KK35-1Y4J*
3. Rihs J.D., Brenner D.J., Weaver R.E., Steigerwalt A.G., Hollis D.G., Yu V.L. Roseomonas, a new genus associated with bacteremia and other human infections. *J. Clin. Microbiol., 1993, vol. 31, no. 12, pp. 3275–3283. doi: 10.1128/jcm.31.12.3275-3283.1993*

4. Shokar N.K., Shokar G.S., Islam J., Cass A.R. Roseomonas gilardii infection: case report and review. *J. Clin. Microbiol., 2002, vol. 40, no. 12, pp. 4789–4791. doi: 10.1128/JCM.40.12.4789-4791.2002*
5. Struthers M., Wong J., Janda J.M. An initial appraisal of the clinical significance of Roseomonas species associated with human infections. *Clin. Infect. Dis., 1996, vol. 23, no. 4, pp. 729–733. doi: 10.1093/clinids/23.4.729*
6. Wang C.M., Lai C.C., Tan C.K., Huang Y.C., Chung K.P., Lee M.R., Hwang K.P., Hsueh P.R. Clinical characteristics of infections caused by Roseomonas species and antimicrobial susceptibilities of the isolates. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2012, vol. 72, no. 3, pp. 199–203. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.11.013*

Авторы:
Джовмардова Е.Д., аспирант кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия;
Сергеева М.В., аспирант кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия;
Кондратенко О.В., д.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия;
Залевский И.В., специалист лаборатории трансляционных технологий и междисциплинарных связей Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия;
Никитина Т.Р., к.м.н., доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия.

Authors:
Dzhovmardova E.D., PhD Student, Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Samara, Russian Federation;
Sergeeva M.V., PhD Student, Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Samara, Russian Federation;
Kondratenko O.V., DSc (Medicine), Associate Professor, Acting Head of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Samara, Russian Federation;
Zalevskiy I.V., Specialist of the Laboratory of Translational Technologies and Interdisciplinary Connections of the Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Samara, Russian Federation;
Nikitina T.R., PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Samara, Russian Federation.

Поступила в редакцию 21.08.2024
Принята к печати 21.12.2024

Received 21.08.2024
Accepted 21.12.2024

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 371–377

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 371–377

ИНФЕКЦИЯ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ СПОНДИЛИТОМ

Я.А. Аитова[1,6], А.Е. Гончаров[1,3], В.Ю. Журавлев[2], К.А. Дмитриев[2], Б.И. Асланов[1], И.М. Краснов[5], А.Ю. Мушкин[2,4], П.К. Яблонский[2,5]

[1] ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[2] ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[3] ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия
[4] ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
[5] ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
[6] СПб ГБУЗ Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. *Введение.* Эпидемический процесс инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, подчиняется общим законам развития эпидемического процесса, хотя и имеет специфические особенности. Вероятность развития инфекции области хирургического вмешательства повышается при наличии факторов риска, вклад которых в возникновение инфекции области хирургического вмешательства определяется особенностями патологии, контингентами пациентов и спецификой медицинской организации. Целью исследования являлось оценить влияние ВИЧ-инфекции на развитие инфекции области хирургического вмешательства у пациентов с хроническим спондилитом. *Материалы и методы.* Проведено ретроспективное когортное эпидемиологическое исследование. Критериям включения соответствовали данные 809 пациентов, при этом ВИЧ-инфекцию имели 119, которым за исследуемый период выполнено 192 оперативных вмешательства. При госпитализации пациент предоставлял выписку из истории болезни, в которой помимо профильного заболевания содержались сведения об установленном врачом-инфекционистом диагнозе «ВИЧ-инфекция» путем комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований, не более чем месячной давности. ВИЧ-инфицированные пациенты составляли когорту экспонированных, пациенты без ВИЧ являлись неэкспонированными. *Результаты.* Выявлено существенное преобладание туберкулезных поражений позвоночника у ВИЧ-инфицированных ($p \leq 0{,}001$; RR = 4,864; 95% ДИ [3,070–7,707]). Практически все пациенты имели 4 стадию ВИЧ-инфекции, 1 пациент — стадию 3. Показатель инцидентности развития инфекции области хирургического вмешательства у пациентов с хроническим инфекционным спондилитом составил 5,01 на 100 оперативных вмешательств (49 случаев на 978 оперативных вмешательств), у ВИЧ-инфицированных пациентов инфекция области хирургического вмешательства развилась только в 2 случаях туберкулезного спондилита (инцидентность составила 1,04 на 100 оперативных вмешательств). ВИЧ-статус не увеличивает риск развития инфекции области хирургического вмешательства ($p = 0{,}009$; RR = 0,174; 95% ДИ [0,043–0,711]. Также неожиданным оказался более вы-

Адрес для переписки:
Аитова Яна Александровна
191015, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., 1,
СПб ГБУЗ Городская больница Святого
Великомученика Георгия.
Тел.: 8 981 885-83-51. E-mail: yana_aitova@mail.ru

Contacts:
Yana A. Aitova
191015, Russian Federation, St. Petersburg, Severny pr., 1,
Saint George's Hospital.
Phone: +7 981 885-83-51.
E-mail: yana_aitova@mail.ru

Для цитирования:
Аитова Я.А., Гончаров А.Е., Журавлев В.Ю., Дмитриев К.А., Асланов Б.И., Краснов И.М., Мушкин А.Ю., Яблонский П.К. Инфекция области хирургического вмешательства у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим спондилитом // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 371–377. doi: 10.15789/2220-7619-SSI-17782

Citation:
Aitova Ya.A., Goncharov A.E., Zhuravlev V.Yu., Dmitriev K.A., Aslanov B.I., Krasnov I.M., Mushkin A.Yu., Yablonsky P.K. Surgical site infection in HIV-positive patients with chronic spondylitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 371–377. doi: 10.15789/2220-7619-SSI-17782

© Аитова Я.А. и соавт., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-SSI-17782

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

сокий риск проведения ревизионных вмешательств у пациентов без ВИЧ-инфекции (p = 0,007; RR = 1,783; 95% ДИ [1,149–2,768]). *Выводы.* У больных ВИЧ-инфекцией риск развития туберкулезного поражения выше, чем неспецифического. ВИЧ-статус пациентов при хроническом инфекционном спондилите не оказывал существенного влияния на развитие инфекции области хирургического вмешательства и увеличение инцидентности ревизионных оперативных вмешательств. Возможной причиной полученного результата является длительный прием противотуберкулезных препаратов, в данной ситуации действующих как профилактика риска развития инфекции области хирургического вмешательства.

Ключевые слова: *инфекции области хирургического вмешательства, хронический спондилит, ВИЧ-инфекция, туберкулез, иммунный статус, CD4.*

SURGICAL SITE INFECTION IN HIV-POSITIVE PATIENTS WITH CHRONIC SPONDYLITIS

Aitova Ya.A.[a,f], Goncharov A.E.[a,c], Zhuravlev V.Yu.[b], Dmitriev K.A.[b], Aslanov B.I.[a], Krasnov I.M.[e], Mushkin A.Yu.[b,d], Yablonsky P.K.[b,d]

[a] *I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*
[b] *St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation*
[c] *Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*
[d] *Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*
[e] *St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation*
[f] *Saint George's Hospital, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. *Introduction.* The epidemic process of medical care-related infections complies to the general laws for development of epidemic process, although it has specific features. The probability for development of surgical site infection becomes precipitated by risk factors, which contribute to emergence of surgical site infection based on traits of pathology, patient populations and the specifics of hospital facility. The aim of the study was to evaluate HIV-related effect on developing surgical site infection in patients with chronic spondylitis. *Materials and methods.* A retrospective cohort epidemiological study was conducted. The inclusion criteria were met by 809 examined patients including 119 HIV-positive patients who underwent 192 surgical interventions. At admission, a patient provided a discharge summary describing the disease profile as well as HIV-positive status verified by infectious disease specialist through a comprehensive data assessment, no more than a month prior to admission. HIV-infected and HIV-free patients comprised exposed and unexposed cohort, respectively. *Results.* Tuberculous spinal lesions prevailed in HIV patients (p ≤ 0.001; RR = 4.864; 95% CI [3.070–7.707]). Almost all patients were at stage 4 HIV, and one patient — stage 3. The incidence of surgical site infection in patients with chronic infectious spondylitis was 5.01 per 100 operations (49 cases per 978 operations), in HIV patients it developed only in 2 cases of tuberculous spondylitis (the incidence was 1.04 per 100 operations). HIV-infection did not increase the risk of surgical site infection (p = 0.009; RR = 0.174; 95% CI [0.043–0.711]. Surprisingly, it turned out to observe higher risk of revision interventions in HIV-free patients (p = 0.007; RR = 1.783; 95% CI [1.149–2.768]). *Conclusion.* HIV-positive patients had higher risk of developing a tuberculous than a nonspecific lesion. The HIV status of patients with chronic infectious spondylitis did not significantly affect development of surgical site infection and increased incidence of revision operations. A potential reason for the final result is the long-term use of anti-tuberculosis drugs acting, in this case, as a preventive measure against developing surgical site infection.

Key words: *surgical site infection, chronic spondylitis, HIV, tuberculosis, immune status, CD4.*

Введение

Эпидемический процесс инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, подчиняется общим законам развития эпидемического процесса, хотя и имеет специфические особенности. Вероятность развития инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) повышается при наличии факторов риска, вклад которых в возникновение ИОХВ определяется особенностями патологии, контингентами пациентов и спецификой медицинской организации. Выделяют экзогенные (повреждения кожных покровов, несоблюдение гигиенических правил, перегревание или переохлаждение) и эндогенные (нарушения в системе иммунитета, изменения нутритивного статуса, сопутствующие заболевания, эндокринные расстройства и т. д.) факторы риска [3, 9, 11, 12, 13, 14].

Особую группу риска развития ИОХВ на грани хирургии и травматологии-ортопедии составляют пациенты с хроническим инфекционным поражением позвоночника, особенно пациенты с ВИЧ, у которых в подавляющем большинстве случаев имеется комплекс эндогенных факторов риска и тотальная хирургическая санация очага инфекции не всегда возможна, а внимание при анализе, как правило, уделяется клиническим особенностям заболевания и иммунному статусу пациентов. Информация о значимости ВИЧ-инфекции как фактора, влияющего на развития ИОХВ при реконструктивно-санирующих операциях на позвоночнике, обычно остается за рамками исследований, как и данные о влия-

нии ВИЧ на инцидентность ревизионных оперативных вмешательств [10, 15, 16, 17].

Цель исследования: оценить влияние ВИЧ-инфекции на развитие ИОХВ у пациентов с хроническим спондилитом.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное когортное моноцентровое эпидемиологическое исследование. Использованы эпидемиологический, бактериологический (культуральный), молекулярно-биологический, морфологический и клинический методы.

Критериями включения в исследования являлись: единство места оперативного лечения — Федеральное государственное бюджетное учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ); возраст пациентов на момент операции старше 18 лет; диагноз «Хронический» спондилит» установленный в соответствии с проектом национальных клинических рекомендаций «Инфекционные поражения позвоночника» [8]; время лечения 2 года (период с 01,01.2019 г. по 31,12.2020 г.); катамнез после операции по поводу спондилита, прослеженный не менее 1 года.

К критерию невключения отнесено: отсутствие полноценных данных архива историй болезни, необходимых для решения задач исследований.

Этиологическую верификацию спондилита осуществляли на основании бактериологических (культуральных), молекулярно-биологических (ПЦР), а также морфологических исследований патологического материала, полученного в ходе операций на позвоночнике. Бактериологическое исследование операционного/раневого материала дополняли определением лекарственной чувствительности возбудителей диско-диффузионным методом по рекомендации EUCAST (2020) и в соответствии с методическими указаниями «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Выявление неспецифической микрофлоры и *Mycobacterium* spp. проводили на основе посевов на плотные и жидкие питательные среды, детекцию ДНК *Mycobacterium tuberculosis*-complex и амплификацию нуклеотидной последовательности IS6110 — маркера микобактерий туберкулезного комплекса — проводили с использованием тест-системы НПО «ДНК-Технология» (Россия) методом ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) на анализаторе «iCyclerQ» (Bio Rad, США).

Все пациенты наблюдались в стационаре до момента стабилизации состояния и достижения возможности перевода на амбулаторный этап лечения. При обострении заболевания или развитии осложнений на амбулаторном этапе проводилась повторная госпитализация.

При госпитализации пациент предоставлял выписку из истории болезни, в которой помимо профильного заболевания содержались сведения об установленном врачом-инфекционистом диагнозе «ВИЧ-инфекция» путем комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований, не более чем месячной давности. ВИЧ-инфицированные пациенты составляли когорту экспонированных, пациенты без ВИЧ являлись неэкспонированными.

Для эпидемиологического наблюдения применялись как пассивные (анализ карт эпидемиологического наблюдения за исходами хирургических операций, содержащих добровольное информирование врачами и медицинскими сестрами госпитального эпидемиолога о возникших инфекциях), так и активные методы (просмотр историй болезни с помощью медицинской информационной системы и бумажной документации, в том числе повторных госпитализаций, результатов посевов из бактериологической лаборатории ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ). Для определения случая ИОХВ использовались стандартные критерии эпидемиологического определения случая, при наличии металлоконструкции — критерии определения случая имплантат-ассоциированной инфекции [3, 4, 5, 7].

Согласно действующей в Российской Федерации классификации ВИЧ-инфекции [2], стадию заболевания устанавливали на основании клинических проявлений: 1 — стадия инкубации, 2 — первичных проявлений, 3 — субклиническая стадия, 4 — вторичных заболеваний, 5 — терминальная. Распределение больных с учетом ранжирования показателя CD4 проводили согласно рекомендациям ВОЗ, считая нормальным количество CD4 крови более 500 клеток/мм^3, последующее снижение на каждые 150 мкл расценивали, соответственно, как умеренный, выраженный и тяжелый иммунодефицит.

Статистическая обработка выполнена в программе SPSS Statistics Version 22 с использованием критерия χ^2 и поправкой Йейтса в случае, если значение составило менее 10 в одной из ячеек таблицы сопряженности. Различия признавались значимыми при уровне $p < 0,05$. Для оценки значимости ВИЧ-инфекции пациенты были разделены на группы по принципу наличия или отсутствия воздействия изучаемого фактора с последующей оценкой развития в каждой группе изучаемого исхода (ИОХВ, ревизионных оперативных вмешательств) и расчетом показателей относительного риска (relative risk, RR) с 95% доверительным интервалом.

Результаты

Указанным критериям включения соответствовали данные 809 пациентов, критерии невключения — 4 пациента. ВИЧ-инфекцию имели 119 (14,71%) пациентов, которым проведено 192 оперативных вмешательства.

Этиологическая структура инфекционных хронических спондилитов (n = 809): в 411 случаях установлена микобактериальная этиология поражений (405 — туберкулезный спондилит, 6 — спондилит, вызванный нетуберкулезными микобактериями, в том числе 2 — микст-микобактериальных поражения) и 398 — неспецифическая (нетуберкулезная). У 119 пациентов с ВИЧ-инфекцией в 99 случаях установлен туберкулезный спондилит (24,44% от всех туберкулезных спондилитов) и у 20 неспецифический (5,02% от всех неспецифических спондилитов). Нетуберкулезных микобактериальных поражений у пациентов с ВИЧ-инфекцией не обнаружено.

Распределение пациентов представлено на рисунке, иллюстрирующем практически равное (55,26 и 44,73% соответственно), распределение неспецифических и микобактериальных поражений позвоночника у пациентов без ВИЧ-инфекции и существенное (83,19%) преобладание туберкулезных поражений у ВИЧ-инфицированных ($p \leq 0{,}001$; RR = 4,864; 95% ДИ [3,070–7,707]).

Практически все пациенты имели 4 стадию ВИЧ-инфекции, 1 пациент — стадию 3. Распределение больных с учетом ранжирования иммунных нарушений согласно Российской классификации и рекомендациям ВОЗ представлено в табл. 1.

Таким образом, 97,48% (116 из 119) пациентов с ВИЧ-инфекцией имели выраженный и тяжелый иммунодефицит.

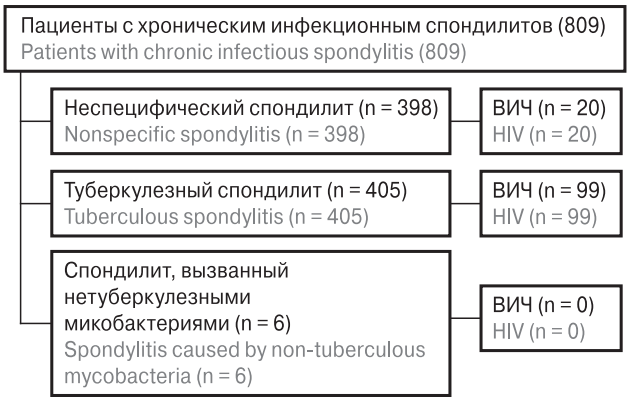


Рисунок. Распределение пациентов по этиологии инфекционного поражения позвоночника и наличия ВИЧ-инфекции

Figure. Distribution of patients according to the etiology of infectious spinal lesions and the presence of HIV infection

Всего у 809 пациентов выполнено 978 оперативных вмешательств. В табл. 2 представлена структура первичных (в том числе многоэтапных) и ревизионных операций, выполненных у всех пациентов с учетом наличия/отсутствия ВИЧ-инфекции.

