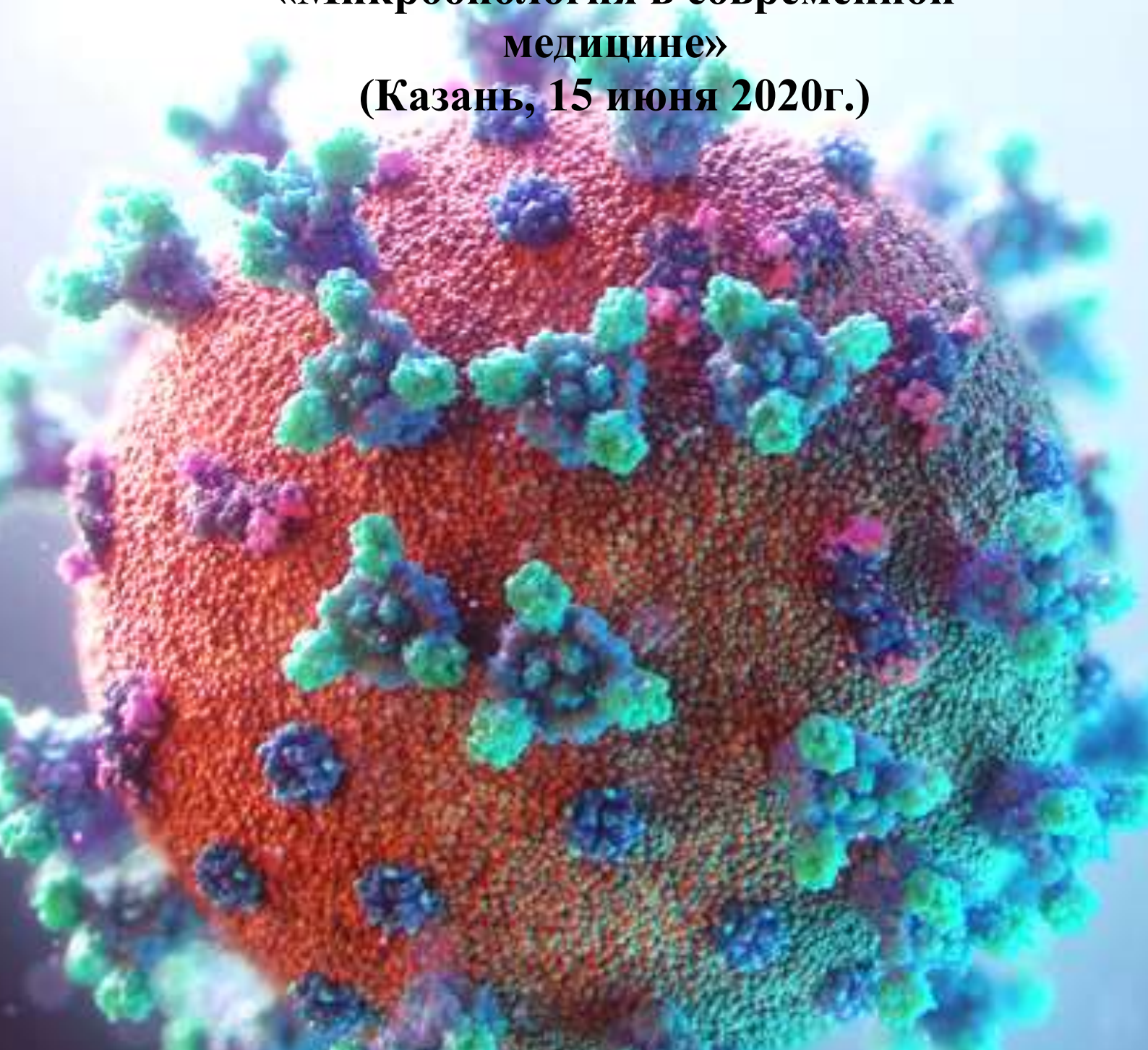


Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Казанский Государственный Медицинский  
Университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Материалы VIII Всероссийской заочной  
научно-практической конференции с  
международным участием  
«Микробиология в современной  
медицине»  
(Казань, 15 июня 2020г.)**



Материалы VIII Всероссийской  
заочной научно-практической  
конференции с международным  
участием посвящённой 100-летию  
кафедры микробиологии имени  
академика В.М. Аристовского  
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ  
Минздрава России и 120-летию  
ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора  
**«Микробиология в  
современной медицине»**

Казань, 15 июня 2020 г.

УДК 579:61(082)

ББК 28.4

А М34

Организаторы VIII Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное бюджетное учреждение науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора РФ

**Г.Ш. Исаева** - д.м.н., заведующий кафедрой микробиологии имени академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, зам. директора по инновационному развитию ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора

**А.Н. Савинова** - к.б.н., доцент кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета

**Л.Т. Баязитова** - к.м.н., доцент кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, заведующий лабораторией микробиологии, ведущий научный сотрудник ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора

**С.А. Лисовская** - к.б.н., доцент кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник лаборатории микологии ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора

**П.Е. Гуляев** - ассистент кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета.

**Микробиология в современной медицине:** сборник тезисов VIII Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием – Казань: КГМУ-КНИИЭМ, 2020– 115с.

## Содержание

Вступительное слово .....	8
<b>Исаева Г.Ш.</b> .....	10
СТАНОВЛЕНИЕ КАФЕДРЫ МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.М. АРИСТОВСКОГО КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА	
<b>Исаева Г.Ш.</b> .....	13
КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ	
<b>Исаева Г.Ш.</b> .....	15
КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ КАЗАНСКОГО ГМУ ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ XX ВЕКА	
<b>Исаева Г.Ш., Лисовская С.А.</b> .....	19
СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ КРУЖОК КАФЕДРЫ МИКРОБИОЛОГИИ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ	
<b>Simeonova I., Perchemlieva T., Petrova Sv., Trifonov G., Plev G., Mladenova I.</b> .....	22
COMPARATIVE ANALYSIS OF 3 OUTBREAKS OF ACUTE VIRAL HEPATITIS A, IN STARA ZOGORA REGION, BULGARIA	
<b>Абдульмянова Л.И., Юсупов У.К., Шарипова З.О., Каримова Ф.А.</b> .....	23
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ ЭНДОФИТНЫХ ГРИБОВ МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ	
<b>Агафонова Е.В., Исаева Г.Ш., Хакимов Н.М., Исаева Р.А.</b> .....	24
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА И ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО КИШЕЧНОГО ТРАКТА	
<b>Агафонова Е.В., Решетникова И.Д., Петрова Д.Н.</b> .....	27
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
<b>Бабушкина И.В., Мамонова И.А., Шпиняк С.П., Ульянов В.Ю.</b> .....	29
ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНОК ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ	
<b>Байматова К.З., Шаджалилова М.С., Бурибаева Б.И.</b> .....	32
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ	
<b>Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., Конышев Н.С., Сюзев К.Н.</b> .....	34
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ESCAPE-ПАТОГЕНАМИ.	
<b>Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш.</b> .....	37



СПОСОБНОСТЬ НЕИНВАЗИВНЫХ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE К IGA-ПРОТЕИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ	
<i>Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А.</i> .....	40
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПНЕВМОКОКК-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
<i>Валиева Р.И., Лисовская С.А. Халдеева, Е.В., Исаева Г.Ш., Файзуллина Е.В., Хисматуллина И.М.</i> .....	42
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВИРУЛЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ <i>FUSARIUM SOLANI</i>	
<i>Валиева Р.И., Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Исаева Г.Ш.</i> .....	44
АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ <i>FUSARIUM SOLANI</i> С УЧЕТОМ ФОРМИРОВАНИЯ БИОПЛЕНОК	
<i>Гаджиев Х.М., Базиков И.А., Айдемиров А.Н.</i> .....	46
АНТИМИКРОБНЫЙ НИСОМАЛЬНЫЙ ГЕЛЬ С КОМБИНАЦИЕЙ ЭНДОГЕННЫХ ДЕФЕНЗИНОВ И ПЛАЦЕНТАРНЫХ ПЕПТИДОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАН, ИНФИЦИРОВАННЫХ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ	
<i>Дронина А.М., Гузовская Т.С., Самойлович Е.О., Семейко Г.В.</i> .....	49
ПОМЕСЯЧНАЯ ДИНАМИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ	
<i>Зарипова А.З., Баязитова Л.Т., Исаева Г.Ш.</i> .....	52
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE СРЕДИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН	
<i>Зарипова А.З., Баязитова Л.Т., Анамов Р.И.</i> .....	55
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ	
<i>Ибрагимова К.К., Вагапов Б.Т.</i> .....	58
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ В АЭРОПАЛИНОЛОГИЧЕСКОМ МОНИТОРИНГЕ	
<i>Колеватых Е.П.</i> .....	61
ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕНИЯ БАКТЕРИЙ STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA, STARHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS, CANDIDA MEMBRANIFACIENS В СТОМАТОЛОГИИ И ОФТАЛЬМОЛОГИИ	
<i>Куликов С.Н., Тюрин Ю.А.</i> .....	63
СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ХИТОЗАНА	
<i>Куликов С.Н., Тюрин Ю.А.</i> .....	68
СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИГЕНОВ STARHYLOCOCCUS AUREUS ХИТИН МИКРООРГАНИЗМОВ И РАЗВИТИИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
<i>Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Глушко Н.И.</i> .....	71
ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ <i>CANDIDA ALBICANS</i> , ВЫДЕЛЕННЫХ С КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ПРИ ПОВЕРХНОСТНЫХ КАНДИДОЗАХ	

<b>Маматмусаева Ф.Ш.</b> .....	73
СОСТОЯНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЖЕЛЧИ У ДЕТЕЙ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ А	
<b>Мамонова И.А., Бабушкина И.В., Матасов М.Д., Ульянов В.Ю., Шпиняк С.П.</b> .....	74
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ В ОТНОШЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПЕРЕПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	
<b>Мухаммадиев Б.К., Ахмедова З.Р., Курбанмуратов</b> .....	75
БИОТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОМАССЫ МИКРОМИЦЕТОВ И ПРИГОТОВЛЕНИЯ ВЫСОКОБЕЛКОВЫХ КОМБИКОРМОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОСТАТКОВ	
<b>Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Павлова Т.Ю.</b> .....	78
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КИШЕЧНЫХ ШТАММОВ <i>KL. PNEUMONIAE</i> , ВЫДЕЛЕННЫХ У НОВОРОЖДЕННЫХ В РОДИЛЬНОМ ДОМЕ	
<b>Николаева И.В., Семенова Д.Р., Павлова Т.Ю., Кошелева У.В.</b> .....	79
ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ <i>KL. PNEUMONIAE</i> , ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ ПРИ ВНЕ- И ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ.	
<b>Нурузова З.А.</b> .....	80
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ <i>H.PYLORI</i> , ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ МАЛТ ЛИМФОМОЙ ЖЕЛУДКА	
<b>Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Неумоина М.В., Трошина Т.А., Шутова И.А., Бутина Т.Ю., Кузнецова И.В.</b> .....	83
ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ <i>H.PYLORI</i> К МАКРОЛИДАМ У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В Г.Н.НОВГОРОДЕ	
<b>Раимкулова Д. Ф., Ризаев Ж.А., Садиков А.А.</b> .....	86
ОЦЕНКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У СПОРТСМЕНОВ С РАЗЛИЧНОГО ВИДА СПОРТА	
<b>Решетникова И.Д., Агафонова Е.В.</b> .....	87
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ	
<b>Савинова А.Н.</b> .....	90
РАЗВИТИЕ СИНДРОМА КАВАСАКИ НА ФОНЕ COVID-19	
<b>Савинова А.Н.</b> .....	91
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ COVID-19	
<b>Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Серова И.В., Тюрин Ю.А., Петрова Д.Н.</b> .....	92
ИЗУЧЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННОСТИ ПЕРЕНОСЧИКОВ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ КЛЕЩАМИ, ПО РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН	
<b>Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Серова И.В., Агафонова Е.В., Петрова Д.Н.</b> .....	93

СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА К ВОЗБУДИТЕЛЯМ ГЛПС СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНОВ ТАТАРСТАНА	
<i>Соковнина С.В.</i> .....	94
АКТУАЛЬНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ	
<i>Стома И.О.</i> .....	96
КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>Тунева Н.А., Богачева Н. В., Тунева Ю.О.</i> .....	97
ОЦЕНКА МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ПЕРИИМПЛАНТНЫХ ЗОН	
<i>Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш., Баязитова Л.Т., Куликов С.Н., Мерлушкина А.Н.</i> .....	99
РОЛЬ <i>SplA</i> -ПРОТЕИНАЗЫ <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> В ИНДУКЦИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ТИПА ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИЕЙ	
<i>Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш.</i> .....	101
КЛАССИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИЙ <i>STAPHYLOCOCCUS SP.</i>	
<i>Халдеева Е.В., Лисовская С.А., Глушко Н.И.</i> .....	105
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО МИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ	
<i>Хархаль А.Н., Титов Л.П.</i> .....	106
АССОЦИАЦИЯ КЛОНАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕНИНГОКОКОКА С ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К АНТИМИКРОБНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ	
<i>Шаджалилова М.С., Шарапова Г.М.</i> .....	110
КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА	
<i>Шаджалилова М.С., Касимов И.А., Шамансурова Ш.Ш.</i> .....	112
ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГИМЕНОЛЕПИДОЗА У СТУДЕНТОВ	
<i>Шаджалилова М.С., Касимов И.А., Осипова Е.М., Байматова К.З.</i> .....	113
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ И ИСХОДОВ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ	



Уважаемые коллеги!

Разрешите Вас приветствовать на VIII Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине».

Медицинская микробиология, как отрасль фундаментальной науки, давно вышла за рамки чисто теоретического предмета и приобрела статус прикладной клинической дисциплины, абсолютно необходимой врачу любой специальности. Медицинская микробиология на сегодняшний день - это разветвленная наука, тесно связанная с другими дисциплинами, прежде всего клиническими и биологическими. Среди всех видов лабораторных исследований биоматериала человека *in vitro* микробиологические исследования занимают особое положение. Это обусловлено возрастанием инфекционных рисков общественному здоровью и биологической безопасности, связанных, в частности, с угрозами распространения эпидемий известных инфекций, появлением новых и «возвращающихся» инфекций, угрожающим распространением микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью к антимикробным препаратам, опасностью биотерроризма, развитием новых технологий синтетической микробиологии, позволяющей синтезировать новых возбудителей или реанимировать «старых» с приданием им новых вирулентных свойств.

2020 год – особенный год, он ознаменовался новым вызовом для всего человечества, связанным с угрозой COVID-19, что еще раз доказывает значимость биологического фактора и значение фундаментальной науки. Но этот год знаменателен для нас юбилейными событиями: 75 – ление Победы в Великой Отечественной войне и 100-летие образования Татарской АССР. Также в этот год кафедра микробиологии имени академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета отмечает свой 100-летний юбилей. В этом же году свой 120 – летний юбилей празднует Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии. Эти совпадения не случайны, история становления и развития кафедры микробиологии неразрывно связана с историей развития Казанского института эпидемиологии и микробиологии (КНИИЭМ).

В 2019 году по ходатайству кафедры микробиологии единогласным решением Ученого совета от 1 марта 2019 года подразделению было присвоено имя ее основателя – академика Вячеслава Михайловича Аристовского. Из ходатайства кафедры микробиологии ректору КГМУ Созинову А.С.: «Кафедра микробиологии просит Вас рассмотреть вопрос о присвоении кафедре имени Вячеслава Михайловича Аристовского, члена Академии наук СССР. Он является первым заведующим кафедры микробиологии и основателем Казанской школы микробиологов. В 2020 году исполняется 100 лет со дня основания кафедры микробиологии КГМУ. Кафедра микробиологии считает своим долгом и прилагает все усилия для сохранения памяти этого выдающегося ученого, который внес



неоценимый вклад в развитие микробиологии, воспитывает молодежь в традициях достижений российской науки, ярким примером которых были сама жизнь и научные исследования В.М. Аристовского» (принято на заседании кафедры микробиологии 10.01.2019 года).

На сегодняшний день кафедра микробиологии КГМУ динамично развивается, но при этом она сохраняет наработанные годами хорошие традиции в преподавании микробиологии. Коллектив кафедры помолодел и обновился, пришли новые сотрудники, представляющие разные ветви микробиологии (фундаментальной и прикладной): специалисты из ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», Института фундаментальной медицины и биологии Приволжского федерального университета. Это дало уникальную возможность воплотить на практике взаимодействие между наукой и подготовкой молодых кадров, реализовать совместные научные и образовательные проекты, используя потенциал КНИИЭМ и КГМУ. Области научных интересов сотрудников кафедры разноплановы и включают вопросы изучения эффективности новых иммунологических методов выявления возбудителя коклюша и секреторных антител (доц. Савинова А.Н.), микробиологический мониторинг за возбудителем пневмококковой инфекции с целью оптимизации диагностики, лечения и профилактики пневмококковых инфекций и мониторинг за ростом резистентности штаммов к широко применяемым в клинической практике препаратам (доц. Баязитова Л.Т., асс. Зарипова А.З., проф. Исаева Г.Ш.); изучения микроскопических грибов, их механизмов агрессии и защиты, определение роли патогенных и условно - патогенных грибов в патогенезе заболевания, разработки особых подходов диагностики и лечение заболеваний, обусловленных микроскопическими грибами, поиск новых противогрибковых препаратов с широким спектром действия (доц. Лисовская С.А., асс. Валиева Р.И., проф. Исаева Г.Ш.), мониторинг устойчивости *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. (асс. Гуляев П.Е.), изучение факторов патогенности микроорганизмов при катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей (асс. Хабипова Н.Н.), изучению факторов вирулентности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, исследования иммунологических показателей эпидемического процесса кори и краснухи, выявление основных закономерностей циркуляции возбудителей природно-очаговых инфекций (проф. Исаева Г.Ш.)

В плане преподавания микробиология является таким предметом, в котором сочетаются и тесно переплетаются консерватизм и инновации. По-прежнему «золотым стандартом» микробиологии остается микробиологический метод. Алгоритм культурального метода со времен Роберта Коха и Луи Пастера практически не претерпел существенных изменений и как пророчески сегодня звучат слова К.А. Тимирязева: «Грядущие поколения, конечно, дополнят дело Пастера, но, как бы далеко они не зашли вперед, они всегда будут идти по проложенному им пути». Но для качественной подготовки современного врача требуется внедрение инновационных образовательных технологий. На кафедре микробиологии КГМУ активно внедряются современные образовательные технологии, что позволяет решать задачи интенсификации самостоятельной работы обучающихся, повышения общеобразовательного и культурного уровня студентов, повышения их мобильности, активизации системы контроля качества образования. Самостоятельная работа студентов в настоящее время подразумевает не только ознакомление с материалами учебника и лекций, но также изучение дополнительных учебно-методических материалов в электронной форме, в том числе и представленных на образовательном портале кафедры микробиологии, работу с интерактивными учебниками, атласами, подготовку тематических рефератов, презентаций, а также, что немаловажно, дает возможность повторить уже изученный на аудиторных занятиях материал и пройти дистанционное тестирование для оценки полученных знаний. С помощью интернет-технологий (например, система Moodle) осуществляется текущий, промежуточный и

итоговый контроль полученных студентами знаний в виде тестовых заданий, при этом результаты такого тестирования позволяют самим обучающимся оценивать уровень полученных по дисциплине знаний, акцентировать внимание на недостаточно освоенных темах. В период пандемии COVID-19 эти технологии доказали свое право на существование и показали свою эффективность, благодаря планомерной работе по их внедрению кафедра смогла организовать дистанционное обучение студентов, не снижая качества образовательного процесса.

Перед кафедрой стоят новые задачи по организации производственной практики по получению первичных профессиональных умений и навыков для студентов медико-профилактического факультета «Помощник лаборанта бактериологической лаборатории» и подготовки ординаторов по вновь создаваемой специальности «Медицинская микробиология», объединяющей четыре специальности: бактериолог, вирусолог, миколог, паразитолог.

На кафедре ежегодно проводится Всероссийская заочная научно-практическая конференция «Микробиология в современной медицине». Проведение конференций в заочном формате позволяет обмениваться опытом и расширять наши контакты, развивать международное сотрудничество, независимо от границ и разделяющих нас расстояний и обстоятельств. С 2017 года наша конференция приобрела международный статус с привлечением ведущих научно-исследовательских организаций и медицинских учреждений РФ и зарубежных стран, что позволило повысить цитируемость материалов конференции. Материалы конференции содержат результаты последних достижений в области микробиологии по изучению возбудителей актуальных инфекций, изучению антимикробной резистентности, микробиоты человека, поиску альтернативных противомикробных препаратов, эффективных методов микробиологической диагностики и профилактики инфекционных заболеваний. Материалы сборника будут интересны для преподавателей, научных сотрудников, врачей, биологов, а также специалистов смежных отраслей науки и практики, решающих задачи микробиологии, эпидемиологии, профилактической медицины и практического здравоохранения в сфере охраны здоровья населения.

Хочу поблагодарить всех участников нашей конференции за активную работу, пожелать вам здоровья, новых творческих свершений и побед! Берегите себя и своих близких! Удачи и до новых встреч!

Зав. каф. микробиологии имени В.М. Аристовского КГМУ,  
Зам. директора по инновационному развитию ФБУН КНИИЭМ,  
д.м.н., проф. Исаева Г.Ш.

**СТАНОВЛЕНИЕ КАФЕДРЫ МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА  
В.М. АРИСТОВСКОГО КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

*Исаева Г.Ш.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

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

Несмотря на тот факт, что официально кафедра микробиологии была создана в 1920 году, ее зарождение началось с создания Казанского Бактериологического института, основанного в 1900 году. Наряду с исследовательской деятельностью, Казанский

Бактериологический институт (прежнее название КНИИЭМ) как научно-вспомогательное учреждение Казанского университета, уделял большое внимание педагогической и методической работе – проведению курсов лекций и практических занятий для студентов и врачей. Так, еще с 1897 г. Николай Федорович Высоцкий – первый директор Казанского Бактериологического института – организовал цикл лекций о чуме с отдельным освещением проблем эпидемиологии.

Одним из основателей Казанской школы микробиологов по праву можно считать Савченко Ивана Григорьевича, ученика И.И.Мечникова, который сочетал заведование кафедрой патологии Казанского университета (1896 - 1918 г.г.) с работой в Бактериологическом институте, а с 1904 по 1918 годы - в должности его руководителя. Когда в Казани, по инициативе профессора Н.Ф.Высоцкого, возник один из первых в России бактериологических институтов, И. Г. Савченко с самого его основания стал играть в нем ключевую роль. Став в 1901 г. заведующим научным отделением Бактериологического Института, он в 1903 году впервые в Казанском университете организовал преподавание бактериологии студентам-медикам.

В Казанском бактериологическом институте начинал свою научную карьеру его будущий директор и основатель кафедры микробиологии Казанского университета Вячеслав Михайлович Аристовский. В 1909 г. Аристовский перешел в Бактериологический институт при Казанском университете, где получил основательную иммунологическую и микробиологическую подготовку под руководством проф. И.Г. Савченко. В 1912 г. В.М. Аристовский защитил докторскую диссертацию «Влияние реакции среды на специфический цитолиз».

В 1916 г. он был призван на военную службу и назначен помощником заведующего «Особой лабораторией по изготовлению противобубонночумных препаратов «ИЭМ» Кронштадтского флота («Чумной форт»). Здесь В.М. Аристовский под руководством профессора Е.С. Лондона принимает участие в изготовлении противостолбнячной антитоксической сыворотки для действующей армии.

В 1918 г. Аристовский возвращается в Казань, где ему присваивается звание приват-доцента по бактериологии. В это время в институте оставались только два научных сотрудника — зам. директора по хозяйственной части доктор П.Я.Майков, ведавший производством, и ассистент научного отделения приват-доцент В.М.Аристовский, одновременно заведовавший лабораторией Казанского военного госпиталя. По решению медицинского факультета Казанского университета В.М.Аристовский был назначен новым директором института, а с 1920 г. он становится первым заведующим вновь созданной кафедры микробиологии Казанского университета. Территориально кафедра микробиологии располагалась в главном здании Бактериологического института при Казанском университете в помещениях площадью 200 квадратных метров .

В 1922-1923 гг. В.М. Аристовский выполняет обязанности декана медицинского факультета Казанского университета. В 1925 г. по инициативе В.М. Аристовского Бактериологический институт был реорганизован в институт эпидемиологии и микробиологии Наркомздрава ТАССР, директором которого он и являлся до 1930 г. В 1930-32 гг. проф. Аристовский оставался научным руководителем института, одновременно заведя кафедрой микробиологии Казанского ГИДУВа.

В казанский период научной деятельности Вячеслава Михайловича Аристовского его научные интересы сосредотачивались на изучении вопросов патогенеза, иммунологии и микробиологической диагностики возвратного и сыпного тифов, дифтерии, скарлатины, туберкулеза, сифилиса. Именно эти инфекции тогда представляли наибольшую опасность. Основным направлением научной деятельности В.М. Аристовского и его учеников в Казани было изучение морфологии, иммунологии спирохетозов. Наибольшую известность, как в нашей стране, так и за рубежом имели его исследования по культивированию спирохет. В.М. Аристовский изобрел прибор для культивирования анаэробов в воздушной среде с минимальным содержанием кислорода, который был назван анаэроостат

Аристовского и с 1937 г. стал использоваться во всех бактериологических лабораториях. Авторским коллективом во главе с В.М. Аристовским написан и дважды издан фундаментальный учебник «Медицинская микробиология» в 1945 и 1949 годах, который долгое время считался лучшим учебным руководством для студентов медицинских вузов, практических микробиологов.

В.М. Аристовским создана крупнейшая советская школа микробиологов, иммунологов, спирохетологов. Среди его учеников в Казани были профессора М.И. Мастбаум, Б.Л. Мазур, Р.Р. Гельтцер, А.Ф. Агафонов, Г.Г. Кондратьев, З.Х. Каримова.

В 1931 году В.М. Аристовский был арестован и осужден ГПУ ТАССР по статье 58-11 УК РФ. После перевода в 1932 году профессора В.М. Аристовского в Военно-медицинскую академию кафедру микробиологии в Казанском медицинском институте возглавил его лучший ученик - Рудольф Робертович Гельтцер, ставший одновременно научным руководителем (заместителем директора) Казанского института эпидемиологии и микробиологии (до 1937 года). Р.Р. Гельтцер, выпускник Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге, участник Первой мировой войны, принимал участие в гражданской войне в рядах Красной Армии, по окончании военных действий был назначен врачом гарнизонной амбулатории в г.Казани. С октября 1921 года под руководством В.М.Аристовского началась научно-педагогическая деятельность Р.Р. Гельтцера – сначала в должности ассистента кафедры микробиологии медицинского факультета Казанского университета, а с 1925 года (по совместительству) – заведующим диагностическим отделением Казанского микробиологического института. В 1930 году Р.Р. Гельтцер стал приват-доцентом на кафедре микробиологии. По совокупности работ в области спирохетозов постановлением высшей квалификационной комиссии Наркомздрава РСФСР от 27 мая 1935 года ему были присуждены ученая степень доктора медицинских наук и ученое звание профессора.

В.М. Аристовский и Р.Р. Гельтцер совместно разработали питательную среду для культивирования спирохет возвратного тифа и сифилиса, была получена чистая культура бледной трепонемы (1922). Через четыре года Р.Р. Гельтцер выделил второй штамм, после чего Казань стала «микробиологической Меккой» для многих западных ученых, которые стали приезжать для ознакомления с методикой выделения чистых культур спирохет. Р.Р. Гельтцер впервые получил сифилитический антиген для постановки реакции связывания комплемента в 1931 году. Под руководством Р.Р. Гельтцера в 1940 году его учениками З.Х. Каримовой и Г.Г. Кондратьевым были открыты штаммы *T.pallidum* IV, V, и до настоящего времени в специальной литературе используется словосочетание «Казанские штаммы бледной трепонемы». Несмотря на заслуги Р.Р. Гельтцер в 1942 году был репрессирован, в 1944 году отпущен, но на кафедру микробиологии КГМУ не вернулся. В дальнейшем профессор Р.Р. Гельтцер был переведен в г. Ставрополь, где возглавлял кафедру микробиологии Ставропольского медицинского университета в течение 21 года.

## КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

*Исаева Г.Ш.*<sup>1,2</sup>

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

Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

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

В предвоенные годы кафедра микробиологии под руководством Р.Р. Гельтцера направила исследовательскую работу на обеспечение возможной войны, сотрудники стали изучать оптимальные режимы стерилизации шовного материала, хирургических инструментов, бактерицидные свойства антисептиков и дезинфицирующих средств. Этой тематике были посвящены работы: «Опыты стерилизации ампульного кетгута», «Сравнительная оценка бактерицидных свойств йода и бриллиантовой зелени», «Сравнительная оценка бактерицидных свойств йода, хлорамина и хлорацета» и другие.

В годы Великой Отечественной войны Казанский институт эпидемиологии и микробиологии (КИЭМ) (прежнее название КНИИЭМ) и кафедра микробиологии Казанского государственного медицинского института работали совместно. В августе 1941 г. в Казань прибыли ведущие сотрудники Московского института им. Гамалеи развернувшие работу на базе КИЭМ. Вскоре к ним присоединилась и группа ленинградских ученых, в их числе основоположник медицинской микологии профессор Петр Николаевич Кашкин. П.Н. Кашкин возглавил экспериментальную лабораторию КИЭМ и с 1943 по 1945 годы руководил кафедрой микробиологии КГМИ. Такое научное пополнение, конечно, самым благотворным образом сказалось на деятельности обоих институтов. Исследования были посвящены изучению действия антибиотиков грибкового происхождения на патогенные микроорганизмы, при этом работа проводилась не только с грамицидином, но и с другими антибиотиками – мицетином, аспергиллином и пенициллином (нативным и активным). Все эти антибиотики, за исключением импортного активного пенициллина, выделялись на месте и не только использовались в лабораторных исследованиях, но и проходили клинические испытания с 1943 г. В этот период были опубликованы работы:

1. К производству грамицидина. Изменчивость палочки Гаузе-Бражникова в производственных условиях.
2. Кашкин П.Н., Вяслева С.М., Наумова Е.К., Фиранова А.М., Сланикова Н.А. Мицетин, его приготовление и использование.
3. Фирсанова А.Н., Кашкина Е.Г. Влияние антибиотиков на дрожжеподобные микроорганизмы.
4. Алатырцева И.Е., Ананьева В.В., Кашкин П.Н. Сравнительное изучение влияния различных антибиотиков на патогенные анаэробы.

Основные работы П.Н.Кашкина были посвящены медицинской микробиологии, биохимии патогенных грибов и серологии микозов, патогенезу и иммунотерапии кандидозных заболеваний, изучению грибковых антигенов, микогенной сенсibilизации и эпидемиологии глубоких микозов. Микологическое направление, заложенное П.Н. Кашкиным, нашло свое продолжение в создании лаборатории микологии КНИИЭМ и трудах сотрудников кафедры микробиологии КГМИ. Так, в работе «Аспергиллин и его антибиотическое действие в условиях эксперимента и клиники» (1951 года) доцент кафедры микробиологии Е.К. Наумова (заведовала кафедрой микробиологии КГМУ с 1953 по 1956 годы) пишет: «Запрос на лекарственные препараты особенно был велик в годы Великой Отечественной войны, когда было нужно использовать все средства для спасения раненых воинов, защищавших советское государство. По предложению профессора Е.П.



Кашкина в 1945 году наша кафедра включилась в изучение антибиотиков». Изучалось антибиотическое действие аспергиллина, полученного из культуры гриба *Aspergillus niger* на различных культурах, в том числе на культурах золотистого стафилококка, кишечной палочки и на ассоциации микробов в патологическом материале. Кроме того, в лаборатории кафедры микробиологии проверялись спирохетоцидное действие аспергиллина. Для опыта использовались также 4 штамма культуральной бледной трепонемы: штамм «Казань II», выделенный Аристовским и Гельтцером, штаммы «Казань IV» и «Казань V», выделенные Кондратьевым и Каримовой. Также были получены положительные результаты при экспериментальном применении аспергиллина в качестве местного антисептика у хирургических, офтальмологических, стоматологических больных в клиниках КГМИ. Исследования по антибиотическому действию аспергиллина были продолжены на дифтерийных палочках, в результате которых было научно обосновано его использование в практике санации бактерионосителей.

После окончания войны П.Н. Кашкин вернулся в Ленинград, где возглавил с 1951 кафедру микробиологии Ленинградского института для усовершенствования врачей.

В Казань был эвакуирован профессор Альфред Эрнестович Озол, где с октября 1942 г. работал консультантом Наркомздрава ТАССР и возглавил с начала 1943 года эпидотдел Казанского института эпидемиологии и микробиологии. В этот же период он был назначен заведующим кафедрой эпидемиологии КГМИ, а с 1947 по 1952 годы возглавлял объединенную кафедру эпидемиологии и микробиологии.

Наибольшую эпидемиологическую угрозу в ТАССР представляли в годы Великой Отечественной вспышки тифозных заболеваний, прежде всего сыпного тифа. Закономерно, что преобладающая часть научных исследований краевой эпидемиологии была посвящена именно этой проблеме. Надо заметить, что этиология этой инфекции в то время оставалась не до конца изученной. Было уже известно, что в отличие от других тифозных заболеваний сыпной тиф вызывается микроорганизмом из группы риккетсий (впрочем, тогда многие ученые причисляли его к вирусам), но особенности его циркуляции еще не были выяснены. Существовала, например, теория автохтонного возникновения сыпного тифа, объяснявшая периодические вспышки этого заболевания рецидивами инфекционного процесса у ранее переболевших людей (как это было установлено применительно к возвратному тифу) или крайне длительным сохранением вирулентности возбудителя вне организма.

Яркое представление об условиях, дает уже одно название исследования Описание опытов по установлению жизнеспособности вшей на морозе ярко иллюстрируют условия, в которых приходилось вести борьбу с сыпным тифом («Опыты по использованию мороза для дезинфекции». А.Э.Озол, О.Д.Белая, 1945 г.): «В пробирках на открытом воздухе при температуре -18 С и безветрии вши надежно гибнут после часовой экспозиции, а гниды – через 4 часа. При пребывании вшей и гнид внутри теплых вещей (в карманах, рукавах и за подкладкой меховой одежды) их устойчивость к холоду повышается : вши надежно гибнут только после двухчасовой, а гниды – после пятичасовой экспозиции при морозе не меньше -25 С». Под руководством Озола А.Э. была разработана специальная программа установления причин возникновения вспышек сыпного тифа на территории ТАССР, эпидемиологического обследования и практических мероприятий по профилактике этой инфекции в военное время (А.Э.Озол, 1944), что также нашло отражение в его работах: «Сыпной тиф в Татарской АССР в 1943 году», «Возникновение и способы распространения сыпного тифа в Татарской АССР в годы Великой Отечественной войны» и других.

В 20-30-х годах прошлого века в Казани и в ряде районов ТАССР наблюдались эпидемии желтух, весьма тяжелых по течению. Такая же волна заболеваний отмечалась и в годы Великой Отечественной войны. Однако, этиология и эпидемиология не были изучены. Интенсивное изучение лептоспирозов было организовано из-за участвовавших эпидемических вспышек «водной» лихорадки. С целью разработки рациональных профилактических мероприятий перед сотрудниками кафедры микробиологии были поставлены задачи по изучению этиологической структуры инфекционных желтух,

выделению штаммов лептоспир, циркулирующих в ТАССР, а также определению источников и способов распространения возбудителей лептоспирозов. Для решения этих задач под руководством Каримовой З.Х. (впоследствии д.м.н., проф., зав. каф. микробиологии КГМУ с 1953 до 1974 годы) было обследовано более 2000 больных с диагнозом «инфекционная желтуха». При этом исследования за 1942-1945 годы охватывали, главным образом, раненых, лечившихся в казанских госпиталях. Для выяснения источников и путей распространения инфекции в каждом случае исследовались животные (крысы, собаки, кошки, лошади, коровы), вода из различных водоемов и пищевые продукты. В результате проведенных исследований было установлено, что в ТАССР имели место желтухи как лептоспирозной, так и вирусной этиологии (вирусный гепатит А). Максимум заболевания приходился на 1942-1945 годы. В Казани были обнаружены как описанные ранее возбудители лептоспирозов (*L. grippotyphosa*, *L. typhi*, *L. canicola*, *L. icterohaemorrhagiae*), так и новый серовариант *Leptospira rattus*. Было установлено, что основными источниками инфекции являлись крысы и собаки, а факторами передачи служили пищевые продукты и вода, что способствовало разработке профилактических мероприятий и привело к снижению заболеваемости.

Наряду с проблемой спирохетозов, на кафедре изучались вопросы взаимодействия бактериофага с бактериальной клеткой. Это направление не было случайным, а было продиктовано жизнью, запросами практического здравоохранения. Эпоха антибиотиков еще не наступила, а эпидемии инфекционных болезней уносили много человеческих жизней, что диктовало потребность разработки препаратов, обладающих антимикробной активностью. Были получены высокоэффективные бактериофаги в отношении стафилококков, стрептококков, дизентерийной палочки, которые успешно применялись в клиниках, больницах города для лечения сепсиса, перитонитов, некоторых детских инфекций. Кафедра микробиологии помогала организовать производство дизентерийного бактериофага в КИЭМ. Руководила этим направлением процессом З.Х. Каримова.

Среди сотрудников кафедры микробиологии были такие, которые были призваны на действительную службу и принимали участие в боевых действиях: С.Ф. Немшилов, К.И. Севастьянова, Н.С. Фазлуллин и Ю.Т. Кузьмина. Страна жила под девизом: «Всё для фронта, всё для победы», и коллектив кафедры вносил свой посильный вклад в общее дело.

## **КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ КАЗАНСКОГО ГМУ ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ XX ВЕКА**

*Исаева Г.Ш.*

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и  
микробиологии» Роспотребнадзора РФ

Во второй половине XX века кафедра микробиологии Казанского ГМУ продолжала традиции ее основателей. Научные тематики затрагивали наиболее актуальные проблемы практического здравоохранения и фундаментальной медицины. Почти три десятилетия (1945-1947 и 1953-1974 гг) кафедрой микробиологии Казанского ГМУ заведовала ученица академика В.М. Аристовского и профессора Р.Р. Гельтцера - профессор Зайнаб Хабибулловна Каримова. В этот период коллективом кафедры были установлены особенности этиологической структуры лептоспирозов в ТАССР и Марийской АССР. Сотрудники кафедры выезжали в соседние республики, устанавливали источники заражения людей, идентифицировали штаммы лептоспир и определяли доминирующие серовары. Также проводилась совместная работа с НИИ ветеринарного института с

выездами на животноводческие фермы. Кафедра микробиологии КГМИ была основным диагностическим центром по расшифровке случаев и вспышек лептоспирозов не только в Татарской, Марийской и Чувашской АССР, но и других регионах Поволжья. На кафедре микробиологии Казанского медицинского института проводились экспериментальные исследования на животных с применением культурального метода с выделением культур лептоспир и серологического методов, направленного на обнаружение антител. В результате исследований пополнялся музей живых культур лептоспир, организатором которого была профессор З.Х.Каримова.