Показатель инцидентности развития ИОХВ у пациентов с хроническим инфекционным спондилитом составил 5,01 на 100 оперативных вмешательств (49 случаев на 978 оперативных вмешательств), но при этом у ВИЧ-инфицированных пациентов ИОХВ развилась только в 2 случаях туберкулезного спондилита (инцидентность составила 1,04 на 100 оперативных вмешательств).

Значение показателя относительного риска свидетельствует о том, что ВИЧ-статус не увеличивает риск развития ИОХВ ($p = 0{,}009$; RR = 0,174; 95% ДИ [0,043–0,711]. Также неожиданным оказался более высокий риск проведения ревизионных вмешательств у пациентов без ВИЧ-инфекции ($p = 0{,}007$; RR = 1,783; 95% ДИ [1,149–2,768]).

Обсуждение

Наличие у 83,19% ВИЧ-инфицированных пациентов в нашей когорте спондилита, вызванного *M. tuberculosis*, подтверждает известный факт того, что данная патология рассматривается как возможный маркер вторичного иммунодефицитного состояния [2]. Вместе с тем данный показатель может быть связан и с определенными ограничениями, которые отмечены в конце данной статьи.

Ранее было показано, что бактериологическое и/или морфологическое подтверждение неспецифического хронического инфекционного спондилита является статистически значимым фактором риска ИОХВ [1]. Более неожиданным и не вполне ясным на первый взгляд оказался факт более редкой инцидентности инфекций области хирургического вмешательства у ВИЧ-инфицированных пациентов, что позволяет высказать несколько предположений. Фактором, потенциально способным ограничить развитие ИОХВ, может быть систематическая длительная антибактериальная терапия туберкулеза, являющаяся основным компонентом его лечения вне зависимости от локализации [6]. Длительный (6 месяцев и более, в том числе учитывающий лекарственную устойчивость возбудителя) прием комбинации лекарственных препаратов, включающий в том числе активные в отношении грамположительных микроорганизмов антибиотики широкого спектра действия (рифабутин, рифампицин, аминогликозиды и др.) может быть причиной того, что инцидентность ИОХВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, составившая 1,04

Таблица 1. Распределение ВИЧ (+) пациентов с хроническим спондилитом и в соответствии со степенью иммунных нарушений

Table 1. Distribution of HIV (+) patients with chronic spondylitis and according to the degree of immune disorders

Стадия заболевания согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции The stage of the disease according to the Russian classification of HIV infection	**Классификация иммунных нарушений ВОЗ** WHO classification of immune disorders		**Количество пациентов** Number of patients
	Степень иммунных нарушений The degree of immune disorders	**Уровень CD4** CD4 count	
Стадия 3 Stage 3	**Отсутствие иммунодефицита или незначительный** No immune deficiency or not significant	**> 500 мкл** > 500 microliters	**1 (неспецифический спондилит)** 1 (nonspecific spondylitis)
Стадия 4А Stage 4A	**Умеренный иммунодефицит** Mild immunodeficiency	**350–499 мкл** 350–499 microliters	**2 (1 туберкулезный, 1 неспецифический)** 2 (1 tuberculous, 1 nonspecific)
Стадия 4Б Stage 4B	**Выраженный иммунодефицит** Pronounced immunodeficiency	**200–349 мкл** 350–499 microliters	**57 (49 туберкулезный, 8 неспецифический)** 57 (49 tuberculous, 8 nonspecific)
Стадия 4В Stage 4C	**Тяжелый иммунодефицит** Severe immunodeficiency	**< 200 мкл или < 15%** < 200 microliters or < 15%	**59 (49 туберкулезный, 10 специфический)** 59 (49 tuberculous, 10 specific)

на 100 оперативных вмешательств, оказалась ниже, чем общая по всей когорте (5,01 на 100 оперативных вмешательств).

Пути снижения инцидентности ИОХВ требуют дальнейшего изучения. В текущих клинических рекомендациях, в том числе зарубежных, лечение неспецифических инфекционных деструкций позвоночника ограничивается приемом антибактериальных препаратов до 12 недель, при этом не исключается риск прогрессирования заболевания и развития осложнений в более поздние сроки. Возможно, более детальный анализ наиболее значимых возбудителей ИОХВ позволит обосновать изменение режимов профилактики и лечения ИОХВ [4].

Заключение

Исследование показало, с одной стороны, что у больных ВИЧ-инфекцией риск развития туберкулезного поражения оказался выше, чем неспецифического, при этом 97,48% таких пациентов имели выраженный и тяжелый иммунодефицит. С другой стороны, ВИЧ-статус пациентов при хроническом инфекционном спондилите не оказывал существенного влияния на развитие ИОХВ и увеличение инцидентности ревизионных оперативных вмешательств. Возможной причиной такого результата является длительный прием противотуберкулезных препаратов, включающий в том числе антибактериальные препараты широкого спектра действия, в данной ситуации действующие как профилактика риска развития ИОХВ.

Ограничения достоверности результатов

1. Исследование проведено в учреждении, специализирующемся на лечении хронических инфекционных поражений позвоночника. Полученные данные могут не соответствовать результатам исследования больных с острыми инфекционно-воспалительными поражениями позвоночника.

Таблица 2. Тип оперативного вмешательства в зависимости от ВИЧ-статуса

Table 2. The type of surgery depending on the HIV status

Тип оперативного вмешательства Type of surgical intervention	**Пациенты с хроническим спондилитом без ВИЧ-инфекции** Patients with chronic spondylitis without HIV	**Пациенты с хроническим спондилитом и ВИЧ-инфекцией** Patients with chronic spondylitis and HIV	**Всего** Total
Первичные, в том числе многоэтапные Primary, including multi-stage	640	172	812
Ревизионные Revision	146	20	166
Всего | Total	786	192	978

2. Ограниченный срок катамнеза после операции по поводу спондилита.

3. Несмотря на непрерывный клинический мониторинг послеоперационного состояния пациентов, осуществляемый путем активной переписки пациентов с лечебным учреждением, не исключается их «выпадение» из исследования при этапном обращении в другие лечебные учреждения.

4. В когорту экспонированных включены только пациенты, которые к моменту операции на позвоночнике получали АРТВ.

Список литературы/References

1. Аитова Я.А., Мушкин М.А., Мушкин А.Ю., Асланов Б.И., Журавлев В.Ю., Дмитриев К.А. Эпидемиологический мониторинг инфекций области хирургического вмешательства при хронических инфекционных спондилитах // Профилактическая и клиническая медицина. 2023. Т. 88, № 3. С. 66–71. [Aitova Ya.A., Mushkin M.A., Mushkin A.Yu., Aslanov B.I., Zhuravlev V.Yu., Dmitriev K.A. Epidemiological monitoring of surgical site infections in chronic infectious spondylitis. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and Clinical Medicine, 2023, vol. 88, no. 3, pp. 66–71. (In Russ.)*] *doi: 10.47843/2074-9120_2023_3_66*
2. Афонина Л.Ю., Белова Е.Г., Бессараб Т.П., Волова Л.А., Воронин Е.Е., Галлиулин Н.И., Гейне М.Д., Гусев Д.А., Долгушина Н.В., Зюзя Ю.Р., Карев В.Е., Козырев О.А., Корсак В.С., Кузнецова А.В., Латышева И.Б., Литвинова Н.Г., Набиуллина Д.Р., Нагибина М.В., Назаренко Т.А., Ольшанский А.Я., Пархоменко Ю.Г., Плотникова Ю.К., Подымова А.С., Позднякова Л.Л., Пронин А.Ю., Радзиховская М.В., Розенберг В.Я., Серебряков Е.М., Сивачева И.Л., Цинзерлинг В.А., Цыганова Е.В., Штанев Д.В., Юрин О.Г., Яппаров Р.Г. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации, 2020. 114 с. [Afonina L.Yu., Belova E.G., Bessarab T.P., Volova L.A., Voronin E.E., Galliulin N.I., Gejne M.D., Gusev D.A., Dolgushina N.V., Zyuzya Yu.R., Karev V.E., Kozyrev O.A., Korsak V.S., Kuznecova A.V., Latysheva I.B., Litvinova N.G., Nabiullina D.R., Nagibina M.V., Nazarenko T.A., Ol'shanskij A.Ya., Parhomenko Yu.G., Plotnikova Yu.K., Podymova A.S., Pozdnyakova L.L., Pronin A.Yu., Radzihovskaya M.V., Rozenberg V.Ya., Serebryakov E.M., Sivacheva I.L., Cinzerling V.A., Cyganova E.V., Shtanev D.V., Yurin O.G., Yapparov R.G. HIV infection in adults. Clinical guidelines, 2020. *114 p. (In Russ.)*]
3. Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В., Зубарева Н.А., Зуева Л.П., Иванова Е.Б., Казачек Я.В., Квашнина Д.В., Ковалишена О.В., Кузьменко С.А., Павлов В.В., Пасечник И.Н., Попов Д.А., Цигельник А.М., Цой Е.Р., Шмакова М.А., Шубняков И.И., Яковлев С.В. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород, 2018. 72 с. [Briko N.I., Bozhkova S.A., Brusina E.B., Zhedaeva M.V., Zubareva N.A., Zueva L.P., Ivanova E.B., Kazachek Ya.V., Kvashnina D.V., Kovalishena O.V., Kuz'menko S.A., Pavlov V.V., Pasechnik I.N., Popov D.A., Cigel'nik A.M., Coj E.R., Shmakova M.A., Shubnyakov I.I., Yakovlev S.V. Prevention of surgical site infections. Clinical guidelines. *Nizhniy Novgorod, 2018. 72 p. (In Russ.)*]
4. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Ряпис Л.А., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В. Госпитальный штамм — непознанная реальность // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. Т. 68, № 1. С. 30–35. [Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P., Kovalishena O.V., Ryapis L.A., Stasenko V.L., Fel'dblyum I.V., Shkarin V.V. Hospital strain — mysterious reality. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prophylaxis, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 30–35. (In Russ.)*]
5. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Квашнина Д.В., Ковалишена О.В., Полибин Р.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В. Эпидемиологическая диагностика инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, на основе стандартных определений случая. Методическое руководство, 2023. 52 с. [Briko N.I., Brusina E.B., Kvashnina D.V., Kovalishena O.V., Polibin R.V., Stasenko V.L., Fel'dblyum I.V. Epidemiological diagnosis of infectious diseases related to the provision of medical care, based on standard case definitions. Methodological guidance, 2023. *52 p. (In Russ.)*]
6. Васильева И.А., Баласанянц Г.С., Борисов С.Е., Бурмистрова И.А., Валиев Р.Ш., Ваниев Э.В., Вахрушева Д.В., Веселова Е.И., Воронин Е.Е., Зимина В.Н., Иванова Д.А., Казимирова Н.Е., Каминский Г.Д., Корниенко С.В., Краснов В.А., Кульчавеня Е.В., Ловачева О.В., Марьяндышев А.О., Мордык А.В., Морозова Т.И., Мотус И.Я., Панова А.Е., Пантелеев А.М., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Перецманас Е.О., Русских А.Е., Самойлова А.Г., Синицын М.В., Скорняков С.Н., Стаханов В.А., Тинькова В.В., Токаев К.В., Тюлькова Т.Е., Черноусова Л.Н., Яблонский П.К. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации, 2020. 79 с. [Vasil'eva I.A., Balasanyanc G.S., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V., Vahrusheva D.V., Veselova E.I., Voronin E.E., Zimina V.N., Ivanova D.A., Kazimirova N.E., Kaminskij G.D., Kornienko S.V., Krasnov V.A., Kul'chavenya E.V., Lovacheva O.V., Mar'yandyshev A.O., Mordyk A.V., Morozova T.I., Motus I.Ya., Panova A.E., Panteleev A.M., Parolina L.E., Peregudova A.B., Perecmanas E.O., Russkih A.E., Samojlova A.G., Sinicyn M.V., Skornyakov S.N., Stahanov V.A., Tin'kova V. V., Tokaev K.V., Tyul'kova T.E., Chernousova L.N., Yablonskij P.K. Tuberculosis in adults. Clinical guidelines, 2020. *79 p. (In Russ.)*]
7. Манграм А.Дж., Хоран Т.К., Пирсон М.Л., Сильвер Л.К., Джарвис В.Р. Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5, № 1. С. 74–101. [Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 2003, vol. 5, no. 1, pp. 74–101. (In Russ.)*]
8. Мушкин А.Ю., Вишневский А.А., Перецманас Е.О., Базаров А.Ю., Басанкин И.В. Инфекционные поражения позвоночника. Проект национальных клинических рекомендаций // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16, № 4. С. 63–76. [Mushkin A.Yu., Vishnevskij A.A., Perecmanas E.O., Bazarov A.Yu., Basankin I.V. Infectious lesions of the spine: draft national clinical guidelines. *Khirurgiya Pozvonochnika = Russian Journal of Spine Surgery, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 63–76. (In Russ.)*] *doi: 10.14531/ss2019.4.63-76*

9. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Изд-е 2-е, перераб. и доп. / Под ред. Б.Р. Гельфанда. М., 2015. 111 с. [Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd edition, revised and expanded / Ed. by B.R. Gelfand. *Moscow, 2015. (In Russ.)*]
10. Шувалова Е.В., Вишневский А.А. Коморбидность у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезным спондилитом как фактор риска инфекционных осложнений // Хирургия позвоночника. 2020. Т. 17, № 1. С. 96–101. [Shuvalova E.V., Vishnevsky A.A. Comorbidity in patients with HIV infection and tuberculous spondylitis as a risk factor for infectious complications. *Khirurgiya Pozvonochnika = Russian Journal of Spine Surgery, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 96–101. (In Russ.)*] *doi: 10.14531/ss2020.1.96-101*
11. Allegranzi B., Bagheri Nejad S., Combescure C., Graafmans W., Attar H., Donaldson L., Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet, 2011, vol. 333, no. 9761, pp. 228–241. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61458-4*
12. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second edition. *Geneva: World Health Organization, 2018. 186 p. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/277399/9789241550475-eng.pdf?sequence=1*
13. Global report on infection prevention and control. *Geneva: World Health Organization, 2022. 182 p. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/354489/9789240051164-eng.pdf?sequence=1*
14. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. *Geneva: World Health Organization, 2016. 91 p. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/251730/9789241549929-eng.pdf?sequence=1*
15. Guild G.N., Moore T.J., Barnes W., Hermann C. CD4 count is associated with postoperative infection in patients with orthopaedic trauma who are HIV positive. *Clin. Orthop. Relat. Res., 2012, vol. 470, no. 5, pp. 1507–1512. doi: 10.1007/s11999-011-2223-1*
16. Ifarraguerri A.M., Malyavko A., Stoll W.T., Patel S., Thakkar S. Impact of human immunodeficiency virus on 2-year revision rates following lumbar fusion for degenerative spinal conditions: a retrospective cohort study. *J. Spine. Surg., 2021, vol. 7, no. 4, pp. 475–484. doi: 10.21037/jss-21-84*
17. Kigera J.W., Straetemans M., Vuhaka S.K., Nagel I.M., Naddumba E.K., Boer K. Is there an increased risk of post-operative surgical site infection after orthopaedic surgery in HIV patients? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One, 2012, vol. 7, no. 8: e42254. doi: 10.1371/journal.pone.0042254*

Авторы:
Аитова Я.А., аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; врач-эпидемиолог СПб ГБУЗ Городская больница Святого Георгия, Санкт-Петербург, Россия;
Гончаров А.Е., д.м.н., зав. лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Журавлев В.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Дмитриев К.А., врач-бактериолог ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Асланов Б.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
Краснов И.М., студент ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
Мушкин А.Ю., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вертебрологии, травматологии-ортопедии, руководитель научно-исследовательской лаборатории патологии опорно-двигательного аппарата у детей ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Яблонский П.К., д.м.н., профессор, директор ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; проректор по медицинской деятельности ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:
Aitova Ya.A., PhD Student, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation; Epidemiologist, St. Petersburg Saint George's Hospital, St. Petersburg, Russian Federation;
Goncharov A.E., DSc (Medicine), Head of the Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;
Zhuravlev V.Yu., PhD (Medicine), Leading Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;
Dmitriev K.A., Bacteriologist, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;
Aslanov B.I., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;
Krasnov I.M., Student, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation;
Mushkin A.Yu., DSc (Medicine), Professor, Leading Researcher, Head of Department of Vertebrology, Traumatology and Orthopaedics, Head of the Scientific and Clinical Laboratory for Pathology of Locomotor System in Children, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Traumatology and Orthopaedics, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;;
Yablonskiy P.K., DSc (Medicine), Professor, Director of the St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation; Vice-Rector for Medical Activities, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 25.09.2024
Принята к печати 02.11.2024

Received 25.09.2024
Accepted 02.11.2024

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 378–382

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 378–382

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

О.А. Перевезенцев[1,2], И.С. Мамедов[2], Д.В. Бурцев[1]

[1] ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия
[2] ГБУ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Новая коронавирусная инфекция — одна из важнейших проблем современной медицины. Одним из этиопатогенетических звеньев данного заболевания является нарушение в системе гемостаза, которое может быть ассоциировано с возникновением тромбозов различной локализации и с нарушением сосудистой циркуляции в мелких сосудах. Но нарушения свертывания могут патогенетически быть ассоциированы с атеросклеротическими процессами в сосудистом русле, которые могут активизироваться уже в возрасте 35–40 лет. Поэтому актуальным является изучение генетических факторов этиопатогенетической взаимосвязи COVID-19 с тромбогенными и атеросклеротическими патологическими процессами. Целью исследования было определение взаимосвязи между риском возникновения венозных тромбозов после перенесенной инфекции COVID-19 8 генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1-675 5G>4G) генов свертывающей системы у пациентов с атеросклерозом. *Материалы и методы.* Были обследованы 172 пациента в возрасте от 30 до 55 лет с признаками атерогенного поражения сосудов, у которых в течение года после перенесенной клинически выраженной COVID-19, подтвержденной методами молекулярно-генетической диагностики SARS-CoV-2, были выявлены эпизоды венозных тромбозов различных локализаций, и 151 пациент группы сравнения в возрасте от 30 до 54 лет, у которых после перенесенной инфекции данных эпизодов не наблюдалось. Молекулярно-генетический анализ генетических вариантов генов системы гемостаза проводился методом ПЦР в реальном времени с автоматическим анализом кривых плавления. *Результаты.* По результатам анализа ассоциации генетических вариантов с венозными тромбозами у пациентов, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию, связь с данной патологией была установлена для 2 генетических вариантов, ITGA2 807C>T (TTOR = 5.59 (CI: 2.86–10.93, $p < 0.001$)) и ITGB3 1565 T>C (генотип CC, OR = 6.55 (CI: 2.23–19.22, $p < 0.001$)). *Заключение.* Таким образом, мы установили ассоциацию 2 генетических вариантов (ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у пациентов с атеросклерозом, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: *COVID-19, атеросклероз, тромбоз, генетический вариант, фактор Лейдена, протромбин.*

Адрес для переписки:
Перевезенцев Олег Александрович
119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38,
ГБУ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ.
Тел.: 8 988 997-40-35.
E-mail: PZPO@mail.ru

Contacts:
Oleg A. Perevezentsev
119620, Russian Federation, Moscow, Aviatorov str., 38,
Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Department of Health of the City of Moscow.
Phone: +7 988 997-40-35.
E-mail: PZPO@mail.ru

Для цитирования:
Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Бурцев Д.В. Роль генетических вариантов генов гемостаза в развитии венозных тромбозов у пациентов с атеросклерозом, перенесших инфекцию COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 378–382. doi: 10.15789/2220-7619-TRO-17816

Citation:
Perevezentsev O.A., Mamedov I.S., Burtsev D.V. The role of genetic hemostasis gene variants in the development of venous thrombosis in patients with atherosclerosis after COVID-19 infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 378–382. doi: 10.15789/2220-7619-TRO-17816

© Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Бурцев Д.В., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TRO-17816

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

THE ROLE OF GENETIC HEMOSTASIS GENE VARIANTS IN THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS AFTER COVID-19 INFECTION

Perevezentsev O.A.[a,b], Mamedov I.S.[b], Burtsev D.V.[a]

[a] *Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation*

[b] *Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russian Federation*

Abstract. *Introduction.* The new coronavirus infection (COVID-19) is one of the most important problems in modern medicine. One of the etiopathogenetic COVID-19 arms is presented by a disorder in the hemostasis system, which can be associated with emerging thrombosis of various localizations and altered vascular circulation in small vessels. But coagulation disorders can be pathogenetically associated with atherosclerotic processes in the vascular bed, which can be activated as early as at age of 35–40 years. Therefore, it is relevant to study the genetic factors between COVID-19 etiopathogenetic relation and thrombogenic and atherosclerotic pathological processes. Purpose of the study. To establish a relation between previous COVID-19 infection and risk of venous thrombosis caused by 8 genetic variants ((F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1 -675 5G>4G) in the coagulation system genes in patients with atherosclerosis. *Materials and methods.* The study included 172 patients aged 30 to 55 years with signs of atherogenic vascular lesions, who had episodes of venous thrombosis of various localizations within a year after clinically manifested COVID-19, confirmed by molecular genetic diagnostics of SARS-CoV-2, and 151 COVID-19 convalescent patients aged 30 to 54 years (comparison group), without episodes of venous thrombosis. Molecular genetic analysis of genetic variants of the hemostasis system genes was performed by real-time PCR with automated melting curve analysis. *Results.* According to the results of the association analysis of genetic variants with venous thrombosis in COVID-19 convalescent patients, a relation was established for 2 genetic variants, ITGA2 807C>T (TT OR = 5.59 (CI: 2.86–10.93, p < 0.001)) and ITGB3 1565 T>C (genotype CC, OR = 6.55 (CI: 2.23–19.22, p < 0.001)). *Conclusion.* Thus, we established an association between 2 genetic variants (ITGA2 807C>T and ITGB3 1565 T>C) and venous thrombosis in COVID-19 convalescent patients with atherosclerosis.

Key words: *COVID-19, atherosclerosis, thrombosis, genetic variant, factor Leiden, prothrombin.*

Введение

Коронавирусы (CoV) *(Coronoviridae)* — семейство вирусов, содержащих в качестве генома одноцепочечную (+) РНК и специфические гликопротеидные шипы вокруг вирусного капсида, которые при электронном микрокопировании похожи на солнечную корону [14]. Семейство коронавирусов делится на несколько подсемейств, включающих четыре рода (от альфа до дельта), которые потенциально патогенны для различных видов млекопитающих, включая человека [6]. За последние 20 лет, кроме ранее известных четырех видов коронавирусов у человека, входящих в структуру сезонных ОРВИ, были описаны новые, более патогенные, виды данного семейства, а именно: SARS-CoV (подрод *Sarbecovirus*), описанный в 2002 г., и ставший в 2002–2003 гг. причиной вспышки атипичной пневмонии (тяжелый острый респираторный синдром — ТОРС, SARS) в Китае; MERS-CoV (подрод *Merbecovirus*), который 2012 г. вызвал вспышку ближневосточного респираторного синдрома в Саудовской Аравии и в 2015 г. — в Южной Корее (MERS), а также новый коронавирус SARS-CoV-2 (как и вирус атипичной пневмонии, относящийся к подроду *Sarbecovirus*), который привел к вспышке болезни, названной COVID-19, в китайской провинции Ухань, перешедшей в пандемию [8]. Высокая степень трансмиссии нового коронавируса (среднее медианное значение индекса репродукции 2,2, разброс 3,3–5,47), его способность, в отличие от вируса SARS-CoV, передаваться от человек к человеку и возможная тяжесть последствий заболевания COVID19, вызываемого данным вирусом, превратили его в острейшую проблемы современной медицинской науки [7].

Исследование механизмов проявления патогенных свойств коронавирусаSARS-CoV-2 показало, что в клетки человека он инкорпорирует через рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2 типа (АПФ-2, ACE2), которые достаточно распространены в различных тканях [9]. Поэтому при COVID-19 потенциально могут поражаться не только дыхательная система, но и другие органы и ткани [9, 10, 14]. Таким образом, реализуется мультисистемный характер этиопатогенеза COVID-19 [3, 15, 18].

Показано, что с COVID-19 ассоциированы нарушения системы свертывания крови в виде повышения риска возникновения у пациентов венозных тромбозов различных локализаций, в частности, церебральных [4]. Вместе с тем известно, что тромбозы являются полигенным мультифакториальным заболеванием, в этиопатогенезе которого играют роль как внешние факторы (каким, потенциально, может быть перенесенная инфекция SARS-CoV-2), так и наследственная предрасположенность [1]. Был выявлен ряд генетических вариантов, обусловливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность больных к тому или иному виду нарушений в системе гемостаза [2, 13]. Одним из факторов риска развития венозных тромбозов является

Таблица 1. Распределение пациентов с венозными тромбозами и индивидуумов группы сравнения по степени тяжести перенесенного COVID-19

Table 1. Distribution of patients with venous thrombosis and comparison group individuals by severity of COVID-19

Степень тяжести перенесенного COVID-19 Severity of COVID-19	**Пациенты** Patients	**Группа сравнения** Comparison group
Легкая/Low	80	75
Средняя/Medium	83	73
Тяжелая/Hard	9	3

сопутствующее атерогенное поражение сосудов, что подтверждается рядом исследований [12, 16]. Поэтому, нам кажется интересным проанализировать взаимосвязь возникновения венозных тромбозов у пациентов с атеросклерозом, которые перенесли COVID-19, с рядом генетических вариантов генов системы свертывания крови.

Цель работы — провести анализ ассоциации между риском возникновения венозных тромбозов после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с атерогенным поражением сосудов 8 генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1-675 5G>4G) генов системы гемостаза.

Материалы и методы

Были обследованы 172 пациента в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст — 39 лет) с установленным по данным УЗИ атерогенным поражением сосудов и лабораторными признаками дислипидемии (изменение липидограммы с повышением индекса атерогенности выше 4,0), у которых в течение года после перенесенной клинически выраженной COVID-19, подтвержденной методами молекулярно-генетической диагностики SARS-CoV-2 (ПЦР в реальном времени), были выявлены эпизоды венозных тромбозов различных локализаций, и 151 пациент группы сравнения также с признаками атеросклеротического поражения сосудов в возрасте от 30 до 54 лет (средний возраст 38 лет), у которых после перенесенной инфекции данных эпизодов не наблюдалось. Каждый участник исследование подписывал информированное согласие. Исследование было одобрено Этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета. Количество пациентов и индивидуумов группы сравнения, разделенных по тяжести перенесенного COVID-19 согласно анамнестическим данным, представлены в табл. 1.

Из исследования были исключены пациенты, которые перенесли инфицирование SARS-CoV-2 бессимптомно или в крайне тяжелой форме, когда требовалась ИВЛ в ОРИТ, а также больные с рядом широко распространенных заболеваний, для этиопатогенеза которых характерны потенциальные нарушения свертывания крови: гипертоническая болезнь, а также диабет 2 типа.

ДНК выделялась из периферической крови набором «Проба-Рапид-Генетика» (ДНК-Технология, Россия). Молекулярно-генетическое исследование генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1-675 5G>4G) проводилось методом ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления с использованием набора «Кардиогенетика Тромбофилия» (ДНК-Технология, Россия) на детектирующем амплификаторе с 4 каналами детекции «ДТпрайм». Регистрация и учет результатов ПЦР проводился автоматически программным обеспечением для амплификатора. Для анализа ассоциации определенных генетических вариантов с венозными тромбозами использовались четырехпольные таблицы распределения с вычислением отношения шансов OR как критерия ассоциации с расчетом доверительного интервала CI. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа ассоциации отдельных генетических вариантов с венозными тромбозами у пациентов с атеросклерозом, которые перенесли COVID-19, связь с данной патологией была установлена для генетических вариантов ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C.

Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта ITGA2 807C>T в группе сравнения и в исследуемой выборке даны в табл. 2.

Мы проанализировали частоты генотипов CC, CT и TT в исследуемой выборке и в группе сравнения. Для редкого генотипа TTOR = 5,59 (CI: 2,86–10,93, $p < 0,001$), для гетерозиготного генотипа CT OR = 1,25 (CI: 0,78–1,98, $p > 0,351$), для частого генотипа CC OR = 0,29 (CI: 0,19–0,46, $p < 0,001$). Таким образом, мы видим, что с венозными тромбозами у лиц с признаками атеросклероза, перенесших COVID-19, ассоциирован редкий генотип TT. Интересно, что частый генотип по данному генетическому варианту ассоциирован с протективным эффектом. В литературе ассоциация данного варианта гена интегрина $\alpha 2$ была выявлена только у взрослых пациентов с отягощенным анамнезом по тромбофилическим состояниям без связи с перенесенным COVID-19 [5, 17].

Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта ITGB3 1565 T>C в группе сравнения и в исследуемой выборке даны в табл. 3.

Таблица 2. Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGA2 807C>T в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения

Table 2. Frequency distribution of genotypes of the ITGA2 807C>T genetic variant in a sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group

Генотип Genotype	**CC (частый генотип)** CC (common genotype) **(%)**	**CT (гетерозиготный генотип)** CT (heterozygous genotype) **(%)**	**TT (редкий генотип)** TT (rare genotype) **(%)**	**Общее количество** Summary
Больные/Patients	54 (31,5)	62 (36,0)	56 (32,5)	172
Группа сравнения Comparison group	92 (61,0)	47 (31,1)	12 (7,9)	151
P	< 0,001	> 0,351	< 0,001	

Таблица 3. Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGB3 1565 T>C в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения

Table 3. Frequency distribution of genotypes of the ITGB3 1565 T>C genetic variant in the sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group

Генотип Genotype	**TT (частый генотип)** TT (common genotype) **(%)**	**TC (гетерозиготный генотип)** TC (heterozygous genotype) **(%)**	**CC (редкий генотип)** CC (rare genotype) **(%)**	**Общее количество** Summary
Больные/Patients	99 (57,6)	47 (27,3)	26 (15,1)	172
Группа сравнения Comparison group	108 (71,6)	39 (25,8)	4 (2,6)	151

После анализа частот генотипов TT, TC и CC в выборке пациентов с венозными тромбозами, которые перенесли коронавирусную инфекцию, и в группе сравнения получились следующие результаты: для редкого генотипа CC OR = 6,55 (CI: 2,23–19,22, p < 0,001); для гетерозиготного TCOR = 1,08 (CI: 0,66–1,77, p > 0,762), для частого TTOR составил 0,54 (CI: 0,34–0,86, p < 0,010). Таким образом, для данного генетического варианта ассоциация выявляется только для редкого гомозиготного генотипа CC, а частый генотип TT также показывает определенный протективный эффект. Таким образом, ген ITGB3 ассоциирован с наследственной предрасположенностью к тромбозам у пациентов с атеросклерозом, которые перенесли COVID-19. Ранее ассоциацию данного генетического варианта с тромбозами уже выявляли у взрослых пациентов с онкологической патологией, но также безучета перенесенного COVID-19 [11].

Заключение

Таким образом, мы установили ассоциацию 2 генетических вариантов (ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у пациентов с атеросклерозом, которые переболели COVID-19. Следовательно, данные гены вносят вклад в наследственную предрасположенность к данной патологии и действуют в этиопатогенетической связке с вирусом SARS-CoV-2 и атерогенезом. Интересно, что ассоциацию показали гены интегринов, которые являются тромбоцитарными факторами гемостаза. Можно предположить, что возникающая при новой коронавирусной инфекции особенно, при тяжелом ее течении, гипоксия, потенциально, приводит к повреждению мембраны тромбоцитов, что в совокупности с определенными генетическими вариантами генов данных белков и при наличии сопутствующих атеросклеротических процессов на фоне нарушения обмена липопротеидов повышает риск тромбообразования. Резюмируя все выше сказанное, можно сделать вывод, что молекулярно-генетический анализ вариантов ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C можно рекомендовать пациентам с выявленным атеросклеротическим поражением сосудов, которые перенесли клинически выраженную инфекцию вирусом SARS-CoV-2, в качестве теста на предрасположенность к венозным тромбозам, что важно для профилактики данной патологии.