В результате огромной многолетней работы профессор З.Х. Каримова составила карту лептоспирозов ТАССР и Поволжских регионах. За 1940-1979 годы на территории ТАССР микробиологически было подтверждено более 700 заболеваний лептоспирозом. Возбудителями лептоспирозных заболеваний людей в ТАССР были лептоспиры 8 серогрупп: *Canocola*, *Icterohaemorrhagiae*, *Hebdomadis*, *Pomona*, *Grippotyphosa*, *Tarassovi*, *Autumnalis*, *Semarang*—в Казани, а *Tarassovi*- в сельской местности. Каримовой З.Х. было установлено, что особенностью этиологической структуры лептоспирозов в ТАССР, в отличие от других регионов страны, являлось преобладание лептоспир серогрупп: *Canocola*, *Autumnalis*, *Semarang* (*s.rattus*). Впервые ею была установлена роль лептоспир серогруппы *Semarang* в этиологии лептоспирозных заболеваний человека и животных выделением возбудителя из крови и мочи больных, а также обнаружением антител к ним. Включение лептоспир серогруппы *Semarang* штамма «Фирсова» в коллекцию диагностических лептоспир способствовало более широкому выявлению больных, а обнаружение циркуляции этой серогруппы лептоспир в различных регионах (Татарстан, Чувашия, Марий Эл, Чечня, Ингушетия, Омская область и т.д.) свидетельствовало о значительной распространенности и эпидемиологической значимости. Кроме того, З.Х. Каримовой был выделен от больных людей, а также от крыс и из воды новый серологический тип лептоспир, относящийся к серогруппе *Autumnalis*. Исследования З.Х.Каримовой не потеряли своей актуальности и научной значимости и по сегодняшний день: открытый ею новый серовар лептоспир, в частности *Semarang* (*s.rattus*), был включен в Международную классификацию лептоспир. Успешно продолжая традиции казанской школы спирохетологов, она расшифровала этиологическую структуру лептоспирозов в ТАССР. Ее работы в данной области обобщены в докторской диссертации «Лептоспирозы в ТАССР», которую она успешно защитила в 1968 г.

На кафедре микробиологии продолжались исследования по проблеме дифтерии. Был предложен кровяной агар с теллуридом натрия для обнаружения дифтерийных коринебактерий (Е.К. Наумова, 1954), создана фосфатно-буферная среда с манифестатором для быстрого определения токсигенных свойств дифтерийных коринебактерий (Н.С.Шамсутдинов, 1954), была установлена ДНК-азная активность у коринебактерий дифтерии, разработан метод определения токсигенности коринебактерий по их ДНК-азной активности дана серологическая характеристика дифтерийных коринебактерий, циркулирующих в ТАССР (Н.С. Шамсутдинов).

В годы работы Зайнаб Хабибулловна создала сплоченный, активно работающий коллектив кафедры. Она знала каждого из сотрудников, проникалась их жизнью, радостями и болью, понять, дать совет — было её потребностью. Мудрый, проницательный руководитель, умеющий направить работу в нужное русло—вот такой запомнили З.Х.Каримову сотрудники кафедры. Умение показать значимость изучаемого предмета на примерах из практики, ярко, интересно преподнести материал, заинтересовать студентов было присуще профессору З.Х. Каримовой. В тот период, когда она возглавляла кафедру, её имя было визитной карточкой не только кафедры микробиологии, но и института, как по постановке учебного процесса, так и науки. Повышался профессиональный уровень преподавателей, их педагогическое мастерство. Бурно, интересно проходили методические совещания, на которых решались вопросы проведения лабораторных занятий и чтения лекций, зарождались новые идеи, которые в последующем внедрялись в работу. Коллектив

кафедры отличала высокая квалификация, любовь и понимание своего дела, практические занятия и лекции проходили с высокой внутренней организацией и отдачей.

Развивались связи с ведущими головными научными учреждениями Москвы и Ленинграда (институтами им. Н.Ф. Гамалеи, Г.Н. Габричевского, Ф.Ф. Эрисмана, Л. Пастера и др.), широки были связи с практическим здравоохранением, другими вузами Казани и Казанским НИИ эпидемиологии и микробиологии.

Каримовой З.Х. опубликованы 157 научных работ, под её руководством были выполнены 3 докторские и 14 кандидатских диссертаций. Работы по лептоспирозам были обобщены в кандидатских диссертациях Г.З. Хабировой, Н.И. Борознова, Т.П. Адуевой, В.А. Якименко, Е.П. Блонди.

Сотрудники кафедры принимали участие во всех Всесоюзных конференциях и симпозиумах по лептоспирозу (Москва, Ленинград Баку, Казань, Киев, Тбилиси). В 1971 году кафедра микробиологии КГМИ была удостоена чести проведения на своей базе V Всесоюзной конференции по лептоспирозам человека и животных. Это был колоссальный труд всего коллектива, который заслужил благодарность не только со стороны участников конференции, но и руководства ВУЗа.

Кафедра проводила научные исследования не только по лептоспирозам, но и другим актуальным проблемам. З.Х. Каримовой широко изучалось действие прополиса и новых фосфорорганических соединений. В результате исследований было показано антимикробное действие прополиса на 12 видов микроорганизмов, нейтрализующее действие их токсинов, разработаны методы лечения больных туберкулезом, предложены рецепты по составлению различных препаратов из прополиса. Образцы прополиса поступали из многих регионов СССР (Кавказ, Дальний Восток и т.д.). Исследования по прополису были обобщены в кандидатской диссертации ассистента кафедры микробиологии Р.Г. Исаковой («Биологические свойства прополиса и отдельных его фракций», 1975). В Москве в институте биоорганической химии имени А.М. Шемякина впервые ею были получены фракции прополиса. Работы З.Х. Каримовой по прополису были широко известны за рубежом: в она была приглашена на Международные конгрессы по прополису в Бухарест (1970г.) и Москву (1971).

В период с 1947 по 1952 гг. кафедра микробиологии была объединена с кафедрой эпидемиологии, заведовал объединенными кафедрами профессор Альфред Эрнестович Озол. Он уделял особое внимание проблеме туберкулеза, разработал метод окраски и выделения микобактерий туберкулеза в толстых срезах, который получил высокую оценку, как наиболее чувствительный по сравнению с другими бактериоскопическими методами. Проблемами усовершенствования диагностики туберкулеза, изучению противотуберкулезного действия новых химиотерапевтических препаратов были посвящены работы сотрудников кафедры: Р.И. Алхан-Кемал, М.Г. Берим (Шром), К.Б. Брудной.

А.Э. Озол был большим специалистом в области вариационной медицинской статистики, много научных сотрудников других кафедр КГМИ и других институтов консультировались с ним при выполнении докторских и кандидатских диссертаций. По проблемам туберкулеза и дифтерии под руководством профессора А.Э. Озол были защищены 4 кандидатских диссертации.

В период с 1953 по 1956 годы кафедрой микробиологии заведовала **доцент Екатерина Кирилловна Наумова**. Область научных интересов Е.К. Наумовой затрагивала различные аспекты медицинской микробиологии. В 30-е годы будучи аспирантом кафедры микробиологии, под руководством профессора Р.Р. Гельтцера она занималась изучением действия различных химиопрепаратов на возбудителя сифилиса. В годы Великой Отечественной войны под руководством профессора П.Е. Кашкина изучала антимикробное действие антибиотиков, а также занималась биологией дифтерийных коринебактерий и диагностики дифтерии. Изучала микробные свойства препаратов бактериального происхождения и вновь синтезированных фосфорорганических

соединений. Но все-таки основные исследования Е.К. Наумовой были посвящены изучению изменчивости возбудителя дифтерии. В тот период в стране стояла задача ликвидации дифтерии, и в связи с этим актуальной была проблема совершенствования микробиологической диагностики. Е.К. Наумова внедряла в практику здравоохранения комплексные лабораторные методы, включающие идентификацию не только по морфологическим и культуральным признакам, но и биохимическим, токсигенным и антигенным. Ею была разработана питательная среда с теллуридом калия для обнаружения *Corynebacterium diphtheriae*.

С 1974 по 1992 года кафедру возглавляла профессор Надежда Федоровна Амфитеатрова. Свою научную карьеру Н.Ф. Амфитеатрова начала в 1958 г. с должности младшего научного сотрудника лаборатории вирусных и бактериальных респираторных инфекций Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии. В 1965 году Амфитеатрова Н.Ф. защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Цитологические реакции лимфоидных органов в процессе формирования противокклюшного иммунитета». Ею проводились экспериментальные исследования на животных по изучению механизма формирования противокклюшного иммунитета при подкожной и интраназальной вакцинации животных гиалуронидазной коклюшной вакциной. Она показала, что все изученные методы иммунизации животных вовлекали в иммунологическую перестройку организма регионарные и отдаленные лимфатические узлы, легкие и селезенку. Изучение иммунологической перестройки лимфатических узлов, легких и селезенки животных при разных методах противокклюшной ревакцинации (подкожном, интраназальном, интраназально-подкожном, подкожно-интраназальном) показало, что интраназальная ревакцинация имеет существенные преимущества по сравнению с общепринятым подкожным методом ревакцинации против коклюша. Экспериментальное обоснование интраназального метода дало основание проведению ограниченного опыта на добровольцах. С 1966 по 1972 гг. она работала старшим научным сотрудником лаборатории детских инфекций. Н.Ф. Амфитеатрова при работе над докторской диссертацией проводила экспериментальное изучение иммунологической и аллергической реактивности в процессе формирования невосприимчивости к коклюшу, эта работа явилась продолжением ее кандидатской диссертации. В 1972 г. она защитила докторскую диссертацию «Иммунологическая и аллергическая реактивность организма в процессе формирования невосприимчивости к коклюшу». В последней впервые был сделан важный вывод о большей эффективности интраназального метода вакцинации против коклюша по сравнению с парентеральным. В 1972-1974 гг. Н.Ф. Амфитеатрова перешла на должность заведующего эпидотделом КНИИЭМа, а в 1974 г. избрана заведующей кафедрой микробиологии КГМИ.

В этот период углублялись и развивались традиционные для кафедры научные направления. По разделу лептоспирозов были проведены исследования по изучению структуры ДНК лептоспир различных серологических групп (Г.З. Хабирова), разработан акриламидный тест для определения жизнеспособности лептоспир в культуре, в производстве лептоспирозной вакцины внедрены два новых штамма лептоспир серогруппы *L. icterohaemorrhagiae* вместо ранее используемых (Н.И. Борознов).

Большая работа проводилась по проблеме туберкулеза и микобактериозов. Изучена структура ДНК различных видов микобактерий, предложены две новые модели для определения вирулентности микобактерий (Ю.Е. Брудная), установлена антибактериальная и нейротропная активность гидразида бензойной кислоты (К. Б. Брудная, М. Г. Берим).

С 1976 г. на кафедре микробиологии под ее руководством выполнялась комплексная тема по усовершенствованию лабораторной диагностики коклюша. Данная работа позволила предложить и внедрить в практику здравоохранения два новых ускоренных метода диагностики коклюша (непрямой иммунофлюоресцентный метод для выявления коклюшных бактерий в материале с задней стенки глотки, а также реакцию пластинчатой окрашенной латекс-микроагглютинации для обнаружения противокклюшных антител в



слоне) и создать новую питательную среду для культивирования и транспортировки бордетелл. Разработан не прямой иммуно-флюоресцентный метод для обнаружения коклюшного антигена в материале из носоглотки больных, показана возможность использования диагностических тест-систем для выделения противокклюшных антител методом ИФА (А.Н.Савинова), разработана реакция пластинчатой окрашенной латекс-микроагглюцинации (А.О. Киселев). Под руководством профессора Н.Ф. Амфитеатровой было выполнено 8 кандидатских диссертаций. Трудовая деятельность Н.Ф. Амфитеатровой была отмечена медалью «Ветеран труда», почетным знаком «Отличнику здравоохранения» и Почетной грамотой министра здравоохранения СССР.

90-е годы XX столетия в стране происходили политические перемены, приведшие к распаду СССР и образованию Российской Федерации как независимого государства. Политические изменения привели к демонтажу социалистической системы и экономическому кризису, который отражался во всех сферах деятельности, в том числе и в области здравоохранения и образования. Но, несмотря на трудности, коллектив кафедры микробиологии продолжал активно вести педагогическую и научную деятельность.

## СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ КРУЖОК КАФЕДРЫ МИКРОБИОЛОГИИ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

Исаева Г.Ш.<sup>1,2</sup>, Лисовская С.А.<sup>1,2</sup>

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

Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

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

На кафедре микробиологии активно велась работа научного студенческого общества. Руководили студенческим научным кружком кафедры микробиологии в разные годы профессор В.М. Аристовский, профессор Р.Р. Гельтцер, профессор П.Н. Кашкин, профессор А.Э. Озол, профессор З.Х.Каримова, доцент Е.К. Наумова, асс. Туктарова Ш.З., доц. Н.С. Шамсутдинов, ст. препод. С.Б. Богданова и другие.

Микробиологический научный кружок всегда привлекал студентов хорошей организацией, интересными экспериментальными исследованиями, серьезным подходом преподавателей к студенческим работам. В 50-60-е годы в СССР проблема дифтерии еще стояла перед педиатрами. В 1958 г. под руководством доцента Е.К. Наумовой студенты успешно докладывают свою работу «Выращивание дифтерийных бактерий на сывороточных и желточных питательных средах» на научной конференции. В 1968-69 гг. студентами исследуется антибиотикорезистентность у 350 клинических штаммов *Corynebacterium diphtheriae*. Их результаты позволили дать ценные рекомендации для лечения дифтерийных бактерионосителей. Несмотря на то, что к 60-м годам в клинической практике применялись около 30 антимикробных средств, в медицинском сообществе уже вставал вопрос о антибиотикорезистентных микроорганизмах. Перед студентами ставится задача по поиску новых противомикробных средств. В 1967 г. под руководством доцента М.Г. Берим студенты изучают бактерицидное действие эфиров циклофосфиновых кислот и нитропрепаратов на различные группы бактерий. Ведут поиск среди природных фитонцидов. Доклады заслушивались не только на кафедре института, но и представлялись на всесоюзные студенческие конференции, получая призовые места. В связи с частыми эпидемическими вспышками природно-очаговых инфекций в ТАССР с 1965 по 1969 гг. членами студенческого кружка начинается «охота за лептоспирами», руководители научной тематики - проф. Каримова З.Х., асс. Г.З. Хабирова. Работа студентов была доложена на V всесоюзной конференции по лептоспирозам и удостоена 1 премии.

Особенно впечатляет, что активными участниками научного кружка кафедры микробиологии были будущие профессора : В.П. Камчатнов— профессор, заведующий кафедрой гигиены труда, Б.Г.Садыков — профессор кафедры акушерства и гинекологии, А.Т. Шакиров — доцент кафедры общей гигиены, доцент И.А. Мухутдинов — декан санитарно-гигиенического факультета; И.З. Мухутдинов—доцент, министр здравоохранения ТАССР в течение 20 лет, Л.М. Устименко — доцент, заведующая кафедрой микробиологии ГИДУВа, А.Н. Маянский — профессор, зав. кафедрой микробиологии Нижегородской государственной медицинской академии, Г.И.Рузаль (Векслина) — старший научный сотрудник лаборатории микробиологии КНИИЭМ, Х.С. Хамитов — профессор, ректор КГМИ.

В настоящее время в эпоху переосмысления фундаментальных свойств жизни, с развитием молекулярной биологии открываются все больше новых подходов к характеристике как самого микроорганизма, так и его взаимоотношений с макроорганизмом. Становится ясно, что разрешение многих общебиологических проблем невозможно без сведений о мире микробов. Микробиология превращается в одну из приоритетных областей знаний, поэтому очень важной и очевидной является ключевая роль молодёжи как особой социальной группы, которая представляет собой не только смену для старшего поколения, но и необъятный потенциал для воплощения новых идей. И эта работа со студентами очень важна в рамках их профессиональной ориентации. Вчерашний студент-медик завтра может стать врачом-исследователем, а возможность воспитать и привлечь в научно-исследовательское учреждение новые молодые кадры открывается именно через активное участие в студенческом научном движении. В связи с этим с 2017 года активизируется работа студенческого научного кружка под руководством доцента кафедры микробиологии С.А. Лисовской. На сегодняшний день кафедра микробиологии входит в тройку лидеров по работе студенческого научного кружка среди более чем 50 кафедр и студенческих научных кружков КГМУ. Лидирующее положение занимает среди теоретических и клинических кафедр по организации Фестиваля науки, который проводится традиционно для первокурсников в начале учебного года. Сейчас наши студенты выполняют научные исследования по актуальным тематикам на базе ФБУН КНИИЭМ: «Изучение факторов вирулентности и биопленкообразования микроорганизмов, как возможных агентов госпитальных инфекций», «Анализ факторов патогенности условно-патогенных микроорганизмов как возможных агентов инфекционных заболеваний у иммуноскомпрометированных лиц» и многие другие. В ходе научных экспериментов получены данные о новой форме существования микроорганизмов в природе в условиях образованных ими многоклеточных сложноорганизованных структур – биопленок. Выявлены новые свойства микроорганизма внутри биопленок, способность к формированию антибиотикорезистентных штаммов. За последние три года члены студенческого научного кружка выступили с 52 докладами на международных и всероссийских конференциях, организованных в различных российских вузах и НИИ, принимали участие и занимали призовые места на конкурсах научных работ молодых ученых и студентов. Так, на VIII международном молодёжном медицинском конгрессе «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ НАУЧНЫЕ ЧТЕНИЯ-2019» доклад студентки К.К. Хазеевой «Биопленочные структуры и микробные ассоциации на мочеприемниках пациентов с инфекциями мочевыводящей системы» вызвал огромный интерес практикующих врачей в области урологии и занял 2 место. Опубликовано более 60 научных публикаций с индексом цитирования в РИНЦ и ВАК. В ходе активной научной работы на кафедре микробиологии студенткой Хазеевой К.К. получена Стипендия Президента Российской Федерации.

В 2019 в г.Уфа прошла Международная студенческая олимпиада по микробиологии, посвященная 100-летию Республики Башкортостан, где команда Казанского ГМУ «Оговорка по Граму» под руководством доцента кафедры микробиологии С.А. Лисовской заняла **1 место**.

Ежегодно ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России проводит фестиваль студенческой науки – Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы». В 2019 г. секция «Микробиология», проводимая кафедрой микробиологии имени академика В.М. Аристовского, впервые была разделена на две подсекции «Микробиология в практической медицине» и «Современные аспекты в медицинской микробиологии», на которых было представлено 29 докладов по теоретическим и практическим темам медицинской микробиологии. Отдельно нужно подчеркнуть работу исторической секции «История и создатели профильных кафедр медико-профилактического факультета», на которой студенты выступают с докладами об истории организации кафедр и известных ученых медико-профилактического факультета КГМУ, к которому относится и кафедра микробиологии. Подготовка студентами докладов на исторические темы включает работу с архивом кафедры, семейными архивами, работу с документами, фотографиями, написание доклада, тезиса и представление презентаций. Этот вид деятельности имеет не только научный интерес, но и большой воспитательный эффект для молодого поколения в плане развития чувства уважения и благодарности старшим поколениям за их вклад в развитие науки, яркого примера для подражания.

Таким образом, работа студенческого научного кружка кафедры микробиологии продолжается, и мы надеемся, что роль его членов в отечественной науке, ее традициях, школы и достижениях будут значимыми.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF 3 OUTBREAKS OF ACUTE VIRAL HEPATITIS A, IN STARA ZOGORA REGION, BULGARIA

*Simeonova I. <sup>1</sup>, Perchemlieva T. <sup>2</sup>, Petrova Sv. <sup>2</sup>, Trifonov G. <sup>2</sup>, Iliev G. <sup>3</sup>, Mladenova I. <sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Department of Hygiene, Epidemiology and Infectious Diseases, Faculty of Medicine,  
Trakia University - Stara Zagora, Bulgaria,

<sup>2</sup> Regional Health Inspectorate, Stara Zagora,

<sup>3</sup> Non-government Organization- World Without Borders, Office Stara Zagora

The Republic of Bulgaria is in the middle endemic zone, with regard to acute viral hepatitis A, as a registered morbidity. (in 2017 - 35.34% 000 (2510 cases.); in 2018 - 19.11% 000 (1347 cases). For the Stara Zagora region, in 2019, the prevalence is 18.33% 000; 36.98% 000 - for 2018. The relative share, compared to all viral hepatitis, is 61.70%, in the Stara Zagora region, for 2019.

**Aim** of the study was to make a comparative analysis of three epidemic outbreaks, of acute viral hepatitis A, in three municipalities of Stara Zagora region, from 09.2019-03.2020 and to study the risk factors.

**Methods:** We conducted epidemiological studies of all cases from acute viral hepatitis A, for the municipalities of Bratya Daskalovi-26, Hrishteni-19, Galabovo-21. The patients were hospitalized in the Infectious Diseases Clinic, St. Zagora. The contact persons were followed up clinically and laboratory, for the maximum incubation period. A retrospective analysis was made, on the maps for epidemiological research, of the time of the outbreaks. Descriptive epidemiological methods and comparative analysis by seasonality, sex, age distributions of patients, attendance in schools and kindergardens etc. have been used.

**Results:** For men, the distribution is as follows: Bratya Daskalovi municipality-15, Galabovo municipality-10, Hrishteni village, Stara Zagora municipality-12 or a total of 37 patients or 56% of all patients. The analysis for women is as follows – Bratya Daskalovi municipality - 11, Galabovo municipality - 11 patients, Hrishteni village, Stara Zagora municipality - 7 or a total of 29 patients or 44%. According to seasonality:

the highest incidence rate was registered in January- 32 patients (48%), followed by December-12 patients (18%) which lasts until March, with the so-called "Epidemic tail". Summary characteristics according to the age distributions of the patients in the three outbreaks: the most affected age is 5-9 years (32 patients- 48%), followed by 1-4 years (13 patients or 19.7%). According to the territorial principle of attendance in schools and kindergardens: 48% of the children are in the preparatory groups of the school. The faecal-oral mechanism of transmission of the infection have been proven. Prescriptions have been issued by Regional Health Inspectorate. Specialized disinfection companies were involved in the activities of current and final disinfection of the schools, kindergardens and school buses.

**Conclusion:** To prevent the outbreaks the cases have to be timely reported; Early examination of contact persons from the uninsured population; Applications of vaccine on the contact persons with the assistance of Ministry of Health, Non-government Organizations etc. institutions, on time; Active educational activities in the places of outbreaks, with the purpose of promoting the health culture and education of correct hygiene habits.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ ЭНДОФИТНЫХ ГРИБОВ МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Абдульмянова Л.И.<sup>1</sup>, Юсупов У.К.<sup>1</sup>, Шарипова З.О.<sup>2</sup>, Каримова Ф.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт Микробиологии Академии Наук Республики Узбекистан,  
<sup>2</sup>Ташкентская Медицинская Академия, г. Ташкент

Способность эндофитных грибов синтезировать точно такие же биоактивные соединения как растение-хозяин, в том числе и с выраженными антибактериальными свойствами, активизирует поиск новых эндофитных продуцентов антибиотических веществ из различных лекарственных растений (1, 2, 4).

Одним из таких широко изучаемых растений является Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis*). Авиценна в «Каноне врачебной науки» почти 1000 лет тому назад указывал на лечебные свойства мелиссы. Она обладает иммуномодулирующими, противовирусными, антиаллергическими и антимикробными свойствами. В настоящее время препараты из мелиссы широко используется при неврозах, гипертензии, ИБС, острых и хронических желудочно-кишечных заболеваниях и заболеваниях органов дыхания, дискинезии, дисбактериозе, ферментопатии, иммунодефицитных состояний (5).

Нами из *Melissa officinalis*, произрастающей в предгорных районах Чаткальского заповедника, модифицированным методом Nazalin et al., выделено 13 эндофитных изолятов: 5 - из стебля, 6 – из корня, 2 - из листа, отнесенных к родам *Acremonium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium Thielavia*, *Trichoderma*. (3).

Необходимо отметить, что впервые в условиях Узбекистана было выделено два штамма: *Dichotomomyces cejpii* – MO45S и *Thielavia microspora* - MO46L из стебля и листа растения соответственно.

На сегодняшний день многие из антибиотиков утратили свою силу из-за неконтролируемого использования, увеличившего резистентность к ним большего числа болезнетворных бактерий. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) призвала искать альтернативные антибактериальные средства.

В связи с этим, в первую очередь, нами были проведены исследования по наличию антибактериальных свойств, выделенных эндофитных грибов мелиссы лекарственной.

Этилацетатные экстракты 7-ми суточных культур эндофитов, выращенных на среде Чапека-Докса, исследовали на антибактериальную активность луночно - диффузионным методом против Грам «-» (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) и Грам «+» (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) условно патогенных тест-культур, сохраняемых в Коллекции промышленно важных штаммов Института Микробиологии АН РУз.

В результате проведенных исследований установлено, что лишь 30% изолятов проявляют антибактериальную активность. Для дальнейших исследований отобран только один штамм *Thielavia microspora* - MO46L, экстракт которого показал наивысшую активность против золотистого стафилококка подавляя его рост на 25-28мм.

Одной из стадий получения антибактериального вещества является ступенчатая очистка суммарных активных экстрактов вторичных метаболитов методом дифференциального фракционирования в различных растворителях. Вторым этапом исследований стало получение в результате очистки суммарного экстракта *Thielavia microspora* - MO46L водной, бутанольной, гексановой и метанольной фракций.

При дальнейших исследованиях полученных экстрактов установлено, что способность подавлять золотистый стафилококк сохранилась в метанольной фракции. При этом режим культивирования эндофитного гриба *Thielavia microspora* - MO46L не оказал заметного влияния на антибактериальную активность.

Исследования качественного состояния метанольной фракции, подавляющей рост золотистого стафилококка, в качестве третьего этапа исследований, показало наличие



терпеноидов и сапонинов. На исследуемый эндофитный гриб *Thielavia microspora* - MO46L получен патент на полезную модель.

Принимая во внимание, что в последнее время широко распространились патогенный стафилококк – MRSA и бактерии ESBL, невосприимчивые к нескольким классам активных веществ, дальнейшее изучение вторичных метаболитов штамма *Thielavia microspora* - MO46L из *Melissa officinalis* и подбор оптимальных режимов его культивирования, с целью увеличения степени выделения индивидуального антибиотического вещества является весьма перспективным.

Список использованной литературы:

1 Devaraju R. and Sathish S. Endophytic Myco Xora of *Mirabilis jalapa* L. and studies on antimicrobial activity of its endophytic *Fusarium* sp. *Asian Journal of Experimental Biological Sciences*, vol.2, no.1, pp.75–79, 2011.

2 Jin-long CUI, Shun-xing GUO, Pei-gen XIAO. Antitumor and antimicrobial activities of endophytic fungi from medicinal parts of *Aquilaria sinensis*. *J. Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*, 12(5):385-392, 2011.

3 Hazalin N.A., Ramasamy K., Lim S.M., Wahab I.A., Cole A.Lj, Majeed A.A. Cytotoxic and antibacterial activities of endophytic fungi isolated from plants at the National Park, Pahang, Malaysia. *BMC Complementary and alternative medicine*. 9:46, 2009.

4 Li J., Zhao G.Z., Chen H.H., Wang H.B., Qin S., Zhu W.Y., Jiang C.L., Li W.J. Antitumor and antimicrobial activities of endophytic streptomycetes from pharmaceutical plants in rainforest. *Lett. Appl. Microbiol.*, 47(6): 574-580, 2008.

5 Selim K. A., El-Beih A. A., AbdEl-Rahman T. M. and El-Diwany A. I. Biodiversity and antimicrobial activity of endophytes associated with Egyptian medicinal plants. *Mycosphere*, vol.2, no. 6, pp. 669–678, 2011.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА И ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Агафонова Е.В.<sup>1,2</sup>, Исаева Г.Ш.<sup>1,2</sup>, Хакимов Н.М.<sup>1,2</sup>, Исаева Р.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора г. Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

С хроническими поражениями желудочно-кишечного тракта человека связан широкий спектр инфекционных факторов бактериальной, вирусной, грибковой и протозойной этиологии. Типичным патогеном, ассоциированным с патологией желудочно-кишечного тракта хронического течения, является *Helicobacter pylori* (НР). Этиологическая связь данного патогена с хроническими гастродуоденитами и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки является общепризнанной. Однако, отдавая приоритет Нр-инфекции при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ХЗЖКТ), нельзя не учитывать и другие причинно-значимые факторы возникновения гастрита и язвенной болезни желудка. Существуют данные, что удельный вес НР -инфекции у взрослых больных с язвенной болезнью желудка составляет не более 50–60%, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки -80–90%. В ряде исследований показано участие в поддержании ХЗЖКТ глистных и протозойных инвазий, способствующих развитию

девиаций в иммунной системе хозяина, в том числе гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типа. Особое внимание уделяется проблеме лямблиоза, что обусловлено широким распространением этого паразитарного заболевания в детской клинике. В некоторых исследованиях отмечается и нарастание распространенности других комменсалов кишечника, в частности *Blastocystis spp.*- патогена со сложным, малоизученным циклом развития. Различная вирулентность изолятов бластоцист позволяет предположить их неодинаковую значимость в течении патологического процесса в ЖКТ. Кроме того, необходимо отметить, что в последние годы в нашей стране регистрируются «новые и возвращающиеся» протозоозы, заражение которыми происходит из-за контаминации их возбудителями среды обитания человека. Данную ситуацию поддерживают и изменившиеся социально-экономические условия: усилившаяся миграция населения, активный туризм по всему миру, развивающиеся международные торговые отношения. Учитывая также и высокую частоту хеликобактериоза в России, можно предполагать этиопатогенетическую значимость микст инвазий при формировании ХЗЖКТ.

*Цель исследования:* изучить распространенность инфицирования НР, а также значимость протозойных и микст инвазий при ХЗЖКТ.

*Материал и методы.* Данные исследования базируются на обследовании пациентов, направленных в консультативно-диагностическую поликлинику инфекционно-аллергических заболеваний ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора. На первом этапе пациенты заполняли анкету для проведения паразитологического обследования. В анкете были верифицированы синдромы: болевой абдоминальный (боли в эпигастрии, боли в животе, вокруг пупка); диспептических расстройств (тошнота, изжога, отрыжка, чувство переполнения после еды); неврологической симптоматики (раздражительность, повышенная утомляемость); иммунных нарушений (частая заболеваемость ОРВИ, рецидивирующий герпес, фурункулез, хронические заболевания ЛОР органов, легких, кожи). На втором этапе было отобрано 244 пациента (взрослые 130; дети 114 человек) с верифицированным диагнозом “Хронический гастродуоденит” (82 %), “Язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки” (18 %). Всем пациентам проводился иммунохроматографический тест для выявления антигена НР в кале (тест системы “РЭД НР”; ООО «Российская экспресс диагностика», Москва, Россия). Для проведения паразитологического лабораторного обследования использовали “Комплексную систему диагностики гельминтозов и протозоозов” (патент на изобретение N 2716816), которая разработана во ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора. В основе “Комплексной системы диагностики гельминтозов и протозоозов” лежит оптимальная комбинация методов и подходов к проведению прямых лабораторных паразитологических исследований – трехдневный сбор кала в консервант, забор кала из консерванта Турдыева, метод влажного мазка из консерванта, комбинированные гельминтовооскопические методы для диагностики протозоозов и гельминтозов. Согласно данной методике, были применены оригинальные трехкомпонентные флотационные системы, состоящие из насыщенных водных растворов хлористого цинка (ρ -1,82), хлорида натрия (ρ - 1,19), сахарозы в соотношении 1,5:1:1 (диагностика гельминтозов) и насыщенных водных растворов хлористого цинка (ρ -1,82), хлорида натрия (ρ - 1,19) и глицерина в соотношении 1:1:1 (диагностика протозоозов). При анализе результатов исследования рассчитывали: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Использовали факторный корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона. Определение групповых различий в средних значениях в двух выборках проводилось с помощью t-критерия Стьюдента.

*Результаты исследования.* Анализ анкетирования пациентов с верифицированным диагнозом “Хронический гастродуоденит” и “Язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки” показал наличие ведущих синдромов- абдоминального болевого и диспептических расстройств (75,0 %; 54,9 % соответственно), неврологической симптоматики -12,3 %,

иммунных расстройств - 30,2 %. Моносиндромная симптоматика была представлена преимущественно абдоминальным болевым синдромом (33,2 %), синдромом иммунных нарушений (8,2 %) и диспептических расстройств (7,8 %). Полисиндромная симптоматика регистрировалась в 50,8 %. Наиболее часто отмечались абдоминальный болевой+ синдром диспептических расстройств (53,8 %), абдоминальный болевой + синдром иммунных нарушений (26,9 %), абдоминальный болевой + синдром неврологических расстройств (9,2 %). В целом, по группе пациентов с ХЗЖКТ при использовании иммунохроматографического теста положительные реакции на антиген НР обнаружены у 116 (47,5 %) пациентов. При использовании паразитологической диагностики с применением “Комплексной системы диагностики гельминтозов и протозоозов “ в целом по группе выявлены *Lamblia intestinalis* в 22,3 %, *Blastocystis spp.* в 13,1 %, *Entamoeba coli* в 10,2 % , другие виды простейших в 9,4 % (*Entamoeba dispar* -1,2%; *Iodamoeba buetschlii* 2,0 %; *Entamoeba hartmani* 2,0 %; *Entamoeba nana* 2,5 %). Моноинфицирование патогенами отмечено в 67,2 %, полиинфицирование - в 32,8 %. Применение «Комплексной системы диагностики гельминтозов и протозоозов» при идентификации простейших за счет оптимальной комбинации и дублирования методов, использования консерванта, позволяющего сохранять морфологию паразитов, имеет ряд преимуществ по сравнению с рутинными монометодами паразитологической диагностики – повышение частоты выявления простейших (*Lamblia intestinalis*, *Blastocystis spp.*) и полиинвазии, а также возможность идентификации некоторых видов простейших (морфоварианты *Blastocystis spp.*; *Entamoeba dispar*, *Iodamoeba buetschlii* , *Entamoeba hartmani*, *Entamoeba nana*). При использовании “Комплексной системы диагностики гельминтозов и протозоозов“ при ХЗЖКТ наиболее часто регистрировались микст инвазии *НР + Lamblia intestinalis* (31,3 %), *НР + Blastocystis spp.*(28,8 %), *Blastocystis spp.+ Lamblia intestinalis* (21,3 %).

Для уточнения этиопатогенетической роли простейших при ХЗЖКТ проведена сравнительная характеристика распространенности в зависимости от наличия антигена НР в фекалиях. *Lamblia intestinalis* регистрировались в группе НР отрицательных пациентов в 18,8 %, в группе НР - положительных в 27,6 % ( $p<0,05$ ), *Blastocystis spp.* в группе НР отрицательных в 10,2% в группе НР - положительных в 16,4 %, *Entamoeba coli* в группе НР – отрицательных пациентов в 9,4 % в группе в группе НР- положительных в 11,2 %. Таким образом, полученные данные о распространенности простейших и бактериально-протозоозных инвазий при ХЗЖКТ свидетельствуют о их этиопатогенетической значимости при ХЗЖКТ. По нашему мнению ассоциации патогенов, в том числе бактериально-протозойные и протозойно-протозойные не только оказывают прямое повреждающее действие при ХЗЖКТ, но и выступают в качестве триггерных факторов дебюта патологии, формируя порочный круг: желудочная диспепсия → хронический гастрит → язвенная болезнь.

При изучении клинических ассоциаций хеликобактериоза и протозойных инвазий выявлены статистически значимые корреляции: моноинфицирование НР - абдоминальный болевой синдром ( $r=0,75$ ;  $p<0,05$ ), синдром диспептических расстройств ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ); моноинфицирование *Lamblia intestinalis* -абдоминальный болевой синдром ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ), синдром иммунных расстройств ( $r=0,77$ ;  $p<0,05$ ); моноинфицирование *Blastocystis spp* - абдоминальный болевой синдром ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ), синдром иммунных расстройств ( $r=0,77$ ;  $p<0,05$ ). При проведении факторного корреляционного анализа значимые корреляционные плеяды имели место при сочетанном инфицировании *НР + Lamblia intestinalis* - абдоминальный болевой синдром ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ); абдоминальный болевой синдром и синдром диспептических расстройств ( $r=0,71$ ;  $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ); абдоминальный болевой синдром и синдром иммунных нарушений ( $r=0,59$ ;  $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ). *НР + Blastocystis spp.*- абдоминальный болевой синдром и синдром диспептических расстройств ( $r=0,75$ ;  $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ); абдоминальный болевой синдром и синдром иммунных нарушений ( $r=0,45$ ;  $r=0,55$   $p<0,05$ ) . *Lamblia intestinalis + Blastocystis spp.*- абдоминальный болевой синдром ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ) , абдоминальный болевой синдром и синдром иммунных нарушений ( $r=0,61$ ;  $r=0,61$ ;

$p < 0,05$ ), абдоминальный болевой синдром и синдром неврологических расстройств ( $r = 0,45$ ;  $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, при ХЗЖКТ бактериально-протозойные и протозойно-протозойные инвазии приводят к нарастанию полисиндромной симптоматики, что необходимо учитывать при клиническом обследовании пациентов и составлении алгоритмов диагностического поиска.

*Выводы.* Простейшие (*L. intestinalis*, *Blastocystis spp.*) а также бактериально-протозойные и протозойно-протозойные ко-инвазии (*H. pylori* + *L. intestinalis*; *H. pylori* + *Blastocystis spp.*, *L. intestinalis* + *Blastocystis spp.*) являются важными этиопатогенетическими факторами ХЗЖКТ.

При клинической симптоматике абдоминального болевом а также при наличии поли-синдромной клинической симптоматики необходим тщательный поиск патогенов и расширение диагностических алгоритмов с включением «Комплексной системы диагностики гельминтозов и протозоозов».

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Агафонова Е.В.<sup>1,2</sup>, Решетникова И.Д.<sup>1,3</sup>, Петрова Д.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора г. Казань, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г.Казань Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г.Казань Российская Федерация

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, фиксируют рост числа аллергических заболеваний во всех странах, но в большей степени в тех из них, для которых характерен так называемый «западный стиль жизни». Аллергические болезни вышли на 4 место по частоте причин хронизации патологии человека, при этом многолетние исследования свидетельствуют о прогрессирующем росте заболеваемости, связанной с изменением экологии современных городов. Одними из основных факторов риска развития аллергических заболеваний при изменении среды обитания человека являются клещи домашней пыли (КДП). Наиболее распространенными видами клещей, являются *Dermatophagoides (D) pteronyssinus* (Der p) и *Dermatophagoides (D) farinae* (Der f). Сравнительный анализ результатов исследований, проведенных во многих странах мира, свидетельствует о том, что акарокомплекс домашней пыли имеет региональную специфику, проявляющуюся в таксономическом разнообразии, структуре доминирования, встречаемости, численности клещей и ее сезонной динамике. Предполагается, что региональная структура акарокомплекса региона может оказывать влияние на спектр бытовой сенсibilизации проживающего в нем населения и частоту развития аллергических заболеваний дыхательных путей. Оценка распространенности сенсibilизации к главным аллергенам клещей домашней пыли (Der p 1 и Der f 1) показали широкое распространение этих аллергенов в бытовой среде. Вместе с тем было показано, что в отдельных областях наблюдается превалирование одних видов клещей над другими.. Вместе с тем необходимо констатировать, что в РФ акарологические исследования в последние годы проводилась фрагментарно, структура акарокомплекса является недостаточно изученной, неизвестна численность составляющих ее пылевых клещей. Изучение распространенности сенсibilизации к КДП в РФ представлено лишь

единичными исследованиями. Следует отметить, что также мало изученной является акарофауна домашней пыли и в других регионах России. Поэтому актуальными является исследования направленные на изучение распространенности сенсibilизации к КДП, ее структуры по разным регионам России, в том числе в г. Казани и РТ. Исходя из вышеизложенного цель исследования- оценить распространенность сенсibilизации к КДП (*Dermatophagoides pteronyssinus* *Dermatophagoides farinae*) и определить ее место в структуре сенсibilизации по региону.