Список литературы/References

1. Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов // Тромбоз, гемостаз и реология. 2007. Т. 3. С. 32–40. [Vasil'yev S.A., Vinogradov V.L. The role of heredity in the development of thrombosis. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology, 2007, vol. 3, pp. 32–40. (In Russ.)*]
2. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика // Русский медицинский журнал. 2013. Т. 17. С. 896–901. [Vasil'yev S.A., Vinogradov V.L., Smirnov A.N., Pogorel'skaya Ye.P., Markova M.L. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal, 2013, vol. 17, pp. 896–901. (In Russ.)*]

3. Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Крапивкин А.И. Ассоциация носительства SARS-CoV-2 с уровнем гиперметилированных форм аргинина в плазме крови как новых информативных биомаркеров эндотелиальной дисфункции // Лабораторная диагностика Восточная Европа. 2024. Т. 13, № 2. С. 209–218. [Perevezentsev O.A., Mamedov I.S., Krapivkin A.I. Association of SARS-CoV-2 carriage with the level of hypermethylated forms of arginine in blood plasma as new informative biomarkers of endothelial dysfunction. *Laboratornaya diagnostika Vostochnaya Evropa = Laboratory Diagnostics Eastern Europe, 2024, vol. 13, no. 2, pp. 209–218. (In Russ.)*] *doi: 10.34883/PI.2024.13.2.001*
4. Сафина Д.Р., Гисматуллина Э.И., Есин Р.Г. Церебральные венозные тромбозы, ассоциированные с COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 9. С. 128–131. [Safina D.R., Gismatullina E.I., Esin R.G. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry, 2022, vol. 122, no. 9, pp. 128–131. (In Russ.)*] *doi: 10.17116/jnevro2022122091128*
5. Arterial Thromboembolism. *Res. Pract. Thromb. Haemost., 2021, vol. 5 (suppl. 2): e12589. doi: 10.1002/rth2.12589*
6. Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens, 2020, vol. 9, no. 3: 186. doi: 10.3390/pathogens9030186*
7. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Dulebohn S.C., Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). Stat Pearls Publishing, 2020. *URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776 (Accessed 3 Apr 2020)*
8. Center for Systems Science and Engineering. Coronavirus COVID-19 global cases. Johns Hopkins University, 2020. *URL: https://coronavirus.jhu.edu/map.html (Accessed 3 Apr 2020)*
9. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem. Biophys. Res. Commun., 2020, vol. 525, no. 1, pp. 135–140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071*
10. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D.K., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Schmidt M.L., Mulders D.G., Haagmans B.L., van der Veer B., van den Brink S., Wijsman L., Goderski G., Romette J.L., Ellis J., Zambon M., Peiris M., Goossens H., Reusken C., Koopmans M.P., Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill., 2020, vol. 25, no. 3: 2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045*
11. Gunathilake K.M., Sirisena U.N., Nisansala P.K., Goonasekera H.W., Jayasekara R.W., Dissanayake V.H. The prevalence of the prothrombin (F2) 20210G>A mutation in a cohort of sri lankan patients with thromboembolic disorders. *Indian J. Hematol. Blood Transfus., 2015, vol. 31, no. 3, pp. 356–361. doi: 10.1007/s12288-014-0452-7*
12. Guo Y.S., Yang N., Wang Z., Wei Y.M. Research progress on the pathogenesis and treatment of neoatherosclerosis. *Curr. Med. Sci., 2024, vol. 44, no. 4, pp. 680–685. doi: 10.1007/s11596-024-2915-x*
13. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb. J., 2006, no. 4: 15. doi: 10.1186/1477-9560-4-15*
14. Paoli D., Pallotti F., Colangelo S., Basilico F., Mazzuti L., Turriziani O., Antonelli G., Lenzi A., Lombardo F. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J. Endocrinol. Invest., 2020, vol. 43, no. 12, pp. 1819–1822. doi: 10.1007/s40618-020-01261-1*
15. Peng X., Xu X., Li Y., Cheng L., Zhou X., Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int. J. Oral Sci., 2020, vol. 12, no. 1: 9. doi: 10.1038/s41368-020-0075-9*
16. Protty M.B., Tyrrell V.J., Allen-Redpath K., Soyama S., Hajeyah A.A., Costa D., Choudhury A., Mitra R., Sharman A., Yaqoob P., Jenkins P.V., Yousef Z., Collins P.W., O'Donnell V.B. Thrombin generation is associated with extracellular vesicle and leukocyte lipid membranes in atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol., 2024, vol. 44, no. 9, pp. 2038–2052. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.320902*
17. Weng Z., Li X., Li Y., Lin J., Peng F., Niu W. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One, 2013, vol. 8, no. 11: e78093. doi: 10.1371/journal.pone.0078093*
18. Xie C., Jiang L., Huang G., Pu H., Gong B., Lin H., Ma S., Chen X., Long B., Si G., Yu H., Jiang L., Yang X., Shi Y., Yang Z. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int. J. Infect. Dis., 2020, vol. 93, pp. 264–267. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.050*

Авторы:

Перевезенцев О.А., к.м.н., доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия; врач лабораторной генетики лаборатории клинико-диагностических и генетических исследований ГБУ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

Мамедов И.С., к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

Бурцев Д.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Authors:

Perevezentsev O.A., PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Personalized and Translational Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; Laboratory Genetics Doctor, Laboratory of Clinical Diagnostic and Genetic Research, Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russian Federation;

Mamedov I.S., PhD (Medicine), Leading Researcher, Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russian Federation;

Burtsev D.V., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Personalized and Translational Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Поступила в редакцию 13.11.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 13.11.2024
Accepted 23.03.2025

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 383–388

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 383–388

МЕТОД ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИЙ *ACINETOBACTER SEIFERTII*

Е.П. Сиволодский[1], Л.А. Краева[1,2], Е.В. Мельникова[1]

[1] *ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия*
[2] *ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Цель исследования: повысить точность видовой идентификации *Acinetobacter seifertii* фенотипическим методом. Объекты исследования: 5 штаммов *A. seifertii* (3 выделены в микробиологической лаборатории Военно-медицинской академии, 2 штамма получены из Института имени Пастера (Санкт-Петербург)). Также изучали клинические штаммы группы *A. baumannii* (группы Ав), выделенные в Военно-медицинской академии в 2023–2024 гг.: *A. baumannii* (n = 152), из них 37 штаммов биовара *tryptophandestruens*, *A. nosocomialis* (n = 12), *A. pittii* (n = 6), 3 штамма *A. calcoaceticus* из реки Невы. Вид указанных штаммов определяли методом MALDI-ToF масс-спектрометрии. Принадлежность штаммов к группе Ав устанавливали таксономическими тестами. Биовар *A. baumannii* bv. *tryptophandestruens* определяли по хромогенной реакции на питательной среде с бензоатом натрия. Уреазу быстрой активности выявляли микрообъемным методом с учетом через 3 часа. Утилизацию D-ксилозы в качестве единственного источника углерода определяли на питательной среде, содержащей (г/л): D-ксилоза 2,0; NH_4CI 5,0; NH_4NO_3 1,0; Na_2SO_4 2,0; K_2HPO_4 3,0; KH_2PO_4 1,0; $MgSO_4$ 0,1; бромтимоловый синий 1,6% водный раствор 4 мл; агар бактериологический 15,0; вода дистиллированная 1 л; pH 7,2±0,2; стерилизация при 112°C 20 мин. Исследовали чистую культуру бактерий, у которой предварительно выявлены признаки группы Ав и рост на питательной среде с ацетатом натрия (контроль отсутствия ауксотрофности). Агаровую культуру бактерий суспендировали в 0,1 мл 0,85% раствора хлорида натрия, засевали одну петлю взвеси бактерий штрихом на питательную среду с D-ксилозой и среду без D-ксилозы (контроль), инкубировали аэробно при 30°C 24–48 часов. Отсутствие роста бактерий на среде с D-ксилозой и среде без D-ксилозы при наличии их роста на питательной среде с ацетатом натрия указывает на принадлежность к виду *A. seifertii*. Исследования показали: все штаммы *A. seifertii* не утилизируют D-ксилозу, а все штаммы других видов группы Ав утилизируют D-ксилозу. Бактерии *A. seifertii* не утилизируют L-арабинозу, однако 29,6±3,7% штаммов *A. baumannii* не утилизируют L-арабинозу, в том числе все 37 штаммов биовара *tryptophandestruens*, что определяет ненадежность этого теста для идентификации *A. seifertii*. Большинство штаммов *A. seifertii* (4 из 5) имеют уреазу быстрой активности, что указывает на их близость к виду *A. nosocomialis*. Разработан метод идентификации бактерий *A. seifertii* по совокупности фенотипических признаков бактерий группы Ав с тестом на утилизацию D-ксилозы. Установлено, что использование теста на утилизацию D-ксилозы совместно с выявлением уреазы быстрой активности позволяет точно идентифицировать бактерии *A. seifertii* и *A. nosocomialis* среди других видов группы Ав.

Ключевые слова: *идентификация Acinetobacter seifertii, группа Acinetobacter baumannii, утилизация D-ксилозы, L-арабиноза, Acinetobacter nosocomialis, уреаза бактерий.*

Адрес для переписки:
Краева Людмила Александровна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.
Тел.: 8 (812) 232-94-85. Факс: 8 (812) 498-09-39.
E-mail: lykraeva@yandex.ru

Contacts:
Lydmila A. Kraeva
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 (812) 232-94-85. Fax: +7 (812) 498-09-39.
E-mail: lykraeva@yandex.ru

Для цитирования:
Сиволодский Е.П., Краева Л.А., Мельникова Е.В. Метод фенотипической идентификации бактерий Acinetobacter seifertii // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 383–388. doi: 10.15789/2220-7619-MFP-17776

Citation:
Sivolodskii E.P., Kraeva L.A., Melnicova E.V. Method for phenotypic identification of Acinetobacter seifertii bacteria // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 383–388. doi: 10.15789/2220-7619-MFP-17776

© Сиволодский Е.П., Краева Л.А.., Мельникова Е.В., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-MFP-17776

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

METHOD FOR PHENOTYPIC IDENTIFICATION OF *ACINETOBACTER SEIFERTII* BACTERIA

Sivolodskii E.P.[a], Kraeva L.A.[a,b], Melnicova E.V.[a]

[a] *Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Peterburg, Russian Federation*
[b] *St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. Abstract. The aim of the study is to increase the accuracy of *Acinetobacter seifertii* species identification by the phenotypic method. Study objects: 5 strains of *A. seifertii* (3 isolated in the microbiological laboratory at the Military Medical Academy, 2 strains obtained from the Pasteur Institute (St. Petersburg)). Clinical strains of the *A. baumannii* group (Ab group) isolated at the Military Medical Academy in 2023–2024 were also studied: *A. baumannii* (n = 152), of which 37 strains of the *tryptophandestruens* biovar, *A. nosocomialis* (n = 12), *A. pittii* (n = 6), 3 strains of *A. calcoaceticus* from the Neva River. The type of such strains was determined by MALDI-ToF mass spectrometry. The belonging of the strains to the Ab group was established by taxonomic tests. The biovar *A. baumannii* bv. *tryptophandestruens* was determined by a chromogenic reaction on sodium benzoate-containing nutrient medium. Urease of rapid activity was detected by a micro-volumetric method assessed 3 hours later. Utilization of D-xylose as the only carbon source was determined on a nutrient medium containing (g/l): D-xylose 2.0; NH_4CI 5.0; NH_4NO_3 1.0; Na_2SO_4 2.0; K_2HPO_4 3.0; KH_2PO_4 1.0; $MgSO_4$ 0.1; bromothymol blue 1.6% aqueous solution 4 ml; bacteriological agar 15.0; distilled water 1 L; pH 7.2±0.2; sterilization at 112°C 20 min. A pure bacterial culture was studied, in which signs of the Ab group and growth on a sodium acetate-containing nutrient medium were previously detected (control of no auxotrophy). The agar bacteria culture was suspended in 0.1 ml of 0.85% sodium chloride solution, one loop of bacterial suspension was sown with a stroke on a nutrient medium with D-xylose and a medium without D-xylose (control), incubated aerobically at 30°C 24–48 hours. The absence of bacterial growth on a medium with D-xylose and a medium without D-xylose in the presence of their growth on a nutrient medium with sodium acetate indicates belonging to the species *A. seifertii*. Studies showed that all *A. seifertii* strains do not utilize D-xylose, and all strains of other species of the Ab group utilize D-xylose. *A. seifertii* bacteria do not utilize L-arabinose, however, 29.6±3.7% of *A. baumannii* strains do not utilize L-arabinose, including all 37 strains of the *tryptophandestruens* biovar, which determines the unreliability of this test for the identification of *A. seifertii*. Most strains of *A. seifertii* (4 out of 5) have a urease of rapid activity, which suggests their proximity to the species *A. nosocomialis*. A method has been developed for identification of *A. seifertii* bacteria based on a set of phenotypic features of Ab group bacteria with a test for D-xylose utilization. It has been established that the use of the D-xylose utilization test in conjunction with the detection of rapid urease activity allows to accurately identify the bacteria *A. seifertii* and *A. nosocomialis* among other species of the Ab group.

Key words: *Acietobacter seifertii identificacion, Acinetobacter group, D-xylose utilization, L-arabinose, Acinetobacter nosocomialis, bacterial urease.*

Введение

В 2015 г. был обоснован таксономический статус нового вида *Acinetobacter seifertii* [8]. Ранее штаммы этого вида были известны как геноварианты «близкие к 13U», и их предварительно относили к комплексу *Acinetobacter calcoaceticus–Acinetobacter baumannii* (комплекс ACB). Они четко отличались от других видов комплекса ACB по генетическим критериям. Фенотипические тесты выявили некоторые особенности бактерий вида, но не позволяли надежно отличать этот вид от других представителей комплекса ACB. Бактерии *A. seifertii* выделяли из клинического материала в различных регионах: Дании, Чехии, США [8], Японии [6], Боливии [4]. Ретроспективное исследование в четырех медицинских центрах на Тайване в течение 8 лет (2010–2017 гг.) выявило 80 больных с инфекцией кровотока, вызванной *A. seifertii* [7]. Внутригоспитальная летальность среди таких больных составляла 30%. Изоляты *A. seifertii* были чувствительны к левофлоксацину (86,2%) и только 37,5% чувствительны к колистину, 16,3% устойчивы к карбапенемам. Следовательно, бактерии *A. seifertii* могут вызывать тяжелые инфекции, имеют особенности чувствительности к антибиотикам, что требует их надежной идентификации. В настоящее время идентификация бактерий *A. seifertii* общедоступными традиционными фенотипическими тестами проводится только до уровня принадлежности их к комплексу ACB или к группе *A. baumannii* (группа Ав), что точнее, так как бактерии *A. calcoaceticus* редко присутствуют в клиническом материале. Идентификация до уровня вида проводится методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-ToF MS) или молекулярно-генетическими методами.

Цель исследования: повысить точность видовой идентификации бактерий *A. seifertii* традиционным фенотипическим методом.

Материалы и методы

Штаммы бактерий. Объектом исследований были 5 штаммов бактерий *A. seifertii*, из них 3 (№ 3459, № 22884, № 8597) были выделены

в микробиологической лаборатории Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в 2019, 2023, 2024 гг. и 2 штамма (№ 1901, № 2218) выделены и находятся в коллекции культур НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. В сравнительных исследованиях использовали клинические штаммы *Acinetobacter* spp., выделенные в Военно-медицинской академии в 2023–2024 гг.: *A. baumannii* (n = 152), в том числе 37 штаммов биовара *tryptophandestruens*; *A. nosocomialis* (n = 12), *A. pittii* (n = 6). Из них по 2 штамма *A. nosocomialis* и *A. pittii* находятся в коллекции культур НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Изучали также 3 штамма *A. calcoaceticus*, выделенных из воды реки Невы. Все указанные штаммы были идентифицированы методом MALDI-ToF масс-спектрометрии в Военно-медицинской академии. Указанные штаммы бактерий находятся в рабочей коллекции культур профессора Е.П. Сиволодского на кафедре микробиологии Военно-медицинской академии.

Питательные среды и реактивы. Для культивирования бактерий использовали Колумбийский агар (НИЦФ, Санкт-Петербург) и Колумбийский агар с 5% крови барана.

Методика постановки тестов для фенотипической идентификации бактерий группы Ав. Отношение бактерий к окраске по Граму, морфологию и подвижность изучали микроскопическим методом. Наличие каталазы устанавливали тестом с 3% раствором перекиси водорода. Цитохромоксидазу определяли тестом с 1% водным раствором тетраметилпарафенилендиамина по появлению синей окраски бактерий через 20 с. Для проведения теста на ферментацию и окисление D-глюкозы использовали среду Хью–Лейфсона. Нитратредуктазу выявляли в течение 3 ч, используя среды и реактивы микрообъемной тест-системы «Рапид-Энтеро» (производства НИИЭМ имени Пастера). Утилизацию субстратов в качестве единственных источников углерода проводили на плотной минимальной солевой среде с минеральным источником азота по методике, изложенной ранее [2]. Применяли следующие субстраты: ацетат натрия, D-глюкоза, L-фенилаланин, этанол отечественного производства; L-арабиноза и D-ксилоза (Reanal, Венгрия), трикабаллиловая кислота (Merck, Германия).

Питательная среда и методика идентификации бактерий A. seifertii с использованием теста утилизации D-ксилозы. Приготовление и контроль питательной среды. В 1 л дистиллированной воды вносят (г/л): D-ксилозу (CAS 58-86-6) 2,0; NH_4Cl 5,0; NH_4NO_3 1,0; Na_2SO_4 2,0; K_2HPO_4 3,0; KH_2PO_4 1,0; $MgSO_4$ 0,1; бромтимоловый синий 1,6% водный раствор 4 мл; агар бактериологический 15,0; растворяют все ингредиенты при нагревании, устанавливают pH 7,2±0,2, стерилизуют при 112°C в течение 20 мин, разливают в чашки Петри. Питательная среда прозрачная, зеленого цвета, пригодна к использованию в течение 30 суток при хранении от 4 до 8°C. Бактериологический контроль питательной среды проводят при ее изготовлении, используя контрольные клинические штаммы бактерий *A. baumannii* (положительный контроль) и *A. seifertii* (отрицательный контроль). Суточные агаровые культуры контрольных штаммов суспендируют по половине петли диаметром 2 мм в 0,1 мл 0,85% раствора хлорида натрия в лунке планшета, засевают по петле суспензии бактерий штрихом на сектор питательной среды, инкубируют посевы в аэробных условиях при 30°C в течение 24–48 ч, затем учитывают результат: питательная среда пригодна к использованию при наличии роста по штриху посева газона бактерий *A. baumannii* и отсутствии роста *A. seifertii*. Другие варианты питательной среды: среда без D-ксилозы (для контроля основы среды) и питательная среда с ацетатом натрия (2,0 г/л) для контроля отсутствия ауксотрофности изготовляются и контролируются таким же образом. Питательная среда для контроля основы среды пригодна к применению, если на ней отсутствует рост бактерий *A. baumannii*, *A. seifertii*; питательная среда для контроля отсутствия ауксотрофности пригодна к использованию, если на ней растут бактерии *A. baumannii* и *A. seifertii*.