**Материалы и методы.** Проводился анализ распространенности сенсibilизации к разным группам аллергенов у пациентов специализированной аллергологической поликлиники ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора (2010-2019 гг.; N=5285). Клинические исследования включали данные обращаемости и результаты кожных аллергопроб с ингаляционными аллергенами. Определение специфических Ig E проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест систем “Алкор-Био” Санкт-Петербург и технологии “Immunoscap” «Phadia-100» Швеция. Данные тест системы позволяет количественно измерять концентрацию аллерген-специфических IgE в сыворотке крови человека. Технология ИФА использует метод двухстадийного «capture»-варианта. Результаты реакции оценивали с использованием ИФА анализатора “Termoscientific Multiscan”. Технология “Immunoscap” «Phadia-100» Швеция-золотой стандарт диагностики аллергических заболеваний. Данная методика использует иммунофлуоресцентный анализ- один из самых точных существующих аналитических методов, используемый в аллергодиагностике *in vitro*, а также специально разработанную матрицу на основании вспененного материала (губчатая структура из нитроцеллюлозы), обеспечивающую максимальную площадь связывания аллергена для взаимодействия антиген-антитело, что обеспечивает возможность обнаружения сверх низких концентраций IgE-антител и других показателей в сверхмалом количестве крови пациента.

**Результаты** По данным клинического обследования (кожное тестирование) пациентов специализированной консультативно-диагностической поликлиники ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора в регионе РТ и г. Казани пылевая сенсibilизация превалировала и составила 52,8 %, бытовая составила 35,9 %, третья позиция была представлена аллергенами животных (11,3 %). В профиле пылевой сенсibilизации превалировали аллергены деревьев (береза, ольха, лещина) и луговые травы - по 12,0 % соответственно, в профиле бытовой сенсibilизации превалировали КДП (10,1%), ниже был уровень сенсibilизации к библиотечной пыли (5,7 %) и перу подушки (2,3 %). В профиле эпидермальной сенсibilизации превалировала аллергия к кошке (6,3 %), ниже был уровень сенсibilизации к собаке и овце. Наши данные по изучению профиля сенсibilизации соответствуют данным литературы [Желтикова Т.М., Мокроносова М.А. и др., 2014 г.; Vaste R., 2018]. Таким образом, по данным кожного тестирования сенсibilизация к аллергенам КДП занимает существенное место в структуре сенсibilизации, занимая третью позицию после сенсibilизации к аллергенам деревьев и луговых трав.

При проведении ИФА с использованием тест систем “Алкор-Био” “Immunoscap” «Phadia-100» также превалирующей была пылевая сенсibilизация, в целом, она сооставила 62,4 %, бытовая сенсibilизация составила 54,6 %, третья позиция была представлена аллергенами животных (24,2 %). Ранжирование структуры сенсibilизации по результатам ИФА практически соответствовало данным кожного тестирования. В профиле пылевой сенсibilизации превалировала сенсibilизация к аллергену березы (29,1 %) и пыльце полыни (14,5 %). Таким образом, доминирующей в регионе оказалась аллергия к пыльце деревьев, несмотря на относительно короткий, по сравнению с другими группами растений, период пыления деревьев в нашей климатической зоне. Наши данные о превалировании сенсibilизации к березе коррелируют с результатами других исследований о все более ранних сроках формирования пылевой аллергии и высокой иммуногенности *Bet v* 1-главного аллергокомпонента березы. В профиле бытовой

сенсibilизации преваляровала домашняя пыль, сенсibilизация к данному аллергену отражает чувствительность к другим компонентам, входящим в структуру домашней пыли, в первую очередь к кошке, собаке, аллергенам плесневых грибов, тараканов и др. Существенной была сенсibilизация к КДП: к клещу *D. pteronissimus*-12,5 %, клещу *D. farina*-17,6 %, таким образом, чаще (в 1,3 раза) регистрировалась сенсibilизация к клещу *D. farina*. В профиле эпидермальной сенсibilизации также преваляровала сенсibilизация к кошке -19,5 %, ниже был уровень сенсibilизации к собаке -4,7 %. Таким образом, по нашим данным, все более актуальной проблемой становится аллергия на домашних животных, что объясняется значительным увеличением количества семей, содержащих животных дома (30-80% в Европе и США), Распространенность сенсibilизации к антигенам животных в разных регионах мира колеблется от 11 до 76,5%. Целенаправленное изучение распространенности эпидермальной аллергии у пациентов с бронхиальной астмой в России, (Томск и Тюмень) установили, что у 57,3% обследованных отмечалась сенсibilизация к мажорному, главному аллергену кошки (*Fel d 1*), другими причинно-значимыми АГ были КДП и антигены собаки (30% случаев). Наши данные о преваляровании сенсibilизации к *D. farina* коррелируют с современными исследованиями [Zock J.P., Heinrich J., Jarvis D. et al., 2018 г.] по особенностям распространенности разных видов клещей в окружающей среде. Показано, что существуют значительные колебания уровней аллергенов в окружающей среде. Для оценки географического распространения обоих видов клещей в Европе группа ученых (The European Community Respiratory Health Survey) проводила исследование распространенности главных аллергенов КДП *Der p 1* и *Der f 1* в 10 европейских странах. В ходе исследования было показано широкое распространение *Der p 1* и *Der f 1* в бытовой среде, однако, в отдельных областях, наблюдалось превалярование одного вида клещей над другим. Была показана более широкая встречаемость *Der f 1* (и, соответственно, *D. farinae*), чем это считалось ранее. В южных регионах Европы была отмечена широкая встречаемость обоих видов КДП, однако повышение температуры окружающего воздуха в связи с изменениями климата вызывало более значительное понижение концентраций *D. pteronissinus* в сравнении с *D. Farinae*. По видимому, полученные нами данные распространенности сенсibilизации к КДП в нашем исследовании, по видимому, отражает современные глобальные климатические изменения, связанные, в первую очередь, с повышением температуры окружающей среды, что благоприятно для распространенности *D. Farinae*.

Выводы. Современная тенденция распространенности сенсibilизации в РТ характеризуется ростом пылевой (преимущественно к главному аллергокомпоненту пыльцы березы *Bet v 1*) и эпидермальной (преимущественно к главному аллергокомпоненту кошки *Fel d 1*) сенсibilизации. Сенсibilизация к аллергенам КДП занимает третье место в общей структуре, после пылевой и эпидермальной и составляет в целом 18,8 %. Нарастание значимости сенсibilизации к клещу *D. farina* (в 1,3 раза) отражает современные глобальные климатические изменения и связанные с ними сдвиги в структуре акарокомплекса.

## **ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНК ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ**

*Бабушкина И.В., Мамонова И.А., Шпиняк С.П., Ульянов В.Ю.*

НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Инфекционно-воспалительные осложнения эндопротезирования крупных суставов остаются одной из наиболее важных проблем в травматологии и ортопедии в связи с

потребностью в повторных хирургических вмешательствах и длительной антибиотикотерапии [1]. Возбудители имплантат-ассоциированной инфекции формируют биоплёнку, являющуюся основным звеном патогенеза данного типа инфекции [1,2]. Образование микробной биопленки снижает информативность традиционных микробиологических методов диагностики и ограничивает спектр эффективных антимикробных препаратов [1]. Низкая эффективность антибиотикотерапии при формировании биопленок обусловлена барьерной функцией биополимерного матрикса, который обеспечивает избирательную диффузию макромолекул ряда антибиотиков и обладает способностью с помощью ферментов модифицировать молекулы антибиотиков [1,3].

При назначении этиотропной терапии перипротезной инфекции необходимо учитывать не только спектр антибактериального действия препарата, но и его влияние на биопленкообразование. Ряд исследователей рассматривает предшествующую терапию цiproфлоксацином как фактор риска возникновения стафилококковой перипротезной инфекции, что связано с индукцией фторхинолонами образования фибронектин-связывающих белков, являющихся факторами адгезии для стафилококка [3,4]. Существуют исследования, свидетельствующие о способности ряда антибиотиков в низких концентрациях стимулировать рост бактериальных биопленок, что может быть связано с экспрессией генов, ответственных за биопленочный фенотип [1].

Этиологическая диагностика и антибактериальная терапия имплантат-ассоциированных осложнений в травматологии и ортопедии нуждается в существенном пересмотре в связи появлением данных об основной роли биопленок в их патогенезе.

**Цель работы.** Изучить влияния суббактериостатических доз азитромицина и цiproфлоксацина на формирование биопленок грамположительных и грамотрицательных бактерий, выделенных при инфекционных осложнениях первичного эндопротезирования коленного сустава.

**Материалы и методы.** В работе использовано 15 штаммов *S.aureus* и 10 штаммов *E.coli*, выделенных из гомогенатов мягких тканей и соникационной жидкости после ультразвуковой обработки удаленных компонентов эндопротезов, полученных от пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями первичного эндопротезирования коленного сустава. Микробиологические исследования проводились с использованием дифференциально-диагностических сред и анализатора Crystal Autoreader (Becton Dickinson, USA). Группу сравнения составили референс-штаммы *S.aureus* (ATCC 25923, MRSA 43300) и *E.coli* (ATCC 25922).

Биоплёнки культивировали *in vitro* методом оценки адгезивной активности в 96-луночных стерильных планшетах. Бактериальную суспензию ГРМ-бульоне в концентрации  $5 \cdot 10^8$  КОЕ/мл вносили по 150 мкл в лунки в 4-кратной повторности, инкубировали в течение 24 ч при 37°C, удаляли культуральную жидкость с планктонными бактериями, промывали 3-хратно 0,9% раствором NaCl. Биоплёнку окрашивали 150 мкл водного раствора 0.1% генцианового фиолетового в течение 20 мин, после чего удаляли краситель, не связавшийся с биоплёнкой, с помощью 3-кратной промывки 0.9% раствором NaCl. Краситель, связавшийся с биопленкой, экстрагировали 200 мкл 95% этанола в течение 30 мин. В качестве отрицательного контроля использовали стерильный ГРМ-бульон. Количественную оценку биомассы микробных биопленок проводили по интенсивности окрашивания элюатов кристаллическим фиолетовым на спектрофотометре Epoch (Biotec) при длине волны 620 нм.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Использовали непараметрические методы исследования с вычислением средней (M), стандартного отклонения средней ( $\pm SD$ ), медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Q). Для сравнения трех независимых выборок использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для сравнения двух



независимых выборок использовали тест Манна-Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Проведено исследование влияние ципрофлоксацина и азитромицина на формирование микробных биопленок в дозах, являющихся суббактериостатическими для планктонных форм возбудителей

Установлено, что ципрофлоксацин в концентрации 0,02 мкг/мл подавляет рост планктонных форм клинических штаммов *S.aureus* на 50% и статистически достоверно ( $p=0,024$ ) стимулирует формирование микробной биопленки по сравнению с контролем без добавления антибиотика. Концентрация ципрофлоксацина 0,04 мкг/мл на 90% подавляет рост планктонных форм и достоверно ( $p=0,018$ ) стимулирует формирование биопленок. Увеличение концентрации ципрофлоксацина до 0,07 мкг/мл полностью подавляет рост планктонных клинических и референсных штаммов *S.aureus* и не влияет на интенсивность образования биопленки клиническими штаммами. Увеличение концентрации ципрофлоксацина до 3 мкг/мл статистически достоверно ( $p=0,039$ ) ингибирует формирование микробной биопленки.

Исследовано влияние азитромицина на формирование биопленок клиническими штаммами *E.coli*. Азитромицин в концентрациях 0,03-0,05 мкг/мл вызывает суббактериостатический эффект для планктонных клеток клинических и референсных штаммов и статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) повышает интенсивность биопленкообразования клинических штаммов *E.coli*. в 1,82-2,74 раза. Использование азитромицина в диапазоне концентраций 3,0-10 мкг/мл оказывает бактерицидный эффект в отношении планктонных клеток *E.coli* и умеренно снижает интенсивность процесса биопленкообразования клинических штаммов псевдомонад, не вызывая полной деструкции биопленок.

Таким образом, установлено, что азитромицин и ципрофлоксацин в концентрациях, субингибирующих для планктонных форм повышает интенсивность формирования биопленок грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Явление активации биопленкообразования низкими концентрациями различных антибиотиков описано для некоторых сапротрофных и патогенных микроорганизмов и имеет большое практическое значение при назначении этиотропной терапии [5-7]. Существуют различные гипотезы реализации этого механизма. Помимо активации адгезивных свойств микроорганизмов, существуют исследования, которые связывают активирующее действие низких концентраций некоторых антибиотиков на формирование биопленок с уровнем циклодигуанозинмонофосфата, регулирующего синтез экзополисахаридов матрикса [8], показана роль в этом процессе ацилгломосеринлактон-зависимой системы кворум-сенсинга, стимулирующей формирование массивного матрикса [9]. Подобный эффект характерен не только для псевдомонад, но и для грамположительных кокков, матрикс которых также содержит полисахариды [4,7].

Разнообразие обнаруженных механизмов, обеспечивающих индукцию биопленкообразования, не позволяет выявить единую закономерность стимулирующего влияния субингибирующих концентраций антибиотиков различных групп на формирование биопленок, требуют дальнейшего исследования и пересмотра стратегии этиотропной терапии биопленочных инфекций и поиска альтернативных препаратов, вызывающих деструкцию биопленок, к которым относятся наночастицы металлов [7,10].

Список использованной литературы:

1. Винклер Т., Трамбуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016; 1: 33-45
2. Бабушкина И.В., Бондаренко А.С., Шпиняк С.П. Микробиологические критерии диагностики инфекционно-воспалительных осложнений после эндопротезирования коленного сустава с учетом патогенетических особенностей имплантат-

ассоциированной инфекции. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11(3): 186-192.

3. Raja AF, Ali F, Khan IA, Shawl AS, Arora DS, Shah BA, Taneja SC. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto-  $\beta$ -boswellic acid from *Boswellia serrata*. *BMC Microbiology*. 2011; 11: 1-9.

4. Sarma J.B., Ahmed G.U. Characterisation of methicillin resistant *S. aureus* strains and risk factors for acquisition in a teaching hospital in northeast India. *Indian J Med Microbiol*. 2010; 28: 127-9.

5. Bisognano C., Vaudaux P., Rohner P., Lew D.P., Hooper D.C. Introduction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *S. aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1428-37.

6. Furustrand U Tabin, Corvec S., Betrisey B., Zimmerli W., Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(4): 1885-1891.

7. Стрелкова Е.А., Журина М.В., Плакунов В.К., Беляев С.С. Стимуляция антибиотиками процесса формирования бактериальных биопленок // Микробиология. 2012. Т. 81. № 2. С. 282–285.

8. Hoffman, L.R., D'Argenio, D.A., MacCoss, M.J., Zhang, Z., Jones, R.A., and Miller, S.I. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature* 436. 1171-1175. 2005.

9. Harmsen M., Yang L., Pamp S.J., TolkerNielsen T. An update on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation, tolerance, and dispersal // *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2010. V. 59. P. 253–268.

10. Worthington R.J., Richards J.J., Melander C. Small molecule control of bacterial biofilms // *Org. Biomol.Chem*. 2012. V. 10. P. 7457–7474.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

*Байматова К.З., Шаджалилова М.С., Бурибаева Б.И.*

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Узбекистан

**Актуальность.** У части врачей амбулаторно-поликлинического звена и стационаров до сих пор существует «шаблонное» представление о необходимости назначения всем больным с ОКИ антибактериальной терапии. Нередко нерациональный выбор схемы терапии ОКИ способствует пролонгированию сроков реконвалесценции, обострению сопутствующих или возникновению новых заболеваний желудочно-кишечного тракта, определяя медико-социальную значимость данной проблемы. При бактериальных кишечных инфекциях подавляющее большинство антибиотиков оказывает лишь бактериостатическое, а не бактерицидное действие. На фоне снижения микробной массы не у всех больных достаточно интенсивно формируется иммунитет, а потому возможны рецидивы, тяжелые исходы и длительное носительство.

**Целью нашей работы** явилось изучить спектр чувствительности штаммов возбудителей острых кишечных инфекций к широко используемым антибиотикам и их влияние на клинику заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находились дети раннего возраста, больные с острыми кишечными инфекциями установленной этиологией (n-212), здоровые дети (n- 32). Проспективное исследование проводилось с

использованием общеклинических, бактериологических и статистических методов исследования.

**Результаты и обсуждение.** Клиническую характеристику ОКИ мы изучали в зависимости от возраста детей, этиологического фактора, характера вскармливания.

Анализ влияния применённых нами препаратов на длительность диареи показывают, что наиболее эффективным, в плане сокращения длительности диареи, было лечение гентамицином, при котором средняя длительность диареи составила  $8,5 \pm 0,9$  дня. Также у группы больных, получавшие гентамицин дисбиотические нарушения со стороны кишечника выявлены достоверно реже, чаще регистрировались дисбактериоз 1 – 11 степени. Кроме того, у 22 больных было применено лечение цефтриаксоном. Цефтриаксон был применён в 18 случаях среднетяжёлого и в 4 случаях тяжелого течения заболевания. Длительность течения диареи при лечении цефтриаксоном составила  $7,4 \pm 0,79$  дня.

Следовательно, при выборе между цефазолином, гентамицином и смешанным лечением диарей, наиболее эффективно лечение гентамицином, а в случаях среднетяжёлого и тяжелого течения заболевания наиболее эффективно лечение цефтриаксоном. Нами в лечении больных при рефакторных диареях, генез которых неясен и при продолжающемся бактериовыделении патогенных и условно-патогенных возбудителей в отсутствие симптомов интоксикации назначали бактериофаги в качестве антибактериальной терапии. Повторные курсы антибактериальной терапии следует назначать в случае обострений воспалительного процесса в кишечнике на фоне лихорадки и интоксикации. Отсутствие выраженного улучшения стула в течение 3 дней является показанием к отмене антибактериальных препаратов. Следует отметить, что парентеральное введение антибиотиков при ОКИ, как правило, не обеспечивает их достаточных концентраций в желудочно-кишечном тракте и целесообразно лишь в случае генерализованных и септических форм заболеваний.

Применение в лечении ОКИ полимиксин, левомицетин сукцинат, ампицилина, клофаран, кефзол, фуразалидона, амоксициллина оказалось клиническим не эффективным, с появлением условно – патогенных микроорганизмов (клостридии дифициле, клебсиелла кандиды энтеробактерии и развитием дисбактериоза 3-4 степени).

**Выводы.** Клиническое течение ОКИ у детей в настоящее время изменилось. Заболевание у большинства больных протекает в среднетяжелой и тяжелой формах, выздоровление затягивается до 3-4 недель, отмечается полирезистентность выделенных возбудителей к антибиотикам, тем же обусловлена широкое распространение инфекций, вызванных *Clostridium difficile*. В каждом стационаре для госпитализации больных с ОКИ следует иметь данные об антибиотикограммах основных возбудителей (сальмонеллез, шигеллез и эшерихиозы и др.), которые должны контролироваться местной бактериологической лабораторией.

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ESCAPE-ПАТОГЕНАМИ.

Баязитова Л.Т.<sup>1,2</sup>, Тюпкина О.Ф.<sup>1</sup>, Чазова Т.А.<sup>1</sup>, Коньшев Н.С.<sup>2</sup>, Сюзев К.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия

ESCAPE-патогены – *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* - являются доминирующими возбудителями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Они быстро адаптируются к антибактериальному действию эффекторов иммунной системы и элиминирующему действию антимикробных препаратов (АМП). *K. pneumoniae* колонизирует кожу, носоглотку, кишечник практически здоровых людей в качестве транзиторной микробиоты. Клебсиеллы часто обнаруживаются в естественных водоемах, в почве, на растениях. Устойчивость к действию факторов окружающей среды способствует контаминации различных поверхностей и развитию внутрибольничных штаммов в том числе. По данным исследователей из разных стран, *K. pneumoniae* является причиной 3-9% внутрибольничных эпидемических вспышек [1].

Принципиальное различие между клиническими изолятами и штаммами, полученными из окружающей среды, заключается в проявлении вирулентных свойств [2]. Факторы патогенности *Klebsiella pneumoniae* представлены капсулой, липополисахаридом, пилиями, сидерофорами, колибактином, белками наружной мембраны. Некоторые штаммы могут продуцировать протеазу HtrA и фосфолипазу D. В ряде случаев штаммы синтезируют большое количество слизистой субстанции (гипермукоидные штаммы), которые являются возбудителями клебсиеллезной инфекции с особо тяжелым течением, поэтому они получили название гипервирулентных [3]. Также *K. pneumoniae* - активные биопленкообразователи. Внеклеточный матрикс биопленок *K. pneumoniae* характеризуется высокой концентрацией экзополисахаридов [4].

По данным исследователей, для нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в РФ в 2015–2016 гг., характерно: 75,6% изолятов синтезировали β-лактамазы расширенного спектра. От пациентов с инвазивными инфекциями чаще выделяли *K. pneumoniae*, принадлежащие к клональному комплексу 23, включая сиквенс-типы (ST) 23 и ST57; гипервирулентные штаммы сиквенс-типов ST86, ST375 и ST380, ST65 и ST375; сиквенс-типы «высокого риска» –ST11, ST15, ST37 и ST147 [5].

*Pseudomonas aeruginosa* является вторым по частоте после *Klebsiella pneumoniae* возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Длительная колонизация *P. aeruginosa* наблюдается у пациентов, находящихся на продолжительной антибактериальной терапии; у больных с тяжелой соматической патологией [6]. *P. aeruginosa* обладает уникальной способностью формировать устойчивость практически ко всем доступным АМП за счет селекции мутаций в комплексной сети генов, участвующих в формировании резистентности и их регуляции. По данным исследований 2015-2017 гг. *P. aeruginosa* обладали выраженной устойчивостью к АМП вследствие продукции индуцибельных хромосомных AmpC бета-лактамаз и выраженной активностью природных или индуцибельных эффлюксных помп [7]. Часто антибиотикорезистентность синегнойной палочки ассоциирована с устойчивостью к карбапенемам из-за синтеза карбапенемаз, среди которых доминируют металло-бета-лактамазы (VIM, NDM, IMP). Особое внимание надо уделять изолятам с гипермутабельным фенотипом, у которых частота спонтанных мутаций в 1000 раз превышает таковую среди обычных штаммов.

В связи с высоким уровнем антибиотикоустойчивости *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* возникла необходимость поиска альтернативных препаратов для противомикробной терапии и профилактики бактериальных инфекций, вызываемых ESCAPE-патогенами. Одними из таких препаратов являются лечебно-профилактические бактериофаги. Антибактериальное действие бактериофагов обусловлено внедрением генома фага в клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Важным преимуществом фаготерапии является способность к разрушению бактериальных биопленок. Условием успешного применения фагов является использование вирулентных бактериофагов с высокой степенью литической активности.

**Цель:** оценка чувствительности к бактериофагам антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* для обоснования фаготерапии и фагопрофилактики.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 117 штаммов: 92 штамма *Klebsiella pneumoniae* и 25 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Определение чувствительности к специфическим бактериофагам осуществлялась капельным методом (спот-тест) на агаре Мюллера–Хинтон. В исследование включены препараты бактериофагов производства НПО «Микроген»: Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный; Пиобактериофаг поливалентный «Секстафаг»; Интести – бактериофаг. Скрининг литической активности фага проводился по пятибалльной шкале спот-методом. Для более точного определения титра бактериофага в единице объема использовалось титрование бактериофага на плотной питательной среде по методу агаровых слоёв по Грациа [8].

**Результаты.** Сравнительный анализ данных антибиотикорезистентности стационарных и амбулаторных *K. pneumoniae* показал, что уровень устойчивости стационарных изолятов к АМП намного выше, чем у амбулаторных: к фуразолидону на 39%; к ципрофлоксацину на 33%; к цефтриаксону на 27,7%; к тетрациклину на 17%; к левомицетину на 23,8%; к цефиксиму на 43,3%; к гентамицину на 48,3% соответственно. Установлено, что доля антибиотикорезистентных стационарных *P. aeruginosa* намного выше по сравнению с амбулаторными штаммами синегнойной палочки: к цефтазидиму на 25,3%; к ципрофлоксацину на 34,2%; к азлоциллину на 22,6%; к цефепиму на 33,3%; к гентамицину на 34,8%; к меропенему на 31,7% соответственно.

По результатам исследования, количество фаголизабельных Бактериофагом клебсиеллезным поливалентным очищенным стационарных штаммов *K. pneumoniae* на 2,3% выше по сравнению с амбулаторными, а фаголизабельность Пиобактериофагом поливалентным амбулаторных штаммов *K. pneumoniae* на 9,4% выше по сравнению со стационарными изолятами. Доля чувствительных Пиобактериофагу поливалентному амбулаторных штаммов *P. aeruginosa* на 23,3% выше по сравнению со стационарными изолятами, а количество фаголизабельных стационарных штаммов *P. aeruginosa* Интести-бактериофагом на 15% выше по сравнению с амбулаторными изолятами.

Результаты оценки степени литической активности бактериофагов по результатам титрования по методу Грациа по отношению к амбулаторным штаммам *K. pneumoniae*: к 11,1% штаммов отсутствовала литическая активность; 55,6% изолятов оказались низкочувствительными; 11,1% изолятов – со средней чувствительностью; 22,2% штаммов – с высокой чувствительностью. Степень литической активности бактериофагов по результатам титрования по Грациа по отношению к стационарным *K. pneumoniae*: к 11,1% штаммам отсутствовала литическая активность; 33,3% изолятов были низкочувствительные; обнаружено 55,6% изолятов – со средней чувствительностью. Степень литической активности бактериофагов по результатам титрования по Грациа в отношении *P. aeruginosa* по отношению к амбулаторным штаммам: к 11,1% штаммов отсутствовала литическая активность; 66,7% изолятов оказались низкочувствительные; 22,2% изолятов – со средней чувствительностью. Степень литической активности бактериофагов по результатам титрования по Грациа по отношению к стационарным

штаммам: 77,8% изолятов – низкочувствительные; 11,1% – со средней чувствительностью; 11,1% штаммов – с высокой чувствительностью.

**Заключение.** Для успешного применения бактериофагов для фагопрофилактики и фаготерапии целесообразно тестирование чувствительности бактерий к коммерческим бактериофагам *in vitro*, что повысит эффективность применения бактериофага *in vivo* и как следствие – снизит риск развития инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями. Необходим постоянный микробиологический мониторинг за уровнем устойчивости амбулаторных и стационарных штаммов условно-патогенных бактерий к бактериофагам с целью актуализации фагового состава фаговых препаратов.

Проведенное исследование позволяет рекомендовать использование вирулентных бактериофагов с высокой степенью литической активности в отношении штаммов с высоким уровнем резистентности к антимикробным препаратам, в том числе изолятов с множественной резистентностью.

Список использованной литературы:

1. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2019. – №43. – С. 123–144.

2. Tzouveleki L.S., Markogiannakis A., Psychogiou M., Tassios P.T., Daikos G.L. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2012. – №25. – С. 682–707.

3. Rastegar S., Moradi M., Kalantar-Neyestanaki D., Golabi dehdasht A., Hosseini-Nave H. Virulence Factors, Capsular Serotypes and Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and Classical *Klebsiella pneumoniae* in Southeast Iran // *Infection and Chemotherapy*. – 2019. – №51. – С. 8.

4. Rahdar H.A., Malekabad E.S., Dadashi A., Takei E., Keikha M., Kazemian H., Karami-zarandi M. Correlation between biofilm formation and carbapenem resistance among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* // *Ethiopian Journal of Health Science*. – 2019. – №29. – С. 745–750.

5. Mbelle N.M., Feldman C., Sekyere J.O., Maningi N.E., Modipane L., Essack S.Y. Pathogenomics and Evolutionary Epidemiology of Multi-Drug Resistant Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Pretoria, South Africa // *Scientific reports*. – 2020. – №1. – С. 17.

6. Moradali M.F., Ghods S., Bernd H. A. Rehm *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2017. – №7. – С. 29.

7. Mulcahy L.R., Isabella V.M., Lewis K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease // *NIH Public Access*. – 2014. – №68. – С. 12

8. Федеральные клинические рекомендации: рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике / Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А., Акимкин В.Г. – М.: Ремедиум Приволжье, – 2017. – 54 с.

## СПОСОБНОСТЬ НЕИНВАЗИВНЫХ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* К IGA-ПРОТЕИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ

Баязитова Л.Т.<sup>1,2</sup>, Тюпкина О.Ф.<sup>1</sup>, Чазова Т.А.<sup>1</sup>, Тюрин Ю.А.<sup>1,2</sup>, Исаева Г.Ш.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия

Пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) - наиболее частые возбудители внебольничных пневмоний и других пневмококк-ассоциированных заболеваний, особенно в период подъема заболеваемости ОРВИ, гриппа. Пневмококки-комменсальные микроорганизмы, колонизирующие носоглотку бактерионосителей; носительство проходит бессимптомно, но при развитии пневмококковой инфекции в качестве возбудителя выступает предшествующий носоглоточный штамм [1]. Пневмококки характеризуются значительным генетическим разнообразием, что позволяет им быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды. Переход неинвазивных процессов в инвазивные связан, вероятно, с приобретением детерминант вирулентности. В зависимости от полисахаридных антигенов различают 97 серотипов пневмококков. Различия в выработке факторов вирулентности у различных штаммов пневмококка обуславливают различия в патогенезе пневмококковых инфекций. Изоляты, выделенные у пациентов с патологией респираторного тракта, и, выделенные от бактерионосителей, отличаются. Гены *pspC* и *pspA* являются маркерами патогенности штаммов. Основная роль белков *pspA*, *pspC* - обеспечение эффективной колонизации слизистых оболочек, защита бактерий от фиксации комплемента, снижение опсонизации [2]. Пневмококки способны к продукции IgA1-протеазы, расщепляющей человеческий иммуноглобулин A1 (IgA1) в области шарнира, тем самым препятствуя полноценной реализации антибактериального иммунитета организма хозяина [3,4].

IgA1-протеазы как значимые факторы вирулентности, были обнаружены у большинства грамположительных бактерий [5]. Так, у *S. pneumoniae* идентифицирована термостабильная сериновая протеаза Htr A, связанная с мембраной клетки. HtrA протеазы - (High temperature requirement A) – индуцируемые тепловым шоком сериновые протеиназы, осуществляющие качественный белковый контроль путем гидролиза денатурированных белков, тем самым предохраняющие клетки от последствий стрессовых факторов. Для стрептококков показано участие фермента в кворум-зависимых процессах и образовании биопленки. HtrA у пневмококков участвует во многих клеточных процессах в микробной клетке (деление клетки, активность бактериоцинов и т.д.). В исследовании C.Blue с соавторами показана роль цинк-металлопротеазы ZmpB в индукции факторов воспаления в нижних дыхательных путях инфицированных мышей [6].

Исследователями доказано, что серотиповой состав циркулирующих пневмококков зависит не только от страны, но и от конкретного географического региона [7,8]. Изучение региональных аспектов серотипового пейзажа *S. pneumoniae* является важным условием оценки эффективности вакцинопрофилактики и коррекции состава вакцинного препарата.

Цель исследования - изучение серотиповой принадлежности и IgA-протеазной активности назофарингеальных *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей-бактерионосителей.

**Материалы и методы.** Идентификация *S. pneumoniae* выполнена на основании морфологических, культуральных свойств [9]. Серотиповую принадлежность оценивали методом М-ПЦР по Pai R. (2006). Серотипование штаммов проведено методом мультиплексной ПЦР по схеме, представленной в работе Pai R., 2006 г. [10]. Реакционная



смесь объемом 25 мкл. содержала: 1 × ПЦР-буфер (20 мМТрис-НСl, рН 8,0, 100 мМКСl, 0,1 мМ ЭДТА, 1 М дитиотреитол, 0,5% Твин 20), 200 мкМ каждого дезоксирибонуклеозидтрифосфата (SibEnzyme), 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2,0 ед. TaqF ДНК-полимеразы (Promega) и праймеров с концентрациями. В качестве матрицы использовали образцы выделенной ДНК штаммов (2,5 мкл) протокол амплификацию проводили при условиях: начальный этап- 94 ° С в течение 4 минут с последующим 30 циклами амплификации 94 ° С в течение 45 с, 54 ° С в течение 45 с и 65 ° С в течение 2 мин 30 с. Продукты амплификации определяли методом электрофореза в 2% агарозных гелях в 1 × ТАЕ-буфере (40 мМТрис, 20 мМ ледяной уксусной кислоты, 1 мМ EDTA, рН 8,0) при 120 В при 45 мин. Гели окрашивали бромидом этидия (0,5 мкг/мл) и регистрировали изображения. Размеры ампликонов определяли по сравнению со молекулярным стандартом ДНК маркеров (SibEnzyme).

Оценку IgA-протеиназной активности проводили методом ИФА [11]. Для ингибирования металлзависимых протеиназ применяли 0,5мМ раствор Na<sub>2</sub>-ЭДТА, а для ингибирования сериновых протеиназ - 0,5мМ (PMSF). Активность выражали в условных единицах, где 1 усл.ед соответствовала расщеплению 1 мкмоля субстрата за 1 мин при 25 С на 1 мг белка лизата.

**Результаты.** Обследовано 696 детей, посещающих детские дошкольные учреждения г. Казани и районов Республики Татарстан. Выявлено 207 носителей. Длительная персистенция пневмококков (6 месяцев и более) наблюдалась у 27 детей-носителей. Проведено изучение вирулентных свойств назофарингеальных пневмококков-способность к продукции IgA протеиназ и количественная оценка данной активности (n=236). Установлено, что высокой IgA протеазной активностью обладали «вакцинные» серотипы: так, для 36,4% штаммов серотипа 23F; 23,3% штаммов из серогруппы 19; 17,6% штаммов серотипа 14 и 50 % культур серотипа 7F была характерна IgA протеиназная активность 0,5 усл.ед. и выше. Но в то же время 25% культур невакцинного серотипа 16 F характеризовались высокой степенью IgA-протеиназной активности, что свидетельствует о выраженной вирулентности данных штаммов. Ранжирование серотипов пневмококков по IgA протеазной активности показало, что все штаммы серотипов 23 F и 14 обладали способностью к секреции IgA протеаз: 36,4% культур серотипа 23 F были с высокой и 63,6% изолятов со средней активностью IgA протеаз. Для 23,3% клеточных лизатов серогруппы 19 A/F была характерна IgA протеазная активность 0,5 усл.ед. и выше; для 67,4% лизатов-средняя спепень активности IgA-протеиназ. 17,6% лизатов пневмококков серотипа 14 обладали высокой степенью и 82,4% средней активностью IgA-протеиназ.

**Заключение.** Пневмококковые инфекции - особый вариант взаимодействия *Streptococcus pneumoniae* и человека. Взаимоотношения комменсальных пневмококков и макроорганизма – процесс малопредсказуемый. Формирование различных форм пневмококковой инфекции во многом обусловлено вирулентными свойствами микроорганизма. Механизмы инвазии пневмококков в эпителий различных отделов респираторного тракта окончательно не выяснены, очевидно, значительную роль в этих процессах играют пневмококковые белки с протеолитической активностью. Секреторный IgA (sIgA) является одним из важных компонентов иммунологической защиты слизистой оболочки респираторного тракта. sIgA участвуют в нейтрализации вирусов, бактериальных токсинов, ферментов; способствуют бактериальной агглютинации. Секреторный IgA препятствует адгезии микроорганизмов к рецепторам эпителиоцитов слизистой оболочки дыхательных путей. Секреторные антитела в сочетании с антибактериальным действием лактоферрина, лактопероксидазы, лизоцима и антимикробных пептидов играют важную роль в реализации антиинфекционного иммунного ответа. Антитела SIgA и SIgM служат первой линией гуморальной защиты макроорганизма в слое слизистого секрета муцина.

По данным проведенного исследования, назофарингеальные пневмококки, персистирующие у детей-бактерионосителей, обладают выраженной IgA-протеиназной активностью, что свидетельствует об их вирулентности. Наряду с вакцинными серотипами,

достаточно высокая степень активности IgA протеиназ характерна и для некоторых невакцированных изолятов серотипа 16 F, что может являться предпосылкой к включению этого серотипа в состав современных пневмококковых вакцин.

Список использованной литературы:

1. Simell B.1., Auranen K., Käyhty H., Goldblatt D., Dagan R., O'Brien K.L. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. // *Expert Rev Vaccines*. 2012. Vol.11.- n.7.-P.841-855.

2. Mitchell AM, Mitchell TJ. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation//*Clin Microbiol Infect* 2010 May;16(5):411-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03183.x. Epub 2010 Feb 2.

3. Ibrahim YM, Kerr AR, McCluskey J, Mitchell TJ. Role of HtrA in the virulence and competence of Streptococcus pneumoniae. *Infect Immun*. 2004 Jun; 72(6):3584-91

4. Bethe G., Nau R., Wellmer A., Hakenbeck R., Reinert R. R., Heinz H. P., Zysk G. The cell wall-associated serine protease PrtA: a highly conserved virulence factor of Streptococcus pneumoniae. *FEMS Microbiol Lett*. 2001 Nov 27; 205(1):99-104.

5. Cassone M, Gagne AL, Spruce LA, Seeholzer SH, Seibert ME. The HtrA protease from Streptococcus pneumoniae digests both denatured proteins and the competence-stimulating peptide. *J Biol Chem*. 2012 Nov 9; 287(46):38449-59.

6. Blue C. E, Paterson G. K, Kerr A. R, Berge M, Claverys J. P, Mitchell T. J. 2003; ZmpB, a novel virulence factor of Streptococcus pneumoniae that induces tumor necrosis factor alpha production in the respiratory tract. *Infect Immun*.71:4925–4935. DOI: 10.1128/IAI.71.9.4925-4935.2003

7. Reshetnikova I. D., Bayazitova L.T., Tupkina O. F., Tyurin Y.A., Shamsutdinov A.F., Kadkina V., Rizvanov A.A. Characteristics of antibiotic resistance nasopharyngeal strains of Streptococcus pneumoniae in children suffering from respiratory pathologies. *BioNanoScience*. 2017. T. 7. №1, p. 182-185.

8. Bayazitova L.T., Tyupkina O.F., Chazova T.A., Tyurin Y.A., Isaeva G.S., Zaripova A.Z., Patyashina M.A., Avdonina L.G., Yuzlibaeva L.R. Communityacquired pneumonia pneumococcal etiology and microbiological aspects of nasopharyngeal carriage in children in the Republic of Tatarstan // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 271–278. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-271-278

9. МР 4.2.0114-16. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. М.,2016 г

10. Pai R, Gertz R. E., Beall B. Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates. *J Clin Microbiol*. 2006. 44(1). P. 124-31.

11. Патент РФ № 2426126. Способ определения IgA-протеиназной активности /Тюрин Ю.А., Фассахов Р.С., Мустафин И.Г., Баязитова Л.Т.//Бюл. изобр. №22 от 10.08.2011.8.

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПНЕВМОКОКК-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Баязитова Л.Т.<sup>1,2</sup>, Тюпкина О.Ф.<sup>1</sup>, Чазова Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

Микробиота носоглотки играет значимую роль в иммунном гомеостазе макроорганизма. Но в то же время микрофлора слизистых оболочек является потенциальным источником эндогенного инфицирования [1]. Исход взаимоотношений макроорганизма и бактериальной микрофлоры зависит от многих причин и контролируется клеточными и гуморальными компонентами мукозального иммунитета [2]. Пневмококки-комменсальные бактерии, контаминирующие носоглотку человека. Но в некоторых случаях происходит проникновение пневмококков в стерильные локусы, что приводит к развитию пневмококк-ассоциированных заболеваний [3]. Наиболее серьезными из них являются пневмококковые инфекции (ПИ). Пневмококковые инфекции –антропонозные болезни, вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, передаваемые воздушно-капельным путем. Различают 2 формы ПИ – инвазивные (менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит) и неинвазивные (пневмония без бактериемии, острый средний отит, синусит и т. п.) формы [3]. Развитию пневмококк-ассоциированных заболеваний предшествует носоглоточное носительство пневмококков.

Золотым стандартом диагностики пневмококковых инфекций являются бактериологические методы исследования. Для культивирования пневмококков применяют питательные среды типа Columbia agar Base с добавлением 5 % бараньей крови (применение человеческой крови влияет на результат исследования) с инкубацией посевов в CO<sub>2</sub> – инкубаторе. Биоматериал из респираторного тракта контаминирован сопутствующей микрофлорой, для подавления роста которой используют селективные среды с колистином, налидиксовой кислотой и гентамицином [4]. Использование шоколадного агара позволит также культивировать помимо пневмококков и гемофильную палочку-не менее значимый этиологический агент инфекций респираторного тракта. Для серологической диагностики применяют латекс-агглютинацию. На результативность бактериологического исследования материала из респираторного тракта и гемокультуры влияет соблюдение правил их сбора, хранения и транспортировки. Вероятность выявления *St. pneumoniae* значительно снижается на фоне антибактериального лечения [5].

В связи с высокой чувствительностью, возможностью проведения анализа на фоне антибактериальной химиотерапии, быстротой получения результата применяют ПЦР (полимеразно-цепную реакцию). С целью идентификации *S. pneumoniae* при помощи ПЦР применяются следующие методы: обнаружение гена *ply* (синтез пневмолизина); гена *LytA* (синтез аутолизина); *psaA* (синтез капсулы), *cpsA* (синтез поверхностного протеина А, фактора адгезии). ПЦР - исследование пневмо- и аутолизин *S. pneumoniae* применяется нечасто в связи с недостаточно высокой чувствительностью: 82% по аутолизину и 89% по пневмолизину. Преимуществом ПЦР - диагностики является возможность исследовать и исходный биоматериал от пациентов, и бактериальные изоляты. Метод основан на детекции последовательностей локуса *cps*, ответственного за продукцию капсульных полисахаридов. Образование полисахаридов капсулы осуществляется *wzy*-зависимым и синтетаза-зависимым путями. При ПЦР анализе выявляются гены-*wzy*, *wzx*, *wzg* (*cpsA*), *galU*, *wciP*, *wcwL*, *wcrG*, *wciL*, *wcwV*, *wcrH*, кодирующие синтез полипептидной цепи

пневмококковой капсулы [6]. При диагностике пневмококковых инфекций наиболее важным моментом является детекция серотиповой принадлежности пневмококков [7].

**Материалы и методы.** Идентификация пневмококков основывалась на совокупности морфологических, культуральных и биохимических данных. Молекулярное серотипирование штаммов *S. pneumoniae* методом мультиплексной ПЦР (МПЦР) изучалось с использованием праймеров (ООО «Синтол», Россия) [8,9].

**Результаты.** Проведено микробиологическое исследование микробиоценоза носоглотки 696 здоровых детей, посещающих детские дошкольные учреждения Республики Татарстан. Обнаружено 207 детей-бактерионосителей. Распространенность пневмококкового носительства составила 22,7%-38,0% в зависимости от возрастной категории. Результаты определения серотиповой принадлежности носоглоточных пневмококков, выделенных в 2016-2019 годах, показали, что лидирующими в 2016-2017 годах были серотипы -19 F,14,6A/B,11A. Данные серотипы входят в состав разрешенных к применению в России пневмококковых вакцин. В носоглотке детей-носителей обнаружены и так называемые «невакцинные» серотипы: 35B (4,1%); 16F (8,21%). В 2018-2019 годах серотиповой состав циркулирующих в носоглотке детей-носителей (n=166) характеризовался незначительным смещением (сменой профиля): наиболее часто встречались «вакцинные» серотипы: 18 C -22 изолята (13,25 %); 19F – 21 (12,65 %), 11A и 14 серотипы- по 16 изолятов (9,63%), 7F – 15 штаммов (9%); встречаемость серотипов 6A/6B и 23F составила по 7,83 %; серотип 33F обнаружен у 4,81 % носителей. Реже выявлялись другие вакцинные серотипы: 3 изолята отнесены к серотипу 31- (1,8%); распространенность серотипов 12 и 19 A составила по 1,2%; у 1 ребенка выделен *S. pneumoniae* серотип 10 A (0,6%); серотип 35F обнаружен у 1 носителя (0,6%). Необходимо отметить, что выявлены серотипы, не входящие в состав пневмококковых вакцин пневмококков: 8 культур по результатам молекулярного серотипирования отнесены к серогруппе 35 B; 6 изолятов -к серогруппе 16 F, 2 штамма -к серогруппе 15 A. (таблица 1)

Таблица 1. Распределение серотипов у детей -носителей за 2016-2019 гг

серотип <i>S.</i> <i>pneumoniae</i>	2016-2017 годы		2018-2019 годы		Разница за период (Δ)
	Абс. /ч,	%	Абс. /ч,	%	
18 c	1	1,36	22	13,25	+11,89
19F	12	16,4	21	12,65	-3,75
11A	9	12,3	16	9,63	-2,67
14	12	16,4	16	9,63	-6,77
7F	2	2,73	15	9,0	+6,27
23F	5	6,84	13	7,83	+0,99
6A/6B	10	13,6	13	7,83	-5,77
33F	3	4,1	8	4,81	+0,71
35B	3	4,1	8	4,8%	+0,71
3	1	1,36	6	3,61	+2,25
16F	6	8,21	6	3,61	-4,6
22F	2	2,73	6	3,61	+0,88
31	0	0	3	1,8	+1,8
15A	0	0	2	1,2	+1,2
12F	3	4,1	2	1,2	-2,9
19A	1	1,36	2	1,2	-0,16
10A	0	0	1	0,6	+0,6
35F	0	0	1	0,6	+0,6
Нетипируе -мые	3	4,1	5	3,01	-1,09

Всего	73	166		
-------	----	-----	--	--

**Заключение.** Для обеспечения эффективных лечебно-профилактических мер и эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями необходимо проведение микробиологического мониторинга за возбудителем пневмококк-ассоциированных заболеваний. Для повышения информативности лабораторной диагностики пневмококковой инфекции необходимо выполнять требования к отбору клинического материала, стандартизации методов культивирования, оценки вирулентных свойств в соответствии с едиными стандартами выполнения лабораторных исследований.

Список использованной литературы:

1. Jonson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS et al. (2010) Systematic Evaluation of Serotypes Causing invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project./ PLoS Med. Vol.7, № 10:e1000348
2. Simell B.1., Auranen K., Käyhty H., Goldblatt D., Dagan R., O'Brien K.L.(2012) The fundamental link between pneumococcal carriage and disease./ Expert Rev Vaccines. Vol.11.- n.7.-P.841-855.
3. Методические указания МУ 3.1.2.3047-13 «Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями.
4. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания МУК 4.2.3115—13. Москва, 2013 г
5. Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш., Зарипова А.З., Патяшина М.А., Авдоница Л.Г., Юзлибаева Л.Р. Внебольничные пневмонии пневмококковой этиологии и микробиологические аспекты назофарингеального носительства // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 3. С. 271–278. doi: 10.15789/2220-7619-20173-271-278
6. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. – Москва, 2015 – 24 с.
7. Pai R.1., Gertz R.E., Beall B. Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates. J Clin Microbiol. 2006 Jan;44(1):124-31
8. Jauneikaite E, Tocheva A.S., Jefferies J.M. et all. Current methods for capsular typing of Streptococcus pneumoniae. J Microbiol Methods. 2015 Jun; 113:41-9. doi: 10.1016/j.mimet.2015.03.006. Epub 2015 Mar 25.
9. Sheppard C.L., Harrison T.G., Smith M.D., George R.C. Development of a sensitive, multiplexed immunoassay using xMAP beads for detection of serotype-specific Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples. J Med Microbiol 2011; 60:49-55.

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВИРУЛЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *FUSARIUM SOLANI***

*Валиева Р.И.<sup>1,2</sup>, Лисовская С.А.<sup>1,2</sup> Халдеева, Е.В.<sup>1</sup>, Исаева Г.Ш.<sup>1,2</sup>, Файзуллина Е.В.<sup>2</sup>,  
Хисматуллина И.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

Среди инфекционных болезней оппортунистические микозы занимают особое место, поскольку число условно - патогенных микромицетов значительно больше, чем истинных патогенов. С каждым годом растет количество пациентов, страдающих

микотическими поражениями кожных покровов, вызванными патогенными и условно-патогенными микроскопическими грибами. Грибы рода *Fusarium spp.* входят в десятку лидеров по частоте выделения их в микробиологических посевах из различных локусов поражения. Считается, что особенностью патогенеза данных микромицетов является состояние иммунной системы человека и факторы патогенности самого гриба. Широкие возможности, заложенные в геноме, позволяют *Fusarium spp.* приспосабливаться к самым неблагоприятным условиям внешней среды, используя в качестве субстрата для своей жизнедеятельности совершенно разнообразные органические соединения. Грибы обладают крайне высокой адгезивной активностью, причем, как сами гифы, так и микроконидии, наличием ферментов, выступающих в качестве факторов патогенности и участвующих в развитии инфекционного процесса. Наиболее распространенными представителями рода *Fusarium*, которые встречаются у человека, являются 4 вида: *F.solani* (с 3 подвидами *F.solani*, *F.keratoplasticum* и *F.falciforme*) (50% случаев встречаемости), *F.oxysporum* (20%), *F.verticillioides* (15%), *F.proliferatum* (*F.moniliforme*) (15%) В настоящее время до сих пор не ясно, могут ли грибы рода *Fusarium* самостоятельно вызывать микозы или они инфицируют органы человека вторично, например, на фоне иммунодефицита, а также, являются ли патогенными для человека грибы рода *Fusarium*, обитающие на объектах живых и производственных помещений.

В связи с этим, **целью** работы явилось изучение патогенных свойств (адгезивная и ферментативная активность) часто высеваемого из микробиологических посевов в этиологически значимой степени колонизации штамма *F. solani* и природных штаммов *F. solani*.

#### **Материалы и методы.**

Объектами исследования были 12 штаммов *F. solani*, выделенных от пациентов с микотическими поражениями кожных покровов и 5 штаммов природных, выделенных из объектов жилых и производственных помещений. Исследуемый материал культивировали на модифицированной среде Сабуро с давлением ципрофлаксоцина в количестве 50 ед/мл среды при температуре  $+30\pm 20^{\circ}\text{C}$  в течение 2-5 суток. Производили расчет численности клеток грибов в смыве с 1 тампона в 1 мл дистиллированной воды. Выделенные штаммы идентифицировали по основным микроскопическим и культуральным критериям, а также по характеру протеомного профиля, который определяли с помощью MALDI-TOF масс-спектрометра MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Germany). Адгезивные свойства, выделенных штаммов *Fusarium spp.*, определяли на ранее разработанной авторами модели адгезии клеток гриба на нитроцеллюлозную пленку с иммобилизованными белками внеклеточного матрикса. Для оценки индекса адгезии (ИА) в окрашенных препаратах методом прямой световой микроскопии исследовали 50 полей зрения, подсчитывали на каждом из них количество прикрепившихся клеток. Для изучения гемолитической активности и внеклеточных ферментов, таких как липаза,  $\alpha$ -амилаза, протеаза, целлюлаза, продуцируемая грибковыми изолятами, были подготовлены питательные среды с добавлением соответствующих субстратов. На основании роста грибов на средах с субстратами и измерения диаметра зоны рассчитывали индекс активности фермента (ИАФ). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

#### **Результаты.**

Способность *F. solani* к адгезии - один из основных вирулентных факторов, определяющих патогенность гриба и является первоначальным звеном в развития инфекционного процесса. В связи с этим, на первом этапе, нами была изучена адгезивная активность микроконидий *F. solani* на нитроцеллюлозной пленке. Установлено, что

наибольший ИА отмечался у штаммов, выделенных у пациентов с митотическими поражениями кожи ( $51 \pm 0,96$ ). Микроконидии, выделенные от пациентов с митотическими поражениями кожи имеют высокий ИА и отличаются числом и скоростью образования ростовой трубки и септ, по сравнению с природными штаммами, выделенных из объектов жилых и производственных помещений ( $p = 0,001$ ).

Клинические штаммы *F. solani*, выделенные из кожи, обладали гемолитической активностью, тогда как у природных гемолиз не был выражен. Наибольшая активность к липазе была характерна для клинического штамма F - 7 (ИАФ = 2,03), выделенного от пациента с диагнозом «атипический дерматит». Амилазная активность была выражена у трех клинических штаммов и одного почвенного (ИАФ 1,63-1,9). Протеиназная активность была характерна для всех исследуемых клинических штаммов ( $M_{\text{ИАФ}} = 2,12$ ), тогда как целлюлазная активность была выявлена только у природных штаммов, выделенных из объектов жилых и производственных помещений (ИАФ = 1,96).

#### **Выводы**

Индекс ферментативной активности варьируется в зависимости от клинических и природных и клинических штаммов в отношении протеазы и целлюлазы ( $p = 0,01$ ). Развитие высокой адгезивной активности микроконидий клинических штаммов к нитроцеллюлозной пленки с иммобилизованными белками внеклеточного матрикса свидетельствует о ее способности участвовать в инфекционном процессе.

### **АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *FUSARIUM SOLANI* С УЧЕТОМ ФОРМИРОВАНИЯ БИОПЛЕНОК**

Валиева Р.И.<sup>1,2</sup>, Лисовская С.А.<sup>1,2</sup>, Халдеева Е.В.<sup>1</sup>, Исаева Г.Ш.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

Количество микозов, вызываемых оппортунистическими микромицетами, ежегодно увеличивается на 5—10% и удваивается каждые 10 лет. До недавнего времени, представители грибов рода *Fusarium* относили к фитопатогенам, однако, в литературе все больше появляются сведений о способности данных грибов вызывать широкий спектр поверхностных и системных инфекций с высокой заболеваемостью и даже смертностью. Согласно литературным данным, наблюдается рост резистентности клинически значимых представителей *Fusarium spp.* почти ко всем используемым в настоящее время в лечебной практике противогрибковым препаратам, причем вид *F. solani* обладает наибольшей устойчивостью. В опытах на лабораторных животных доказано, что *F. solani* обладает большей вирулентной активностью и плохо поддается терапии, в отличии от распространенных видов *F. oxysporum* и *F. verticillioides*

Из адаптивных механизмов, повышающих устойчивость микроорганизмов к действию противогрибковых препаратов, ведущим является их способность к формированию на различных поверхностях биопленок, которые представляют собой совокупность активно метаболизирующих и покоящихся форм клеток, заключенных в экзополимерный матрикс. Способность к биопленкообразованию у грибов – один их главных механизмов, приводящий к возрастанию их патогенного потенциала за счет недоступности в этом состоянии для специфических и неспецифических защитных иммунных систем колонизируемого макроорганизма.



**Цель.** Изучение чувствительности к противогрибковым препаратам различных клинических штаммов грибов *F. solani*, как планктонных клеток, так и в составе биопленок *in vitro*, и их влияния на способность роста и формирования биопленок.

**Материалы и методы.** В исследовании использовали 18 штамма *F. solani*, выделенных от пациентов в количестве, превышающем  $10^3$  КОЕ/мл, из различных локусов поражения (слизистые и кожные покровы). Выделенные штаммы идентифицировали по основным микроскопическим и биохимическим критериям, учитывая морфологические особенности видов. Инокулюм готовили из чистых, 4-5-х суточных культур грибов, выращенных на плотной среде Сабуро при температуре  $+30 \pm 2^\circ\text{C}$ . Определение чувствительности планктонных культур *F. solani* к противогрибковым препаратам (флуконазол, вориконазол, нистатин, тербинафин, итраконазол) *in vitro* выполняли по протоколу CLSI M38-A3 и микроразведениях. Биопленки были сформированы на 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах в течение 4-5 суток. Антимикотики добавляли к предварительно отмытым биопленкам методом серийных разведений в концентрации от 1600 до 0,17 мкг/мл и инкубировали двое суток. Степень воздействия противогрибковых препаратов на жизненную активность клеточных структур в монокультуре и в составе биопленок оценивали с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. Образцы окрашивались в течение 15 мин с акридиновым оранжевым и пропидий иодидом, чтобы выявить отличия между неповрежденной и поврежденной клеточной поверхностью гриба. В качестве контроля оценивали рост и образование биопленок *F. solani* в отсутствие антимикотиков.

**Результаты исследования.** В результате определения чувствительности планктонных клеток штаммов *F. solani* к противогрибковым препаратам, показано, что к флуконазолу оказались чувствительными только 26% изолятов (МПК составил  $52 \pm 5,3$  мкг/мл), нистатину – 47% (МПК –  $12,5 \pm 3,6$  мкг/мл), тербинафину – 81% (МПК –  $3,12 \pm 1,8$  мкг/мл), итраконазолу – 71% (МПК –  $25 \pm 3,2$  мкг/мл) и вориконазолу – 58% (МПК –  $6,25 \pm 1,6$  мкг/мл). МПК этих препаратов в отношении биопленок составили: для флуконазола и вориконазола  $\leq 400$  мкг/мл, для нистатина  $\leq 200$  мкг/мл, для тербинафина  $\leq 100$  мкг/мл соответственно. Биопленки всех штаммов грибов были резистентны к флуконазолу и итраконазолу (МИК  $\geq 1600$  мкг/мл). Штаммы, обладающей резистентностью к нистатину, сохраняли ее и в биопленках (МИК  $\geq 1600$  мкг/мл). Тербинафин обладал стабильной активностью в отношении биопленок всех штаммов (МПК  $\leq 100$  мкг/мл), но при этом, было замечено, что он увеличивал рост биопленки более чем в два раза в концентрации  $\leq 25$  мкг/мл у штамма, выделенного из слизистого глаза. При этом более 7% клеток в структуре биопленки оставались жизнеспособными даже при высоких концентрациях всех исследуемых препаратов.

**Выводы.** Высокий уровень резистентности *F. solani* к противогрибковым препаратам, широко применяемых в клинической практике, обуславливает необходимость проведения регулярного исследования чувствительности к антимикотикам. В связи с этим возникает необходимость в пересмотре клинических рекомендаций по оценке противогрибковой активности грибов, с учетом высокой биопленкообразующей способности.

# АНТИМИКРОБНЫЙ НИОСОМАЛЬНЫЙ ГЕЛЬ С КОМБИНАЦИЕЙ ЭНДОГЕННЫХ ДЕФЕНЗИНОВ И ПЛАЦЕНТАРНЫХ ПЕПТИДОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАН, ИНФИЦИРОВАННЫХ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

*Гаджиев Х.М., Базиков И.А., Айдемиров А.Н.*

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

Постоянно совершенствуются методы стимуляции заживления и профилактики гнойных осложнений послеоперационных ран брюшной стенки. Тем не менее, частота инфекционного раневого процесса остается высокой и доходит до 30 - 57%, что сопровождается множественными повторными оперативными вмешательствами и приводит к инвалидизации больных.

Одной из основных причин инфекционных осложнений в хирургии является устойчивость бактерий к традиционно применяемым антимикробным препаратам. Эндогенные антимикробные пептиды (дефензины) не вызывают резистентности бактерий или образование биопленки из-за их ионной структуры. Это принципиально новый класс природных антибиотиков, которые могут прийти на смену традиционным препаратам. В этой связи, внимание исследователей привлечено к поиску возможностей разработки и изучения новых антимикробных наружных средств с применением эндогенных антимикробных пептидов. Однако использование антимикробных пептидов в клинике наталкивается на ряд препятствий. Так, при внутривенном введении только некоторая часть антимикробных пептидов достигает места заражения. Протеазы хозяина расщепляют антимикробные пептиды ещё до того, как те достигают места назначения. Активность антимикробных пептидов *in vivo* часто отличается от активности пептидов *in vitro*. Широкое применение антимикробных пептидов также ограничено их высокой стоимостью. В этой связи, их нельзя получать в больших масштабах, как антибиотики. Данные препятствия можно нивелировать, разработав технологию выделения эндогенных антимикробных пептидов из клеток крови и инкапсулируя их в ниосомы кремнийорганической природы. При этом возможно обеспечить адресную доставку и многократно уменьшить дозу, тем самым снизив стоимость препарата.

Предварительно уже была отработана технология получения ниосомального геля с инкапсулированными в наноконтейнеры кремнийорганической природы различными лекарственными веществами [2,3,4,5]. Были также включены в ниосомы как рекомбинантные дефензины [6,7,9], так и эндогенные, полученные по оригинальной технологии [8]. Низкомолекулярные плацентарные пептиды обладают высоким регенераторным потенциалом и опосредованной антимикробной эффективностью [1]. Представляет интерес комбинация антимикробных и плацентарных пептидов для ранозаживления при инфицировании антибиотико-резистентными микроорганизмами.

**Целью исследования** явилось изучение эффективности ниосомального геля с антимикробными эндогенными и низкомолекулярными плацентарными пептидами при заживления послеоперационных ран в эксперименте.

**Материалы и методы** Экспериментальная модель инфицированной линейной послеоперационной раны брюшной стенки выполнена на 40 белых беспородных крысах самцах массой 250 г в условиях общего обезболивания в соответствии с Европейской конвекцией по защите экспериментальных животных. Режим содержания и питания крыс был одинаков во все сроки исследования. Крыс выводили из эксперимента декапитацией на 3,5,7 и 10 сутки. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы, в зависимости

от задач исследования. В первую группу вошло 10 крыс с лапаротомной раной без лечения. Во вторую группу – 10 животных с лапаротомной раной, которым для стимуляции заживления в наносили на рану гель «Солкосерил», в третью группу 10 крыс, которым на рану наносили ниосомальный гель с низкомолекулярными плацентарными пептидами «Регенерин» и четвёртая группа отличалась тем, что животным этой группы наносили на линейную рану ниосомальный гель с комбинацией низкомолекулярных плацентарных и антимикробных эндогенных пептидов в равной пропорции. Первые две группы были контрольными. В опытных группах лечение осуществлялось с помощью нанесения 0,05 мл антимикробного ниосомального геля с пептидами на линейную раневую поверхность 1 раз в сутки. Для изучения антимикробной активности разработанного ниосомального геля, животных опытной группы инфицировали преобладающим в клинической практике лабораторным штаммом *Staphylococcus aureus*. Живую культуру, наиболее часто демонстрирующую тенденцию к антибиотикорезистентности наносили в стационарной фазе роста, разводили ее бульоном до 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> Мг/мл. Для заражения раневой поверхности линейной раны использовали 1 мл культуры. Для оценки течения раневого процесса резаных ран мягких тканей применялись методы клинического исследования в динамике: наличие и характер воспалительной реакции, сроки очищения от некротических тканей и появления грануляций, характер грануляционной ткани, сроки начала эпителизации ран. В момент создания искусственной раны основные её признаки – зияние и кровотечение были искусственно устранены при помощи наложения швов и остановки гемостаза путем тампонирования.

**Результаты исследования.** В первый день у животных всех групп в области раны появилась краснота и отёчности ткани вокруг раны за счёт биофизических и коллоидно-химических изменений. На второй день у животных контрольной и экспериментальных групп были характерны выраженные воспалительные изменения краёв и стенок раны: отёчность, гиперемия кожи, прогрессирующая инфильтрация тканей, болезненность при пальпации. Чёткой воспалительной демаркации очага поражения, нежизнеспособных тканей, не происходило. Поверхность ран у двух животных контрольной группы приобрели сероватый оттенок, покрылись сплошным гнойным налётом. В ране у одной крысы отчетливо определялись участки некроза. К 3-м суткам эксперимента раны животных экспериментальных групп визуально не отличались друг от друга: имелись незначительные признаки отёчности и гиперемии (в области швов). Струп представлял собой тонкую полоску бурого цвета. На 4-е сутки у лабораторных животных экспериментальных групп характеризовался формированием грануляции, т.е. нежной соединительной тканью с новообразованными капиллярами. Быстрое уменьшение длины раны на 5-е сутки после применения разработанных гелей и официального препарата «Солкосерил» до 10,5 мм, объяснялось асептическими условиями создания и относительно небольшим размером, что способствовало сближению краёв раны. Отмечено замедленное уменьшение длины ран в контрольной группе с 28 до 17,7 мм, тогда как в экспериментальных группах раны уменьшились до 20,5-21,4 мм, было связано с отсутствием лечения. Вследствие этого сформировался отёк, поэтому консолидации краёв раны препятствовали подкожно-жировая клетчатка и мышцы, сохраняющееся серозно-геморрагическое отделяемое. На 6-е сутки практически у всех у животных отмечалось изменение характера заживления, в том числе и у животных контрольной группы. Полученные результаты дают нам основание предполагать, что разработанный нами гель способствует очищению ран от некротических тканей, купированию симптомов воспаления, что облегчает течение следующей фазы раневого процесса. На 7-е сутки от начала исследования у крыс экспериментальной группы практически отсутствовали признаки воспаления – покраснение, отёчность, болевой синдром. Это было связано с началом фазы регенерации (дегидратации) – развитие восстановительных регенеративных процессов, во время которых происходил рост кровеносных, лимфатических сосудов, улучшалось кровообращение, и приостанавливался воспалительный процесс. У двух крыс контрольной группы отмечалось осложнение

заживления раневого процесса, вследствие развития неспецифической гнойной инфекции. С 7-х по 8-е сутки, в связи с началом регенеративной фазы заживления, достоверной разницы в уменьшения длины раны в экспериментальных группах не было. К девятым суткам после начала эксперимента у крыс экспериментальных групп по мере отторжения погибших тканей, было отмечено появление на поверхности раны отдельных островков грануляции, имевших бурый оттенок. На 10-е сутки наблюдений нами было отмечено завершение эпителизация ран у животных экспериментальных групп.

Таким образом, в эксперименте по определению ранозаживляющего действия получены доказательства регенераторной эффективности созданных нами экспериментальных препаратов на основе комбинации антимикробных и плацентарных пептидов. В частности, увеличивалась скорость заживления области раны по сравнению с контрольной группой, наблюдалось более быстрое закрытие раны первичным натяжением. Полученные результаты использования комбинации пептидов в ниосомальных наноконтейнерах кремнийорганической природы в форме геля, продемонстрировали его высокую антимикробную и ранозаживляющую эффективность к антибиотикорезистентным штаммам в сравнении с традиционными антисептическими средствами, используемыми для профилактики инфекционных осложнений послеоперационных ран.

Список использованной литературы:

1. Базиков И.А., Омелянчук П.А. Сыворотка «Регенерин» для наружного применения с противовоспалительным и регенерирующим эффектом. Патент на изобретение RUS 2469704 от 20.12.2012.
2. Базиков И.А., Лукинова В.В., Мальцев А.Н., Айтекова С.Р., Дискаева Е.И. Взаимодействие ниосомального доксорубина с мембранами клеток. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. № 1 (11). - С. 108-110.
3. Базиков А.И., Мальцев А.Н., Селимов Н.А., Читанова А.Д. Физические характеристики опытного образца антифунгального ниосомального геля с итраконазолом. Проблемы медицинской микологии. 2016. №2 (18).- 41 с.
4. Базиков И.А., Мальцев А.Н. Кремнийорганические ниосомы с бактерицидными и парамагнитными свойствами. Патент на изобретение RUS 2625722 от 18.07 2017.
5. Базиков И.А., Гукасян А.Л., Гоптарева Е.А., Бинатова В.В., Мальцев А.Н. Разработка ниосомального седативного геля с фитоекстрактами// В сборнике: Биотехнология: взгляд в будущее Материалы III международной научно-практической конференции. 2017. С. 82-87.
6. Болатчиев А.Д., Батулин В.А., Базиков И.А. Антимикробный гель для лечения инфицированных ран, ожогов и трофических язв. Патент на изобретение RUS 2655522 от 28.05.2018.
7. Bolatchiev A.D., Baturin V.A., Bazikov I.A., Maltsev A.N. Effect of niosomal antimicrobial peptide HBD-1 on the healing rate of infected wounds in rats. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13. № 3. С. 515-517.
8. Болатчиев А.Д., Базиков И.А., Мальцев А.Н., Седых О.И. Разработка ниосомального лекарственного геля с альфа-дефензином hnp-1// В сборнике: Биотехнология: взгляд в будущее Материалы 4 международной научно-практической конференции. Ставрополь, 2018. С.16-20.
9. Bolatchiev A.D., Baturin V.A., Bazikov I.A., Maltsev A.N., Elena Kunitsina «Effect of antimicrobial peptides HNP-1 and hBD-1 on Staphylococcus aureus strains in vitro and in vivo», Fundamental and Clinical Pharmacology, 2020, 34(1):102-108.

## ПОМЕСЯЧНАЯ ДИНАМИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Дронина А.М.<sup>1</sup>, Гузовская Т.С.<sup>2</sup>, Самойлович Е.О.<sup>1</sup>, Семейко Г.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
эпидемиологии и микробиологии»,

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский  
университет», г. Минск

Ветряная оспа входит в группу наиболее распространенных инфекционных болезней в Беларуси с уровнями заболеваемости от 100 до 1000 ‰ (в 2019 году - 776,8 на 100000 населения), составляя 50-80 тысяч случаев в год, в том числе около 3 тысячи случаев среди лиц старше 18 лет. В ряде стран ветряная оспа относится к вакциноуправляемым инфекциям. По данным Европейского регионального бюро ВОЗ на 2019 г. вакцинация против инфекции внедрена в национальные календари прививок 16 стран региона, в Республике Беларусь не внедрена. Вакцины против ветряной оспы, полученные с использованием штамма Ока вируса *Varicella Zoster*, имеются на мировом рынке с 1974 года. Положительные результаты относительно безопасности, эффективности и анализ эффективности затрат подтвердили обоснованность их внедрения в программы детской иммунизации ряда индустриально развитых стран. В настоящее время данные по бремени заболеваемости ветряной оспой и целесообразности внедрения вакцинации в странах со средним уровнем дохода на душу населения, к которым относится и Республика Беларусь, весьма ограничены и эти исследования являются целесообразными. Известно, что вакцинация против ветряной оспы может применяться для индивидуальной защиты восприимчивых подростков и взрослых, или на уровне всего населения, для защиты всех детей, как часть общенациональной программы иммунизации [1,2].

На первом этапе исследования были установлены количественные характеристики многолетней динамики заболеваемости ветряной оспой в Беларуси. Отмечалась высокая интенсивность эпидемического процесса. Многолетняя динамика характеризовалась умеренной к росту тенденцией (1,2%), среднемноголетним уровнем 511,1 на 100000 населения и максимальной заболеваемостью в 817,8 на 100000 в 2012. Цикличность эпидемического процесса характеризовалась периодом первого порядка длительностью 39 лет и периодами второго порядка от 2,5 до 6 лет (в среднем –  $3,9 \pm 0,46$  года) [3]. Однако, для оценки бремени болезни в стране по-прежнему требуется установление факторов, формирующих эпидемический процесс ветряной оспы в течение года, особенностей помесечного вовлечения в эпидемический процесс различных возрастных групп населения, их роли в формировании годовой динамики заболеваемости всего населения.

Цель исследования – установить характеристики помесечной (годовой) динамики эпидемического процесса ветряной оспы в стране за длительный отрезок времени.

Материалом явились данные о 777 697 случаях заболевания, зарегистрированных на территории Республики Беларусь за период с 2008 по 2019 гг. Интенсивные показатели были представлены как ‰ [ДИ 95%]. Проведено сплошное, ретроспективное, продольное эпидемиологическое исследование. Помесечную динамику заболеваемости совокупного населения ветряной оспой анализировали по типовой кривой, рассчитанной на основании среднемесячных показателей заболеваемости за 2008-2019 гг., в возрастных группах (дети в возрасте 0-2 лет, 3-6 лет, 7-14 лет и взрослые (15 лет и старше)) – по индивидуальным кривым за 2019 г. Для исключения влияния длительно действующих причин, обуславливающих многолетнюю тенденцию, использовали метод скорректированных средних. Максимальным показателем межсезонного уровня заболеваемости считали среднемесячный показатель заболеваемости за 2008-2019 гг. По отношению к нему

определяли сроки начала и окончания сезонного подъема, его продолжительность, оценивали интенсивность эпидемического процесса (на 100000 человеко-месяцев). Различия в рисках заболевания ветряной оспой в период сезонного подъема по сравнению с межсезонным периодом оценивали по показателю вероятности заболеть (incidence rate ratio - IRR). Для количественной оценки влияния сезонных факторов в каждом месяце использовали метод сезонных индексов. Сезонные индексы для каждого месяца рассчитывали путем отношения среднемесячного показателя заболеваемости в каждом месяце к общей среднемноголетней заболеваемости [4,5].

**Результаты.** В условиях естественного развития эпидемического процесса в 2008-2019 гг. заболеваемость ветряной оспой населения Беларуси по месяцам распределялась неравномерно. Минимальная заболеваемость во все годы, кроме 2016, 2017, 2018 гг., регистрировалась в августе и колебалась от 9,4‰ (2010 г.) до 17,7‰ (2015 г.). Максимальные уровни заболеваемости (2008, 2009, 2011, 2012, 2013, 2016-2018 гг.) имели место в январе с колебаниями от 67,9‰ (2009 г.) до 153,1‰ (2012 г.). Следует отметить, что если в 2010 г. максимальная заболеваемость регистрировалась в декабре и составила 64,3‰, то в 2014 и 2015 гг. сезонный пик приходился на апрель (93,1‰ и 91,8‰), а в 2019 г. – на май (105,1‰). При оценке типовой кривой, построенной по среднемноголетним данным за 2008-2019 гг., установлено, что сезонный подъем заболеваемости начинался 16 декабря и заканчивался 3 июля, его продолжительность составила 6,6 месяцев (190±3,41 дня), межсезонный период длился 5,4 месяцев. Минимальная заболеваемость регистрировалась в августе (15,1‰ [95% ДИ: 14,4; 15,9]). Затем следовал постепенный рост заболеваемости до января, когда регистрировалась максимальная заболеваемость (94,4‰ [95% ДИ: 92,45; 96,36]). После начала сезонного подъема заболеваемость держалась на высоком уровне в течение февраля – мая ( $p > 0,05$ ), затем резко снижалась. Установлено, что интенсивность эпидемического процесса ветряной оспы формировалась под действием сезонных и круглогодичных факторов. Так, под действием только круглогодичных факторов формировалось 190,4‰ человеко-месяцев [95% ДИ: 187,6; 193,1]. Заболеваемость, связанная с влиянием только сезонных факторов, была существенно выше и составила 496,3‰ человеко-месяцев [95% ДИ: 491,9; 500,79]. ( $p < 0,05$ ). Вероятность заболеть ветряной оспой в период сезонного подъема (IRR) в 2,6 раза выше в сравнении с межсезонным периодом.

Значения сезонных индексов колебались от 26,6 в августе до 166,0 в январе. Минимальные сезонные индексы были выявлены с июля по ноябрь и были меньше среднемесячного уровня заболеваемости на 8,7-73,4%, максимальные – с декабря по июнь, превышали среднемесячный уровень на 8,3-66,0%, соответственно. Заболеваемость в месяц минимальной заболеваемости (август) была на 73,4% меньше среднемесячного уровня, а в месяц максимальной заболеваемости (январь) превысила среднемесячный уровень на 66,0%.

Помесячная динамика заболеваемости в различных возрастных группах населения 2019 г. характеризовалась синхронностью течения, но отличалась по интенсивности. Во всех группах отмечался выраженный сезонный подъем заболеваемости в зимне-весенний период. В группах 3-6 лет, 7-14 лет и 15 лет и старше минимальные показатели регистрировались в августе, в группе детей 0-2 года – в сентябре. Затем отмечался постепенный рост заболеваемости. У детей 0-2 года максимальная заболеваемость выявлена в январе, а в других возрастных группах пик заболеваемости пришелся на май.

Продолжительность и интенсивность сезонного подъема существенно отличалась в разных группах. Раньше всех сезонный подъем заболеваемости ветряной оспой начинался в группе 7-14 лет (18 декабря) и длился 166 дней. Несмотря на то, что сезонный подъем у детей 3-6 лет начинался на 3 дня позже, он имел самую большую продолжительность (192 дня), и показатели заболеваемости были самыми высокими на протяжении всего года. Минимальный показатель регистрировался в августе и составил 181,3‰, что в 10,1 раза выше, чем аналогичный показатель заболеваемости среди детей 7-14 лет. Максимальная

заболеваемость была выявлена в мае и составила 1232,5‰, что в 4,6 раза выше заболеваемости в этот месяц в 7-14 лет. В этой возрастной группе интенсивность как круглогодичной (4370,9‰ человеко-месяцев), так и сезонной формы (4879,8‰ человеко-месяцев) ЭП ветряной оспы превышал аналогичные показатели в группе 7-14 лет в 4,1 и 6,1 раза соответственно. Однако IRR в период сезонного подъема у детей в возрасте 3-6 лет составил лишь 1,1, что связано с достаточно высоким уровнем заболеваемости, обусловленной круглогодичными факторами. В возрастной группе 0-2 года минимальный показатель регистрировался в сентябре и составил 87,1‰. Максимальная заболеваемость в отличие от других групп была выявлена в январе – 437,1‰. Сезонный подъем начинался на 13 дней позже (5 января), заканчивался на 6 дней позже (7 июля), чем в группе 3-6 лет, и продолжался 183 дня. По интенсивности ЭП ветряной оспы, обусловленной действием круглогодичных (1868,6‰ человеко-месяцев) и сезонных факторов (1320,1‰ человеко-месяцев) дети в возрасте 0-2 года уступали только группе 3-6 лет ( $p < 0,05$ ). В группе взрослых (15 лет и старше) сезонный подъем начинался одновременно (6 января) с группой 0-2 года и имел длительность 175 дней. Однако интенсивность как круглогодичной, так и сезонной форм ЭП ветряной оспы в данной группе была низкой (соответственно – 38,5‰ и 24,9‰ человеко-месяцев,  $p < 0,05$ ).