Методика теста. Исследуемый материал — чистая культура бактерий, у которой выявлена совокупность признаков бактерий группы Ав: грамотрицательные коккобактерии, растущие при 30, 37, 41°C, аэробы, неподвижные, оксидазоотрицательные, каталазоположительные, не ферментируют, но окисляют D-глюкозу с образованием кислоты, не имеют нитратредуктазы, утилизируют в качестве единственного источника углерода ацетат натрия (контроль отсутствия ауксотрофности), этанол, трикарбаллиловую кислоту; большинство штаммов утилизируют L-фенилаланин, все штаммы не утилизируют D-глюкозу. Суспендируют исследуемую суточную агаровую культуру по половине петли диаметром 2 мм в 0,1 мл 0,85% раствора хлорида натрия, засевают по одной петле взвеси бактерий штрихом на сектор питательной среды с D-ксилозой и питательной среды без D-ксилозы (контроль основы среды), инкубируют посевы при 30°C в аэробных условиях в течение 24–48 ч, затем учитывают результат. Отсутствие роста бактерий на питательной среде с D-ксилозой и среде без D-ксилозы при наличии их роста на питательной среде с ацетатом натрия при предварительном отборе культур указывает на отсутствие у них ауксотрофности

и принадлежность их к виду *A. seifertii* по признаку отсутствия утилизации D-ксилозы.

Питательная среда и методика определения уреазы быстрой активности микрообъемным методом в планшетах. Использовали среду с мочевиной (pH 7,0±0,1) следующего состава (г/л): Na_2HPO_4 1,1; KH_2PO_4 1,1; NaCl 5,0; 0,4%-ный водно-щелочной раствор фенолового красного 5 мл; мочевина (CAS 57-13-6) 10,0–15,0; вода дистиллированная 1 л. Ингредиенты, кроме мочевины, растворяли в 1 л дистиллированной воды, разливали по 50 мл во флаконы, стерилизовали при 121°C 20 мин, затем добавляли во флаконы по 0,5–0,75 г самостерилизованной мочевины. Прозрачную, желтой окраски среду использовали в течение 30 суток при хранении от 4 до 8°C. Для постановки теста среду с мочевиной вносили по 0,1 мл в лунки стерильного планшета; суточную агаровую культуру исследуемых штаммов бактерий засевали полной петлей диаметром 2 мм в лунку со средой и перемешивали. Таким же образом засевали в отдельные лунки суточные агаровые культуры контрольных штаммов уреазопозитивного *A. nosocomialis* (положительный контроль) и уреазоотрицательного *A. baumannii* (отрицательный контроль), одну лунку не засевали (один контроль среды можно использовать для всех штаммов, исследуемых в данный день). Посевы выращивали аэробно (без внесения в лунки вазелинового масла) при 37°C в течение 3 ч, после чего учитывали результат: изменение исходной желтой окраски на красную в лунке с посевом исследуемого штамма указывает на выявление уреазы быстрой активности при наличии такого же результата в лунке положительного контроля. В лунках отрицательного контроля и без посева контрольная среда сохраняет исходную желтую окраску.

Идентификация бактерий биовара A. baumannii bv. tryptophandestruens по хромогенной биотрансформации бензоата натрия. Исследования осуществляли по методике, изложенной в [2].

Идентификация видов бактерий методом MALDI-ToFмасс-спектрометрии. Использовали MALDI-ToF масс-спектрометр Microflex с базой данных MALDI Biotyper (Bruker Daltonics Inc., Германия) и/или прибор BactoSCREEN (НПФ «Литех», Россия) в соответствии с инструкциями по применению.

Результаты

Предварительно все исследуемые штаммы *Acinetobacter* spp. были изучены с помощью фенотипических тестов по указанной выше методике на их принадлежность к группе Ав. Было установлено, что они неподвижные, грамотрицательные коккобактерии, которые растут при 30, 37, 41°C, не имеют цитохромоксидазы и нитратредуктазы, но содержат каталазу, не ферментируют, но окисляют D-глюкозу с образованием кислоты; утилизируют ацетат натрия, трикарбаллиловую кислоту, этанол; большинство штаммов утилизирует L-фенилаланин; все штаммы не утилизируют D-глюкозу.

Изучали в сравнении отношение бактерий всех видов группы Ав к тестам, которые наиболее перспективны для их идентификации: утилизацию L-арабинозы и D-ксилозы; наличие уреазы быстрой активности по методике, изложенной в разделе «Материалы и методы». Исследования показали, что все штаммы вида *A. seifertii* однозначно не утилизируют D-ксилозу в качестве единственного источника углерода, а бактерии всех других видов группы Ав однозначно утилизируют D-ксилозу. Бактерии *A. seifertii* также однозначно не утилизируют L-арабинозу, но значительная часть штаммов вида *A. baumannii* 29,6±3,7% (45 штаммов из 152) также не утилизировала L-арабинозу. При этом все 37 штаммов биовара *A. baumannii* bv. *tryptophandestruens* не утилизировали L-арабинозу. Все штаммы других видов группы Ав однозначно утилизируют L-арабинозу. Бактерии вида *A. nosocomialis* однозначно имеют уреазу быстрой активности, которую также имеют большинство штаммов вида *A. seifertii* (4 из 5 штаммов). Бактерии остальных изученных видов группы Ав однозначно не имеют уреазы быстрой активности (табл.).

Обсуждение

В данном исследовании впервые был обнаружен признак, отличающий бактерии *A. seifertii* от других изученных видов группы Ав — отсутствие утилизации D-ксилозы в качестве единственного источника углерода. Утилизация D-ксилозы не изучалась при описаниях фенотипических характеристик всех видов бактерий комплекса АСВ, включая вид *Acinetobacter dijkshoorniae* (более поздний гетеротипический синоним *Acinetobacter lactucae*). К сожалению, мы не имели для изучения штаммов *A. dijkshoorniae*, но в описании этого вида отмечено, что он утилизирует L-арабинозу [5]. При описании вида *A. seifertii* [8] авторы отметили как типичный для этого вида признак отсутствие утилизации L-арабинозы при однозначной утилизации L-арабинозы штаммами *A. nosocomialis*. Однако штаммы других видов утилизировали L-арабинозу неоднозначно: *A. baumannii* (84%), *A. pittii* (85%). Наши результаты подтверждают однозначность отсутствия утилизации L-арабинозы бактериями *A. seifertii* и однозначность ее утилизации бактериями *A. nosocomialis*. Однако у бактерий *A. baumannii*

Таблица. Характеристика отличительных признаков бактерий *A. seifertii* и других видов комплекса *A. calcoaceticus — A. baumannii*

Table. Characteristics of the distinctive features of *A. seifertii* bacteria and other species of the *A. calcoaceticus — A. baumannii* complex

Вид бактерий Species of bacteria	**Число штаммов** Number of strains	**Число штаммов, утилизирующих** Number of strains, utilizing			**Число штаммов с уреазой**** Number of strains with urease**
		Ацетат натрия* Sodium acetate*	**D-ксилоза** D-xyloze	**L-арабиноза** L-arabinose	
A. baumannii*, из них биовар *tryptophandestruens	152	+	+	107 (70, 4%)	–
A. baumannii, of these a biovar *tryptophandestruens*	37	+	+	–	–
A. seifertii	5	+	–	–	4 (80, 0%)
A. nosocomialis	12	+	+	+	+
A. pittii	6	+	+	+	–
A. calcoaceticus	3	+	+	+	–

Примечание. «+» — все штаммы положительные; «–» — все штаммы отрицательные; % — процент положительных штаммов; * — контроль отсутствия ауксотрофности штаммов; ** — уреаза быстрой активности.

Note. “+” — all strains are positive; “–” — all strains are negative; % — percentage of positive strains; * — control of the absence of auxotrophy of strains; ** — urease of rapid activity.

мы обнаружили значительно больше негативных по утилизации L-арабинозы штаммов: 29,6±3,7% (45 из 152), которые включали все 37 штаммов *A. baumannii* bv. *tryptophandestruens*. Широкое распространение этого биовара *A. baumannii* [2, 3] определяет ненадежность идентификации *A. seifertii* по признаку отсутствия утилизации L-арабинозы. Мы показали, что большинство штаммов *A. seifertii* (4 из 5 штаммов) обладают уреазой быстрой активности, которая характерна для всех штаммов *A. nosocomialis*. В этом проявляется единство генетической близости геновида «близкого к 13TU» (прежнее название вида *A. seifertii*) и фенотипической «близости к 13TU» (13TU прежнее название вида *A. nosocomialis*) по признаку наличия уреазы быстрой активности. Но тест отсутствия утилизации D-ксилозы более точно различает бактерии вида *A. seifertii* (уреазоположительные и уреазоотрицательные штаммы) от вида *A. nosocomialis*, все штаммы которого уреазопозитивны и утилизируют D-ксилозу. Примером служит идентификация штамма «*A. baumannii*» № 3459, выделенного из клинического материала в 2019 г. и идентифицированного при выделении методом MALDI-ToF MS с применением базы данных 2019 г. FLDI-Biotyper масс-спектрометром Microflex (Brucker Daltonics, Германия). Этот штамм был единственным среди штаммов *A. baumannii* по необычному сочетанию уреазы быстрой активности и отсутствию утилизации L-арабинозы [1]. В 2023 г. штамм № 3459 был изучен тестом на утилизацию D-ксилозы, который показал отсутствие утилизации D-ксилозы и принадлежность штамма к виду *A. seifertii*. Исследование штамма методом MALDI-ToF MS с обновленной в 2023 г. базой данных, содержащей информацию о виде *A. seifertii*, подтвердило принадлежность его к *A. seifertii*. Следовательно, тест на утилизацию D-ксилозы более точно выявляет *A. seifertii*, чем тест на утилизацию L-арабинозы. Разработан метод идентификации бактерий *A. seifertii* по совокупности фенотипических признаков бактерий группы Ав с использованием теста на утилизацию D-ксилозы, представленный в разделе «Материалы и методы».

Заключение

Впервые выявлен признак бактерий *A. seifertii*, который позволяет надежно отличить этот вид от других видов бактерий групп Ав — отсутствие утилизации D-ксилозы. Установлено также, что тест на утилизацию D-ксилозы в сочетании с тестом выявления уреазы быстрой активности позволяет точно идентифицировать бактерии *A. nosocomialis*. Разработан метод идентификации бактерий *A. seifertii* по совокупности фенотипических признаков бактерий группы Ав с использованием теста на утилизацию D-ксилозы.

Благодарности

Авторы благодарят врача-бактериолога микробиологической лаборатории Центральной клинико-диагностической лаборатории Горелову Галину Васильевну и старшего лаборанта кафедры микробиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Белогурову Татьяну Борисовну за помощь в исследованиях.

Список литературы/References

1. Сиволодский Е.П., Зуева Е.В. Способ фенотипической идентификации бактерий Acinetobacter nosocomialis // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 3. С. 591–596. [Sivolodskii E.P., Zueva E.V. Menhod for phenotypic identification of Acinetobacter nosocomialis bacteria. *Infektsiya i immunitet = Russian of Journal of Infection and Immunity, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 591–596. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-MFP-1422*
2. Сиволодский Е.П., Краева Л.А., Мельникова Е.В. Горелова Г.В. Метод идентификации Acinetobacter baumannii bv. tryptophandestruens и его суббиоваров А и В // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 3. С. 591–595. [Sivolodskii E.P., Kraeva L.A., Melnikova E.V., Gorelova G.V. Method of Identification of Acinetobacter baumannii bv. tryptophandestruens and its subbiovars A and B. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 591–595. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-MFI-9379*
3. Сиволодский Е.П., Краева Л.А., Старкова Д.А., Михайлов Н.В., Горелова Г.В. Acinetobacter baumannii bv. tryptophandestruens выделенный из клинического материала // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 5. С. 965–972. [Sivolodskii E.P., Kraeva L.A., Starkova D.A., Mikhailov N.V., Gorelova G.V. Acinetobacter baumannii bv. *tryptophandestruens* bv. nov. isolated from clinical simplex. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 965–972. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-ABB-1676*
4. Cerezales C., Xantopoulou K., Ertel J., Bustamante Z., Seifert H., Gallego L., Higgins P.G. Identification of Acinetobacter seifertii isolated from Bolivian hospitals. *J. Med. Microbiol., 2018, vol. 67, no. 6, pp. 834–837. doi: 10.1099/jmm.0.00075*
5. Cosgaya C., Mari-Almirall M., Van Assche A., Fernandez-Orth D., Mosqueda N., Telli M., Huys G., Higgins P.G., Seifertii H., Lievens D. Roca I., Vila J. Acinetobacter dijkshoorniae sp. nov., a member of the Acinetobacter calcoaceticus — Acinetobacter baumannii complex mainly recovered from clinical samples in different countries. *Int. J. Sys. Evol. Microbiol., 2016, vol. 66, no. 10, pp. 4105–4111. doi: 10.1099.0.001318*
6. Kishii K., Kikuchi K., Tomido J.,Kawamura Y., Yoshido A., Okuzumi K., Moriva K. The first cases of human bacteremia caused by Acinetobacter seifertii in Japan. *J. Infect.Chemother., 2015, vol. 22, no. 5, pp. 342–345. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.002*
7. Li L.H., Yang Y.S., Sun J.R., Huang T.W., Huang W.C., Chen F.J., Wang Y.C., Kuo T.H., Kuo S.C., Chen T.L., Lee Y.T.; ACTION study group. Clinical and molecular characterization of Acinetobacter seifertii in Taiwan. *J. Antimicrob. Chemother., 2021, vol. 76, no. 2, pp. 312–321. doi: 10.1093/jac/dkaa432*
8. Nemec A., Krizova I., Maixnerova M., Sedo O., Brisse S., Higgins P.G., Acinetobacter seifertii sp. nov., a member of the Acinetobacter calcoaceticus — Acinetobacter baumannii complex, isolated from human clinical specccimens. *Int. J. Sys. Evol. Microbiol., 2015, vol. 65, no. 3, pp. 934–942. doi: 10.1099/iijs.0.000043*

Авторы:

Сиволодский Е.П., д.м.н., профессор кафедры микробиологии ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Краева Л.А., д.м.н., зав. лабораторией медицинской бактериологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры микробиологии ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
Мельникова Е.В., зав. лабораторией микробиологии Центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Sivolodskii E.P., DSc (Medicine), Professor of the Department of Microbiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation;
Kraeva L.A., DSc (Medicine), Head of the Laboratory of Medical Bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute; Professor of the Department of Microbiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation;
Melnikova E.V., Head of the Laboratory of Microbiology, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 14.09.2024
Принята к печати 21.12.2024

Received 14.09.2024
Accepted 21.12.2024

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 389–394

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 389–394

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСПЫ ОБЕЗЬЯН, ОСЛОЖНЕННОЙ КАВЕРНИТОМ

Е.Д. Люцова, Й.Г. Радева, К.Н. Николова, К.Б. Караиванов, Д.М. Радкова, М.Д. Господинова

Медицинский университет «Проф. Доктор Параскева Стоянов», г. Варна, Болгария

Резюме. В статье представлен клинический случай оспы обезьян (MPOX) — редкого до 2022 г. острого вирусного зооноза, ранее эндемичного для Африки, но на современном этапе регистрируемого повсеместно, включая Европу и, в том числе, Болгарию. Клинический случай описывает мужчину 35 лет, здорового до настоящего заболевания, госпитализированного в клинику урологии с диагнозом «Острый баланопостит, осложненный кавернитом». В отделении было проведено оперативное лечение — liberatio cordi periglandularis penis. Сочетание синдрома интоксикации с характерными элементами пустулезной сыпи, первоначально интерпретированной как стафилодермия, послужили основанием для предположения со стороны инфекциониста о наличии у пациента MPOX, что впоследствии было подтверждено с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), после чего пациент был переведен в инфекционную клинику для изоляции и лечения, которое включало дезинтоксикационную, антибактериальную и анальгизирующую терапию. При выписке пациент соблюдал карантинный режим до полного заживления всех элементов сыпи, а катамнестическое наблюдение за ним в течение одного месяца после выписки не обнаружило отклонений от нормы. Из-за наличия редкого для данной инфекции урогенитального осложнения — кавернита, потребовался мультидисциплинарный подход, включающий урологов, дерматологов и инфекционистов. Проведенное оперативное, патогенетическое и симптоматическое лечение привело к полному выздоровлению пациента. Несмотря на редкость урогенитальных осложнений при оспе обезьян, они могут возникать, что требует повышенного внимания к таким нетипичным проявлениям заболевания. MPOX — редкое вирусное заболевание, приклекающее внимание медицинских специалистов в связи с ростом заболеваемости в странах, где оно обычно не является эндемичным. Ключевой является необходимость повышенной бдительности специалистов различных специальностей к редким и новым инфекционным заболеваниям, таким как MPOX, с целью контроля за их распространением и последующем искоренением.

Ключевые слова: *оспа обезьян, MPOX, MPXV, кавернит, пустулезная сыпь, урогенитальное осложнение.*

CLINICAL CASE OF CAVERNITIS — COMPLICATED MONKEYPOX INFECTION

Lyutsova E.D., Radeva I.G., Nikolova K.N., Karaivanov K.B., Radkova D.M., Gospodinova M.D.

Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", Varna, Bulgaria

Abstract. The article presents a clinical case of monkeypox (MPOX) infection, a rare acute viral zoonosis until 2022, previously endemic in Africa, but currently recorded worldwide, including Europe and Bulgaria. The clinical case describes a 35-year-old man, healthy before the current disease, hospitalized to urology clinic with a diagnosis of cavernitis-

Адрес для переписки:
Люцова Екатерина Дмитриевна
9000, Болгария, Варна, ул. Цар Освободител, 100,
Медицинский университет «Проф. Доктор Параскева Стоянов».
Тел.: +359878830309.
E-mail: evalkova83@gmail.com

Contacts:
Ekaterina D. Lyutsova
9000, Bulgaria, Varna, Tsar Osvoboditel, 100,
Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov".
Phone: +359878830309.
E-mail: evalkova83@gmail.com

Для цитирования:
Люцова Е.Д., Радева Й.Г., Николова К.Н., Караиванов К.Б., Радкова Д.М., Господинова М.Д. Клинический случай оспы обезьян, осложненной кавернитом // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 389–394. doi: 10.15789/2220-7619-CCO-17792

Citation:
Lyutsova E.D., Radeva I.G., Nikolova K.N., Karaivanov K.B., Radkova D.M., Gospodinova M.D. Clinical case of cavernitis — complicated monkeypox infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 389–394. doi: 10.15789/2220-7619-CCO-17792

© Люцова Е.Д. и др., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-CCO-17792

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

complicated acute balanoposthitis. In the department, surgical treatment of liberatio cordi periglandularis penis was performed. The combination of intoxication syndrome with characteristic elements of pustular rash, initially treated as staphyloderma, served as the basis for infectious disease specialist to assume that the patient had MPOX, which was subsequently confirmed by using polymerase chain reaction (PCR) method, after which the patient was transferred to the infectious disease clinic for isolation and treatment, which included detoxication, antibiotic and analgesic therapy. Upon discharge, the patient observed the quarantine regime until all elements of the rash had completely healed, and one-month follow-up observation after discharge showed no deviations from the norm. Due to the presence of a urogenital complication, cavernitis, a rare for this infection, a multidisciplinary approach was required, including urologists, dermatologists and infectious disease specialists. The surgical, pathogenetic and symptomatic treatment led to the patient complete recovery. Although monkeypox-related urogenital complications are rare, they can occur, which requires increased attention to such atypical disease manifestations. MPOX is a rare viral disease that has attracted the attention of health professionals due to its increasing incidence in countries where it is not typically endemic. The key finding of the current study is the necessity for increased vigilance by professionals of various specialties to rare and emerging infectious diseases such as MPOX to control their spread.

Key words: *monkeypox, MPOX, MPXV, cavernitis, pustular rash, urogenital complication.*

Введение

Оспа обезьян (MPOX) — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом оспы обезьян (MPXV). К началу XXI века MPOX представляла собой зоонозное заболевание с эндемичным распространением в Центральной и Западной Африке. В Европе первый случай MPOX был зарегистрирован в мае 2022 г., а число случаев во всем мире сейчас приближается к ста тысячам [3]. Клиническая картина MPOX характеризуется развитием синдрома интоксикации с фебрильной температурой, лимфаденопатией и везикулезно-пустулезной сыпью преимущественно на конечностях, включая ладони и стопы. Осложненные формы встречаются у пациентов с ослабленным иммунитетом и у пожилых пациентов и включают вторичные бактериальные инфекции: энцефалиты, кератиты, миокардиты и пневмонии. Осложнения со стороны мочеполовой системы наблюдаются редко [6]. Данная работа — описание клинического случая оспы обезьян, осложненной кавернитом.

Клинический случай

Мужчина, 35 лет, без отягощенного медицинского анамнеза, поступил в приемное отделение Университетской многопрофильной больницы «Св. Марина» г. Варна с жалобами на лихорадку и сильную боль в области полового члена с сильным отеком головки и крайней плоти, которые появились за 12 дней до госпитализации. Амбулаторное симптоматическое лечение оказалось неэффективным. Из анамнеза данных о рискованных контактах или поездках за пределы страны нет.

При клиническом осмотре пациент был афебрилен, на коже конечностей (в том числе — ладоней и стоп) (рис. 1 и 2, III обложка) и в паховой области визуализировалась пустулезная сыпь, местами с образованием корок. Наблюдалась паховая лимфаденопатия, остальные группы периферических лимфатических узлов не были увеличены. Отклонений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем не обнаружено. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. При осмотре половых органов были установлены отек и гиперемия пальпаторно болезненного полового члена, что коррелировало с диагнозом баланопостита с кавернитом тяжелой степени. При поступлении клинико-лабораторные показатели были без отлонений от нормы: нормоцитоз без сдвига влево в общем анализе крови, отсутствие провоспалительных маркеров в сыворотке крови и отклонений от нормы в моче (табл.). При УЗИ полового члена и яичек отмечался диффузный отек и выраженные сосудистые структуры по ходу полового члена, утолщенные стенки кавернозных тел, без сформированной патологии в яичках.

В связи с признаками тяжелого баланопостита с кавернитом больной был госпитализирован в клинику урологии, где было произведено liberatio coronae periglandularis penis, интраоперативно было установлено наличие тяжелого воспаления с множеством адгезий в области крайней плоти и головки полового члена. В биоптате операционного материала выявлены некровоспалительные изменения с обильным количеством нейтрофильных лейкоцитов, а культуральное исследование операционного материала не выявило роста патогенной микрофлоры.

Наличие сыпи послужило поводом для консультаций дерматолога и инфекциониста, которые на начальном этапе поставили диагноз «Стафилодермия», а впоследствие инфекционист высказал предположение о возможности наличия у пациента оспы обезьян, после чего больной был переведен в Инфекционную клинику г. Варны с целью изоляции, уточнения диагноза и лечения.

Диагноз MPOX был установлен на основании клинических данных и положительного результата ПЦР к ДНК MPXV в материале везикул, ро-

Таблица. Результаты лабораторных исследований во время стационарного лечения
Table. Laboratory test results during hospitalization

Исследование/дата | Test/data	**29.08.2023 г.**	**02.09.2023 г.**
Гемоглобин, г/л | Hemoglobin, g/l	133	140
Эритроциты, × 10^{12}/л | Red blood cells, × 10^{12}/l	4,69	4,91
Лейкоциты, × 10^{9}/л | Leucocytes, × 10^{9}/l	10,05	9,21
Нейтрофилы, % | Neutrophils, %	73,00	65,00
Базофилы, % | Basophils, %	0,30	0,30
Моноциты, % | Monocytes, %	9,60	8,60
Эозинофилы, % | Eosinophils, %	0,50	0,30
Лимфоциты, % | Lymphocytes, %	16,90	25,80
Тромбоциты, × 10^{12}/л | Platelets, × 10^{12}/l	228	348
Глюкоза, ммоль/л | Glucose, mmol/l	5,6	5,1
Мочевина, ммоль/л | Urea, mmol/l	4,2	5,2
Креатинин, ммоль/л |Creatinine, mmol/l	83	75
Общий белок, г/л | Total protein, g/l	69,8	70,0
Альбумин, г/л | Albumin, g/l	40,0	42,0
АЛТ, Ед/л | ALT, U/l	22,6	21,0
АСТ, Ед/л | AST, U/l	47,1	29,0
ЛДХ, Ед/л | LDH, U/l	278	309
ГГТ, Ед/л | GGT, U/l	18	22
СРП, мг/л | CRP, mg/l	16,57	2,3
Электролиты крови | Electrolytes		
Na, ммол/л | Na, mmol/l	141	140
K, ммол/л | K, mmol/l	4,9	4,5
Cl, ммол/л | Cl, mmol/l	100	101

тоглоточного секрета и мочи (лаборатория вирусологии Национального центра инфекционных и паразитарных болезней, София, Болгария). Пациент был обследован на инфекции, передающиеся половым путем: острого вирусного гепатита, ВИЧ и сифилиса не выявлено. В клинике проводилось лечение цефтриаксоном 2 × 2,0 г в течение 7 дней, инфузиями глюкозо-солевых растворов и анальгетиков, проводился туалет кожных покровов с обработкой элементов сыпи мазью на основе цинкового оксида, талька, ментола и норсульфазола. Клинические и лабораторные показатели контролировались в динамике: отклонений от нормы отмечено не было. В результате проведенного лечения клиническое состояние пациента улучшилось значительно, после чего пациент был выписан с рекомендацией соблюдать карантинный режим до заживления всех элементов сыпи. При осмотре в течение месяца после выписки больной был жалоб не предъявлял, состояние оценивалось как удовлетворительное, без отклонений в соматическим статусом (рис. 3).

Обсуждение

MPOX — острое инфекционное заболевание, вызванное вирусом MPXV, относящегося к роду *Orthopoxvirus* семейства *Poxviridae* и являющегося близкородственным с вирусами натуральной оспы, коровьей оспы и осповакцины. Впервые вирус был обнаружен в 1958 г. в колонии подопытных обезьян *(Macaca fascicularis)*. Первый случай заражения человека был зафиксирован в 1970 г. в Демократической Республике Конго [3]. MPXV представляет собой вирус с двухцепочечной ДНК и крупным геномом (около 200 килобаз), кодирующим 191 белок. Выделяют две основные генетические линии вируса, которые произошли от общего предка. Генетическая линия I эндемична для стран Центральной Африки и исторически ассоциируется с более тяжелым течением заболевания, в то время как генетическая линия II характерна для стран Западной Африки и обычно вызывает более легкие формы болезни. В 2022 г. MPOX, вызванная MPXV генетичной линии IIb, начала распространяться по всему миру. С тех пор было зафиксировано более 99 000 случаев заболевания в 118 странах [7]. Настоящая вспышка MPOX преимущественно наблюдается среди мужчин, идентифицирующих себя как гомосексуалы, бисексуалы или имеющих сексуальные контакты с другими мужчинами. При этом 38% случаев были зарегистрированы у пациентов с ВИЧ. Однако в мировом масштабе случаи инфицирования фиксировались среди людей всех возрастов, полов, гендерных идентичностей и сексуальных ориентаций [7]. Описанный клинический случай касался гете-

росексуального пациента, что подчеркивает необходимость избегать стигматизации данного заболевания как относящегося исключительно к гомосексуальным мужчинам.

Резервуаром MPXV, предположительно, являются древесные грызуны тропических лесов Африки, наиболее вероятным источником считается белка вида *Funisciurus anerythrus* [4]. Передача вируса от животных к человеку возможна при прямом контакте с элементами сыпи на теле животного или его биологическими жидкостями. Однако основным фактором распространения инфекции в рамках текущей эпидемии остается тесный контакт между людьми. Передача через загрязненные предметы или воздушно-капельный механизм имеют второстепенное значение. При передаче вируса от человека к человеку он, как правило, распространяется через длительный прямой контакт с кожными покровами или биологическими жидкостями инфицированного. Также имеются данные о роли бессимптомного носительства в распространении заболевания [7]. В описанном нами клиническом случае имеет место возможность

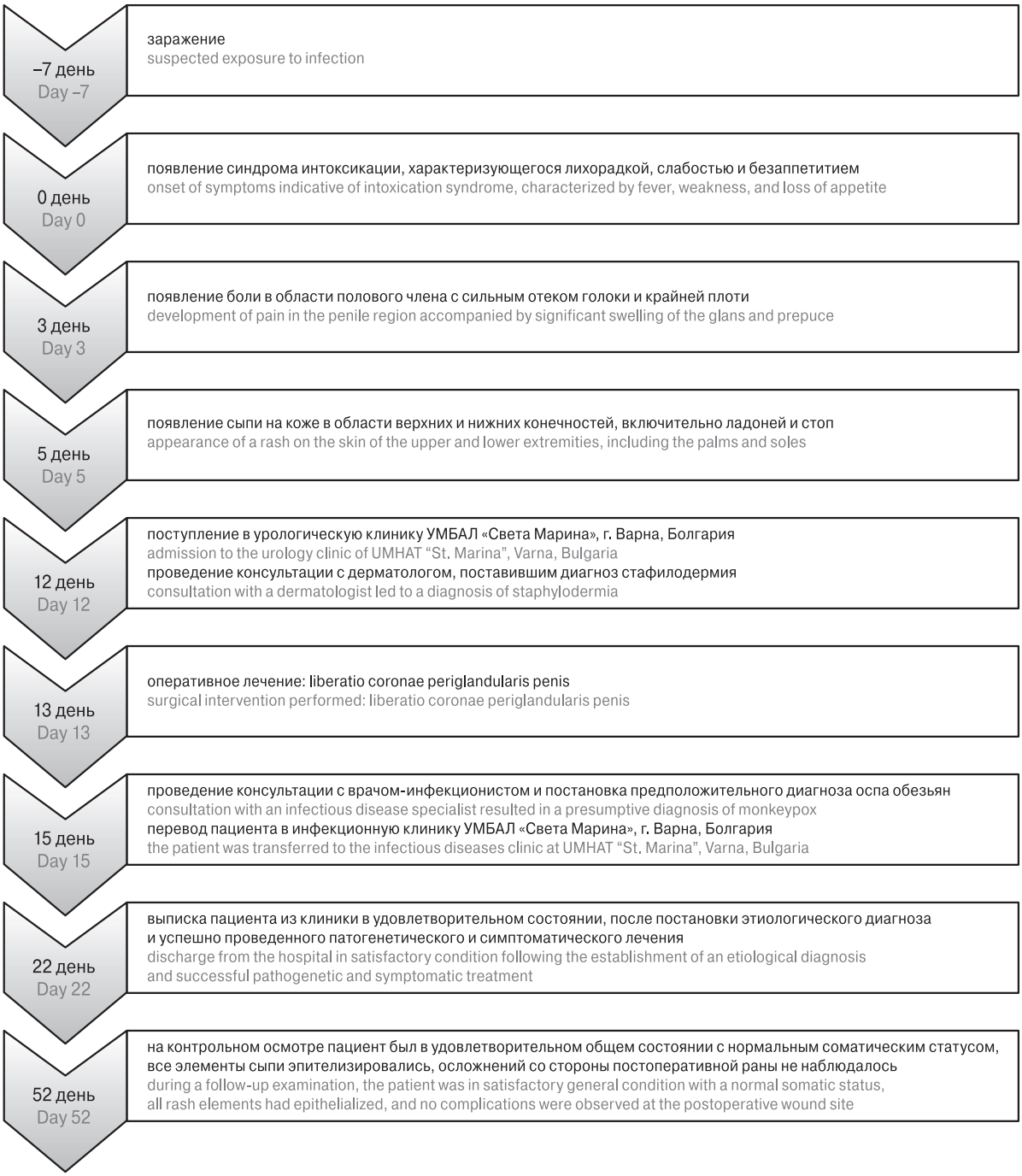


Рисунок 3. Хронология развития симптомов оспы обезьян у пациента

Figure 3. Timeline of symptom progression in a patient with human MPOX

передачи инфекции от бессимптомного носителя, так как в эпидемиологическом анамнезе пациента отсутствует упоминание о контактах с больными инфекционными заболеваниями.

Клиническое течение МРОХ может варьироваться от легкого, самоограничивающегося заболевания до тяжелой формы с жизнеугрожающими осложнениями у лиц с иммунодефицитом. Инкубационный период составляет от 2 до 21 дня, затем следует продромальный период, длящийся от 1 до 5 дней. В этот период наблюдаются такие симптомы, как лихорадка (62–72%), лимфаденопатия (56–86%), миалгия (31–55%), общее недомогание (23–57%) и головная боль (25–55%). Характерным клиническим признаком МРОХ является болезненная сыпь, которая появляется через 2–3 дня от начала продромального периода и проходит четыре четко определенные стадии развития на протяжении 2–4 недель. Начальные поражения кожи представлены макулами, которые последовательно трансформируются в папулы, а затем в везикулы и пустулы, а на заключительном этапе покрываются корками. Сыпь может появляться в несколько этапов, обуславливая характерный псевдополиморфизм. Пациент остается заразным с момента появления клинических симптомов до полного заживления всех кожных поражений, что обычно занимает до 4 недель. Сыпь при МРОХ, как правило, имеет центробежный характер, поражая лицо, туловище и конечности. МРОХ может вызывать осложнения, такие как некротизирующие поражения кожи, пневмония и энцефалит, особенно у лиц с иммунодефицитами [7]. В представленном клиническом случае пациент указал на единственный половой контакт за 7 дней до появления первых продромальных симптомов, что соответствует описанным в литературе данным. Продолжительность продромального периода, составившая 3 дня, также согласуется с приведенной в медицинских источниках информацией (рис. 3). Осложнениями МРОХ в данном случае стали баланопостит и кавернит, что является редким проявлением данного инфекционного заболевания.