Возрастная группа 3-6 лет определяла формирование сезонного подъема заболеваемости ветряной оспой. Несмотря на то, что данная возрастная группа вступала в сезонное повышение заболеваемости на 3 дня позже детей 7-14 лет, сезонный подъем в данной возрастной группе являлся самым продолжительным и интенсивным. Кроме того, эта группа явилась единственной возрастной группой, в которой интенсивность ЭП ветряной оспы, обусловленная действием сезонных факторов, преобладала над интенсивностью, связанной с действием круглогодичных факторов.

Несмотря на наличие сезоннообразующего фактора в школьном возрасте (ежегодное формирование новых начальных классов в школах и заносы инфекции в школьные учреждения) в 2019 г. 72,0% детей уже переболели ветряной оспой к 7 годам. Интенсивность ЭП в группе 7-14 лет менее выражена, а сам сезонный подъем в наибольшей мере растянут во времени, достигая пика заболеваемости в мае. Также, как и в группе 0-2 года, интенсивность эпидемического процесса ветряной оспы, обусловленная действием круглогодичных факторов, преобладала над интенсивностью, связанной с действием сезонных факторов. Высокие значения частоты случаев ветряной оспы в круглогодичном компоненте ЭП в возрастных группах 0-2 года и 7-14 лет свидетельствуют, что именно в этих группах населения происходило сохранение возбудителя данной инфекции в межэпидемический период.

Лица в возрасте 15 лет и старше вступали в сезонный подъем заболеваемости ветряной оспой одновременно с детьми 0-2 лет. Вместе с тем, низкая интенсивность как круглогодичной, так и сезонной форм ЭП свидетельствует, что данная возрастная группа в сезонных проявлениях заболеваемости ветряной оспой самостоятельного значения не имела.

**Заключение.** Установлены следующие характеристики помесечной динамики заболеваемости ветряной оспой в Беларуси: неравномерность распределения заболеваемости по месяцам по типовой кривой; формирование выраженного зимне-весеннего сезонного подъема; превышение сезонной формы заболеваемости над круглогодичной; возрастная группа 3-6 лет определяла формирование сезонного подъема заболеваемости ветряной оспой, в то время как возрастные группы 0-2 года и 7-14 лет являлись определяющими в формировании заболеваемости в межэпидемический период, группа 15 лет и старше в сезонных проявлениях заболеваемости ветряной оспой самостоятельного значения не имела.

Список использованной литературы:

1 European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union. – Stockholm: ECDC; 2015 [Electronic resource]. – 2015. – Mode of access:



<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>. – Date of access: 20.05.2020.

2 A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008 / J. Breuer [et al] // J. Gen. Virol. – 2010. – № 91. – P. 821-828.

3 Дронина, А. М. Тенденции в эпидемическом процессе ветряной оспы в условиях его естественного развития / А.М. Дронина, Т.С. Гузовская, Е.О. Самойлович // Мед. журн. – 2019. – № 4. – С. 53-57.

4 Эпидемиологическая диагностика: учеб. пособие / Г. Н. Чистенко [и др.]; под ред. Г. Н. Чистенко. – Минск: БГМУ, 2007. – 148 с.

5 Barnett, A.G. Analysing Seasonal Data / A. G. Barnett, P. Baker A. J. Dobson [Electronic resource]. – 2020. – Mode of access: <https://journal.r-project.org/archive/2012/RJ-2012-001/RJ-2012-001.pdf>. – Date of access: 20.05.2020.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE СРЕДИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Зарипова А.З.<sup>2,3</sup>, Баязитова Л.Т.,<sup>1,2</sup> Исаева Г.Ш.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

<sup>3</sup> ФБУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан"  
Роспотребнадзора.

**Ведение.** Пневмококковые инфекции являются значимой эпидемиологической и клинической проблемой здравоохранения не только в Российской Федерации, но и во многих странах мира. Эксперты ВОЗ признают пневмококковую инфекцию одной из ведущих причин заболеваний нижних дыхательных путей. До внедрения вакцинации ежегодно пневмококковая инфекция была причиной смерти 1,6 млн. человек, из которых от 0,7 до 1 млн. – дети [1,2]. По данным ВОЗ, среди детей дошкольного возраста в мире ежегодно регистрируется около 14,5 млн случаев тяжелых пневмококковых заболеваний (включая пневмонию, менингит и сепсис), приводящих к летальному исходу более 40% смертности детей первых 5 лет жизни [3,4]. Возбудителем пневмококковой инфекции является *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) – грамположительный, каталаза-негативный диплококк, со сложным строением капсулы. Основным фактором патогенности пневмококков является капсульный полисахарид [5].

Колонизация пневмококками начинается сразу после рождения ребенка или в первые недели жизни [6,7]. Носительство условно-патогенных бактерий снижается с увеличением возраста у детей в связи с созреванием иммунной системы [8].

Среди возрастных групп дети младшего возраста являются группой особого риска пневмококкового носительства из-за высокой восприимчивости к пневмококковой инфекции [9]. У детей в возрасте 4,5–5 лет носительство наблюдается до 90% случаев [10]. Исследователи особо подчеркивают, что в организованных детских коллективах создаются наиболее благоприятные условия для более интенсивной циркуляции *S. pneumoniae* у детей [11]. Серотиповой состав *S. pneumoniae*, циркулирующих в популяции, различается в разных географических регионах [12,13]. На частоту и продолжительность носоглоточного

носительства у здоровых детей влияет также возраст, бытовые условия, частота респираторных инфекций. Частое использование антибиотиков способствуют более широкому распространению резистентных штаммов пневмококка [14]. Важным звеном контроля за эпидемическим процессом пневмококковых инфекций является мониторинг распространенности «назофарингеальных» пневмококков у детей дошкольного возраста с изучением антибиотикорезистентности и серотипового состава *S. pneumoniae*.

**Цель исследования.** Оценка распространенности пневмококкового носительства у организованных детей дошкольного возраста в Республике Татарстан.

**Материалы и методы.** Биоматериал из носовых ходов, задней стенки глотки забирали тампон-зондами с транспортной средой Амиеса. Для повышения результативности бактериологического исследования забор клинических изолятов осуществлялся у детей, не получавших антимикробные препараты 14 дней до момента обследования. Биоматериал высевали на питательные среды Columbia agar Base («Conda», Испания) с добавлением 5 % крови. Посевы инкубировали в CO<sub>2</sub> – инкубаторе 24 часа. Фенотипическую идентификацию *S. pneumoniae* проводили на основании морфологических, культуральных данных. Для дифференциальной диагностики использовали оптохиновый тест, лизис в присутствии солей желчи. Для серологической диагностики применяли латекс-агглютинацию «Slidex Pneumo-Kit», («bioMerieux», Франция); постановку реакции Нейфельда с пневмококковой антисывороткой OMNI (SSI Omni serum, Statens Serum Institut). Молекулярное серотипирование штаммов *S. pneumoniae* методом мультиплексной ПЦР (МППЦР) изучалось с использованием праймеров наиболее значимых в эпидемиологическом аспекте серотипов (ООО «Синтол», Россия) [15].

**Результаты.** Всего обследовано 696 детей, посещающих детские дошкольные учреждения, и проживающих в г. Казани (n = 400) и в сельской местности республики (n = 296) в возрасте от 1 года до 7 лет. Распределение обследованных детей по возрастам: от 1 года до 3 лет – 21,7% (n = 151), от 3 до 5 лет – 35,5% (n = 247), от 5 до 7 и старше – 42,8% (n = 298). Среди них обследовано мальчиков – 357 (51,3%), девочек – 339 (48,7%). Частота обнаружения *Streptococcus pneumoniae* не зависела от гендерной принадлежности и была практически одинаковой у мальчиков и девочек и составила 33,6% и 36,7% соответственно.

Частота распространенности *S. pneumoniae* среди детей-носителей в возрастной категории от 1 года до 3 лет составила 44,4%; в возрасте 3–5 лет — 38,1%; среди детей 5–7 лет и старше - 19,6%. Частота выделения пневмококка в зависимости от местности: в сельской местности – 39,2%, в городской – 32,3%

Проведение микробиологических исследований сопровождалось анкетированием родителей и изучением медицинских карт обследованных детей. По результатам изучения анкетных данных и медицинских карт установлено, что вакцинированы от пневмококковой инфекции 229 (32,9 %) ребенка из всех обследованных и в зависимости от возрастной категории удельный вес вакцинированных детей составил от 11,1 % до 57,6%: от 1 года до 3 лет — 87 детей (57,6%); от 3–5 лет — 109 детей (44,1%) детей; 5–7 лет и старше — 33 ребенка (11,1%). Для вакцинации детей использовалась вакцины «Превенар» и «Пневмо-23». Детей, привитых от пневмококковой инфекции, проживающих в сельской местности больше на 8 %, чем детей, проживающих в городской местности, что составляет в городе 29,5 % (n=118), а в сельской местности-37,5% (n=111).

По данным анкет и медицинских карт, у 195 (28%) ребенка наблюдались рецидивирующие рекуррентные инфекции респираторного тракта. Согласно критериям, А.А. Баранова и В.Ю. Альбицкого, вышеуказанные дети отнесены к категории часто и длительно болеющих (ЧДБ) [16]: При формировании группы ЧДБ учитывали возраст ребенка и число заболеваний острыми респираторными инфекциям вирусной и/или бактериальной этиологии в течение года на 1 году жизни число заболеваний 4 и более ОРЗ в год, на 2–3 годах жизни — 6 и более, на 4 году — 5 и более, на 5–6 годах — 4 и более, на 7 году жизни и старше — 3 и более ОРЗ в течение года. Среди детей с рекуррентными респираторными инфекциями: 69 детей от 1 года до 3 лет (45,7%), от 3 до 5 лет – 30% (n=74),

от 5 до 7 лет и старше 17,4% (n=52). Частота носительства *Streptococcus pneumoniae* среди ЧБД в возрастных категориях практически не отличалась и составила 40,4%-44,6% в зависимости от возраста.

Согласно анкетным данным, у 55,7%, обследованных детей были диагностированы острые респираторные заболевания, среди ЧБД – 79,4%; у 36,8 % детей отмечены бронхиты и пневмонии, у ЧБД – 57,4%; в 27,6 % выявлены отиты, среди ЧБД – 34,9%. В категории детей с рекуррентными респираторными инфекциями количество городских детей выше на 5,9% по сравнению с детьми, проживающими в сельской местности.

**Заключение.** Согласно данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» отмечался рост заболеваемости внебольничными пневмониями, вызванными пневмококками – на 38,2 % в РФ. В Республике Татарстан в 2018 году отмечен рост заболеваемости внебольничными пневмониями на 47,9%, а в 2019 году отмечен рост заболеваемости внебольничными пневмониями пневмококковой этиологии составил в 2,5 раза [17,18]. Группами высокого риска по заболеваемости внебольничными бактериальными пневмониями являются дети дошкольного возраста. По данным нашего исследования, распространенность бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* у организованных детей дошкольного возраста в Республике Татарстан составляет 28,2%-44,4% в зависимости от возраста. Учитывая факт, что колонизация носоглотки пневмококком является фактором риска развития инвазивных и мукозальных пневмококковых инфекций, необходимо проводить постоянный микробиологический мониторинг за распространенностью, серотиповым составом и вирулентными свойствами назофарингеальных пневмококков. Изучение серотипового пейзажа циркулирующих в популяции *S. pneumoniae* и состояния антибиотикорезистентности является важным условием для организации эпидемического надзора за пневмококковыми инфекциями и оценки эффективности вакцинопрофилактики в регионе; а также для коррекции состава вакцинного препарата и обоснования рациональной этиотропной терапии пневмококковых инфекций.

Список использованной литературы:

1. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей / сост.: А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова. – М., 2016.
2. Ласюков, Е. А. Эпидемиология пневмококковой инфекции / Е. А. Ласюков, Н. Д. Коломиец // Сахаровские чтения 2018 года: экологические проблемы XXI века: материалы 18-й Междунар. науч. конф.: в 3 ч.; под ред.: С. А. Маскевича, С. С. Позняка. – Минск, 2018. – С. 285.
3. World Health Organization. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2012 // Wkly Epidemiol. Rec. – 2013. – Vol. 88. – P. 173-180.
4. Klok, R. M. Cost-effectiveness of a 10-versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden / R. M. Klok, R.-M. Lindkvist, M. Ekelund [et al.] // Clin. Ther. – 2013.—URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.12.006>
5. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: методические рекомендации. – М., 2011. – 27 с.
6. WHO position paper on pneumococcal vaccines. – Geneva: Switzerland // Published in the Weekly Epidemiological Record on 6 Apr 2012.
7. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций / под ред. Н. С. Брико; И МГМУ им. И. М. Сеченова. – М., 2013. – 250 с.
8. Маркелова, Н. Н. Особенности носительства *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* у детей с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей / Н. Н. Маркелова, Н. И. Хотько // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 110-113.
9. Шишмаков, А. А. Эпидемиологическая оценка факторов риска распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекций верхних

дыхательных путей и ЛОР-органов у детей / А. А. Шишмаков, Д. С. Колесник, Ж. Г. Толеуова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 4. – С. 54-59.

10. Balsells, E. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: a systematic review and meta-analysis / E. Balsells, L. Guillot, H. Nair, M. H. Kyaw // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 (5). – e0177113.

11. Rhie, K. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (2006–2010): a retrospective multicentr study / K. Rhie, E. H. Choi, E. Y. Cho [et al.] // J Korean Med Sci. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 45.

12. Loughran, A. J. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation / A. J. Loughran, C. J. Orihuela, E. I. Tuomanen // Microbiol Spectr. – 2019. – Vol. 7 (2). – doi: 10.1128/microbiolspec

13. Zaripova, A. Z. Virulent Properties of Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* from Child Carriers in the Republic of Tatarstan. / Lira T. Bayazitova, Yuri A. Tyurin, Olga F. Tupkina, Yuliya V. Ryabinina, Tatiana A. Chazova, Sergey N. Kulikov, Guzel Sh. Isaeva & Albert A. Rizvanov // BioNanoScience – 2020. – Vol. 10, pages534–539.

14. Козлов, Р. С. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации / Р. С. Козлов, А. Н. Чагарян, Л. В. Козлова, А. А. Муравьев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 177-187.

15. Pai R, Gertz R. E., Beall B. Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of streptococcus pneumoniae isolates. J Clin Microbiol. 2006. 44(1). P. 124-31.

16. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. – Издательство Саратовского университета, 1986.

17. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». – Москва., 2019. — Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, –254 с.

18. Государственный доклад «Итоги деятельности органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан за 2018 г. и задачи на 2019 г.». – Казань., 2019. — Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан, –191 с.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

*Зарипова А.З.<sup>1,3</sup> Баязитова Л.Т.,<sup>1,2</sup> Анамов Р.И.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия

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

<sup>3</sup> ФБУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан"  
Роспотребнадзора.

Интерес к изучению пневмококков возрастает в связи с наличием способности развивать уникальную антибиотикорезистентность, менять вирулентные свойства, быстро приспосабливаясь к новым условиям окружающей среды, тем самым снижая

эффективность лечения пневмококковых инфекций. Несмотря на большой спектр антипневмококковых антибиотиков, внедрение массовой иммунизации от пневмококковых инфекций (ПИ), *Streptococcus pneumoniae* продолжает оставаться во всем мире одним из актуальных возбудителей [1]. Особое значение имеют жизнеугрожающие инвазивные инфекции [2]. Одной из ведущих причин заболеваемости, госпитализации и смертности во всем мире остаются внебольничные пневмонии (ВП), бактериальные гнойные менингиты [3].

Пневмококки – комменсальные бактерии, колонизирующие носоглотку здоровых людей. Вместе с тем, факультативная микрофлора при определенных условиях вызывает заболевания, что позволяет считать ее потенциальным источником инфекции у детей, особенно с хроническими болезнями органов дыхания, первичными иммунодефицитами [4]. Изоляты *S. pneumoniae* характеризуются в зависимости от антигенности их капсульных полисахаридов (CPS); различают более 92 серотипов/серогрупп. Капсула является мишенью для вакцин, и поэтому из-за селективного давления на циркулирующие штаммы определение серотипа имеет важное значение для эпидемиологического надзора за болезнями, оценки эффективности пневмококковых вакцин [5]. В качестве возбудителей ПИ выступает ограниченное число серотипов [6]. В довакцинальную эру преобладали представители 10 серогрупп/серотипов пневмококка. (1, 3, 6, 14, 19 и 23). Наиболее вирулентными серотипами, которые чаще вызывают тяжелые внебольничные пневмонии с деструкцией, являются серотипы 1, 3, 5 и 14 [7].

Наиболее эффективной профилактической мерой при пневмококковой инфекции является иммунизация. Эксперты ВОЗ и UNICEF считают необходимым включать пневмококковые вакцины с подтвержденным профилем безопасности и эффективности во все национальные программы иммунизации стран мира [8]. Пневмококковая вакцинация введена в национальные календари прививок многих стран: применяются вакцины двух типов – полисахаридные (пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина, PPSV 23) и конъюгированные (пневмококковые конъюгированные вакцины 10- и 13-валентные, PCV10, PCV13).

Эффект PPSV 23 основан на Т-независимом иммунном ответе: антигены (капсульные полисахариды) запускают клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию ими IgM. При таком механизме иммунного ответа защита ограничена по времени и не способствует развитию иммунной памяти. Недостаток PPSV 23 - низкая иммуногенность у детей до 2-х лет, так как В-зависимые антигены трудно распознаются незрелой иммунной системой. При применении ПКВ полисахариды конъюгируют с белком-носителем, образуется иной - Т-зависимый иммунный ответ. Антигенпрезентирующая клетка распознает полисахаридный антиген, захватывая белок-носитель, встраивая и презентуя его CD4-лимфоцитам в составе с молекулами MHC class II. CD4-лимфоциты способствуют положительному отбору, пролиферации В-лимфоцитов, что приводит к переключению продукции классов антител с IgM и IgG2 на IgG1 типы и резервированию В-клеток памяти, обеспечивая более высокий уровень бактерицидной активности сыворотки.

Пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (PPSV 23) содержит капсульные антигены 23 серотипов пневмококков. PPSV 23 содержит 12 общих с PCV13 и 11 дополнительных серотипов [9].

Таким образом, механизм иммунного ответа зависит от вида вакцины. Но возможны изменения в составе циркулирующих штаммов пневмококков в поствакцинальном периоде, а также появление новых, «невакцинных» серотипов; нетипичных - бескапсульных штаммов [10]. У детей до 3 лет возможно носительство нескольких серотипов пневмококка одновременно [11]. Персистенция одного серотипа *S.pneumoniae* может длиться до нескольких месяцев [12].

Особый интерес представляет исследования носительства *S. pneumoniae* с целью обнаружения изменений в серотиповом составе, возникающих после внедрения

вакцинации [13], анализ видового и количественного состава микробиоты. Итогом внедрения пневмококковых конъюгированных вакцин (PCV) в национальные программы иммунизации стало снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями (ИПИ) [14]. Анализ заболеваемости пневмококковым менингитом у вакцинированных и невакцинированных детей во многих исследованиях показал 80-95 % эффективность вакцинации [15]. До начала массовой иммунизации по всему миру доминировали примерно 10 серогрупп /серотипов: серогруппы 1, 3, 6, 14, 19 и 23. [16]. Исследователи выявили снижение встречаемости вакцинных серотипов и увеличения количества невакцинных серотипов [17]. Анализ перекрытия циркулирующих в РФ серотипов пневмококка пневмококковыми вакцинами выявил, что современные вакцины потенциально перекрывают циркулирующие серотипы пневмококка, выделенные у здоровых носителей [18]. Различные серотипы по-разному реагируют на селективное действие вакцин. При длительном носительстве пневмококков возможна колонизация с другими серотипами пневмококка; что способствует рекомбинации. Благодаря рекомбинации пневмококк адаптируется к выживанию, избегает действия вакцин и антибиотиков. Высокая скорость рекомбинации предоставляет пневмококкам большие преимущества и усиливают инвазивный потенциал [19,20].

Использование PCV позволит снизить резистентность к противомикробным препаратам [21].

По мнению исследователей, рациональное применение антибактериальных препаратов и внедрение вакцинации населения позволит снизить распространение устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококка в популяции.

Массовая иммунизация от пневмококковой инфекции позволит решить проблему увеличения продолжительности и качества жизни населения. Исследования вирулентных свойств и постоянный анализ серотипового состава пневмококков будут способствовать формированию новых подходов к диагностике, лечению и профилактике заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*.

Список использованной литературы

1. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие клинические формы пневмококковых инфекций. Журнал инфектологии. 2013; 5 (4): 35–41.

2. Simell B.1., Auranen K., Käyhty H., Goldblatt D., Dagan R., O'Brien K.L. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease.// *Expert Rev Vaccines*. 2012. Vol.11.- n.7.-P.841-855.

3. Bayazitova L.T., Tyupkina O.F., Chazova T.A., Tyurin Y.A., Isaeva G.S., Zaripova A.Z., Patyashina M.A., Avdonina L.G., Yuzlibaeva L.R. Community-acquired pneumonia pneumococcal etiology and microbiological aspects of nasopharyngeal carriage in children in the Republic of Tatarstan // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 271–278. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-271-278

4. Reinert R., Vergison A. (2007) *Streptococcus pneumoniae* incidence in western Europe.// *The Lancet Infectious Diseases*. -Vol.7.-n.4.-P.240-242.

5. Wyres K.L., Lambertsen L.M., Croucher N.J., et al. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective. *J Infect Dis* 2013; 207:439-449.

6. Feldman C, Anderson R: Review: current and new generation pneumococcal vaccines. *J Infect*. 2014; 69(4): 309–25.

7. МР 4.2.0114-16. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. М., 2016 г

8. Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Diseases. Pneumococcal Vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>

9. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Bilichenko T.N., Demko I.V., Drapkina O.M., Zhestkov A.V., Zaytsev A.A., Ignatova G.L., Kovalishena O.V., Korshuchnov V.A., Kostinov M.P., Mishlanov V.Yu., Sidorenko S.V., Trushenko N.V., Shubin I.V.,

Fel'dblyum I.V. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. Russian Pulmonology. 2019; 29 (1): 19–34 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34

10. Keller LE, Robinson DA, McDaniel LS «Nonencapsulated Streptococcus pneumoniae: Emergence and Pathogenesis». MBio. 2016 Mar 22;7(2): e 01792. doi: 10.1128/mBio.01792-15

11. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al.: Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. Clin Microbiol Rev. 2015; 28(3): 871–99

12. Hackel M., Lascols C., Bouchillon S., et al. Serotype prevalence and antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae clinical isolates among global populations. Vaccine 2013; 31:4881-7.

13. Hanage WP, Bishop CJ, Huang SS, Stevenson AE, Pelton SI, Lipsitch M, Finkelstein JA «Carried pneumococci in Massachusetts children: the contribution of clonal expansion and serotype switching» Pediatr Infect Dis J. 2011 Apr;30(4):302-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318201a154

14. Azzari C., Martínón-Torres F., Schmitt H.J., Dagan R. Evolving role of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in clinical practice. Pediatr Infect Dis J 2014; 33:858-64.

15. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Миронов К.О. Фенотипическая и генотипическая характеристика штаммов пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13 (3): 261–266.

16. Luján M., Burgos J., Gallego M. et al. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. Clin. Infect. Dis. 2013; 57 (12): 1722–1730. DOI: 10.1093/cid/cit640.

17. Rodenburg G. D., de Greeff S. C., Jansen A. G. et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. Emerging Infect. Dis. 2010; 16: 816–823

18. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive Streptococcus pneumoniae circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. Int J Infect Dis 2014; 20:58-62.

19. van Cuyck H., Pichon B., Leroy P. et al. Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis of Streptococcus pneumoniae and comparison with multiple loci sequence typing. BMC Microbiology. 2012; 12: 241. DOI: 10.1186/1471-2180-12-241.

20. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. – Москва, 2015 – 24 с.

21. Reshetnikova I. D., Bayazitova L.T., Tupkina O. F., Tyurin Y.A., Shamsutdinov A.F., Kadkina V., Rizvanov A.A. Characteristics of antibiotic resistance nasopharyngeal strains of Streptococcus pneumoniae in children suffering from respiratory pathologies. BioNanoScience. 2017. Т. 7. №1, p. 182-185.

## **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ В АЭРОПАЛИНОЛОГИЧЕСКОМ МОНИТОРИНГЕ**

*Ибрагимова К.К., Ваганов Б.Т.*

ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет" Казань, Россия

Проблематика аллергенных заболеваний в современном мире становится все более актуальной и приобретает глобальный характер. Среди широкого спектра различного рода возбудителей аллергических реакций пыльца растений, а также некоторые виды спор грибов сохраняют место одних из самых сильных аллергенов. Аллергические реакции, вызванные пыльцевыми зернами растений, называются поллинозами, и основным

эффективным методом раннего прогнозирования появления аллергенов в воздухе являются методы аэропалеонтологического мониторинга.

Аэропалеонтологический мониторинг позволяет определить количество пылевых частиц в кубометре атмосферного воздуха, а также систематизировать аллергены по их классу аллергического риска в зависимости от их систематической принадлежности. Методы аэропалеонтологических исследований включают в себя этапы: сбор материала из воздушной среды при помощи пылевых ловушек, последующее приготовление препаратов, а также последующий анализ проб, основанный на определении систематики пыльцы растений.

Проведение аэропалеонтологического мониторинга актуально благодаря своей тесной связи с медициной, а именно ее областью аллергологией. Многие пылевые зерна растений, а также некоторые виды спор грибов обладают высоким аллергическим потенциалом. Этот факт подтверждается статистическими исследованиями, проводимые на территории РФ, согласно которым достаточно большой процент населения имеет аллергические реакции на пыльцу растений. По результатам эпидемиологических исследований, которые проводились в различных областях России, распространенность поллинозов составляет: 12,7% в Ленинградской области, 15% - Брянской, 19% - Ростовской, 21% - в Удмуртии, 12% - в Москве [1].

Для этой доли населения, имеющей явно выраженные аллергические реакции на пыльцу, очень важно обладать информацией о содержании в атмосферном воздухе того или иного аллергена. Особенно важно, чтобы подобная информация была вовремя доставлена до конкретного человека, чтобы тот в свою очередь смог принять необходимые меры: спланировать свои перемещения по городу и отрегулировать прием необходимых медикаментов.

**Цель исследования.** Целью нашего исследования является качественная и количественная оценка пылевого облака на территории г.Казани в сезон пыления, создание WEB-площадки для отслеживания аллергенного фона на территории города, а также создание WEB-инструментов для эффективного палеонтологического мониторинга.

**Материалы и методы.** На текущий момент на территории г. Казани регулярно проводится пылевой мониторинг при Казанском (Приволжском) федеральном университете. Основной аппаратной базой для таких исследований являются импактные пылеуловители типа Hirst фирмы Lanzoni, имеющие достаточно широкое распространение в исследованиях данного рода [2].

Пылевой мониторинг проводился в период с 2018 по 2019 гг. в течение всего сезона пыления (с конца марта по конец сентября). Пыльца и споры, улавливаемые прибором, оседали на агрегирующую поверхность ленты Melinex, на основе которой изготавливались препараты [3]. Полученный материал анализировался с использованием тринокулярного микроскопа с цифровой камерой. Основными компонентами, учитываемыми при анализе препаратов, были количество и систематика пылевых зерен. Полученные данные заносились в сводную таблицу Google spreadsheets, на основании которой составлялся календарь цветения по стандартной методике [3], а также адаптивные визуальные графики Google charts [4].

**Результаты.** Мониторинг пылевого состава атмосферного воздуха Казани проводился нами в период с 2018 по 2019 гг. Основные рамки пыления растений: конец апреля – начало сентября. За весь период мониторинга были зарегистрированы 31 различных тип пылевых зерен, среди которых достоверно были зарегистрированы 24 типа. Большую часть из обнаруженных объектов составили пылевые зерна древесных растений, 15 типов: *Betula*, *Alnus*, *Corylus*, *Acer*, *Populus*, *Salix*, *Quercus*, *Fraxinus*, *Ulmus*, *Pinus*, *Picea*, *Juniperus*, *Tilia*, *Elaeagnus*, *Castanea*. 9 типов наблюдаемых пылевых зерен были отнесены к травянистым растениям родов *Ambrosia*, *Artemisia*, *Taraxacum*, *Plantago*, *Rumex*, *Urtica*, семейств *Asteraceae*, *Poaceae*, *Chenopodiaceae*.



Исходя из сравнительного анализа, были замечены некоторые ключевые особенности в характере пыления основных аллергенных групп растений. Из древесных растений доминантом по количеству пыльцевых зерен был род *Betula*. Именно в период пыления данного рода наблюдается наибольший риск аллергических реакций. По оценке количества пыльцы травянистых растений за периоды исследований можно сделать вывод о большой степени variability, что объясняется действием абиотических факторов и субъективными причинами, связанными с точностью определения и подсчета. Менее подверженной динамике оказалась концентрация пыльцы растений семейства *Poaceae*.

Особому контролю подвергались скачки концентрации пыльцевых зерен рода *Betula* ввиду своего высокого аллергенного потенциала. Было выявлено, что в 2019 году период пыления был значительно более продолжительным, в сравнении с данными 2018 года; сравнительный статистический анализ выявил тенденцию к увеличению концентрации пыльцы рода *Betula* в сравнении с наблюдениями 2018г. Пыльца растений семейства *Poaceae* встречалась более продолжительное время и оставалась на среднем уровне аллергенного риска вплоть до середины августа. Так же было выявлено, что концентрация пыльцы растений семейства *Poaceae* в 2019г. достоверно выше, в сравнении с данными наблюдений 2018г.

За период наблюдений был составлен региональный палинологический атлас, включающий в себя пыльцевые зерна растений, наблюдаемые за 2018-2019 гг. мониторинга, а также был составлен календарь цветения. Данные результаты стали базой для создания web-сервиса, позволяющий любому пользователю узнавать сроки пыления аллергенных типов растений, а также отслеживать текущую концентрацию той или иной пыльцы в атмосферном воздухе. Функционал сайта основан на выводе данных из online-таблиц Google посредством методов визуализации графиков Google charts с использованием пользовательским js кодом.

Аналитика нашего сайта показала хорошую посещаемость и, соответственно, заинтересованность целевой аудитории в получении достоверной информации о концентрации аллергенных типов пыльцы в атмосферном воздухе Казани.

**Выводы.** На основании результатов данного исследования и согласно поставленным задачам, мы пришли к следующим выводам:

1) За период наблюдений с 2018 по 2019 гг. был выявлен 31 тип различных пыльцевых зерен, среди которых достоверно были зарегистрированы 24 типа. Большую часть из обнаруженных объектов составили пыльцевые зерна древесных растений (15 типов): *Betula*, *Alnus*, *Corylus*, *Acer*, *Populus*, *Salix*, *Quercus*, *Fraxinus*, *Ulmus*, *Pinus*, *Picea*, *Juniperus*, *Tilia*, *Elaeagnus*, *Castanea*. 9 типов наблюдаемых пыльцевых зерен были отнесены к травянистым растениям родов *Ambrosia*, *Artemisia*, *Taraxacum*, *Plantago*, *Rumex*, *Urtica*, семейств *Asteraceae*, *Poaceae*, *Chenopodiaceae*. Были также обнаружены споры грибов 2 родов *Alternaria* и *Cladosporium*.

Таким образом, за год мониторинга было обнаружено 7 новых типов пыльцевых зерен, из которых достоверно определены 3 типа: *Taraxacum*, *Elaeagnus*, *Castanea*.

На основании изображений обнаруженных пыльцевых частиц был создан палинологический атлас.

2) В результате сравнительного анализа двух сезонов цветения (2018 и 2019 гг.) была выявлена тенденция к увеличению концентрации пыльцы в атмосферном воздухе таких систематических групп как: род *Betula*, семейство *Poaceae*.

3) Был создан WEB-сайт для информирования аллергиков об изменениях концентрации аллергенных типов пыльцы в атмосферном воздухе г.Казани. На сайте размещены календарь пыления, а также графики с текущей концентрацией пыльцы и вероятным аллергическим риском.

4) На основе WEB-сайта был создан инструментарий для палинологических исследований и мониторинга: атлас пыльцевых зерен, а также графики с подробными показателями концентрации аллергенных типов пыльцевых зерен в воздухе.

Список использованной литературы:

1. Вахнина, О.В. Пыльцевая аллергия в республике Коми: клинико-эпидемиологическое исследование / О.В. Вахнина, Р.С. Фассахов, Л.В. Рочева // Практическая медицина. - 2011. - №51. - С. 147-149.
2. Campionatori volumetrici VPPS [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://lanzoni.it/vpps.html> (Дата обращения 30.05.20)
3. Соколов С.М. Методика аэробиологических исследований пыли растений и спор грибов для составления календарей опыления / С.М Соколов, Т.Е. Науменко, Т.Д. Гриценко и др. - Республика Беларусь, 2005. – 27 с.
4. How to use Spreadsheets with Charts [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://developers.google.com/chart/interactive/docs/spreadsheets#gid> (Дата обращения 30.05.20)

## ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕНИЯ БАКТЕРИЙ *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*, *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*, *CANDIDA MEMBRANIFACIENS* В СТОМАТОЛОГИИ И ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Колеватых Е.П.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава  
России, г. Киров

В связи с интенсивным развитием медицинских технологий и совершенствованием оказания помощи при многих острых критических состояниях и декомпенсации хронических заболеваний в лечебных учреждениях увеличилось количество ослабленных больных с тяжелым соматическим фоном и инфекционными осложнениями. В результате необходимости использования антибиотиков широкого спектра существенно выросла значимость возбудителей патологических процессов слабовирулентных микроорганизмов, обладающих природной резистентностью к антимикробным препаратам. К таким микроорганизмам относится и *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*). Известно, что высокой адгезивной способностью к пластиковым поверхностям обладают, кроме *S. maltophilia*, представители рода *Staphylococcus* (*St. epidermidis*), *Candida* (*C. membranifaciens*).

Цель работы заключалась в оценке частоты распространения бактерий *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida membranifaciens* на поверхности съемных зубных протезов, контактных линз.

Под наблюдением находились 60 человек в возрасте 65 – 70 лет с полными съемными зубными протезами. В первую группу обследованных вошли пациенты с хроническим стоматитом (30 человек), группу сравнения составили пенсионеры с интактной слизистой оболочкой (30 человек). Также обследовали 30 пациентов в возрасте 18 - 21 год, использующих контактные линзы для коррекции зрения, 15 человек из них с патологическими процессами глаз в виде кератитов, склеритов, конъюнктивитов (третья группа) и 15 студентов без воспалительных процессов органов зрения. При врачебном осмотре был взят материал с поверхности зубных протезов, контактных линз, слизистых оболочек стерильными коммерческими тампонами в асептических условиях.

Клинические образцы доставляли в микробиологическую лабораторию, где проводили посев на питательные среды: Сабуро, Колумбийский агар, желточно-солевой агар (ЖСА), кровяной агар, Лидс после приготовления десятикратных серийных разведений. Инкубировали при 37°С в течение 48-72 часов. Идентификацию осуществляли

с помощью биохимических тестов CANDIDтест21 (Lachema, Чехия), СТАРНтест (Lachema, Чехия), API25 (bioMerieux, Франция). Морфологические и тинкториальные свойства возбудителей устанавливали микроскопическим методом при окрашивании фиксированных препаратов методами Грама и Романовского-Гимза. Кислотность отделяемого глаз констатировали с применением рН-метра. Характер колоний на среде Лиде – светло-розового цвета с неровными краями, Колумбийском агаре – желтого цвета с гемолизом или бурым оттенком. Подвижность выявляли в нативной капле. Адгезивную способность устанавливали при культивировании с эпителиальными клетками по методу В.А.Оборина (2008 г.), на полимерных пластинах. Секреторный иммуноглобулин А (SIgA) определяли иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием тест-системы производства «ВекторБест», лизоцим - методом П.К.Сторожук. Результаты исследований обрабатывали при помощи стандартных статистических пакетов («SPSS-11,5 for Windows»). Для определения статистической значимости различий величин использовался t-критерий Стьюдента. Непрерывные переменные представлены в виде  $M \pm m$  (выборочное среднее  $\pm$  ошибка среднего). В данном исследовании использовался критический уровень значимости  $p$ , где он не превышал 0,05 ( $p < 0,05$ ), что означало достоверность полученных отличий.

Анализируя результаты культурального метода выявления бактерий, установлено преобладание *Stenotrophomonas maltophilia* на слизистых оболочках полости рта пациентов первой группы (56,7 и 16,7% соответственно). Также на поверхности синтетического материала протезов этой группы достоверно чаще вегетировали *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida membranifaciens* ( $p < 0,05$ ). Гемолитические формы *Stenotrophomonas maltophilia* зафиксированы у 7 представителей группы с воспалительными процессами полости рта (28 и 0%). Показатели местного иммунитета слизистых оболочек полости рта были резко снижены среди пациентов этой группы: лизоцим – до 0,004 г/л (референтные показатели: 0,014 г/л), SIgA – 0,3 г/л (группа сравнения: 0,8 г/л).

В офтальмологической практике чаще выделяли с поверхности линз представителей третьей группы обследованных микроорганизмы: *Stenotrophomonas maltophilia* (66,7% и 13,3% соответственно), *Candida membranifaciens* (73,3% и 26,7%), *Staphylococcus epidermidis* (93,3% и 73,3%). В клиническом материале пациентов при патологических процессах слизистых оболочек глаз также преобладали микробы *Stenotrophomonas maltophilia* (66,7% и 13,3% соответственно), *Candida membranifaciens* (80% и 60%), *Staphylococcus epidermidis* (80% и 33,3%). Необходимо отметить выявленные микробные ассоциации *S. maltophilia* и *St. epidermidis* (66,7% и 13,3%), *St. epidermidis* и *C. membranifaciens* (93,3% и 13,3%) при высокой обсемененности очага  $5 \times 10^6$  КОЕ/мл. Гемолитическая активность бактерий была выявлена у *S. maltophilia* и *St. epidermidis* среди пациентов третьей группы. Известно, что использование контактных линз повышает риск инфицирования глаз, повреждения роговицы, нарушения естественного микробиома. Микробные отложения в виде пленок трудно поддаются распознаванию. Они могут скапливаться рядом с дискретными приподнятыми белковыми, жировыми и минеральными отложениями. В результате метаболизма образуются кислоты, которые способствуют повышению адгезивных свойств микроорганизмов. При окраске фиксированных препаратов из культур *Staphylococcus epidermidis* методом Романовского-Гимзе выявили капсулу, слизистое вещество, повышающее адсорбцию бактерий к поверхности полимерных изделий. Измерение рН бактериальных суспензий на иономере показало высокую кислотность.

Таким образом, частота персистенции *Stenotrophomonas maltophilia* выше на слизистых оболочках пациентов с хроническим стоматитом; *Stenotrophomonas maltophilia* чаще вегетирует у пациентов с нарушениями местного иммунитета: снижение уровня SIgA, лизоцима; микроорганизмы *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida membranifaciens*, *Staphylococcus epidermidis* принимают участие в развитии «пластиковых» инфекций

органов зрения у пациентов, использующих для коррекции близорукости контактные линзы; бактерии изменяют свои биологические свойства: факторы патогенности, морфологию, биохимическую и физиологическую активность в зависимости от места обитания.

## СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ХИТОЗАНА

*Куликов С.Н.<sup>1,2,3</sup>, Тюрин Ю.А.<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет"  
Казань, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Казань, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия

Стандартное определение антибактериальной активности веществ сводится к оценке их минимальной бактериостатической и/или минимальной бактерицидной концентраций в отношении бактерий, которое заключается в приготовлении в ёмкостях растворов исследуемых веществ с различными концентрациями посредством двукратных разведений в заранее подобранных буферных растворах, последующем добавлении в ёмкости бактериальной суспензии в жидкой питательной среде, инкубации при оптимальной для роста бактериальной культуры температуре, определению после завершения инкубации наличия или отсутствия роста культуры для оценки бактериостатического эффекта вещества и/или уменьшения количества живых клеток для оценки бактерицидного эффекта вещества. При этом за минимальную бактериостатическую концентрацию вещества принимают ту минимальную концентрацию вещества при которой не наблюдается визуального роста бактериальной культуры – раствор не мутнеет, не появляется осадок из бактериальных клеток и т.п. За минимальную бактерицидную концентрацию вещества принимают ту минимальную концентрацию вещества при которой количество живых бактериальных клеток по сравнению с их количеством в первоначальном инокуляте уменьшается в 1000 и более раз (на 99,9% и более), или иное количество раз в зависимости от методических требований. Количество живых клеток определяют посредством посева аликвот суспензий на твёрдые питательные среды с последующим подсчётом выросших колоний.

Однако, имеющиеся на сегодня методы оценки минимальных бактериостатических и/или минимальных бактерицидных концентраций веществ в отношении бактерий являются малопригодными для исследования антибактериальной активности хитозана – природного поликатиона, состоящего из остатков D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина, соединённых 1,4-β-гликозидными связями. Поскольку, во-первых, хитозан является полиаминосахаридом, вследствие чего его антибактериальные свойства сильно зависят от кислотности среды, которая определяет положительный заряд его свободных аминогрупп. Во-вторых, молекулы хитозана различаются своей степенью полимеризации, которая определяет их константу диссоциации  $rK_a$ , поэтому при одинаковых условиях кислотности среды имеет место различная степень заряда молекул с различной молекулярной массой. В-третьих, хитозан, являющийся природным сополимером ацетилглюкозамина и глюкозамина, представляет собой гетерогенную группу веществ, различающихся по молекулярной массе (или степени полимеризации), степени

ацетилирования, расположению ацетилированных звеньев вдоль полимерной цепи, вязкости [2, 3]. Таким образом, антибактериальные свойства зависят как от сочетаний нескольких основных физико-химических характеристик самого хитозана и кислотности среды, но одновременно для различных образцов антибактериальная активность может иметь различный характер изменения при изменении кислотности среды. Кроме того, обычно антибактериальные свойства веществ на практике исследуются при значениях pH в диапазоне от слабокислых (pH 5,50) до слабощелочных (pH 8,00), однако, в исследованиях по антибактериальной активности хитозанов не используются буферные системы непрерывно перекрывающие данный диапазон. Чаще всего используется натрий-ацетатный или калий-ацетатный буферные системы, которые обладают буферными свойствами только до значения pH 6,5 [4]. Иногда используют буферную систему основанную на натриевой соли морфолинэтансульфоновой кислоты, которая создаёт буферную систему в диапазоне pH от 5,50 до 6,70 [5]. Применению натрий- или калий-фосфатного растворов, которые обладают хорошими буферными свойствами как в слабокислой, так и в слабощелочной области, препятствует склонность хитозана выпадать в осадок при взаимодействии с фосфатами. Таким образом, на сегодняшний момент отсутствуют единый подход к оценке бактериостатических и/или минимальных бактерицидных концентраций хитозана который бы учитывал высокую степень варьирования его антибактериальных свойств в зависимости от кислотности среды.

Задачей данной работы являлась разработка способа, позволяющего определять антибактериальных свойств хитозана путём оценки его минимальной бактериостатической и/или бактерицидной концентрации в широком диапазоне уровней кислотности среды (от 5,50 до 8,00).

Поставленная задача достигается путём разработки способа определения антибактериальных свойств хитозана путём оценки его минимальной бактериостатической и/или бактерицидной концентрации, который предусматривает подготовку комплексных буферных растворов на основе трёх органических кислот - морфолинэтансульфоновой – MES (morpholineethanesulfonic acid), N-(2-ацетамидо)-2-аминоэтансульфоновой – ACES (N-(2-acetamido)-2-aminoethanesulfonic acid), 2-[трис(гидроксиметил)метиламино]-1-этансульфоновой – TES (2-[Tris(hydroxymethyl)methylamino]-1-ethanesulfonic acid) в эквимолярном соотношении (1 часть MES, 1 часть ACES, 1 часть TES) с различным уровнем pH в пределах от 5,50 до 8,00, которые создаются посредством добавления к водному раствору данных органических кислот необходимого количества концентрированного раствора гидроксида натрия, добавления готовых буферных растворов в ёмкости (например, лунки планшета), приготовления двукратных разведений хитозана в ёмкостях с буферными растворами, добавления к растворам хитозана в буфере аликвот бактериальной суспензии в жидкой питательной среде, инкубации растворов в течение 24 ч при оптимальной для роста бактерий температуре, оценки после проведения инкубации минимальных бактериостатических и/или минимальных бактерицидных концентраций хитозана посредством определения наличия роста культуры или уменьшения количества выживших клеток, соответственно.

Комплексная буферная система на основе MES, ACES и TES позволяет поддерживать кислотность среды в интервале значений pH от 5,50 до 8,00, состоящим из интервалов значений pH, которые стабильно поддерживают данные кислоты по отдельности. Таким образом, использование комплексного буферного раствора MES-ACES-TES-Na позволяет оценивать антибактериальную активность хитозана в том диапазоне кислотности среды, который недоступен для образования другими известными буферными системами на основе иных компонентов и подходящих для создания растворов хитозанового полимера без выпадения его в осадок.

Определение минимальных бактериостатических концентраций в зависимости от pH среды для хитозанов с различной степенью полимеризации в отношении *Staphylococcus epidermidis*. В 96-луночный круглодонный планшет вносят по 50 мкл 0,15 М MES-ACES-

TES-Na буфера. В вертикальный стрип №1 вносят буфер с рН 5,50; в вертикальный стрип №2 вносят буфер с рН 5,75; в вертикальный стрип №3 вносят буфер с рН 6,00; в вертикальный стрип №4 вносят буфер с рН 6,25; в вертикальный стрип №5 вносят буфер с рН 6,50; в вертикальный стрип №6 вносят буфер с рН 6,75; в вертикальный стрип №7 вносят буфер с рН 7,00; в вертикальный стрип №8 вносят буфер с рН 7,25; в вертикальный стрип №9 вносят буфер с рН 7,50; в вертикальный стрип №10 вносят буфер с рН 7,75; в вертикальный стрип №11 вносят буфер с рН 8,00. В верхние лунки каждого стрипа вносят по 50 мкл водного раствора хитозана со степенью полимеризации равной 4 (из расчёта конечной концентрации 1000 мкг/мл). Образцы хитозанов со степенью полимеризации 34 и 116 наносим в другие планшеты, заполненные буферными растворами по аналогичной схеме. Производим последовательные двукратные разведения хитозана посредством переноса 50 мкл смеси из первой лунки во вторую и так далее. Нижние лунки каждого стрипа не используют в разведении хитозана и оставляюм их в качестве отрицательного контроля. Потом добавляют во все лунки по 100 мкл мясо-пептонного бульона, содержащего суспензию бактерий *S. epidermidis* (из расчёта конечной концентрации  $2 \times 10^5$  КОЕ/мл). Инкубируют планшеты в течение 24 ч при  $+37^\circ\text{C}$ . После инкубации оценивают минимальные бактериостатические концентрации для каждого из образцов хитозана посредством визуальной (или с помощью спектрофотометра) регистрации отсутствия/наличия роста бактериальной культуры в лунках планшета с различной концентрацией полимера. Аналогичным образом способ применяется и в отношении грамотрицательных бактерий [6].

Результатом является разработка способа определения антибактериальных свойств хитозана путём оценки его минимальной бактериостатической и/или бактерицидной концентрации в широком диапазоне уровней кислотности среды, обладающего хорошей воспроизводимостью результатов и отсутствием необходимости использования различающихся по химическому составу буферов для создания различающихся по уровню кислотности растворов.

Работа частично выполнена за счёт средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Список использованной литературы:

1. Liu X.F., Guan Y.L., Yang D.Z., Li Z., Yao K.D. Antibacterial action of chitosan and carboxymethylated chitosan. *J. Appl. Polym. Sci.* 2001. V.79. P.1324-1335.
2. Tharanathan R.N., Kittur F.S. Chitin – the undisputed biomolecule of great potential. *Crit. Rev. Nutr.* 2003. V.43. P.61-87.
3. Куликов С.Н., Тюрин Ю.А., Албулов А.И., Лопатин С.А., Варламов В.П. Антибактериальная активность хитозана: практика и теория. / Материалы 9-ой международной конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана», Ставрополь, 13-17 октября 2008 г., С.184-187.
4. Герасименко Д.В., Авдиенко И.Д., Банникова Г.Е., Зуева О.Ю., Варламов В.П. Антибактериальная активность водорастворимых низкомолекулярных хитозанов в отношении различных микроорганизмов. *Прикл. биохим. микробиол.* 2004. Т.40. №3. С.301-306.
5. Raafat D., Barga K., Haas A., Sahl H. Insight into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound. *Appl. Env. Microbiol.* 2008. V.74. №12. P.3764-3773.
6. Куликов С.Н., Тихонов В.Е., Безродных Е.А., Лопатин С.А., Варламов В.П. Сравнительная оценка антибактериальной активности хитозана в отношении *Klebsiella pneumoniae* // *Биоорганическая Химия*, 2015, Т.41., №1. 67-73. DOI: 10.7868/S0132342315010108

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИГЕНОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

*Куликов С.Н.<sup>1,2,3</sup>, Тюрин Ю.А.<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет"  
Казань, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Казань, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия

Борьба с инфекционными заболеваниями, вызываемыми резистентными штаммами бактерий рода *Staphylococcus*, и, в частности, золотистым стафилококком – *Staphylococcus aureus*, является одной из наиболее актуальных проблем медицины уже на протяжении длительного времени. Противовоспалительная, антибактериальная и симптоматическая терапия не обеспечивает положительный эффект, что ведет к хронизации процесса. Возникает необходимость в использовании препаратов, воздействующих на иммунологический статус организма, то есть в вакцинах. Однако, большинство стратегий вакцинации против *S. aureus*, концентрировались на однокомпонентных вакцинах на основе капсулярных полисахаридов или известных вирулентных факторов, обладающих мотивом LPXTG, таким как фибронектин-связывающий белок (FnBP), коллагено-подобный белок (CnBP), или хлопьеобразующий (клампинг) фактор А (ClfA), в качестве целей вакцинации [1, 2]. Однако, несмотря на перспективные результаты вакцинации, полученные на животных моделях, до сих пор большинство потенциальных вакцин, проверенных в клинических испытаниях, не обеспечили значительной защиты от инфекции *S. aureus* [3]. Вместе с тем, в клеточных стенках бактерий присутствуют нековалентно связанные с ней белки – ACW-белки (anchorless cell wall proteins). Белки, принадлежащие к этому классу, не обладают ни консервативным сигнальным пептидом, ни мотивом LPXTG и признаны в качестве отдельных факторов вирулентности грамположительных бактерий [4]. Большинство из этих ACW-белков являются многофункциональными, например, они участвуют в различных метаболических путях, а также в адгезии к внеклеточному матриксу и инвазии в клетки макроорганизма. Такие белки не могут быть выявлены скринингом последовательности генома из-за отсутствия консервативных эпитопов, таких как LPXTG, а значит требуют непосредственного выделения из клеточных стенок для идентификации.

Существуют различные способы получения антигенов из клеточных стенок бактерий. Одним из них является способ, основанный на дезинтеграции бактериальных клеток с добавлением солянокислого гидроксиламина, при этом процесс занимает длительное время - около 48 часов и нуждается в дополнительной очистке от цитоплазматических примесей [5]. Другой способ основан на полном или частичном лизисе пептидогликана клеточной стенки бактерии без нарушения целостности протопласта с использованием лизостафина (ЕС 3.4.24.75) [6] или трипсина [7]. Использование трипсина имеет преимущества в виде невысокой стоимости этого фермента, однако он практически не расщепляет муреиновый остов клеточной стенки золотистого стафилококка, к тому же трипсин частично разрушает получаемые белковые антигены. Поскольку трипсин не разрушает клеточную стенку стафилококка, то его можно использовать для получения антигенов, которые располагаются только на самой поверхности клетки, но не в самой клеточной стенке. Лизостафин в отличие от трипсина эффективно расщепляет муреиновую структуру клеточных стенок золотистого стафилококка, высвобождая максимально большое количество антигенов, которые ассоциированы с клеточной стенкой. Однако, лизостафин обладает высокой стоимостью, поэтому использование 5U лизостафина для

получения антигенов из  $3 \times 10^9$  клеток, как описано в работе [6] будет приводить к высокой стоимости полученных антигенов, а значит и вакцин, полученных из этих антигенов таким способом.

В связи с этим является актуальной разработка более доступного способа, позволяющего получать антигены из клеточных стенок бактерий с использованием лизостафина.

Поставленная задача была достигнута путём разработки способа получения антигенов из клеточных стенок бактерий, который предусматривает получение очищенной от культуральной жидкости суспензии *S. aureus* в количестве  $10^9$  клеток в 10 мл изотонического раствора, содержащем 30% маннитола, 10 мМ Трис-НСl, рН 7.5, 1 мМ ЭДТА, 1 мМ PMSF, добавление к суспензии смеси веществ - лизостафина в количестве 0.25U и высокомолекулярного хитозана, со средневесовой молекулярной массой 200 кДа, в количестве 100 мкг, инкубации смеси в течение 5 мин при 37°C, отделением бактериальных протопластов центрифугированием при 2500 g в течение 5 мин, диализом полученного раствора против против буфера 10 мМ Трис-НСl, рН 7.5, концентрированием антигенов в пробирках с мембранами с порами 5 кДа и лиофильным высушиванием. Использование лизостафина в сочетании с высокомолекулярным хитозаном позволяет снизить количество используемого фермента за счёт эффекта, который был ранее нами описан в работе [8]: высокомолекулярный хитозаном – поликатион, взаимодействует с клеточной стенкой, экранирует полианионные компоненты клеточной стенки – тейхоевые кислоты, тем самым предотвращая связывание ими лизостафина, который заряжен положительно. Это позволяет снизить количество используемого дорогостоящего лизостафина с 5U до 0.25, то есть в 20 раз, с итоговым получением того же количества бактериальных антигенов. Стоимость высокомолекулярного хитозана составляет менее 1% от стоимости лизостафина (около 2000 руб. за 1 кг вещества в ценах 2018 года), поэтому практически не влияет на удорожание потенциального продукта.

Таким образом нами достигнута разработка простого и более дешёвого способа получения антигенов из клеточных стенок бактерий, характеризующегося хорошей воспроизводимостью результатов, быстротой проведения реакции, малым расходом дорогостоящего фермента – лизостафина.

Работа частично выполнена за счёт средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Список использованной литературы:

1. Fattom, A.I., Horwith G., Fuller S., Propst M., Naso R. Development of StaphVAX, a polysaccharide conjugate vaccine against *S. aureus* infection: from the lab bench to phase III clinical trials // *Vaccine*. 2004. V. 22. P.880–887.

2. Rivas J.M., Speziale P., Patti J.M., M Hook. MSCRAMM-targeted vaccines and immunotherapy for staphylococcal infection. // *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* 2004. V. 7. P.223–227.

3. Schaffer A.C., Lee J.C.. Vaccination and passive immunisation against *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008. V. 32(Suppl. 1). S71–S78.

4. Chhatwal G. S. Anchorless adhesins and invasins of Gram-positive bacteria: a new class of virulence factors // *Trends Microbiol.* 2002. V. 10. P.205–208.

5. Егорова Н.Б., Семенов Б.Ф., Курбатова Е.А., Ефремова В.Н., Каверина К.Г., Михайлова Н.А. Поликомпонентная вакцина для иммунопрофилактики и иммунотерапии заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами // Патент RU №2209081

6. Vytvytska O., Nagy E., Blüggel M., Meyer H.E., Kurzbauer R., Huber L.A., Klade C.S. Identification of vaccine candidate antigens of *Staphylococcus aureus* by serological proteome analysis // *Proteomics*. 2002 V. 5. P.580-590.



7. Ventura C.L., Malachowa N., Hammer C.H., Nardone G.A., Robinson M.A., Kobayashi S.D., DeLeo F.R. Identification of a novel *Staphylococcus aureus* two-component leukotoxin using cell surface proteomics // PLoS One. 2010 V. 5. №7. e11634. doi: 10.1371/journal.pone.0011634.

8. Куликов С.Н., Хайруллин Р.З., Варламов В.П. Влияние поликатионов на антибактериальную активность лизостафина // Прикладная биохимия и микробиология 2015. Т.51. №6. с.610-615. doi: 10.7868/S0555109915060082

## ХИТИН МИКРООРГАНИЗМОВ И РАЗВИТИИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Куликов С.Н.<sup>1,2,3</sup>, Тюрин Ю.А.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет" Казань, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Казань, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия

Паразитические виды гельминтов, членистоногих, грибов часто становятся причиной аллергических заболеваний у человека. Но и контакт с непаразитическими представителями этих организмов, которые попадают в дыхательные пути и пищеварительную систему в виде спор и частичек мицелия грибов, фрагментов клещей и насекомых, нередко становится причиной аллергических реакций. Представителей этих, столь далёких в систематическом плане, организмов объединяет наличие в их поверхностных структурах азотсодержащего полисахарида – хитина, состоящего из остатков ацетилглюкозамина, соединённых  $\beta$ -1,4 связями. Хитин входит в состав оболочек яиц и микрофилярий, а также глотки и зубчиков гельминтов, экзоскелета пылевых клещей, тараканов и других насекомых, грибных клеточных стенок и спор. Присутствие хитина у разнообразных паразитов и отсутствие такового у высших растений и животных, включая человека, делает это вещество хорошей мишенью для защитного ответа хозяина и универсальной сигнальной молекулой [1]. Показано, что хитин способен стимулировать иммунную систему посредством активации системы комплемента, макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, фибробластов. Благодаря последним исследованиям стало известно, что иммунный ответ на хитин могут формировать Т-лимфоциты как Th1 так и Th2 типов, соотношение которых определяет преимущественное направление развития иммунных процессов в сторону клеточного или гуморального ответа [2-4].

Основываясь на данных инвазии гельминтом *Nippostrongylus brasiliensis* на мышиную модели, было предположено, что хитин может быть ключевым аллергеном при некоторых гельминтных инвазиях [2], поскольку для него продемонстрирована способность повышать количество эозинофилов и базофилов в тканях и вызывать воспалительную аллергическую реакцию в лёгких.

Было показано, что увеличение числа эозинофилов и базофилов происходит при участии хемоаттрактанта – лейкотриена В<sub>4</sub>, который продуцируется макрофагами при действии на них хитина [2, 5]. А способность макрофагов быть медиаторами при действии хитина может означать наличие у них сенсорной системы распознающей хитин. Таким образом, это позволяет предположить, что хитин, входящий в состав клещей и грибов,

также может принимать участие в развитии аллергических реакций у человека при контакте с этими организмами.

Углеводные компоненты клеточной стенки *Aspergillus fumigatus*, среди которых 10-20% составляет хитин, способны *in vivo* индуцировать аллергическую реакцию, опосредованную Th2-клетками [6]. Углеводы грибной клеточной стенки вызывают образование специфических IgE антител, а также эозинофилию слизистых носовой полости у мышей при интерназальном введении, что характерно для аллергического ринита.

Хитиновые компоненты грибных клеточных стенок могут выполнять роль адьюванта по отношению к содержащимся там пептидам. Связываясь с белком углеводы способны изменять его конформацию, что может приводить к усилению иммунного ответа на такой комплекс [7]. Установлено также, что Т-клетки животных при иммунизации их пептидами, которые были связаны с остатками ацетилглюкозамина, не распознают негликозилированные пептиды [8].

Уникальным стало открытие у человека хитиназ - ферментов, ещё недавно считавшихся отсутствующими у млекопитающих [9, 10]. Хитиназы – ферменты, расщепляющие хитин, широко представлены в растительном мире и выполняют важную роль в защите растений от хитин-содержащих патогенных грибов. Недавно были обнаружены хитиназы у животных и человека [9, 10]. Семейство хитиназоподобных протеинов у млекопитающих включает в свой состав две функциональные хитиназы: хитотриозидазу, которая обнаруживается в макрофагах при болезни Гоше, а также кислую хитиназу, которая экспрессируется в тканях лёгких и желудочно-кишечном тракте грызунов и человека. Остальные члены семейства, не обладающие хитинолитической активностью из-за аминокислотной замены в каталитическом центре, отнесены к хитиназоподобным белкам: мышинные Ym1 и Ym2, их человеческий аналог - YKL-40 и некоторые другие [11].

Хитиназо-подобные белки представляют собой протеины, сходные по своей первичной структуре с хитиназами – ферментами, способными расщеплять полиаминосахарид хитин. Как и хитиназы, хитиназо-подобные белки имеют хитин-связывающий домен, но не обладают ферментативной активностью, то есть не расщепляют хитин, из-за аминокислотной замены в каталитическом центре. YKL-40 имеет домены, связывающие хитин и гепарин. Аналог хитиназо-подобного белка человека YKL-40 впервые был обнаружен в сыворотке нелактующих коров. Впоследствии была описана способность продуцировать YKL-40 хондроцитами, синовиальными клетками, активированными макрофагами, нейтрофилами, клетками остеосаркомы (MG-63). Несмотря на то, что значение YKL-40 для организма человека до настоящего времени остаётся неизвестной, изменение экспрессии гена этого протеина при различных патологических процессах позволяет предположить, что хитиназо-подобный белок играет определённую роль в перестройке тканей. В клинических исследованиях было показано, что YKL-40 может являться одним из маркеров деструктивной активности при ревматоидном артрите и остеоартрите, фиброзе печени, аденокарциноме лёгких и толстого кишечника, при Th2 опосредованном иммунном ответе [12-15].

Наиболее перспективным из современных способов определения YKL-40 является метод иммуноферментного анализа благодаря своей чувствительности, избирательности и возможности автоматизации аналитического процесса. Для определения концентрации YKL-40 разработан способ на основе иммуноферментного метода [16]. Однако, использование Fab-фрагментов моноклональных антител к YKL-40, требующих к тому же дополнительной трудоёмкой технологии сорбции их в лунках стрипов, придаёт таким коммерческим тест-системам высокую стоимость.

Таки образом является актуальной разработка способа, позволяющего количественно определять хитиназо-подобный белок YKL-40 в различных биоптатах и экскретах человека на основе иммуноферментного метода, используя свойство хитиназо-подобных белков специфически связываться с хитином и гепарином.

Поставленная задача достигается путем разработки способа определения, который предусматривает сорбцию в лунках микропланшета коллоидного хитина или гепарина, затем внесение в лунки микропланшета растворов, содержащих известное количество хитиназо-подобного белка, и анализируемой пробы, проведение инкубации (в ходе которой хитиназо-подобные белки посредством специфического домена связываются с коллоидным хитином или гепарином), выливание содержимого лунок, а затем внесение конъюгата фермента с антителами против YKL-40 и субстрата этого фермента и проведение расчёта количества протеина по количеству образовавшегося продукта ферментативной реакции.

Результатом является разработка упрощенного способа количественного определения YKL-40 в различных биоптатах и экскретах человека, методом иммуноферментного анализа, отличающийся от прототипа отсутствием необходимости использования моноклональных Fab фрагментов антител к хитиназо-подобному белку.

Определение концентрации YKL-40. Готовят планшет для сорбции коллоидного хитина, подвергая его внутренней поверхности УФ-облучению в течение 2 минут (лампой мощностью от 20 до 100 Вт). Сразу после УФ-облучения вносят в лунки по 100 мкл раствора коллоидного хитина в концентрациях 10-100 мкг/мл. Закрывают крышкой и оставляют на ночь при +4°C. Три раза отмывают планшет 0,15 М натрий-фосфатным буферным раствором, рН 7,4, содержащим 0,05 % твин-20, заливая по 150 мкл в каждую лунку, затем планшет осушают путем вытряхивания остатка жидкости. В лунки планшета ряда вносят по 100 мкл раствора, содержащих известное количество YKL-40, и анализируемую пробу (сыворотка, смыв со слизистых носовой полости, бронхо-альвеолярная лаважная жидкость, слезная жидкость), содержащую неизвестное количество хитиназо-подобного белка. После инкубации в термостате в течение 1 ч при +37°C, двукратной отмывки 0,15 М натрий-фосфатным буферным раствором, рН 7,4, содержащим 0,05 % твин-20, и осушения планшета в каждую лунку вносят по 100 мкл конъюгата пероксидазы с антителами против YKL-40 в том же буфере в подобранном разведении. После инкубации в термостате в течение 1 ч при +37°C, двукратной отмывки с детергентом и осушения планшета в каждую лунку вносят по 100 мкл субстратного буфера (10 мг ортофенилендиамина в 25 мл нитратно-фосфатного буфера, рН 5,0, и 50 мкл 3% перекиси водорода). После 30 мин инкубации в темноте реакцию останавливают внесением в каждую лунку 50 мкл 14% серной кислоты. Результаты реакции учитывают с помощью спектрофотометра с вертикальным лучом измерением светопоглощения при 492 нм. Концентрацию YKL-40 рассчитывают по стандартной кривой.

Работа частично выполнена за счёт средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Список использованной литературы:

1. Хитин и хитозан: получение, свойства и применение / Под ред. К.Г. Скрыбина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. М., Наука, 2002, 368 с.
2. Reese T.A., Liang H.E., Tager A.M., et al. Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. *Nature*, 2007, v. 447, p. 92-96.
3. Shibata Y., Foster L.A., Bradfield J.F., Myrvik Q.N. Oral administration of chitin down-regulates serum IgE levels and lung eosinophilia in the allergic mouse. *J. Immunol.*, 2000, v. 164, p. 1314-1321.
4. Zaharoff D.A., Rogers C.J., Hance K.W., et al. Chitosan solution enhances both humoral and cell-mediated immune responses to subcutaneous vaccination. *Vaccine*, 2007, v. 25, p. 2085-2094.
5. Usami Y., Okamoto Y., Takayama T., et al. Chitin and chitosan stimulate canine polymorphonuclear cells to release leukotriene B4 and prostaglandin E2. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1998, v. 42, p. 517-522.
6. Yamashita Y., Okano M., Yoshino T., et al. Carbohydrates expressed on *Aspergillus*

- fumigatus induce *in vivo* allergic Th2-type response. Clin. Exp. Allergy, 2002, v. 32, p. 776-782.
7. Nicholson L.B., Waldner H., Carrizosa A.M., et al. Heteroclitic proliferative responses and changes in cytokine profile induced by altered peptides: implications for autoimmunity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, v. 95, p. 264-269.
  8. Ishioka G.Y., Lamont A.G., Thompson D., et al. MHC interaction and T cell recognition of carbohydrates and glycopeptides. J. Immunol., 1992, v. 142, p. 2446-2451.
  9. Hollak C.E.M., van Weely S., van Oers M.H.J., Aerts J.M.F.G. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. J. Clin. Invest., 1994, v. 93, p. 1288-1292.
  10. Boot R.G., Blommaart E.F.C., Swart E., et al. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. J. Biol. Chem., 2001, v. 276, p. 6770-6778.
  11. Nair M.G., Guild K.J., Artis D. Novel effector molecules in type 2 inflammation: lessons drawn from helminth infection and allergy. J. Immunol., 2006, v. 177, p. 1393-1399.
  12. Johansen J.S., Jensen H.S., Price P.A. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. Br. J. Rheumatol. 1993. V.32. P.949-955.
  13. Johansen J.S., Moller S., Price P.A. Plasma YKL-40: a new potential marker of fibrosis in patients with alcoholic cirrhosis? Scand. J. Gastroenterol. 1997. V.32. P.582-590.
  14. Cinton C., Johansen J.S., Christensen I.J. Serum YKL-40 and colorectal cancer. Br. J. Cancer. 1999. V.79. P.1494-1499.
  15. Chupp G.L., Lee C.G., Jarjour N. Chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. 2007. V.357. P.2016-2027.
  16. U.S. Patent №7230086

## ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ *CANDIDA ALBICANS*, ВЫДЕЛЕННЫХ С КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ПРИ ПОВЕРХНОСТНЫХ КАНДИДОЗАХ

Лисовская С.А.<sup>1,2</sup>, Халдеева Е.В.<sup>2</sup>, Глушко Н.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

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

Наибольшее значение среди всех грибов в клинической общетерапевтической практике имеют дрожжеподобные грибы рода *Candida*, в связи с их широким распространением и способностью в определенных условиях проявлять свой патогенный потенциал. Главным возбудителем поверхностных кандидозов является *Candida albicans*. Среди факторов патогенности *C. albicans* большое значение имеют рецепторы адгезии к ряду белков человеческого организма, в том числе белкам крови, мышечных волокон, а также литические ферменты. Протеиназы *C. albicans*, способные расщеплять различные белки с целью обеспечения гриба питательными веществами, помимо этого обладают аллергенными, антигенными свойствами, а также, в определенных условиях, ведут себя как адгезины. В связи с этим основное внимание было уделено двум факторам патогенности: адгезии, как первоначальному фактору инвазии, и количественному определению содержания маннопротеинового антигена (Ag) в клетках гриба. Эти характеристики могут варьироваться в широких пределах для различных штаммов, в частности, выделенных с кожи или слизистой.

В связи с этим целью работы было проведение анализа адгезивных и антигенных характеристик штаммов *C. albicans*, выделенных с кожи и слизистой.

Объектами исследования служили: 126 штаммов *C.albicans*, выделенных от пациентов с клиническими признаками поверхностной кандидозной инфекции различной локализации (слизистых и кожных покровов), находящихся на амбулаторном лечении. Для контроля качества исследования использовался музейный штамм *C.albicans* №4, полученный из коллекции музея ЦКВИ (г. Москва). Адгезию штаммов оценивали с помощью модели полимерной пленки из нитрата целлюлозы с поверхностно иммобилизованными белками (коллаген, гемоглобин, альбумин, иммуноглобулин А). Концентрацию антигена (Аг) в культуральной жидкости и в дезинтеграте клеток оценивали с помощью амперометрического иммуноферментного сенсора. Метод основан на сочетании реакции образования иммунного комплекса Ат-Аг на поверхности биочувствительной части сенсора, в состав которой входят совместно иммобилизованные холинэстераза и антитела, с последующей вольтамперометрической индикацией сигнала.

По результатам исследования выявлено, что фактор адгезии гриба зависит от места локализации, а также от уровня патогенности данного гриба. Максимальный процент адгезии (до 64%) отмечался у штаммов, выделенных из ротовой полости. У штаммов, выделенных от больных в отсутствии клинических признаков кандидоза слизистой процент адгезии в 4 раза меньше, чем в случае выраженного кандидоза. Следовательно, можно предположить, что выделенные культуры гриба *C. albicans* не являются этиологически значимыми в инфекционном процессе, а могут свидетельствовать о кандидоносительстве. При исследовании штаммов, выделенных с поверхности кожи, максимальный процент адгезии составил 37%.

Экспериментально установлена взаимосвязь между адгезией, количеством Аг и уровнем патогенности штамма. Наиболее патогенные штаммы содержат и выделяют в среду количество антигена в 30 раз больше, по сравнению с непатогенными штаммами (содержание в клетках  $115,7 \times 10^{-10}$  и  $0,99 \times 10^{-10}$  мг/мл соответственно; в среде  $100 \times 10^{-3}$  и  $5,75 \times 10^{-3}$  мг/мл соответственно). При этом установлено, что для штаммов, выделенных из ротовой полости, чем выше процент адгезии, тем большее количество Аг выделяется в среду и содержится в клетках. В то же время при высоком проценте адгезии у штаммов, выделенных с кожи, количество Аг, выделяемого в среду, понижается, но возрастает количество Аг в клетках, что может быть связано с особенностями локализации и характера питания гриба.

Таким, образом, характерная фенотипическая нестабильность и мультифакторная патогенность у *C. albicans* приводит к необходимости учитывать особенности поведения гриба в макроорганизме. Патогенность штаммов *C. albicans* может быть охарактеризована совокупностью адгезивных и протеолитических свойств штамма с учетом места его локализации. Исследования, проведенные нами на группе штаммов показали корреляцию между степенью проявления патогенных свойств гриба и местом локализации штамма, длительностью и тяжестью заболевания. Поскольку штаммы характеризовались высокой степенью лабильности метаболизма при разнообразии условий существования, что приводило к избирательной экспрессии различных факторов патогенности, необходимо продолжать изучение патогенных свойств грибов. Это поможет в правильной оценки роли гриба в инфекционном процессе.

# СОСТОЯНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЖЕЛЧИ У ДЕТЕЙ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ А

*Маматмусаева Ф.Ш.*

Ташкентская медицинская академия, кафедра микробиология, вирусология и иммунология, г.Ташкент, Узбекистан

Вирусный гепатит А (ВГА) является одной из актуальных проблем мирового здравоохранения, прежде всего, это связано с высоким уровнем распространения этой инфекции: до 30% в развитых странах и до 100% в развивающихся странах, гиперэндемичных по гепатиту А. Среди всех острых вирусных гепатитов на долю ВГА приходится более 50% случаев.

**Цель исследования:** Определить изменения показателей биохимического состава желчи у детей реконвалесцентов вирусного гепатита А (рВГА). Клиническая часть исследования проводилась в периоде 2015-2018 г.г. в детском объединении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз.

**Материалы и методы исследования:** В исследование было включено 60 детей рВГА с патологией желчевыводящих путей и 10 практически здоровые дети в качестве контрольной группы. Больные были распределены на 3 группы в зависимости от метода лечения: 1-ю группу составляет 20 больных рВГА находившихся на диетическом питании (диета №5); 2-ю группу – 20 больных рВГА получавшие физиотерапевтическое лечение; 3-ю группу – 20 больных: рВГА получавшие физиотерапевтическое лечение и препарат Фосфоглив (по 1-2 капсулы 3 раза в сутки).

Оценку желчевыделительной функции печени проводили методом фракционного дуоденального зондирования. Проводился анализ дуоденального сока до, вместе и после введения 33% сернокислой магнезии. Для изучения биохимических параметров желчи исследовали порцию «С» желчи. Определение спектра желчных кислот проводили методом тонкослойной хроматографии. Исследование биохимического состава желчи включало определение таких его ключевых компонентов, как билирубин, холестерин и желчные кислоты, с выведением холатохолестеринового коэффициента.

**Результаты исследования:** У всех 60 детей рВГА в период ранней реконвалесценции в биохимическом составе желчи уровень билирубина было выявлено снижение в два раза ( $P < 0,05$ ), а желчных кислот на 68%, увеличение холестерина на 30%, это привело к снижению холатохолестериновый коэффициент (ХХК) в 2 раза по сравнению с контрольной группы. Спектра желчных кислот у рВГА, по сравнению с аналогичными показателями желчи здоровых лиц, также выявили достоверные изменения в исследуемых показателях. Прежде всего, обращало на себя внимание увеличение у рВГА доли конъюгированных с таурином и глицином холиевых кислот и соответственное снижение пула конъюгированных деокси- и хенодеоксихолиевых кислот. Например, если у здоровых лиц соотношение холиевых и деоксихолиевых (дезокси- и хенодезоксихолиевая кислоты) было равно 1:2,2, а у рВГА 1:0,84 или, иначе говоря, наблюдается значительное увеличение пула гидрофобных холиевых кислот в желчи. У остальных 20 детей рВГА не выявлено грубых нарушений биохимического состава желчи, в связи, с чем мы объединили таких больных в группу больных без патологии желчевыводящих путей ( $n=20$ ).

При определении фосфолипидного состава желчи у рВГА было отмечено снижение в составе желчи количества фосфолипидов в 2,2 раза по сравнению с показателями здоровых лиц. В спектре фосфолипидов у рВГА было отмечено достоверное снижение пула фракции ФХ на 37,6%, при почти четырехкратном увеличении пула высокотоксичной фракции ЛФХ.

Таким образом, исследования показали, что у рВГА в биохимическом составе желчи отмечается снижение содержания билирубина, желчных кислот, коэффициента ХХК и увеличение содержания холестерина. Также увеличение доли гидрофобных желчных кислоты (ЖК) при снижении доли гидрофильных ЖК и снижение содержания фосфолипидов желчи, в основном, за счет фракции ФХ, по сравнению с биохимическим составом желчи здоровых лиц.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ В ОТНОШЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПЕРЕПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Мамонова И.А.<sup>1</sup>, Бабушкина И.В.<sup>1</sup>, Матасов М.Д.<sup>2,3</sup>, Ульянов В.Ю.<sup>1</sup>, Шпиняк С.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов.

<sup>2</sup>ФГБУН Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской академии наук, Россия, Санкт-Петербург.

<sup>3</sup>ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия, Гатчина.

*Материалы и методы.* Проведен ретроспективный анализ микрофлоры биологического материала пациентов с имплантат-ассоциированной инфекцией, находившихся на лечении в НИИТОН СГМУ в 2015-2019 гг. Выделение и идентификацию микроорганизмов осуществляли по общепринятой методике (Приказ МЗ СССР, №535). Проведено изучение активности наночастиц никеля и меди в различных концентрациях (0,01, 0,05, 0,1, 0,5 и 1 мг/мл) и временных экспозициях (30, 60, 90, 120 мин) на 20 штаммах *Pseudomonas aeruginosa* выделенных от больных с имплантат-ассоциированной инфекцией. Измерение  $\zeta$ -потенциала клеток микроорганизмов до и после воздействия наночастиц никеля и меди проводили методом динамического рассеивания света на анализаторе Malvern Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Великобритания).

*Результаты.* В результате проведенного анализа структуры микрофлоры биологического материала пациентов с имплантат-ассоциированной инфекцией за 5 года установлена роль грамотрицательных микроорганизмов в патогенезе данной патологии. На их долю 23,9% случаев от общего количества выделенных микроорганизмов. Наиболее часто среди данной категории возбудителей идентифицировали неферментирующие грамотрицательные бактерии (69,3%), в частности *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, на долю которых приходилось 59,8% и 23,7% штаммов соответственно.

Проведено изучение антибактериальной активности наночастиц меди и никеля на 20 штаммах *P.aeruginosa*. Установлено, что антибактериальный эффект наночастиц меди превосходил по эффективности. Концентрация наночастиц меди 0,05 мг/мл при воздействии в течение 120 минут способствовала редукции  $94,32 \pm 0,31\%$  микроорганизмов. Дальнейшее увеличение концентрации наночастиц приводило к повышению противомикробного действия ультрадисперсного порошка металла вплоть до полной гибели микроорганизмов.

Статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) установлено, что наночастицы никеля менее эффективны, чем наночастицы меди; их воздействие на бактериальные клетки в той же концентрации при аналогичной экспозиции приводило к редукции  $52,62 \pm 3,07\%$  микроорганизмов.

Измерение  $\zeta$ -потенциала клеток микроорганизмов до и после воздействия наночастиц никеля и меди показало смещение исследуемого показателя в сторону положительного значения после воздействия наночастиц металлов. При этом для

наночастиц меди это показатель статистически достоверно был выше. Полученные данные являются подтверждением адгезии наночастиц металлов на поверхности бактериальной клетки, что является пусковым механизмом их антибактериального действия.

Выводу. Установлено, что антибактериальная активность наночастиц меди в отношении штаммов *P.aeruginosa* возбудителей имплантат-ассоциированной инфекцией превосходила по эффективности наночастиц никеля. Полученные данные являются подтверждением возможности применения наночастиц меди в качестве альтернативного антибактериального средства для лечения имплантат-ассоциированной инфекции.

## **БИОТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОМАССЫ МИКРОМИЦЕТОВ И ПРИГОТОВЛЕНИЯ ВЫСОКОБЕЛКОВЫХ КОМБИКОРМОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОСТАТКОВ.**

*Мухаммадиев Б.К.<sup>1</sup>, Ахмедова З.Р.<sup>2</sup>, Курбанмуратов Б.Б.У.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Ташкентский государственный аграрный университет, г.Ташкент, Узбекистан,

<sup>2</sup>Институт микробиологии Академии наук Республики Узбекистан

<sup>3</sup>Волгоградский государственный аграрный университет, Волгоград, Россия

**Введение.** Одной из важнейших проблем сельского хозяйства является использование растительных остатков и отходов зернопроизводства для кормления животных. Однако, при использовании отходов сельского хозяйства в качестве корма возникает ряд трудностей, главной из которых является низкое их качество. Поэтому в настоящее время широко проводятся исследования по изучению роли различных видов микроорганизмов, способных интенсивно развиваться и накапливать биомассу на содержащих лигноцеллюлозу отходах сельского хозяйства, обогащая их белком [1,2,5,6].

**Материалы и методы исследований.** При изучении целлюлолитической активности у полученных протопластных культур исследуемые штаммы выращивали глубинным и поверхностным способами культивирования. При изучении условий глубинного культивирования грибов на биосинтез целлюлолитических ферментов и белка исследуемые культуры выращивали в колбах Эрленмейера емкостью 250 мл, со 100 мл среды, помещенных на качалку со скоростью вращения 100-200 об/мин.

Грибы выращивали на двух питательных средах – среде Mandels [3] и среде Farid [4]. Для выяснения влияния источников углерода в среде на образование целлюлолитических ферментов и белка исследуемыми культурами, последние выращивались на вышеуказанных средах с добавлением в качестве источника углерода камыша, пшеничной соломы, рисовой лузги в количестве 2 %.

**Результаты исследований и обсуждение.** Изучение содержания белка при выращивании на различных растительных остатках показало, что наибольшее количество белка образует *Trichoderma harzianum*-25/П при поверхностном выращивании на пшеничных отрубях (18 %). Таким образом, использование для гриба *Trichoderma harzianum* методов регенерации протопластов позволило получить новую протопластную культуру *Trichoderma harzianum*-25/П, являющуюся высокоактивной продуцентом целлюлолитических ферментов и белка.

Мы изучали влияние температуры культивирования в течение 120 час на способность образовать белок грибом *Trichoderma harzianum*-25/П на пшеничных отрубях при оптимальном значении pH 5,5-6,0. Полученные данные показали, что наиболее высокое повышение содержания белка отмечалось на субстрате с добавлением 0,5% (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> и 0,1% NaNO<sub>3</sub>. Таким образом, подобранная среда с добавлением 0,5% (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> и 0,1%



NaNO<sub>3</sub> обеспечивает значительное повышение образования белка. Содержание белка на этих субстратах у протопластного штамма значительно выше, чем у исходных штаммов.

Изучали биохимический состав полученного белка биомассы. На субстрате варианта отруби+рисовая мука (1:1) образуется микробная биомасса с содержанием белка 40,6% от а.с.в. При этом содержание клетчатки снижается с 12,0% до 4,5%. Содержание лизина возрастает до 2,64%, в то время как его содержание в исходном субстрате составляло 1,5%. Содержание метионина повышается с 0,96% в исходном субстрате до 1,02% в полученный микробной биомассе. Целлюлазная активность составляет ед/г: экзо-1,4-β-глюканаза 42,4; эндо-1,4-β-глюканаза 78,4; гемицеллюлаза-84,5; ксиланаза-85,6; целлобиаза-86,2. На основании результатов проведенных исследований предложена полупроизводственная технологическая линия по получению нового комбикорма для птицеводства на основе местного вторичного сырья с заменой дефицитных компонентов на микробную биомассу. Технология получения кормовой добавки заключается в выращивании штамма гриба *Trichoderma harzianum*-25/П в питательной среде с пшеничным отрубями, при твердофазной или глубинной ферментации.

Биомассу стандартизуют, фасуют и упаковывают. Биомасса и культуральная жидкость могут быть предварительно высушены любым известным способом.

Кормовой белковый продукт может быть включен в состав рецептуры комбикормов для птиц. Кормовая добавка в качестве комплекса биологически активных веществ содержит биомассу и/или культуральную жидкость, полученную при культивировании штамма гриба *Trichoderma harzianum*-25/П на среде с пшеничный отрубями+ рисовой мукой.

Способ выращивания птицы включает введение в нормальный рацион молодняка птицы данной кормовой добавки. Данный метод позволяет повысить продуктивность, естественную резистентность сельскохозяйственных птиц, компенсировать в рационе кормления дефицит аминокислот, витаминов, микроэлементов, повысить усвояемость кормов, нормализовать микрофлору желудочно-кишечного тракта.

Данный метод относится к биотехнологии, также к сельскому хозяйству, в частности к изготовлению биологически активных добавок для птицеводства, которые могут быть использованы при выращивании сельскохозяйственной птицы для повышения продуктивности, естественной резистентности [7,8].

Задачей данного метода является создание эффективной и экономичной биологически активной добавки к корму на основе нового штамма гриба *Trichoderma harzianum*-25/П, более продуктивного по белку и целлюлазе с использованием простой и безотходной технологии производства, позволяющей использовать не только биомассу гриба, но и культуральную жидкость. Сущность метода заключается в повышении физиологического и иммунного статуса организма птицы, компенсации в рационе кормления дефицита аминокислот, витаминов и микроэлементов, повышении усвояемости кормов и стимуляции привесов, повышении продуктивности птицы.

Добавление к основному рациону птицы предлагаемой кормовой добавки позволяет обогатить корм биологически активными веществами и придает ему лечебно-профилактические свойства, что позволяет повысить продуктивность птицы, увеличить усвоение питательных веществ корма за счет усиления пищеварительных процессов в организме птицы. Предлагаемая кормовая добавка в качестве комплекса биологически активных веществ содержит биомассу и/или культуральную жидкость, полученную при культивировании штамма гриба *Trichoderma harzianum*-25/П, на среде, содержащей пшеничные отруби+рисовую муку.

Способ выращивания птицы включает введение в нормальный рацион птицы кормовой добавки с кормом. Кормовую добавку вводят в рацион птиц, начиная с суточного возраста. Штамм гриба *Trichoderma harzianum*-25/П характеризуется следующими свойствами: При поверхностном росте на среде Чапека мицелий темно-зеленый, обратная

сторона не окрашена, на 3 день роста колонии 10-12 см в диаметре, с концентрическими кругами, фиалоспоры округлые или обратно-яйцевидные 2,8-3,2x2,5-2,8 мкм.

На агаризованной среде Чапека и сусло-агаре образует конидии с хорошо развитым воздушным мицелием, сначала белым, затем зеленеющим, при старении приобретающим темно-зеленым тон. Сбраживает сахара: глюкозу, галактозу, сахарозу, мальтозу, сорбозу, целлобиозу, декстрины, слабо-раффинозу, арабинозу, мелицитозу. Ассимилирует сахара: глюкозу, галактозу, сахарозу, мальтозу, лактозу, сорбозу, декстрины, растворимый крахмал, не ассимилирует раффинозу, арабинозу, рибозу, мелибиозу, инулин. Растет на аммонийном азоте. Аэроб. Растет в интервале температур 22-38°C (оптимальная температура роста 28°C). Способен развиваться в интервале pH 4,5-7,0 (оптимум pH 5,5-6,0). Штамм хорошо сохраняется путем периодических пересевов (3-4 раза в год) на сусло-агаре и среде Чапека. После пересева рост штамма осуществляется в термостате при 28°C в течение 3 суток. Хранится культура в холодильнике при температуре 4°C.

**Выводы.** Таким образом, полученные результаты показали, что протопластная культура *T.harzianum*-25/П являются перспективными продуцентами грибного белка и могут быть использованы для обогащения белком растительных отходов как в условиях глубинного, так и твердофазного культивирования.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что применение белка биомассы *Trichoderma harzianum*-25/П повышает прирост живой массы на 12-14%.

Кормовая добавка для птицеводства, содержащая комплекс биологически активных веществ, продуцируемых *Trichoderma harzianum*-25/П, отличающаяся тем, что в качестве комплекса биологически активных веществ содержит биомассы максимальные содержания белка и целлюлаз, полученную при твердофазном культивировании в течение 36 ч. Кормовую добавку вводят в рацион птиц.

Список использованной литературы:

1. Сиверс В.С., Богдан С.Д. Обогащение пшеничной соломы белком микромицеты при твердофазной ферментации. //Сб.Мицелиальные грибы (физиология, биохимия, биотехнология), 1983.Пушино, С.162.
2. Бабицкая В. Г. с соавторами. Состав продуктов ферментации соломы злаковых и костры некоторыми мицелиальными грибами. //Прикладная биохимия и микробиология. 1989, 25, N 2, с. 211-219.
3. Mandels M. and all. Soporose as an inducer of cellulase in *Trichoderma viride* /J.Bacteriol. -1962. v. 83. 400-408.
4. Farid M.A., Shaker H.M., El-Rafai A.M.H., Produktivety of *Trichoderma viride* 253 cellulase in relation to the composition of the fermentation medium. // Chem. Mikrobiol. Technol. Lebensm. 1984. V.8N 6. P.161-163.
5. Мухаммадиев Б.К., Курбанмуратова М.Б. Определение белка биомассы гриба *Trichoderma harzianum*-25/П в смеси субстратам. ВЕСТНИК Прикаспия, №1 (20). 2018 г., 29-30-31-32
6. Mukhammadiev V. K. Cellulose-destructing soil micromycetes of Uzbekistan and influence of some factors on cellulolytic activity and saccharifying ability of *Trichoderma harzianum*. European science review. №1-2. 2018, January-February, pp.201-202-203
7. Панфилов В.И. Биотехнологическая конверсия углеводсодержащего сырья для получения продуктов пищевого и кормового назначения. Автореферат на соискание ученой степени доктора технических наук. Москва. 2004. С. 19.
8. Супрунов О.В., Баюров Л.И., Каблучеева Т.И., Суднищников П.В. Способ выращивания цыплят-бройлеров. Патент RU №2156062, А 01 К 67/02, опубл.20.09.2000).

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КИШЕЧНЫХ ШТАММОВ *Kl. PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ У НОВОРОЖДЕННЫХ В РОДИЛЬНОМ ДОМЕ

Николаева И.В.<sup>1</sup>, Шайхиева Г.С.<sup>2</sup>, Павлова Т.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, г. Казань, Россия

Растущая устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний к противомикробным препаратам была признана ВОЗ глобальным кризисом общественного здравоохранения. Ежегодная смертность от инфекций, вызванных полирезистентными микробами, достигает 700 000 по всему миру. По прогнозам ученых, к 2050 году 10 миллионов людей будут умирать во всем мире каждый год из-за роста устойчивости бактерий к антимикробным препаратам [Hampton, 2015].

Самые тяжелые инфекции человека вызываются группой резистентных микроорганизмов, которых Американское общество по инфекционным болезням обозначило как «ESCAPE» – патогены, поскольку они эффективно «избегают» воздействия антибактериальных препаратов. Следует отметить, что большинство из них являются представителями кишечной микрофлоры. Особую проблему составляют полирезистентные Гр- возбудители: *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, а также клебсиеллы, продуцирующие β-лактамазу и карбапенемазу, и карбопенемрезистентные штаммы *E. coli*. Эти микробы являются «классическими» возбудителями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и имеют тенденцию к распространению из одного стационара в другой, а также во внебольничные условия. Данные группы микроорганизмов возглавляют список приоритетных патогенов. Несмотря на то, что бактерии рода *Klebsiella* являются убиквитарными микроорганизмами, они могут стать причиной развития инфекционной диареи, гнойно-воспалительных заболеваний и менингита у новорожденных детей. Полирезистентность *Kl. pneumoniae* представляет собой растущую проблему во всем мире и связана с неблагоприятными исходами для пациентов, особенно в уязвимых группах, таких как новорожденные. Клебсиеллез у новорожденных характеризуется групповой вспышечной заболеваемостью, тяжестью клинических форм и высокой летальностью.

**Целью** нашего исследования явилось изучение антибиотикорезистентности штаммов *Kl. pneumoniae*, колонизирующих детей в родильных домах.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе отделения новорожденных одного из родильных домов г. Казани и клинико-диагностической лаборатории «Ситилаб» (г. Казань). Исследованы 26 штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из фекалий здоровых новорожденных детей в родильном доме на 4-5 день жизни. В меконии у этих детей не были обнаружены условно-патогенные микробы, и колонизация клебсиеллами произошла в период их пребывания в родильном доме. Оценку антибиотикочувствительности штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из фекалий, определяли с помощью автоматической системы VITEK-2 Compact (Biomerieux, Франция) в соответствии с инструкциями производителя. В исследованиях использовано 15 препаратов, представляющих 10 групп антибиотиков: амоксилав, ампициллин, амикацин, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидин, нитрофурантоин, триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), ципрофлоксацин, хлорамфеникол, гентамицин, фосфомицин, имипенем, меропенем, азтреонам. Также определялась чувствительность штаммов к пиобактериофагу и бактериофагу клебсиелл пневмонии.

**Результаты исследования.** Кишечные штаммы *Kl. pneumoniae* фенотипически были устойчивы к антимикробным препаратам разных классов. 100% штаммов клебсиелл были резистентны к ампициллину, 23 (88,5%) штамма – амоксилаву, то есть

ингибиторзащищенные  $\beta$ -лактамы обладали низкой активностью в отношении клебсиелл. К ко-тримоксазолу были резистентны 23 (88,5%) штаммов, к ципрофлоксацину – 18 (69,2%) штаммов, к нитрофурантоину – 13 (50%) штаммов клебсиелл. 24 (92,3%) штаммов клебсиелл, выделенных из фекалий у детей в родильном доме, были резистентны к цефтриаксону, то есть являлись продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия. 6 из 8 протестированных штамма *Kl. pneumoniae* были резистентны к имипенему. Все штаммы были чувствительны к амикацину и меронему, 24 (92,3%) – к хлорамфениколу. Ассоциированной устойчивостью к цефалоспорином и фторхинолонам обладали 69,2 % (n=18), к цефалоспорином и сульфаниламидам – 88,5% (n=23), к цефалоспорином и нитрофуранам – 46,2% (n=12) изученных штаммов *Kl. pneumoniae*. Из 26 штаммов клебсиелл, выделенных из кишечника новорожденных, 23 (88,5%) были резистентны к 3 и более группам антибиотиков, то есть были полирезистентными.

Изучена чувствительность штаммов *Kl. pneumoniae* к пиобактериофагу и бактериофагу клебсиелл пневмонии. 14 (60,9%) штаммов были чувствительны ко всем бактериофагам, к пиобактериофагу были чувствительны 19 (79,2%), к бактериофагу клебсиелл пневмонии 15 (65,2%) тестированных штаммов *Kl. pneumoniae*.

Таким образом, в ранней неонатальной микробиоте у здоровых детей, обследованных в пределах одного родильного дома, доминировали полирезистентные штаммы *Kl. pneumoniae*. В связи с чем для эмпирической терапии тяжелых форм клебсиеллезной инфекции у новорожденных детей рекомендуется применение меропенема. Для санации детей – носителей полирезистентных штаммов *Kl. pneumoniae* рекомендуется проведение курса фаготерапии в соответствии с чувствительностью циркулирующих штаммов клебсиелл.

## **ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ *KL. PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ ПРИ ВНЕ- И ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ.**

Николаева И.В.<sup>1</sup>, Семенова Д.Р.<sup>2</sup>, Павлова Т.Ю.<sup>2</sup>, Кошелева У.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, г. Казань, Россия

В настоящее время отмечается рост инфекционных заболеваний, обусловленных бактериями рода *Klebsiella* [Catalán-Nájera J.C., 2017]. К группе высокого риска по развитию клебсиеллезной инфекции относятся новорожденные и дети грудного возраста, имеющие «незрелую» микробиологическую иммунную систему [Verma P., 2015]. *Kl. pneumoniae* является важнейшей причиной нозокомиальных пневмоний (4-14%), неонатальной септицемии (3-20%), инфекций мочевых путей (6-17%), инфекций отделений интенсивной терапии (4-17%) у детей [Janda, J.M., Abbott S. L., 2006]. В последние годы регистрируются случаи тяжелых инфекций, обусловленных гипервирулентными штаммами *Kl. pneumoniae* во внебольничных условиях.

Развитию клебсиеллезной инфекции предшествует колонизация, и тяжесть её течения у пациента во многом зависит от наличия у штаммов *Kl. pneumoniae* факторов патогенности, среди которых наиболее значимыми являются: факторы патогенности, участвующие в адгезии (fim H); системы утилизации железа, необходимого для размножения и выживания бактерии (irp 2); факторы патогенности, ответственные за гиперпродукцию слизи (gmp A).

**Цель исследования:** определить частоту выделения генов факторов патогенности (*fim H*, *irp 2*, *gmp A*) у детей при внутрибольничной и внебольничной клебсиеллезной инфекции.

**Материалы и методы:** Исследование проводилось на базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», «Республиканская клиническая инфекционная больница» и ФГБУ "ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи". Проведено микробиологическое исследование 85 штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из различных локусов у новорожденных и грудных детей, получавших стационарное и амбулаторное лечение по поводу различных заболеваний. К внутрибольничной отнесены случаи клебсиеллезной инфекции у новорожденных 35(41,2%) (сепсис, менингит, пневмония, ИМП, носительство в зеве), развившейся в роддоме в сроки позднее 3 дней после рождения, а также все случаи ИВЛ- ассоциированной пневмонии. В группу с внебольничным инфицированием включены 50 (58,8%) грудных детей с острой кишечной инфекцией, инфекцией мочевых путей и носительством клебсиелл в кишечнике на фоне ОРВИ, заболевших в амбулаторных условиях.

**Результаты исследования.** Среди обследованных пациентов было 38 (44,7%) новорождённых, 30 (35,2%) детей в возрасте 1-6 месяцев, 17 (20,1%) детей в возрасте 6-12 месяцев. Детекцию генов, кодирующих синтез *fim H*, *irp 2*, *gmp A* проводили методом ПЦР. 5 (5,9%) штаммов *Kl. pneumoniae* выделено из крови, 6 (7%) штаммов – из содержимого эндотрахеальной трубки, 19 (22,1%) штаммов – из смывов со слизистой зева, 12 (14,2%) штаммов – из мочи, 42 (49,4%) штамма – из кала и 1(1,1%) штамм – из ликвора..

Ген *gmpA* обнаружен у 16 (32%) штаммов клебсиелл, выделенных у детей с внебольничной инфекцией и у 4 (11, 4%) штаммов при внутрибольничной инфекции ( $p<0,01$ ). Ген *fim H* выявлен у 18(36%) внебольничных штаммов клебсиелл и у 5(14,2%) внутрибольничных штаммов ( $p<0,01$ ). Ген *irp 2* изолирован у 14(40%) внутрибольничных и 11(22%) внебольничных штаммов ( $p<0,05$ ).

Таким образом, и у нозокомиальных и внебольничных штаммов *Kl. pneumoniae* обнаружены гены факторов патогенности. Ген хелатора железа (*irp 2*), необходимый клебсиеллам для выживания и размножения, достоверно чаще встречался у нозокомиальных штаммов. У внебольничных штаммов обнаружены гены факторов патогенности, отвечающие за продукцию слизи (*gmpA*) и инвазию (*fim H*), что свидетельствует об их патогенном потенциале.

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *H. PYLORI*, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ МАЛТ ЛИМФОМОЙ ЖЕЛУДКА

Нурузова З.А.

Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент

Ежегодно во всём мире диагностируется более миллиона случаев рака желудка. В настоящее время некоторые бактерии и вирусы рассматриваются как этиологические агенты в развитии MALT лимфомы различных органов. К ним относятся *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci* и вирус Эпштейна-Барра [1]. *H.pylori* передается от человека человеку и вызывает хронический активный гастрит у инфицированных людей. Гастрит может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме и MALT лимфоме желудка. До 90% случаев рака желудка вызваны *H. pylori*, который развивается у 2-3% инфицированных данным микробом людей. Эллиминация *H. pylori* считается ключевой стратегией профилактики рака желудка. На сегодняшний день существуют доказательства, свидетельствующие о том, что более

эффективным является использование для локальной эридикации *H. pylori* при лечении MALT лимфомы желудка таких антибиотиков, как метронидазол, тетрациклин, кларитромицин и амоксициллин в качестве первой линии терапии [2,3]. Многочисленными исследованиями показано, что инфекция *H. pylori* повсеместно распространена в мире, однако встречаемость устойчивости к антибиотикам у изолятов *H. pylori* сильно варьирует между географическими регионами и, по имеющимся данным, имеет тенденцию к росту. Во многих странах встречаемость устойчивости *H. pylori* к антибиотикам перешагнула порог в 15–20%. Учитывая вышеизложенное, нами была предпринята попытка определения чувствительности к антибиотикам *H. pylori*, выделенных у больных нашего региона с MALT лимфомой желудка.

**Цель исследования:** резистентность *H. pylori*, выделенных у больных с патологией желудка.

**Материалы и методы:** материалом для исследования послужил биоптат из желудка 57 больных MALT лимфомой, полученный гастроскопическим путём. Для выделения и идентификации микроорганизма использовали бактериологический метод: биопсийный образец высеивали на поверхность свежеприготовленной и подсушенной среды – «Columbia Agar» с добавлением крови, который выдерживали в микроаэрофильных условиях. После завершения посева биопсийный материал помещали в пробирку с жидкой мочевиной для определения наличия и степени контаминации его по уреазной активности бактерий *H. pylori*. Решение вопроса о принадлежности выделенной культуры к роду *Helicobacter* выносили на основании характерной морфологии выделенных колоний, а также набора тестов: морфологии культуры в мазке, окрашенном по Граму, и наличии характерных биохимических свойств (способности к продукции уреазы). Типичные клетки *H. pylori* при микроскопии имели вид слегка изогнутых грамтрицательных палочек. У всех выделенных культур *H. pylori* была определена чувствительность на агаре Мюллера-Хинтона с добавлением крови к следующим антибиотикам, которые являются препаратами выбора при лечении *H. pylori*: кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, левофлоксацин, рифампицин, тетрациклин, а также в список изучаемых антибиотиков мы включили левомицетин и доксициклин.

**Полученные результаты.** Положительный результат, то есть рост бактерий на питательной среде был выявлен в 45 (74,4%) случаях. В большинстве посевов (84,6%) выросли единичные мелкие прозрачные, а иногда с потемнением в центре колонии, лишь в 15,6% случаев выявлен сплошной рост *H. pylori*, что свидетельствует о высокой колонизации бактериями желудка. О степени контаминации желудка можно также судить по интенсивности и времени изменения цвета среды с мочевиной, в которой находится биоптат. Положительные результаты обнаружения *H. pylori*, полученные на плотных питательных средах и в среде с мочевиной не совпадали. Так, в среде с мочевиной у 25 (55,6%) больных обнаружена высокая колонизация желудка *H. pylori*, т.к. уреазная активность проявилась в течение первых 6 часов, что в 3,6 раз выше показателя (15,6%) роста на плотной среде. В остальных же пробирках (44,4%) изменения в пробирках произошли через 18-24 часа, свидетельствуя о низкой контаминации биоптата.

В связи с неудачами в лечении инфекций, вызванных *H. pylori*, всё большее внимание в литературе уделяется резистентности данной бактерии.

Анализ результатов чувствительности к антибиотикам показал, что из 45 протестированных штаммов *H. pylori* всего один (2,2%) штамм был полирезистентен, т.е. устойчив одновременно к 4 антибиотикам, 11 (24,4%) штаммов – к 3-м антибиотикам, 8 (17,8%) – к двум и наибольшее количество штаммов 22 (48,8%) было резистентно всего лишь по одному из восьми испытанных антибиотиков. Следовательно, в наших исследованиях полирезистентными были 26,6% штаммов *H. pylori*, у которых определялась устойчивость одновременно к 3 и более антибиотикам. Но это не окончательный вывод для нашего региона, в связи с недостаточным количеством исследованных штаммов.

Частота умереннорезистентных штаммов распределилась следующим образом: к одному антибиотику – 6 (13,3%) штаммов, к 2 – 13 (28,9%) и к 3 антибиотикам умереннорезистентными оказались 3 (6,7%) штамма *H.pylori*.

При анализе антибиотикограмм выделенных штаммов *H.pylori* обнаружили, что большинство из них чувствительны к левофлоксацину – 39 (86,6%); наименьшее количество штаммов бактерий чувствительны к рифампицину и левомицетину – 24, 25 штаммов, соответственно; метронидазол и доксициклин активны в отношении 28 штаммов; амоксициллин и тетрациклин подавляли по 34 штамма и кларитромицину чувствительны были 32 штамма *H.pylori*.

В наших исследованиях наибольшая частота резистентности *H.pylori* зарегистрировано к левомицетину, видимо, связанное с частым применением этого препарата при кишечных инфекциях, возбудители которых многочисленны в наших климатических условиях. Наименьшая частота резистентности испытуемых бактерий зафиксировано к фторхинолону – 3 штамма (6,7%). По литературным источникам резистентность к этому антибиотику увеличивается с каждым годом: 4,25% в 2009 году до 17,55% в 2014 году, что обусловлено увеличением частоты использования фторхинолонов при различных патологиях [4]. У нас к нему выявились меньше всех резистентных штаммов, что свидетельствует о ещё не широком использовании данного препарата в нашем регионе. Следовательно, этот препарат может служить препаратом выбора до получения результатов бактериологических исследований.

Необходимо отметить, что препаратом выбора первого ряда для лечения инфекций, вызванных *H.pylori* является кларитромицин, резистентность к которому варьирует в различных странах. По отношению устойчивости к нему регионы делятся на: низко устойчивые (15% штаммов) и высоко устойчивые (более 15%). По нашим результатам, выделенные нами штаммы стоят где-то на границе этого показателя (15,6% резистентных штаммов) резистентности, что свидетельствует о необходимости бактериологических исследований с определением чувствительности к этому препарату до их назначения для лечения или менять дозу и длительность применения.

Следующими препаратами, которые входят в стандарт лечения, инфекций вызванных *H.pylori* являются амоксициллин и метронидазол. Анализ литературных данных показал, что в мире средний уровень резистентности *H.pylori* к амоксициллину 14,67%, к метронидазолу - 47,22%. Увеличение резистентности к амоксициллину (17,7%), выявленное в наших исследованиях, возможно связано с частым применением его при различных инфекциях, а именно, при патологиях верхних дыхательных путей. По отношению к метронидазолу 9 (20%) штаммов бактерий были резистентны, 8 (17,8%) – умереннорезистентны, что согласуется с результатами других авторов и свидетельствует об увеличении резистентности, связанное с учащением потребления данного антибиотика при гинекологических и хирургических инфекциях. Назначение этих антибиотиков также требует пересмотра его применения или индивидуальный подход при эррадиационной терапии *H.pylori*.

Резюмируя результаты исследования антибиотикорезистентности, необходимо подчеркнуть важность проведения бактериологических исследований для выявления *H.pylori* и учета результатов антибиотикограмм. По результатам наших исследований препаратами выбора для больных нашего региона, до получения результатов бактериологических исследований, является левофлоксацин, амоксициллин, тетрациклин, кларитромицин.

Список использованной литературы:

1. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Perri F, Morini S. Gastric lowgrade mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma: Helicobacter pylori and beyond. World J Gastrointest Oncol 2010;2:181-186.
2. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review. J Gastrointest Liver Dis 2010;19:409-414.

3. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. Helicobacter pylori therapy: present and future. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2012;3:68-73.
4. Ахметова Д.Г., Балтабекова А.Ж., Шустов А.В. Устойчивость к антибиотикам Helicobacter pylori: обзор эпидемиологических тенденций и проблемы терапии; РМЖ «Медицинское обозрение», №7(1) от 24.09.18, стр.13-18

## ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H.PYLORI* К МАКРОЛИДАМ У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В Г.Н.НОВГОРОДЕ

Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Неумоина М.В., Трошина Т.А,  
Шутова И.А., Бутина Т.Ю., Кузнецова И.В.

ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора,  
г. Нижний Новгород

*Helicobacter pylori* является одним из самых распространенных глобальных патогенов. У многих инфицированных людей хеликобактерная инфекция приводит к болезням верхнего отдела ЖКТ. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) играет основную роль в развитии таких заболеваний как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома, рак желудка. В литературе обсуждаются данные о связи *H.pylori* с другими, в т. ч. и негастроэнтерологическими, заболеваниями: злокачественные опухоли и аденомы толстой кишки, первичный билиарный цирроз, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, идиопатическая железодефицитная анемия и идиопатическая тромбоцитопения. В этой связи, согласно заключению Маастрихт-5 и рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, эрадикация *H.pylori* должна быть предложена каждому инфицированному.

Несмотря на более чем 30-летнюю историю, проблема этиологического лечения *H.pylori*-ассоциированных заболеваний не решена. Современные научно обоснованные и стандартизированные схемы эрадикационной терапии часто не приводят к полному уничтожению бактерии. Эффективность эрадикации *H.pylori* варьирует в различных регионах мира от 30 до 90%.

Одной из основных причин неудач эрадикации считается резистентность бактерии к используемым антибиотикам. В настоящее время описана резистентность *H.pylori* ко всем группам антибиотиков, которые используются в схемах противохеликобактерной терапии: полусинтетическим пенициллина, макролидам, производным нитроимидазола, тетрациклинам и нитрофуранам. В значительной степени прогноз эрадикационной терапии определяется резистентностью *H.pylori* к кларитромицину, так как именно этот препарат входит в состав наиболее эффективных схем терапии хеликобактериоза. Кроме прямого антибактериального действия этот препарат обладает еще одним важным свойством – способностью разрушения биопленки. Биопленка представляет собой выделяемый бактериальными клетками экзополисахарид, который образует внеклеточный матрикс, окружающий микробные клетки и защищающий их от агрессивного воздействия окружающей среды. Содержащаяся в матриксе внеклеточная ДНК способствует перераспределению генетической информации, а поверхностная пленка защищает от внешних воздействий и является барьером для веществ, включая антибиотики.

Устойчивость *H.pylori* к кларитромицину является ключевым предиктором неэффективности схем эрадикационной терапии, поэтому использование кларитромицина в терапии первой линии, согласно Маастрихтским соглашениям, имеет смысл только в том случае, если первичная устойчивость к этому антибиотику составляет менее 15-20%.



Популяционный уровень резистентности *H.pylori* к антибактериальным препаратам является одним из определяющих критериев выбора той или иной схемы эрадикации и лежит в основе Маастрихтских рекомендаций 5-го пересмотра. Основной причиной снижения эффективности схем эрадикации является рост устойчивости к кларитромицину. Выбор схемы антихеликобактерной терапии должен быть основан на сведениях об эффективности режима лечения в данной популяции, которая во многом определяется чувствительностью *H.pylori* к антибиотикам. Неоправданно назначать трехкомпонентную схему, включающую кларитромицин, в регионах, где уровень резистентности превышает 15-20%. В то же время, в регионах, где уровень резистентности к кларитромицину низкий, схема с этим препаратом является рекомендованной эмпирической терапией первой линии.

В настоящее время описано несколько механизмов формирования резистентности *H.pylori* к макролидам: модификация мишени (метилование рибосом, мутации в рибосомальной РНК, мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22), активное выведение антибиотика из бактерии, ферментативная инактивация. В настоящее время описано более 20 мутаций, определяющих резистентность *H.pylori* к кларитромицину. Наибольшее число исследований посвящено исследованию нуклеотидных замен в участках связывания антибиотиков с большой субъединицей бактериальной рибосомы (структурные изменения в 23S-рибосомальной РНК под действием фермента метилазы эритромицин-резистентности, чаще всего в положениях 2142 и 2143). При этом наблюдается перекрестная устойчивость ко всем макролидам. Для генотипического определения резистентности к кларитромицину, как правило, используется выявление мутаций A2142G или A2143G в 23s субъединице рибосомы *H.pylori*, в частности, методом TaqMan real-time ПЦР. При выделении штаммов, у которых присутствует замена A2142G *H.pylori* минимальная подавляющая концентрация (МПК) антибиотика повышается до 32-256 мг/л, а эффективность трехкомпонентной схемы эрадикации снижается до 57,1%, при обнаружении замены A2143G МПК повышается до 4-128 мг/л, а эффективность эрадикации снижается до 30,7%.

Основной мишенью действия макролидных антибиотиков является 50S субъединица бактериальной рибосомы. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S-рибосомальной РНК. Метилование осуществляется ферментом метилазой, который кодируется геном *erm* (англ. erythromycin ribosome methylation), и обуславливает высокий уровень устойчивости к макролидам. Этот ген ассоциирован с транспозонами и может локализоваться и на плаزمиде, и на хромосомах. Работ, посвященных исследованию резистентности *H.pylori* к макролидам, обусловленных наличием гена *erm*, в доступной литературе не обнаружено.

Данные по фенотипической и генотипической резистентности *H.pylori* являются важнейшим инструментом прогнозирования эффективности антихеликобактерной терапии и выбора схемы эрадикации. Существуют существенные различия в частоте встречаемости отдельных мутаций и резистентности штаммов *H.pylori* по регионам и странам. К странам, которые преодолели 20% порог кларитромициновой резистентности относят Чили, некоторые районы Италии. В то же время в большинстве стран Европы и Азии резистентность еще не достигла критического уровня. Данные российских исследователей в целом совпадают с европейскими тенденциями. С одной стороны, наблюдается рост показателей резистентности *H.pylori* к кларитромицину, а с другой - существенные различия в антибиотикорезистентности по регионам России, с максимальными показателями в центральных мегаполисах России. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации сказано, что по результатам большинства региональных исследований показатели устойчивости штаммов *H.pylori* к кларитромицину в России не выше 15%. Получены данные об отсутствии высокой устойчивости *H.pylori* к метронидазолу и о низком уровне двойной устойчивости к кларитромицину и метронидазолу.

Цель данной работы – исследование резистентности *H.pylori* к макролидам, обусловленной наличием гена *ermB*, у больных с впервые выявленным и рецидивирующим хеликобактериозом в г. Н.Новгороде.

С этой целью в течение 10 лет (2011 – 2020 гг.) обследовано 2290 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст  $46,8 \pm 6,3$  года) с различными видами гастроэнтерологических заболеваний: эрозивно-язвенными поражениями желудка, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, обострением хронического холецистита, панкреатита. В их числе 1326 (57,9%) женщин и 964 (42,1%) мужчин. Инструментальная диагностика осуществлялась с помощью эзофагогастродуоденоскопии с использованием аппаратов Olympus Gif – E 150 и H-180, забором биопсийного материала, проб желудочного сока. При эндоскопии у всех больных выявлены изменения слизистой оболочки желудка разной степени и активности. Проведена ПЦР-детекция ДНК *H.pylori* в желудочном соке и биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка. Для выявления мутаций в геноме бактерий, ответственных за появление резистентности к макролидам (ген *ErmB* - метилаза 23S РНК), применялись коммерческие ПЦР-тест системы «Эритропол» производства НПО «Литех» г.Москва.

В данной работе для определения тактики выбора эмпирического лечения *H.pylori* - инфекции и формирования групп больных, которым необходим индивидуальный подбор препаратов проведено изучение резистентности *H.pylori* к макролидам в 2-х группах больных:

- лица с впервые выявленным хеликобактериозом и не имеющие в анамнезе указаний на прием макролидов в течение последнего года (первичная резистентность);
- больные с рецидивирующим течением хеликобактерной инфекции, которым в последние 1 - 3 года был проведен курс эрадикации *H.pylori* первой линии с кларитромицином (вторичная резистентность).

Динамика первичной и вторичной генетической резистентности *H.pylori* к макролидам в этих группах больных за 10 лет характеризуется непрерывным ростом частоты выявления устойчивых изолятов с 2011 по 2014 годы и стабилизацией с незначительными колебаниями в последующие годы. Первичная резистентность была выявлена в 2011 - 2013 гг. у 5,3 - 7,6% пациентов. С 2014 по 2020 годы доля пациентов, инфицированных *H.pylori*, содержащим ген *ErmB*, выросла примерно в 2 раза и составляла от 11,8% в 2016 году до 17,0% в 2018 году. В первом полугодии 2020 года первичная резистентность *H.pylori* к макролидам обнаружена у 16,1% больных. У пациентов, ранее получавших стандартный курс эрадикационной терапии, минимальная частота выявления гена *ErmB* была обнаружена в 2011 году и составляла 16,2%. Уже в 2012 году 20%-ный порог резистентности был превышен и составил 22,2%. С 2014 по 2020 годы вторичная резистентность выявлена более чем у 30% больных с колебаниями от 30,5% в 2017 году до 34,3% в 2019 году.

Как видно из приведенных результатов, в Нижнем Новгороде в первой группе пациентов к настоящему времени допустимый порог резистентности к макролидам ещё не преодолен. Для лечения этих больных может быть использована стандартная тройная терапия I линии в соответствии с рекомендациями «Маастрихт – 5».

Пациенты второй группы требуют иного терапевтического подхода с использованием альтернативных схем лечения. Обнаружение возможности обитания как минимум двух разных штаммов *H. pylori* в желудке одного больного, позволяет объяснить приобретение резистентности путем трансформации при передаче генетической информации с помощью плазмид (транспозонов) или внеклеточной ДНК, содержащейся в матриксе биопленок. Наиболее изученным способом борьбы с биопленками является использование макролидов, обладающих способностью целенаправленно действовать на межклеточный матрикс. Наиболее обширной доказательной базой в этом отношении обладает кларитромицин. Нельзя исключить, что именно благодаря действию на матрикс

био пленки, эффективность схем, включающих этот антибиотик, по-прежнему высока, в том числе и при наличии резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*.

Как показали недавно завершенные мультицентровые исследования в 18 странах Европы с 1998 по 2018 год, включавшие штаммы *H. pylori*, полученные от 1232 пациентов, частота устойчивых к наиболее широко используемым при эрадикации микроорганизма антибиотикам выросла в 2 раза. В том числе, к кларитромицину процент резистентности вырос с 9,9% в 1998 г. до 21,6% в 2018г. Наибольшее число резистентных бактерий наблюдается на юге Европы: в Южной Италии (39,9%), Хорватии (34,6%) и Греции (30%). Высокий уровень резистентности в этих странах объясняется чрезмерным потреблением антибиотиков при лечении простудных заболеваний и гриппа.