Баланопостит (воспаление головки и крайней плоти полового члена) и кавернит (воспаление кавернозных тел) являются относительно редкими патологиями в практике врачей-урологов [1, 2]. Причины их возникновения многообразны, но чаще всего к их развитию приводит сочетание экзогенных (инфекции, травмы, аллергии) и эндогенных факторов (анатомические особенности, хронические заболевания — около трети мужчин с сахарным диабетом страдают от баланопостита). Этиологический спектр инфекционных агентов, вызывающих воспаление мужских половых органов, включает как специфические (сифилис, гонорея, уреаплазмоза и др.), так и неспецифические (*Pseudomonas* spp., *Gardnerella* spp., *Corynebacterium* spp. и др.) бактериальные процессы, грибковые и вирусные заболевания. Последние чаще всего обусловлены вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, варицелла-зостер вирусом и вирусом папилломы человека [1]. В представленном нами клиническом случае причиной развития баланопостита и кавернита стал MPXV, ДНК которого с помощью ПЦР-метода был обнаружен не только в материале везикул, что является «золотым» стандартом диагностики данной нозологии [3], но и в моче пациента. При этом другие специфические и неспецифические бактериальные и грибковые агенты выявлены не были. Необходимость оперативного лечения в данном случае была обусловлена наличием спаечного процесса в области головки полового члена, что в свою очередь объясняется относительно поздним обращением пациента за медицинской помощью (около 2 недель после начала заболевания). Постановка диагноза МРОХ только на основе клинико-эпидемиологических данных, а именно наличия болезненных высыпаний с вышеописанной морфологией на фоне синдрома интоксикации при наличии тесного контакта с больным/носителем MPXV, может оказаться затруднительной. Дифференциальный диагноз данного инфекционного заболевания включает ветряную оспу, опоясывающий герпес, простой герпес, энтеровирусные экзантемы, пиодермии и вторичный сифилис [7]. В представленном клиническом случае, учитывая относительную редкость МРОХ в Болгарии, дерматолог интерпретировал кожные высыпания пациента как проявление стафилодермии и только последующая консультация с врачом-инфекционистом привела к постановке предварительного диагноза МРОХ. Для подтверждения диагноза МРОХ используется метод ПЦР, позволяющий выявить ДНК MPXV в материале элементов сыпи, при этом рекомендуется исследование не менее 2 образцов из различных локализаций. Исследования крови, мочи, носоглоточного секрета, спермы демонстрируют вариабельную чувствительность, но в совокупности могут повысить эффективность диагностики и улучшить ее точность [3].

Опыт настоящей эпидемии показал, что в большинстве случаев оспа обезьян самоограничивающееся инфекционное заболевание, нуждающееся в патогенетическом и симптоматическом лечении, включающем профилактику вторичных бактериальных осложнений, анальгизирующие средства и гигиену кожных покровов. Применение противовирусного медикамента — Тековиримата, единственного препарата, разрешенного к применению в Европейском Союзе, показано в случаях тяжелого течения МРОХ [4, 5]. Ввиду отсутствия факторов риска

и быстрой положительной динамики в состоянии пациента не было необходимости включать специфическую противовирусную терапию.

Выводы

Оспа обезьян — одна из современных инфекционных угроз, превратившаяся из эндемичного для Африки зооноза в глобально распространившееся заболевание, передающееся от человека к человеку посредством тесного контакта с кожей и биологическими жидкостями.

Представленный нами клинический случай освещает важные аспекты, связанные с диагностикой, клиническим течением и лечением оспы обезьян в контексте его проявления с атипичным урогенитальным осложнением в рамках текущей эпидемии МРОХ. Случай демонстрирует возможность передачи инфекции от бессимптомного носителя при гетеросексуальном контакте с развитием типичной клинической картины оспы обезьян, включающей интоксикационный синдром, сыпь и лимфаденопатию, но в последствии осложненного баланопоститом и кавернитом, что потребовало мультидисциплинарного подхода к ведению данного пациента. Случай подчеркивает важность широкой дифференциальной диагностики у пациентов с поражениями кожи и урогенитальными симптомами, акцентируя внимание на необходимости постоянного обучения и актуализации знаний медицинских работников о редких и новых инфекционных заболеваниях. Проведенное хирургическое, патогенетическое и симптоматическое лечение привело к быстрому купированию клинических проявлений заболевания, подтверждая данные о преимущественно самоограничивающемся характере МРОХ и отсутствии необходимости в специфической противовирусной терапии в большинстве случаев. Но учитывая редкость осложнений со стороны мочеполовой системы, дальнейшее исследование патогенеза и особенностей течения МРОХ остается актуальным.

Список литературы/References

1. Antinori S., Casalini G., Giacomelli A., Rodriguez-Morales A.J. Update on Mpox: a brief narrative review. *Infez. Med., 2023, vol. 31, no. 3, pp. 269–276. doi: 10.53854/liim-3103-1*
2. Hermanussen L., Brehm T.T., Wolf T., Boesecke C., Schlabe S., Borgans F., Monin M.B., Jensen B.O., Windhaber S., Scholten S., Jordan S., Lütgehetmann M., Wiesch J.S.Z., Addo M.M., Mikolajewska A., Niebank M., Schmiedel S. Tecovirimat for the treatment of severe Mpox in Germany. *Infection, 2023, vol. 51, no. 5, pp. 1563–1568. doi: 10.1007/s15010-023-02049-0*
3. Miyazaki Y., Adachi T. Human mpox presenting with penile edema and ulcer: a case report. *J. Infect. Chemother., 2024, vol. 30, no. 8, pp. 789–792. doi: 10.1016/j.jiac.2024.01.004*
4. Selvaraj N., Shyam S., Dhurairaj P., Thiruselvan K., Thiruselvan A., Kancherla Y., Kandamaran P. Mpox: epidemiology, clinical manifestations and recent developments in treatment and prevention. *Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2023, vol. 21, no. 6, pp. 641–653. doi: 10.1080/14787210.2023.2208346*

Авторы:

Люцова Е.Д., ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Проф. Доктор Параскева Стоянов», г. Варна, Болгария;
Радева Й.Г., ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Проф. Доктор Параскева Стоянов», г. Варна, Болгария;
Николова К.Н., ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Проф. Доктор Параскева Стоянов», г. Варна, Болгария;
Караиванов К.Б., ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Проф. Доктор Параскева Стоянов», г. Варна, Болгария;
Радкова Д.М., д.м.н., доцент, гость-преподаватель кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Проф. Доктор Параскева Стоянов», г. Варна, Болгария;
Господинова М.Д., д.м.н., профессор, руководитель учебного сектора по инфекционным болезням, Медицинский университет «Проф. Доктор Параскева Стоянов», г. Варна, Болгария.

Authors:

Lyutsova E.D., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov”, Varna, Bulgaria;
Radeva I.G., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov”, Varna, Bulgaria;
Nikolova K.N., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov”, Varna, Bulgaria;
Karaivanov K.B., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov”, Varna, Bulgaria;
Radkova D.M., DSc (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov”, Varna, Bulgaria;
Gospodinova M.D., DSc (Medicine), Professor, Head of ES, Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology, Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov”, Varna, Bulgaria.

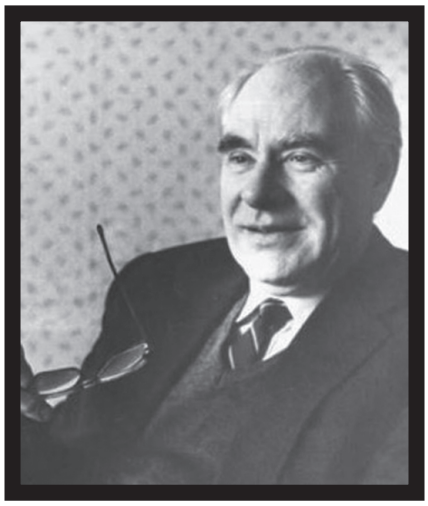
Поступила в редакцию 14.10.2024
Принята к печати 01.12.2024

Received 14.10.2024
Accepted 01.12.2024

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 395–396

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 395–396

ПАМЯТИ КИРИЛЛА ПАВЛОВИЧА КАШКИНА



25 февраля 2025 года на 92 году жизни скончался известный в нашей стране специалист в области фундаментальной и прикладной (лабораторной) иммунологии, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Кирилл Павлович Кашкин.

Кирилл Павлович Кашкин родился 10 января 1934 г. в Ленинграде (СССР). В связи с началом войны в 1941 г. вместе с матерью и малолетним братом был эвакуирован из Ленинграда в Костромскую область, а затем в Казань. В 1945 г. вернулся в Ленинград, где в 1957 г. с отличием окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова и поступил в аспирантуру Центрального НИИ медицинской радиологии Минздрава СССР. В 1961 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изучение влияния физических, химических и биологических факторов на Bacteria faecalis alealigenes».

В 1961–1962 гг. стажировался в Институте Пастера в Париже под руководством профессора П.Н. Грабаря, после чего был направлен в парижский Институт физико-химической биологии, где выполнял научную работу под руководством известного французского биохимика Марианны Грюнберг-Монаго, а также проводил научные исследования в Институте радиологии, основанном Марией Склодовской-Кюри.

Начиная с 1963 и по 1970 г. К.П. Кашкин руководил организованной им лабораторией радиационной иммунологии в Институте Медицинской радиологии АМН СССР в г. Обнинске.

В 1969 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Иммунохимические исследования жидкостей и тканей организма в норме и при лучевых поражениях». В 1972 г. К.П. Кашкину присвоено звание профессора. С 1970 по 1979 г. К.П. Кашкин заведовал кафедрой микробиологии и медицинской микологии в Ленинградском институте усовершенствования врачей им. С.М. Кирова МЗ СССР, ректором которого он стал с 1975 г. благодаря проявленным организаторским способностям и научным достижениям.

В 1979 г. по предложению Председателя совета министров СССР К.П. Кашкин открыл и возглавил первый в нашей стране Институт иммунологии АМН СССР, руководителем которого оставался до 1983 г. При его непосредственном участии в этом институте проводились научные исследования в области биохимии антигенов в лаборатории биохимии и биофизики антигенов, которой он заведовал.

С 1983 по 1986 гг. К.П. Кашкин занимал должность заместителя директора по научной работе и руководил лабораторией клеточного иммунитета Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР. С 1984 по 1985 г. К.П. Кашкин — Главный ученый секретарь Ленинградского научного центра АН СССР.

С 1986 по 1988 г. К.П. Кашкин являлся ректором Московского Центрального института усовершенствования врачей МЗ СССР (ныне ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), где создал и до 2016 г. возглавлял кафедру иммунологии.

Член-корреспондент РАМН СССР с 1982 г., академик РАМН СССР с 1986 г., академик РАН РФ 2013 г.

Академик К.П. Кашкин — видный советский и российский ученый в области инфекционной и неинфекционной иммунологии и иммунохимии. Среди его заслуг — сравнительное иммунохимическое изучение антигенного спектра клеток различных органов и тканей организма в норме и при лучевом повреждении, исследование радиорезистентности микроорганизмов, возможность искусственного повышения радиорезистентности клеток и характеристика ее молекулярно-биохимических механизмов, изучение факторов патогенности у грибов, молекулярноклеточных механизмов патогенеза и особенностей протективного иммунитета при микотических и бактериальных инфекциях, выяснение клеточных и гуморальных специфических и неспецифических механизмов иммунитета при этих инфекциях, разработка иммунохимической классификации тканевых антигенов и построенная на ее основе карта их распределения в органах и тканях, анализ происхождения некоторых сывороточных белков и участие иммунных и соматических клеток разных органов и тканей в биосинтезе этих белков и их катаболизме, создание высокоиммуногенных препаратов на основе липосом, несущих наряду с антигенами различные природные и специфические иммуномодуляторы.

К.П. Кашкин избирался депутатом и председателем комиссии социального обеспечения Ленинградского Городского Совета депутатов, заместителем председателя Ученого совета МЗ СССР, заместителем академика-секретаря Отделения профилактической медицины АМН СССР, был членом правлений отечественных и зарубежных научных обществ, редакционных коллегий ряда научных журналов «Иммунология», «Аллергология», «Медицинская иммунология», «Инфекция и иммунитет», редактором редакционного отдела «Иммунология» издания Большой Медицинской Энциклопедии, экспертом Всемирной организации здравоохранения.

Под руководством К.П. Кашкина подготовлены 4 докторские и 16 кандидатских диссертаций.

К.П. Кашкин являлся автором и соавтором более 200 научных работ, включая типовой вузовский учебник, два руководства для практических врачей и несколько учебных пособий по различным вопросам общей и прикладной иммунологии и иммунохимии.

Награжден тремя правительственными медалями, почетной медалью академика И.П. Павлова, медалью профессора Н.В. Тимофеева-Ресовского, а также Почетным знаком академика В.И. Иоффе, удостоен знака «Отличник здравоохранения».

Светлая память о Кирилле Павловиче навсегда останется в наших сердцах.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Статьи представляются в редакцию через систему электронного издательства **(http://iimmun.ru)** в соответствии с требованиями журнала «Инфекция и иммунитет» и «Инструкцией для авторов», представленной на сайте. С февраля 2016 года журнал «Инфекция и иммунитет» публикует статьи на двух языках (русском и английском).

Основные виды статей, публикуемых в журнале

Оригинальная статья

Статья должна описывать результаты законченного исследования. Допускается объем статьи до 20 машинописных страниц, включая рисунки, таблицы. Статья должна содержать: 1) введение; 2) материалы и методы; 3) результаты исследований; 4) обсуждение результатов; 5) благодарности.

- **Введение** содержит обоснование цели и задач проведенного исследования.
- **Материалы и методы** могут излагаться в виде отдельных фрагментов с короткими подзаголовками.
- Все нетрадиционные модификации методов должны быть описаны с достаточной степенью подробности. Для всех используемых в работе реактивов, животных, клеточных культур и т.д. необходимо точно указывать производителей и/или источники получения (с названиями страны, фирмы, института).
- **Результаты** описываются в логической последовательности в виде отдельных фрагментов, разделенных подзаголовками, без элементов обсуждения, без повторения методических подробностей, без дублирования цифровых данных, приведенных в таблицах и рисунках.
- В **обсуждении** проводится детальный анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, что служит обоснованием выводов и заключений авторов.
- Раздел **«Благодарности»** не является обязательным, но крайне желателен. В этом разделе авторы могут выразить признательность организации, субсидировавшей проведение исследований, коллегам, консультировавшим работу в процессе ее выполнения и/или написания, а также техническому персоналу за помощь в выполнении исследований. Благодарности за предоставление специфических реактивов или оборудования, как правило, помещаются в разделе «Материалы и методы».

Краткие сообщения

Журнал публикует небольшие по объему статьи, которые имеют безусловную новизну и значимость. Эти статьи проходят ускоренное рецензирование и публикуются в короткие сроки. Общий объем краткого сообщения ограничен 8 машинописными страницами, количество рисунков и/или таблиц не может быть более 3, а список использованных литературных источников не должен превышать 15. Титульный лист оформляется, как описано ниже (см. «Подготовка статей»). Разделы краткого сообщения аналогичны вышеописанным разделам оригинальной статьи, но не выделяются заголовками и подзаголовками, результаты могут быть изложены вместе с обсуждением.

Обзорные статьи и лекции

Обзорные статьи и лекции в основном заказываются редакцией или могут быть рекомендованы одним из членов редколлегии. Более подробную информацию о правилах оформления этих статей можно узнать в редакции.

Библиографические стандарты описания цитируемых публикаций

Описание статьи из журнала:

Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88, № 11. С. 50–53.

Salina T.Yu., Morozova T.I. Immunological methods in differential diagnostics. Tuberculosis and Lung Diseases, 2011, vol. 88, no. 11, pp. 50–53.

Описание статьи из книги (монографии):

Шурыгина И.А., Чеснокова М.В., Климов В.Т. Псевдотуберкулез. Новосибирск: Наука, 2003. 320 с.

Shurygina I.A., Chesnokova M.V., Klimov V.T. Pseudotuberculosis. Novosibirsk: Nauka, 2003. 320 p.

Примеры правильного оформления англоязычных ссылок:

Turenne C.Y., Wallace R., Behr M.A. Mycobacterium avium in the postgenomic era. Clin. Microb. Rev., 2007, vol. 20, no. 2, pp. 205–229.

Goodman J.W., Parslow T.G. Immunoglobulin proteins. Basic and Clinical Immunology. Ed. Stites D.P., Terr A.I., Parslow T.G. Appletion & Lange, 1994, pp. 66–79.

Ссылки на литературные источники в тексте статьи, в рисунках и таблицах обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [1, 2, 3,...]. Не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты диссертаций, публикации в сборниках, методические документы местного уровня. Количество источников не ограничено. В каждой ссылке приводятся все авторы работы. Неопубликованные статьи в список не включаются.

Обозначения, сокращения и единицы измерения

Для сложных терминов или названий, наиболее часто используемых в тексте статьи, можно ввести (в круглых скобках после первого упоминания полного названия термина) не более 3–5 нетрадиционных сокращений. Узаконенные международными номенклатурами сокращения используются в соответствующей транскрипции. Например, для термина «интерлейкин» используется сокращение «IL», а не русскоязычный вариант «ИЛ»; аналогично этому используются сокращения: «TNF», а не «ТНФ» или «ФНО»; «CD», а не «СД». Названия микроорганизмов приводятся в оригинальной транскрипции с использованием курсива (*E. coli, Streptococcus pyogenes*). Единицы измерения приводятся без точки после их сокращенного обозначения, регламентированного международными правилами (с, ч, см, мл, мг, kDa и т.д.).

Оформление иллюстративного материала

Иллюстративный материал должен быть оригинальным, т.е. ранее нигде не опубликованным. Общее количество иллюстраций (таблиц и рисунков) не должно превышать восьми. При большем количестве иллюстраций их публикация оплачивается автором. Публикация цветных иллюстраций (независимо от их количества) также оплачивается автором.

Размеры иллюстраций:

- максимальная высота — 210 мм
- максимальная ширина для 1 столбца — 82 мм, для 2 столбцов — 170 мм

Таблицы. Каждая таблица предоставляется отдельным файлом. Таблицы нумеруются арабскими цифрами отдельно от нумерации рисунков (графиков и фотографий). Название печатается над таблицей. Весь текст на русском языке, содержащийся в таблице, включая единицы измерения, должен быть переведен на английский язык; при этом перевод следует помещать в ячейку с соответствующим русским текстом отдельной строкой. Название таблицы и текст примечания к ней также должны быть переведены на английский язык и приведены под русским текстом с новой строки. Для пометок в таблицах следует использовать одну или несколько (*). Пояснения печатаются после соответствующего количества (*) под таблицей. Единицы измерения, при необходимости, включаются в заголовки строк или столбцов.

Рисунки (графики и фотографии). В тексте статьи названия рисунков (графиков, фотографий) и таблиц размещаются сразу после абзаца, где на них дается первая ссылка. Все рисунки нумеруются последовательно арабскими цифрами по мере их включения в текст статьи. Названия рисунков и подписи к ним выносятся в виде списка в отдельный файл. В списке указываются: номер рисунка, название (с большой буквы), текст примечаний (для микрофотографий должно быть указано увеличение). Подписи к рисункам даются краткие, но достаточно информативные. Названия рисунков и примечаний к ним, нарисуночные подписи, текст легенды должны быть переведены на английский язык и размещены под соответствующим текстом с новой строки. Рисунки могут быть представлены в графических форматах с расширением .tif (разрешение не менее 300 dpi при 100% масштабе), .eps или .ai. Изображения, встроенные в документы Word, не принимаются. Графики и диаграммы предоставляются вместе с таблицами, на основе которых они были созданы, или с численными обозначениями показателей, отображаемых соответствующими графическими элементами (столбиками, секторами и т.п.) в виде файлов с расширениями .doc или, предпочтительнее, .xls.

Плата за публикацию статей

При соблюдении правил публикация статей в журнале «Инфекция и иммунитет» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях: 1) за публикацию цветных иллюстраций; 2) при большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).

Подготовка статей

При предоставлении статьи авторы должны руководствоваться требованиями, приведенными в нижеследующих пунктах. Статья может быть отклонена, если она им не соответствует.

1. Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке. Так же авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале. С момента принятия статьи к печати в журнале «Инфекция и иммунитет» приведенный в ней материал не может быть опубликован авторами полностью или по частям в любой форме, в любом месте и на любом языке без согласования с руководством журнала. Исключением может являться: 1) предварительная или последующая публикация материалов статьи в виде тезисов или короткого резюме; 2) использование материалов статьи как части лекции или обзора; 3) использование автором представленных в журнал материалов при написании диссертации или книги. Воспроизведение всего издания или части любым способом запрещается без письменного разрешения издателей. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке. Охраняется Законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.93 г.
2. Файл отправляемой статьи представлен в формате .doc, .docx, .rtf.
3. Помимо файла со статьей, предоставлены следующие файлы:
   1) Файл с метаданными (при загрузке в систему ему присваивается имя «Метаданные»):
      - фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией (на русском и английском языках);
      - название учреждения, где работает ответственный автор (в русском и официально принятом английском вариантах);
      - почтовый адрес для переписки с указанием почтового индекса (на русском и английском языках);
      - телефон, факс (с указанием кода страны и города), e-mail;
      - фамилия и инициалы остальных соавторов, их ученые степени, ученые звания, должности;
      - полное название статьи, направляемой в редакцию;
      - количество страниц текста, количество рисунков, количество таблиц;
      - раздела журнала, для которого предназначена данная работа: «Лекции», «Обзоры», «Оригинальные статьи», «Краткие сообщения», «В помощь практическому врачу»;
      - дата отправления работы.
   2) Отсканированная копия файла с метаданными подписанная всеми авторами (при загрузке в систему ему присваивается имя «Подписи авторов»).

3) Титульный лист (при загрузке в систему ему присваивается имя «Титульный лист»), по форме:
   - название статьи (без использования каких-либо сокращений, на русском и английском языках);
   - фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность каждого из соавторов статьи (полностью, на русском и английском языках);
   - подразделение и учреждение, в котором выполнялась работа; в случае, если авторами статьи являются сотрудники разных учреждений, то последние нумеруются по порядку, начиная с единицы, и соответствующая цифра размещается после фамилии автора, представляющего данное учреждение; для маркировки авторов в англоязычной части статьи вместо цифр используются латинские буквы (a, b, c, d и т.д.);
   - сокращенное название статьи для верхнего колонтитула (не более 35 символов, включая пробелы и знаки препинания, на русском и английском языках);
   - не менее 6 ключевых слов на русском и английском языках;
   - адрес для переписки с указанием номера телефона, факса и адреса e-mail.
4) Резюме (при загрузке в систему ему присваивается имя «Резюме»). Предоставляется в виде одного абзаца без ссылок и специфических сокращений. Объем — не менее 300 слов. Резюме в полном объеме представляется также в переводе на английский язык. В отдельных случаях, по решению редакционной коллегии, может быть затребован развернутый вариант резюме на английском языке.
5) Рисунки, если они есть — каждый отдельным файлом (при загрузке в систему каждому рисунку присваивается имя «Рисунок_Порядковый номер рисунка. Название рисунка»).
6) Файл в формате .doc, .docx, .rtf со списком, в котором указываются: номер рисунка, название (с большой буквы), текст примечаний (для микрофотографий должно быть указано увеличение). Подписи к рисункам даются краткие, но достаточно информативные.
7) Таблицы, если они есть — каждая отдельным файлом (название каждой таблицы должно быть приведены заголовком в файле с самой таблицей).
8) Файл с цитируемой литературой (при загрузке в систему ему присваивается имя «Литература») в виде таблицы из четырех столбцов (альбомная ориентация), где:

Порядковый номер ссылки	**Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные**	**Ф.И.О., название публикации и источника на английском языке**	**Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или ее DOI**
Размещаются в таблице в алфавитном порядке, вначале русскоязычные, затем на языках с латинской графикой	Указывать по библиографическому стандарту, представленному выше	Официальное англоязычное название публикации и источника, где она опубликована — для русскоязычных статей. В редких случаях, когда не существует официальных англоязычных названий, редакция просит предоставлять их перевод, обозначая его красным цветом шрифта. **Для англоязычных публикаций и источников в этом столбце ставится прочерк**	В том случае, если информация о статье не размещена на официальном сайте издания, допустимо использовать URL статьи со сторонних сайтов, в т.ч. системы **www.e-library.ru**. DOI статьи приводится в квадратных скобках после URL-адреса

4. Текст должен быть набран с одинарным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 14 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание; все ссылки на иллюстрации, графики и таблицы расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.
5. Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям.
6. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то вы согласны с требованиями слепого рецензирования, подробнее о котором можно узнать на сайте журнала **(http://iimmun.ru)** в рубрике **«Рецензирование»** раздела **«О журнале»**.

Вы можете оформить подписку на журнал
«Инфекция и иммунитет» через отделения связи:
ООО «Урал-Пресс-Округ» и электронный каталог «Российская периодика»
в сети Internet на сайте www.arpk.org.
Подписной индекс 41392.
Подписка на электронную версию журнала
на сайте www.elibrary.ru

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Аитова Я.А. ... 371
Алексеева А.С. ... 348
Асланов Б.И. ... 371
Афанасьев М.С. ... 271
Афанасьев С.С. ... 271
Бирюкова Е.С. ... 271
Борисова О.Ю. ... 271
Бурцев Д.В. ... 378
Великжанина Е.И. ... 258
Гаджикулиева М.М. ... 310
Гаптулбарова К.А. ... 247
Гончаров А.Е. ... 371
Гончарова Н.С. ... 329
Господинова М.Д. ... 389
Гришачева Т.Г. ... 271
Гришкевич И.Р. ... 287
Давыдова И.В. ... 310
Дмитриев К.А. ... 371
Долгашева Д.С. ... 247
Душкин А.Д. ... 271
Душкина И.А. ... 271
Епифанова Н.В. ... 258
Ермолаева Ю.А. ... 287
Жаковко Е.Б. ... 348
Журавлев В.Ю. ... 371
Ибрагимова М.К. ... 247
Караиванов К.Б. ... 389
Караулов А.В. ... 271
Кравцова Е.А. ... 247
Краева Л.А. ... 383
Краснов И.М. ... 371
Кузьмин А.А. ... 348
Литвяков Н.В. ... 247
Люцова Е.Д. ... 389
Мамедов И.С. ... 378
Мельникова Е.В. ... 383
Мокроусов И.В. ... 209
Морозова О.В. ... 258
Мушкин А.Ю. ... 371
Несвижский Ю.В. ... 271
Николова К.Н. ... 389
Новикова Н.А. ... 258
Партилхаева И.Ч. ... 310
Перевезенцев О.А. ... 378
Потемкина М.С. ... 310
Радева Й.Г. ... 389
Радкова Д.М. ... 389
Самойлова Ю.Г. ... 287
Сашина Т.А. ... 258
Сергеев А.А. ... 348
Сиволодский Е.П. ... 383
Сидоров С.П. ... 348
Смирнова О.В. ... 329
Смирнова Т.Ю. ... 310
Цыганов М.М. ... 247
Цыденова И.А. ... 247
Чепур С.В. ... 348
Чернышева О.О. ... 310
Шефер Т.В. ... 348
Шутько С.А. ... 310
Яблонский П.К. ... 371
Abdrakhmanova Z.O. ... 297
Akinyan A.Sh. ... 361
Alamdari-Palangi V. ... 319
Alhmadi H.B. ... 227
Arykbaeva B.K. ... 297
Danilova E.M. ... 297
Dehghan Z. ... 319
Drozd I.V. ... 297
Dzhemuratov K.A. ... 297
Dzhovmardova E.D. ... 366
Džupina A. ... 227
Egorova S.A. ... 297
Fallahi J. ... 319
Fatima G. ... 227
Fedacko J. ... 227
Ghorbansabbagh M. ... 341
Gorbunova A.Yu. ... 297
Hadi N. ... 227
Ivanova A.R. ... 297
Jalambadani Z. ... 341
Karataeva U.S. ... 297
Kasymbekov Zh.O. ... 297
Khachatryan T.S. ... 361
Khajeh S. ... 319
Kian M. ... 319
Kondratenko O.V. ... 366
Konkova L.S. ... 235
Kraeva L.A. ... 235
Magomedova A. ... 227
Mahdi A.A. ... 227
Margaryan A.V. ... 361
Marouzi P. ... 341
Melik-Andreasyan G.G. ... 361
Milichkina A.M. ... 297
Nikitina T.R. ... 366
Nuridinova Zh.N. ... 297
Nurmatov Z.Sh. ... 297
Ostankova Yu.V. ... 297
Popova A.Yu. ... 297
Raesi V. ... 341
Raza A.M. ... 227
Razban V. ... 319
Reingardt D.E. ... 297
Rogacheva E.V. ... 235
Samadi K. ... 341
Sattarova G.Zh. ... 297
Sergeeva M.V. ... 366
Sharifipour F. ... 341
Shchemelev A.N. ... 297
Sisakht M. ... 319
Smolenskiy V.Yu. ... 297
Temirbekova S.N. ... 297
Totolian A.A. ... 297
Tsakanyan A.V. ... 361
Zalevskiy I.V. ... 366
Zhimbaeva O.B. ... 297
Zonar S. ... 319

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

аминокислотные замены ... 258
антигенные эпитопы ... 258
антиэндотоксиновый иммунитет ... 348
атеросклероз ... 378
бактериальная транслокация ... 348
бактериальные менингиты ... 310
взрослые ... 287
вирус папилломы человека ... 247, 271
вирусная нагрузка ... 271
вирусный гепатит С ... 287
ВИЧ-инфекция ... 371
ВПЧ ... 247
высокий канцерогенный риск ... 247, 271
генетический вариант ... 378
генотип ... 287
группа *Acinetobacter baumannii* ... 383
дети ... 287
дисбиоз слизистой полости носа ... 329
идентификация *Acinetobacter seifertii* ... 383
иммунный статус ... 371
иммунодефицит ... 348
инфекции области хирургического вмешательства ... 371
кавернит ... 389
лактат ... 310
линии ротавирусов ... 258
липопероксидация ... 329
липополисахарид ... 348
микрофлора ... 329
новообразования вульвы ... 247
оспа обезьян ... 389
папилломавирусная инфекция ... 247, 271
прокальцитонин ... 348
протромбин ... 378
пустулезная сыпь ... 389
рак вульвы ... 247
ротавирусные вакцины ... 258
ротавирусы ... 258
сепсис ... 348
сернистый иприт ... 348
спинномозговая жидкость ... 310
сублинии ротавирусов ... 258
Томская область ... 287
тромбоз ... 378
туберкулез ... 371
уреаза бактерий ... 383
урогенитальное осложнение ... 389
условно-патогенные бактерии ... 329
утилизация D-ксилозы ... 383
фактор Лейдена ... 378
факторы антиоксидантной защиты ... 329
фенотип ... 329
фиброз ... 287
филогенетический анализ ... 258
филогенетический профиль ... 271
хронический ринит ... 329
хронический спондилит ... 371
цервикальная интраэпителиальная неоплазия ... 271
эндотоксин-связывающая система ... 348
эпидемиология ... 287
Acinetobacter nosocomialis ... 383
antibiotic resistance ... 235
antibodies ... 297
B-cell epitopes ... 319
CD4 ... 371
cohort study ... 297
collective immunity ... 297
COVID-19 ... 319, 378
cystic fibrosis ... 366
disease surveillance ... 227
D-димер ... 310
epitope ... 319
ESKAPE pathogens ... 235
gram-negative bacteria ... 235
gram-positive bacteria ... 235
Helicobacter pylori infection ... 361
hepatitis A virus ... 297
hepatitis E virus ... 297
IL-6 ... 348
IL-10 ... 348
immunochromatographic method ... 361
immunoinformatic ... 319
intrafamilial transmission of *H. pylori* ... 361
kidney transplant ... 341
Kyrgyz Republic ... 297
Listeria monocytogenes ... 310
L-арабиноза ... 383
MALDI-ToF ... 366
microbiota ... 366
monkeypox ... 227
MPOX ... 389
MPXV ... 389
multidrug resistance ... 235
Neisseria meningitidis ... 310
Orthopoxvirus ... 227
phage-antibiotic synergy ... 235
polyomavirus infection ... 341
prevalence ... 361
public health response ... 227
respiratory tract ... 366
Roseomonas aerofrigidens ... 366
SARS-CoV-2 ... 319
sCD14 ... 348
seroprevalence ... 297
smallpox vaccine ... 227
Streptococcus pneumoniae ... 310
targeted therapy ... 366
T-cell epitopes ... 319
TNFα ... 348
vaccine ... 319
vaccine-preventable infections ... 297
valacyclovir ... 341
viral hepatitis A ... 297
viral hepatitis E ... 297
zoonotic virus ... 227

Иллюстрации к статье «Разработка мультиэпитопной вакцины против SARS-CoV-2: иммуноинформатический подход» (авторы: В. Аламдари-Паланги, З. Деган, М. Киан, С. Зонар, Дж. Фаллахи, М. Сисахт, С. Хадже, В. Разбан) (с. 319–328)

Illustrations for the article “Designing a multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2: an immunoinformatic approach” (authors: Alamdari-Palangi V., Dehghan Z., Kian M., Zonar S., Fallahi J., Sisakht M., Khajeh S., Razban V.) (pp. 319–328)

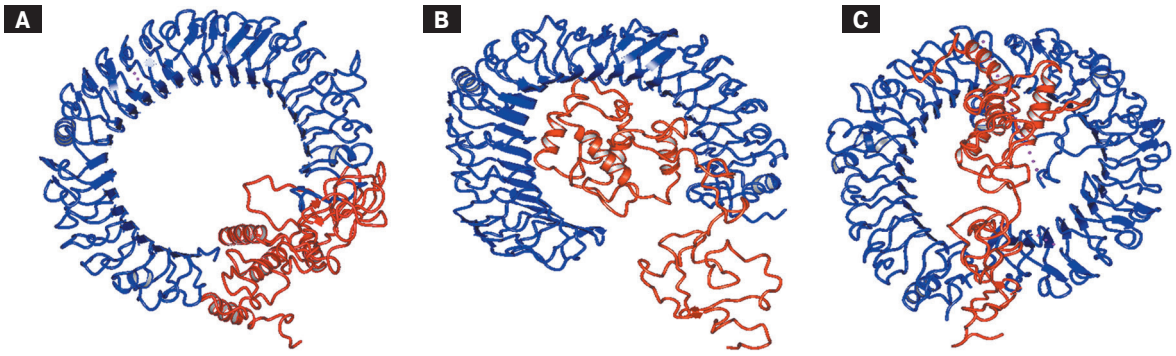


Figure 6. Molecular docking between multi-epitope vaccine and with TLR3, TLR4, and TLR8 (A–C, respectively)

Иллюстрации к статье «Клинический случай оспы обезьян, осложненной кавернитом» (авторы: Е.Д. Люцова, Й.Г. Радева, К.Н. Николова, К.Б. Караиванов, Д.М. Радкова, М.Д. Господинова) (с. 389–394)

Illustrations for the article “Clinical case of cavernitis — complicated monkeypox infection” (authors: Lyutsova E.D., Radeva I.G., Nikolova K.N., Karaivanov K.B., Radkova D.M., Gospodinova M.D.) (pp. 389–394)

Рисунок 1. Пустулезная сыпь на коже ладоней

Figure 1. Pustular rash on the skin of the palms

Рисунок 2. Единичные пустулезные элементы в области правой голени

Figure 2. Pustular elements in the area of the right leg

Подписной индекс:
Урал-Пресс – 41392

ISSN 2220-7619