Для оценки прогноза эрадикационной терапии существенное значение имеет индивидуальный антибактериальный анамнез пациента в связи со значительным снижением чувствительности *H. pylori* к кларитромицину у лиц, получавших макролиды в течение предшествующих 1 – 3 лет по поводу любых заболеваний, в том числе и у больных с вновь выявленной *H. pylori*-инфекцией после ранее проведенного курса эрадикации. При отсутствии возможности определения чувствительности к антибиотикам таким пациентам следует назначать лечение с включением оригинальных препаратов группы ингибиторов протонной помпы, препаратов висмута, пре – и пробиотиков в качестве терапии первой линии.

В заключение необходимо отметить, что правильно подобранная схема эрадикации *H. pylori* с учетом маркеров резистентности патогена к антибактериальным препаратам, позволяет значительно уменьшить частоту рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и снизить риск развития рака желудка.

## ОЦЕНКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У СПОРТСМЕНОВ С РАЗЛИЧНОГО ВИДА СПОРТА

*Раимкулова Д. Ф., Ризаев Ж.А., Садилов А.А.*

Ташкентский Государственный Стоматологический Институт, г. Ташкент,  
Узбекистан

Республиканский научно-практический центр спортивной медицины, г. Ташкент,  
Узбекистан

Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении до настоящего времени, остается недостаточно изученной проблема нарушений липидного обмена у спортсменов с различного вида спорта, а имеющиеся данные противоречивы. Изучение этой проблемы у спортсменов различного вида спорта имеет большое практическое значение для разработки адекватных способов коррекции для спортивных врачей и тренеров.

**Целью** настоящего исследования явилось, изучение особенностей липидограммы крови у спортсменов различного вида спорта.

**Материалы и методы.** Обследовано 98 спортсменов различной спортивной квалификации в возрасте от 15 до 20 лет (мужчин — 69, женщин — 29) и 14 лиц контрольной группы, не занимающихся спортом, такого же возраста и пола. Мужчины были разделены на две группы: I — виды спорта комплексного воздействия (футбол) — 38 человек, II — циклический вид (академическая гребля) — 31 человека. Женщины разделены на три группы: I — виды спорта комплексного воздействия (футбол) — 14 человек, II — циклический вид, развивающий преимущественно выносливость (академическая гребля) — 6 человек, и III — сложнокоординационный вид спорта

(художественная гимнастика) — 9 человек. Всем спортсменам и лицам контрольной группы проведено исследование липидов сыворотки крови энзиматическим методом, анализатором «COBAS-311» фирмы «ROSH».

Результаты и обсуждение. Проведенный нами анализ показал разнонаправленный характер активности ЛПЛ у спортсменов-мужчин различного вида спорта. При этом наблюдалось достоверное повышение активности ЛПЛ у 2 группы спортсменов при сравнении с 1 группой спортсменов и контрольной группой. Видимо, высокие значения ЛПЛ во второй группе спортсменов обусловлено высоким уровнем эндогенного гепарина, что активизирует функционирования липидтранспортной системы крови у спортсменов.

При исследовании липидограммы крови у спортсменок-женщин в зависимости от направленности тренировочного процесса, отмечено, что показатели общего холестерина крови в обследованных группах не выходят за пределы референтных значений для данного возраста. Однако по группам спортсменов с различной направленностью тренировочного процесса выявлены достоверные различия. Так, уровень ОХС у женщин 3 группы (художественная гимнастика) оказался ниже по сравнению с контрольной группой. Обращает на себя внимание, что у спортсменок 3 группы ЛПВП достоверно выше, а ЛПНП ниже по сравнению с контрольной группой, в 1 и 3 группами спортсменок. Что же касается ТГ, то их уровень оказался выше в 2 и 3 группах по сравнению с контролем. Проведенный нами анализ показал разнонаправленный характер активности ЛПЛ у спортсменок различного вида спорта. При этом наблюдалось достоверное повышение активности ЛПЛ у 1 группы спортсменов при сравнении с 2 и 3 группой спортсменов и контрольной группой. Немаловажную роль в данной ситуации играет содержание тестостерона, при высоких концентрациях которой активность ЛПЛ повышено, которую мы наблюдаем у футболистов, тогда как у гимнасток она снижено.

**Таким образом,** отмечено, что липидограмма крови у спортсменов различного вида зависит от направленности тренировочного процесса. При этом, наиболее выраженное снижение ОХС и ЛПВП наблюдается как у мужчин, так и у женщин в циклических видах спорта, развивающих преимущественно выносливость. Следует отметить, что у женщин в сложнокоординационных видах спорта наряду со снижением активности ЛПЛ наблюдается повышение ЛПВП и снижение ИА.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ**

*Решетникова И.Д.<sup>1,2</sup>, Агафонова Е.В.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет" Казань, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

**Введение.** Одним из основных факторов риска формирования аллергических заболеваний в современных условиях является домашняя пыль, которая в больших количествах скапливается в домах. Аллергия к клещам домашней пыли (КДП), представляя собой глобальную проблему, вызывает круглогодичные симптомы, как у детей, так и взрослых. В современной практике под влиянием изменения структуры акарокомплекса на фоне глобального изменения климатических условий клинические аспекты течения патологии, определяемой сенсibilизацией к КДП может существенно меняться. Результаты

наших собственных клинических наблюдений, а также данные литературы, свидетельствуют о том, что аллергия к КДП в современных условиях может протекать под клиническими “масками” частых ОРВИ, ЛОР патологии, инфекционных ринитов и других заболеваний.

Наиболее распространенными видами КДП являются *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) и *Dermatophagoides farinae* (Der f). Широкое внедрение в клиническую практику методов молекулярной алергодиагностика позволяет определять мажорные и минорные аллергены КДП, участвующие в развитии аллергических заболеваний, что важно для назначения и оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Метод АСИТ заключается в введении пациенту лечебных аллергенов в возрастающей дозировке до достижения уровня, при котором отмечается отсутствие или уменьшение выраженности проявлений болезни при последующем контакте с причинно-значимым аллергеном, формируется толерантность. Изучение молекулярных аспектов АСИТ относят к важнейшему направлению современной диагностики аллергической патологии.

**Цель.** Изучение современных клинических особенностей, молекулярных аспектов диагностики и эффективности АСИТ к КДП.

**Материалы и методы.** Изучение клинических особенностей сенсибилизации к КДП в современных условиях проводилось у пациентов специализированной алергологической поликлиники ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора. Проведен анализ амбулаторных карт пациентов с сенсибилизацией к КДП с верифицированными диагнозами аллергический ринит (АР;N=50) и бронхиальная астма (БА;N=25). Выделенными клиническими составляющими анализа для АР были: заложенность носа, ринорея, чихание, зуд, слезотечение, резь в глазах, аллергический салют, аллергические очки, храп, утренний насморк, эффект элиминации, круглогодичные симптомы, частые ОРВИ в дебюте и/или на фоне патологии. Для БА: одышка, приступ удушья, сухой и/или влажный кашель, затруднение выдоха и/или вдоха, свистящее дыхание, связь приступа с ОРВИ, ночные приступы, связь с физической нагрузкой, контактом с пылью, симптомы круглогодичные и/или сезонные, частые ОРВИ, сопутствующий и/или формирующийся хронический бронхит, синусит и др. заболевания ЛОР органов. Молекулярный профиль сенсибилизации к КДП исследовали (N=92) с использованием технологии “Immunocap” Phadia” и ИФА (“Doctor Fuke”). Определялись специфические Ig E к мажорным и минорным алергокомпонентам КДП- цистеинпротеазам (nDer p 1, nDer f 1), белкам семейства NPC (nDer p 2, rDer f 2), тропомиозину (rDer p 10). Для изучения молекулярных аспектов эффективности были проанализированы данные 9 пациентов, которым на основании концепции молекулярной алергологии (прогностически-оптимальное соотношение мажорных и минорных компонентов) назначали АСИТ сублингвальным аллергеном клещей домашней пыли «Сталораль» (Сталлержен). Среди пациентов было 3 (33,3%) мужчин и 6 (66,7%) женщин; средний возраст 28,5 лет), длительностью заболевания в среднем составила 7,8 лет (от 1 до 20 лет). Шесть пациентов (66,7%) страдали персистирующим АР, трое – БА (33,3%).

**Результаты исследования** Наиболее частыми симптомами АР при сенсибилизации к КДП были заложенность носа (100 %), ринорея (100 %), чихание (100 %), зуд (100 %). Характерными симптомами были эффект элиминации, "аллергический салют", "аллергические очки". На фоне традиционной симптоматики нами выявлены современные аспекты клинического течения АР на фоне сенсибилизации к КДП. Наиболее характерной из них была “маска” частых ОРВИ (45,5 %). У 76 % пациентов АР в современных условиях проявлялся лишь насморком после пробуждения, в утренние часы, и редкими эпизодами ринита в течение дня. Для современного течения АР также характерным было наличие сезонных “пиков” (60 %) в осенне-зимний период. Таким образом, наряду с классической симптоматикой АР при различных видах сенсибилизации (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд), при аллергических ринитах с сенсибилизацией к КДП при анализе амбулаторных карт пациентов в значительном % была выявлена

симптоматика связанная с наличием масок “частые ОРВИ”, утреннего “инфекционного” насморка. Наиболее частыми симптомами БА при сенсibilизации к КДП в нашем исследовании были одышка (100 %), свистящее дыхание (100 %), сухой кашель (76,0 %), затруднение выдоха (76,0 %), характерные приступы удушья (72,0 %). Частым симптомом также был влажный кашель (64 %). Также как и при АР, современное течение БА характеризовалось частой сезонностью обострений (48 %). В современных условиях часто отмечалось триггерное воздействие ОРВИ (связь приступа с ОРВИ отмечена в 72,0 %), часто БА при клещевой сенсibilизации протекала под маской хронического бронхита и/или синусита (64 %), “частых ОРВИ” (52, 5 %) и других заболеваний ЛОР органов.

Исследование молекулярного профиля: методом ИФА (тест системы “Doctor Fuke”) показало что повышенный уровень asIgE к главному молекулярному компоненту- цистеинпротеазе (nDer p1) выявлен у 52, 9 %, к главному аллергокомпоненту – ядерному белку NPC2 (nDer p 2) у 67,6 %. При сравнении мажорных аллергенов Der f повышенный уровень asIgE к главному молекулярному компоненту- цистеинпротеазе (nDer f 1) выявлен у 79,4 %, к главному аллергокомпоненту – ядерному белку NPC2 (nDer f 2) у 97,1 %. Технология “Immunosap” “Phadia-100”- повышенный уровень специфических антител к главному молекулярному компоненту- цистеинпротеазе (nDer p1) выявлен у 65,66 % больных (результаты <0,35 kUA/l не выявлялись, уровень 1 класса составил 8,33%; 2 класса 8,33%; 3 класса 8,33%; 4 класса 24,0%; 5 класса 8,33%; 6 класса 8,33% случаев). Повышенный уровень asIgE ко второму главному молекулярному компоненту клещей домашней пыли-ядерному белку NPC 2 nDer p2) выявлен у 90,66 % больных (результат <0,35 kUA/l не выявлен, уровень 1 класса составил 8,33%; 2 класса 8,33%; 3 класса 16,67%; 4 класса 33,33%; 5 класса 24,0 % случаев). Уровни 6 класса не выявлялись. Таким образом наши данные совпадают с результаты исследований демонстрирующих различную сенсibilизирующую активность главных аллергокомпонентов клещей домашней пыли [Ciprandi, G. Sastre, J., 2018 г., Мокроносова М.А. и др. 2015 г.].

Была проанализирована эффективность АСИТ у пациентов с сенсibilизацией к КДП, назначенной согласно концепции молекулярной аллергологии. По результатам скарификационных проб с бытовыми аллергенами слабая сенсibilизация составила 22,2%), средней степени – 22,2%, резко выраженная сенсibilизация – 55,6%. Тестирование мажорных аллергокомпонентов (nDer p1, nDer p 2, nDer f 1, nDer f 2) выявило положительные результаты (2,1±0,1; 3,1±0,3; 3,9 ±0,2; 5,8 ±0,5МЕ/мл соответственно). Результат тестирования к минорному аллергокомпоненту nDer p 10 был отрицательным. Длительность курса АСИТ: меньше года – 3 (33,3%), 1 год- 2 (22,2%), 2 года – 2 (22,2%), неизвестно – 2 (22,2%). Побочные эффекты АСИТ – не было (100%). Эффект от лечения при БА и АР проявлялся в уменьшении симптомов в 55,6%, прекращение симптомов в 22,2%, уменьшении потребности в симптоматических препаратах в 66,6%.

#### **Выводы.**

1. Необходимо учитывать современные особенности клинического течения аллергических заболеваний, связанных с сенсibilизацией к КДП -“маски” частой заболеваемости ОРВИ, инфекционного ринита и/или “утреннего” насморка, рецидивирующего бронхита, синусита и др. ЛОР патологии. Характерным является наличие сезонных “пиков” в осенне-зимний период.

2. В структуре сенсibilизации к клещам домашней пыли в 1,3 раза чаще встречается сенсibilизация к *Dermatophagoides farinae* (Der f) по сравнению с *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p).

3. Максимальной сенсibilизирующей активностью обладают аллергены, относящиеся к семейству NPC2 – Der f 2, Der p 2.

4. Наилучшие результаты АСИТ будут достигнуты у больных с повышенным уровнем антител к мажорным молекулярным компонентам КДП, как к цистеинпротеазам (nDer p1, nDer f1), так и ядерным белкам NPC 2 (nDer p 2, nDer f 2).

## РАЗВИТИЕ СИНДРОМА КАВАСАКИ НА ФОНЕ COVID-19

*Савинова А.Н.*

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия

За период развития пандемии COVID-19 сложилось представление о легком течении заболевания у детей. По данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) на май 2020 года заболеваемость среди детей и подростков от 0 до 14 лет составляла приблизительно 2,1%.

Однако врачи в разных странах, как в Европе, так и в Северной Америке стали регистрировать чаще обычного случаи развития у детей тяжелых клинических симптомов, похожих на синдром Кавасаки (Kawasaki-like syndrome). Большинство этих пациентов были инфицированы SARS-CoV-2.

Синдром Кавасаки – заболевание, характерное для детей младшего возраста до 5 лет. Клинически проявляется высокой температурой, увеличением лимфатических узлов, появлением красных пятен на коже вследствие повреждения сосудов (некротический васкулит), покраснением слизистых, конъюнктивитом, отеками, воспалением, поражающим сердечно-сосудистую систему. Может привести к летальному исходу вследствие инсульта и развития инфекционно-токсического шока. Впервые подобные клинические симптомы описал в 1967 году японский педиатр Томисаку Кавасаки. Диагноз является клиническим, поскольку до сих пор нет лабораторного теста для подтверждения синдрома Кавасаки.

Причины развития синдрома неизвестны. Некоторые исследователи считают, что вирусные или бактериальные инфекции могут привести к таким симптомам. Установлено, что инфекционными факторами могут быть такие вирусы, как вирус Эпштейна-Барра и парвовирус человека В19, а также бактерии – стафилококки и стрептококки. Синдром может развиваться вследствие моноинфекции, а также смешанной инфекции, вызванной несколькими микробами.

До последнего времени синдром Кавасаки регистрировали редко – примерно 10 случаев на 100 тысяч детей в возрасте от полутора до пяти лет, чаще у мальчиков.

По данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) во время пандемии COVID-19 у 230 детей в европейских странах были зафиксированы симптомы, подобные синдрому Кавасаки. Два случая с летальным исходом, в том числе у подростка 14 лет в Великобритании. Наличие текущей или перенесенной инфекции COVID-19 было подтверждено лабораторными исследованиями.

Заболевание получило название педиатрический воспалительный мультисистемный синдром (paediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS).

Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) также отметили случаи, подобные синдрому Кавасаки - мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C). В штате Нью-Йорк было зарегистрировано 119 случаев MIS-C, 3 из которых с летальным исходом. Симптомы, типичные для COVID-19 отсутствовали, но наличие вируса было подтверждено микробиологическими исследованиями. Мультисистемный воспалительный синдром развивается через несколько недель с момента инфицирования SARS-CoV-2. Отмечено также, что синдром был выявлен в возрастной группе до 16 лет.

Для нового мультисистемного воспалительного синдрома характерны как признаки синдрома Кавасаки (воспаление артерий, высокая температура, поражение сердца, сыпь), так и другие симптомы: гипотензия, воспаление слизистой рта, нарушение свертываемости крови и острые боли в желудке и кишечнике.

Вероятно, SARS-CoV-2 может стать триггером данного синдрома. Ученые считают, что развитие мультисистемного воспалительного синдрома у детей на фоне COVID-19 связано с поражением кровеносных сосудов вирусом SARS-CoV-2.

Синдром Кавасаки является излечимым заболеванием, тогда как препаратов для лечения мультисистемного воспалительного синдрома нет, что приводит к летальным исходам.

В США были отмечены случаи развития синдрома, похожего на синдром Кавасаки у взрослых пациентов в возрасте от 20 до 25 лет. В связи с этим, Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) выпустили рекомендации для докторов о необходимости информировать о случаях тяжелого воспалительного синдрома у пациентов в возрасте от 0 до 21 года. Критерии, характерные для нового мультисистемного воспалительного синдрома: температура выше 38 °C более 24 часов, признаки воспалительного процесса с поражением нескольких органов, лабораторное подтверждение наличия вируса SARS-CoV-2 или антител к нему.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ COVID-19

*Савинова А.Н.*

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 года получила информацию о случаях пневмонии неизвестной этиологии в китайском городе Ухань провинции Хубэй. 3 января 2020 года там было зарегистрировано 44 случая пневмонии. Возбудителем оказался вирус семейства Coronaviridae рода Coronavirus, получивший название SARS-Cov-2.

Вирусы семейства Coronaviridae РНК содержащие, сферической формы, имеют суперкапсид и гликопротеиновые шипы. Есть различия в организации РНК и антигенной структуре коронавирусов.

Вызывают инфекции верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. В человеческой популяции были выявлены следующие коронавирусы: вирус HCoV-229E; вирус HCoV-NL63; вирус HCoV-OC43; вирус HCoV-NKU1; вирус SARS-CoV, возбудитель атипичной пневмонии, выделенный в 2002 году; вирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, вспышка которого произошла в 2015 году.

Новый вирус SARS-CoV-2 вызвал пандемию нового инфекционного заболевания, названного COVID-19.

Ранее не было случаев выделения этого вируса от людей. Вследствие быстрого распространения эпидемии, ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию международного значения 30 января 2020 года, а 11 марта 2020 в связи с регистрацией случаев коронавирусной инфекции во многих странах, была объявлена пандемия COVID-19.

Инфекционное заболевание COVID-19 охватило все страны мира. На июнь 2020 зарегистрировано примерно 10 миллионов инфицированных, около 500 тысяч летальных исходов. К группе риска относятся люди пожилого возраста (свыше 65 лет), пациенты с диабетом, астмой, гипертонией и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Источником инфекции являются люди с клиническими симптомами. Передача вируса от бессимптомных носителей подвергается сомнению. Основным путем передачи возбудителя COVID-19 является воздушно-капельный.

Полученные данные о выживаемости SARS-CoV-2 в окружающей среде указывают на высокую устойчивость вируса. На поверхности металла, пластиковых изделий, бумаге вирус остается вирулентным до 7 дней. В воде рек, озер и морей остается активным до 25



дней. Таким образом, не исключена передача возбудителя COVID-19 фекально-оральным механизмом.

Недостаточно данных о воздушно-пылевом и вертикальном путях передачи вируса.

По данным исследователей из Германии, различают четыре фазы развития COVID-19. В течение первой фазы происходит проникновение и репродукция вируса в клетках слизистой носоглотки. Клиническими симптомами являются потеря обоняния, постоянный кашель и хриплый голос. Во второй фазе происходит репродукция вируса в верхних дыхательных путях за счет взаимодействия с рецептором клеток легких ACE-2. Развиваются признаки легочной инфекции. В крови выявляют антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2. Предположительно у 80% инфицированных заболевание протекает в бессимптомной или слабой форме на уровне первой и второй фаз. Однако примерно у 14% заболевших инфекция может перейти в третью фазу с развитием двусторонней пневмонии. В таких случаях необходима госпитализация. Критической является четвертая фаза, при которой стадия воспаления переходит в стадию фиброза, что приводит к развитию цитокинового шторма и функциональной недостаточности многих органов. Развивается респираторный дистресс-синдром. На фоне приобретенного иммунодефицита возможно развитие вторичных (бактериальных, грибковых) инфекций.

Препараты для этиотропной терапии на стадии разработки.

Вакцины для специфической профилактики COVID-19 российского производства проходят клинические испытания.

## **ИЗУЧЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННОСТИ ПЕРЕНОСЧИКОВ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ КЛЕЩАМИ, ПО РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**

*Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Серова И.В., Тюрин Ю.А., Петрова Д.Н.*

ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

В европейской части Российской Федерации, среди инфекций, передающихся клещами, наиболее актуальной инфекцией является боррелиоз (ИКБ) или болезнь Лайма. Эпидемиологическая ситуация по боррелиозу в Российской Федерации за последние 20 лет остаётся стабильной, среднемноголетний показатель составляет 5,3 на 100 тыс. населения. Вместе с тем, за последние десятилетия отмечается резкое снижение заболеваемости вирусным клещевым энцефалитом (ВКЭ). Наряду с этим появились малоизученные на настоящий момент болезни, которые также передаются клещами – моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) и гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ).

В Приволжском федеральном округе по уровню заболеваемости ИКБ занимает второе место после ГЛПС среди природно-очаговых инфекций. При этом отмечается тенденция к росту заболеваемости ИКБ.

В Республике Татарстан среднемноголетний показатель заболеваемости ИКБ за последние 20 лет составил 1,6 на 100 тыс. населения. Заболеваемость ВКЭ регистрируется в виде единичных случаев, причём заражения, как правило, происходят на территории других субъектов страны. Заболеваемость МЭЧ и ГАЧ в Республике Татарстан не регистрируется.

Переносчиками «клещевых» инфекций в Республике Татарстан являются клещи *I.persulcatus*, *I.ricinus*, *D.reticulatus*. Казанским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии проводится изучение инфицированности переносчиков «клещевых» инфекций возбудителями ВКЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ. Спонтанная заражённость

клещей патогенными геновидами определяется с помощью метода ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме "реального времени".

За период 2012-2019гг было исследовано на ВКЭ и ИКБ 1440 клещей, из них положительными на возбудители боррелиоза было 151 проба (10,4%). Основное количество положительных проб было связано с *Borrelia burgdorferi* [s.s.](#) Однако, в 2017 году в одной пробе из Елабужского района и в 2018 году в трёх пробах из Альметьевского района была выявлена *Borrelia miyamotoi*.

Зараженность клещей возбудителем ВКЭ встречается достаточно редко. Так за период 2012-2019гг из 1440 клещей только 2 пробы были положительными (2018г, Альметьевский район Татарстана). На инфицированность клещей возбудителями МЭЧ и ГАЧ за период 2010-2019гг было исследовано 1423 клеща, из них положительными на возбудители МЭЧ было 82 (5,7%) и на ГАЧ – 90 (6,3%).

В 2019 году проводились исследования на инфицированность клещей возбудителями «клещевых» инфекций из Альметьевского, Нижнекамского, Тукаевского, Бугульминского районов и гг. Казани, Набережные Челны. Всего было исследовано 204 клеща на зараженность возбудителями ВКЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ, в том числе клещей рода *I.persulcatus* -42 особи, *I.ricinus* -65 и *D.reticulatus* -97. Было выявлено 19 положительных проб из Альметьевского района у клещей *I.persulcatus* и 14 проб из Бугульминского района у клещей *I.ricinus* на возбудители МЭЧ. Кроме того 3 пробы от клещей *I.persulcatus* из Бугульминского района были положительными на инфицированность *Borrelia burgdorferi* [s.s.](#)

Полученные данные в результате лабораторных исследований свидетельствуют о том, что в природных очагах, расположенных на территории Татарстана продолжается циркуляция возбудителей ВКЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ в популяции клещей родов *Ixodes* и *Dermacentor*. Зараженность клещей возбудителями ВКЭ составляет 0,13%, ИКБ – 10,4%, МЭЧ – 5,7% и ГАЧ – 6,3%. В связи с выявлением на территории республики в переносчиках наряду с традиционно распространенными возбудителями *Borrelia burgdorferi* [s.s.](#) достаточно редкого возбудителя болезни Лайма - *Borrelia miyamotoi*, следует обратить внимание на клинические проявления у больных, подвергшихся нападению клещей, возможностью заражения именно данным возбудителем, имеющим свои отличительные клинические особенности. Учитывая значительную инфицированность клещей возбудителями МЭЧ и ГАЧ следует также уделять внимание возможности заражения людей этими инфекциями на территории Республики Татарстан.

## СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА К ВОЗБУДИТЕЛЯМ ГЛПС СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНОВ ТАТАРСТАНА

*Савицкая Т.А., Трифионов В.А., Серова И.В., Агафонова Е.В., Петрова Д.Н.*

ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

Проблема геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) продолжает оставаться актуальной среди природно-очаговых инфекций (ПОИ). Доля ГЛПС в структуре ПОИ достигает 90%. С момента начала официальной регистрации заболевания в Российской Федерации (1978 г.) по 2019 год, зарегистрировано 279 027 случаев заболевания ГЛПС. По данным Роспотребнадзора за 10-летний период (2010-2019 гг.) на территории Российской Федерации было зарегистрировано 76 579 случаев заболевания ГЛПС среди населения страны. Наибольшее количество заболевших регистрируется в Приволжском

федеральном округе (ПФО). За последнее десятилетие на территории ПФО заболеваемость ГЛПС составила 87,6 % от таковой в Европейской части России и 82,16 % от всей заболеваемости, зарегистрированной в целом по Российской Федерации, что характеризует этот регион, как территорию с наибольшей эпидемической активностью природных очагов ГЛПС в стране. Случаи заболевания ГЛПС в ПФО в основном связаны с хантавирусом Пуумала, при котором преобладают заболевания средней степени тяжести и лёгкие формы. Так, в 2019 году они составили 96,4%. Вместе с тем, учитывая клинические особенности ГЛПС, отсутствие патогномичных симптомов при лёгком течении болезни, можно предположить, что при обращении больных в ряде случаев заболевания ГЛПС могут проходить под другими диагнозами либо вообще не учитываются, если больной не обращается за медицинской помощью. Для установления истинной картины течения эпидемиологического процесса необходимо проведение серологического мониторинга состояния иммунитета населения, проживающего на эндемичной территории.

Референс-центром по мониторингу за ГЛПС на базе ФБУН "Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии" проводится серологический мониторинг сывороток крови, отобранных среди населения отдельных муниципальных районов Татарстана. За период 2012-2019гг были проведены исследования в 33 муниципальных районах, всего исследовано 4086 сывороток крови среди лиц ранее не болевших ГЛПС, из них сероположительных – 428 (10,5%). Наиболее высокий уровень сероположительных результатов отмечен по Лаишевскому району (23,7%), Муслимовскому (22,6%), Рыбнослободскому (16,8%), Черемшанскому (15%), Лениногорскому (15%), Высокогорскому (14%), Тетюшскому (14,1%), Тукаевскому (14,1%), Новошешминскому (13,3%), Зеленодольскому (13,8%), Мамадышскому (12,2%), Камско-Устьинскому (12,7%), Альметьевскому (12,6%), Кайбицкому (11,3%) районам. Средний уровень отмечен в Бавлинском районе (10,0%), Спасском (9,8%), Арском (10,0%), Елабужском (8,3%), Чистопольском (7,7%), Сабинском (7,7%) районах и г.Наб. Челны (8,7%). Относительно низкий уровень серопозитивных сывороток был по Алексеевскому району (5,5%), Алькеевскому (6,6%), Атнинскому (6,6%), Буинскому (6,9%), Дрожжановскому (5,2%), Нурлатскому (6,1%), Нижнекамскому (5,6%), Мензелинскому (6,8%), Сармановскому (3,2%) районам и г.Казани (5,3%).

Полученные данные свидетельствуют о широком распространении ГЛПС на территории Республики Татарстан. Высокий уровень сероположительных результатов отмечается в Закамском регионе, где регистрируется наибольшее количество заболевших в республике. Однако, в регионах с очень низким уровнем заболеваемости (Дрожжановском, Кайбицком, Новошешминском районах) отмечается высокий уровень положительных результатов, что указывает на скрыто протекающий эпидемиологический процесс, вследствие недостатков диагностики и постановки диагнозов ГЛПС.

## **АКТУАЛЬНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

*Соковнина С.В.*

ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия", г. Ижевск, Россия

Частым осложнением вирусных инфекций и основной причиной летального исхода является пневмония. К наиболее уязвимой возрастной группе относятся люди пожилого возраста. Установлено, что возбудителем пневмоний в более 70% всех случаев является пневмококк. Поэтому встал вопрос об актуальности вакцинации от пневмококка людей пожилого возраста.

Пневмококки, они же стрептококки пневмонии, относятся к условно-патогенным бактериям респираторного тракта. При ослаблении функциональной активности иммунной системы пневмококки размножаются, проникают в нижние отделы дыхательных путей и вызывают их поражение. Пневмококковые пневмонии лидируют в структуре бактериальных пневмоний. Уровень заболеваемости, тяжелого течения и смертности остаются высокими, что обуславливает повышенную настороженность к этой пневмонии. До 50% пневмококковых пневмоний возникает во время эпидемии гриппа, поскольку вирус гриппа облегчает адгезию и колонизацию пневмококка в бронхах.

Необходимость массовой вакцинации взрослого населения в отношении пневмококка назрела давно. Еще несколько лет назад многие пульмонологи отмечали социальную и экономическую значимость программы иммунизации взрослого населения против пневмококковой инфекции, которая позволит снизить заболеваемость внебольничными пневмониями, предотвратить летальные исходы.

Показатель заболеваемости пневмококковой инфекцией у лиц старше 65 лет, в десять раз выше, чем у лиц молодого и среднего возраста. Поэтому согласно Приказу МЗ РФ от 2014 года плановой вакцинации от пневмококка подлежат лица старше 60 лет. В связи с наличием хронических заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой и эндокринной системы, пищеварительного тракта, они составляют группу риска. Пневмония у этой категории больных возникает чаще, протекает тяжелее, с осложнениями и высокой смертностью.

Целью нашей работы явилась оценка заболеваемости и эффективности вакцинации у лиц старше 60 лет с хроническими заболеваниями органов дыхания.

Ежегодно ГАУЗ «Городская поликлиника» г.Х вакцинирует против пневмококковой инфекции лиц, относящихся к группе риска и, имеющих хронические заболевания органов дыхания.

Профилактика пневмококковой инфекции проводится пневмококковыми вакцинами – «Пневмовакс 23» (производство Мерк Шарп и Доум Корп., США) и «Пневмо 23» (производство Лион Франция). Каждая доза вакцины «Пневмовакс 23» представлена смесью высокоочищенных капсульных полисахаридов наиболее распространенных серотипов *Streptococcus pneumoniae*. Одна доза (0,5 мл.) вакцины PPV 23 содержит 25 мг. очищенного капсулярного полисахарида каждого из 23 серотипов. Иммунитет после вакцинации формируется через 10-15 суток. Рекомендуемые сроки ревакцинации через 3-5 лет.

План вакцинации от пневмококковой инфекции в 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 г.г. составлял соответственно 142, 191, 150, 228, 100 человек. Из них было привито 28, 35, 305, 228, 130 человек возрастной категории от 60 до 73 лет, часто болеющие респираторными инфекциями и, в частности пневмонией.

Все привитые в 2015 году лица в течение года не болели пневмонией. Тогда, как 4 человека из группы риска, отказавшиеся от вакцинации заболели: трое перенесли ОРВИ и 1- пневмонию средней степени тяжести. По данным 2016 года 11 человек, подлежащих вакцинации, но по разным причинам не иммунизированные перенесли ОРВИ и один из них пневмонией средней степени тяжести. За 2017-2018 г.г. 6 человек, подлежащих вакцинации, но не привитые, переболели пневмонией, а 2 человека ОРВИ.

Определить связь между распространением сезонного гриппа и развитием внебольничной пневмококковой пневмонии не удалось. Известно лишь, что пневмококковая пневмония – самое частое осложнение гриппозной инфекции и во время повышенной заболеваемости гриппом вторичная бактериальная пневмония диагностируется у 5 – 7% больных.

Важность вакцинации была подчеркнута заведующей кафедрой инфекционных болезней Сеченовского университета Еленой Волчковой: «Прививка от пневмококка работает, как профилактика осложнений. Тяжесть может быть значительно снижена в результате наличия иммунитета по отношению к пневмококку».

В сегодняшней ситуации, связанной с пандемией COVID -19 вопрос о пневмонии является очень актуальным. Пневмония при коронавирусной инфекции представляет серьезное осложнение и основную причину смерти больных, особенно лиц старше 60 лет. Иммунодефицитное состояние, снижение защитных свойств дыхательной системы, возникающее у больных с COVID-19, способствует активации бактериальной флоры, в том числе и пневмококка. Поможет ли иммунизация взрослого населения, прежде всего лиц пожилого возраста, пневмококковыми вакцинами защититься от коронавируса? Конечно, нет. Но, предупредит развитие пневмококковой пневмонии. Значит осложнений будет меньше.

## **КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Стома И.О.*

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск,  
Республика Беларусь  
ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и  
гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

### **Введение**

В ранее опубликованных исследованиях было показано защитное действие разнообразного кишечного микробиома против развития инфекционных осложнений при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в том числе микробиом-ассоциированная защита от колонизации и инфекции антибиотикорезистентными бактериями [1]. Также подчёркивалось защитное влияние кишечных бактерий, продуцирующих короткоцепочечную жирную кислоту, бутират, в отношении риска вирусных осложнений при трансплантации почки [2]. Целью этого пилотного проспективного когортного исследования была оценка динамики состава кишечного микробиома после трансплантации почки или гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), а также поиск возможных ассоциаций с клиническими исходами трансплантации.

### **Материалы и методы**

В настоящем исследовании на базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (Республика Беларусь), в период 2019-2020 гг. молекулярно-генетическими методами была выполнена оценка состава микробиома кишечника у реципиентов почечного трансплантата и трансплантата ГСК в раннем посттрансплантационном периоде. Участники были включены в протокол сбора последовательных образцов, с одним образцом, собранным до трансплантации в роли основы сравнения. Микробную ДНК выделяли и очищали из каждого образца фекалий, а область V3-V4 гена 16S рРНК амплифицировали с помощью ПЦР с использованием модифицированных универсальных бактериальных праймеров. Очищенные продукты секвенировали с использованием платформы MiSeq Illumina.

### **Результаты**

В настоящем пилотном исследовании было секвенировано 18 образцов. У всех реципиентов исходный образец кала был собран до трансплантации. Другие образцы были собраны в течение 14 дней после трансплантации. Среди существенных изменений в микробиоме кишечника после трансплантации были отмечены: значительная потеря разнообразия (индекс Шеннона) в течение первых 10 дней после трансплантации и увеличение численности представителей типа *Proteobacteria*. Независимый защитный эффект назначения антибиотиков класса фторхинолонов в отношении профилактики

нарастания таксономического типа *Proteobacteria* в кишечном микробиоме наблюдался в мультивариантном анализе (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26-0,97; p=0,041).

#### Выводы

Потеря бактериального разнообразия кишечного микробиома в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов почечного трансплантата и ГСК может иметь ассоциации с клиническими исходами. Как было показано ранее, разнообразие микробиома может иметь защитное действие против различных инфекционных патогенов у пациентов с иммуносупрессией. Профилактическое использование антибиотиков из класса фторхинолонов в период нейтропении при трансплантации ГСК может снизить риск нарастания плотности типа *Proteobacteria* в кишечном микробиоме, что может быть важно, чтобы уменьшить частоту грамтрицательных инфекций кровотока.

Список использованной литературы:

1. Compositional flux within the intestinal microbiota and risk for bloodstream infection with gram-negative bacteria / Stoma I., Littmann E.R., Peled J.U., Giral S., van den Brink M.R.M., Pamer E.G., Taur Y. // Clin Infect Dis. 2020 Jan 24. pii: ciaa068. doi: 10.1093/cid/ciaa068.

2. Impact of Gut Colonization With Butyrate-Producing Microbiota on Respiratory Viral Infection Following allo-HCT / B.W. Haak, E.R. Littmann, J.L. Chaubard, A.J. Pickard, E. Fontana, F. Adhi, Y. Gyaltsen, L. Ling, S.M. Morjaria, J.U. Peled, M.R. van den Brink, A.I. Geyer, J.R. Cross, E.G. Pamer, Y. Taur //

Blood. 2018 Jun 28;131(26):2978-2986. doi: 10.1182/blood-2018-01-828996. Epub 2018 Apr 19.

## ОЦЕНКА МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ПЕРИИМПЛАНТНЫХ ЗОН

Тунева Н.А.<sup>1</sup>, Богачева Н. В.<sup>1</sup>, Тунева Ю.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Киров,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва,

Дентальная имплантация на сегодняшний день является наиболее предпочтительным методом реабилитации большинства пациентов с полным или частичным отсутствием зубов.

Успех проведенного лечения и продолжительность функционирования имплантата во многом зависят от отсутствия осложнений после установки имплантата, которые могут возникнуть как на ранних, так и на поздних этапах. Наиболее частыми осложнениями являются мукозит и периимплантит, поэтому причины их возникновения требуют тщательного изучения [1].

Среди факторов риска развития осложнения при постановке имплантата можно выделить местные и общие. К местным факторам риска относятся такие как отсутствие кератинизированной десны, неправильный уход пациента за имплантатами, наличие микробного налета, к общим – курение, алкоголизм, иммунодефицитные состояния, остеопороз, эндокринные заболевания и онкопатологии, пародонтит в анамнезе. Кроме того, существуют ятрогенные осложнения, связанные с ошибками на этапах диагностики, планирования, хирургического и ортопедического лечения вторичной адентии [2].

Ключевой фактор, способствующий развитию данных осложнений – это контаминация периимплантатных тканей патогенными микроорганизмами, возникающая в результате неудовлетворительной гигиены полости рта и скопления налета на поверхности супраструктуры дентального имплантата [3].

**Цель исследования.** Оценить характер микробной флоры в области установленных имплантатов.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 46 пациентов с периимплантитом в анамнезе в возрасте от 42 до 67 лет. Среди них 35 женщин (76%) и 11 мужчин (24%). В исследуемой группе у 12 пациентов произошло отторжение имплантатов, у оставшихся 34 пациентов имелся благоприятный исход после проведенного хирургического лечения и антибиотикотерапии.

Забор микробной биопленки из окружающей имплантат зоны проводили при помощи стерильного ватного тампона и помещали в транспортную среду Amies. Посев биологического материала проводили на питательные среды (кровяной агар, шоколадный агар, МЖСА, агар Шадлера, агар Эндо, агар Сабуро, сахарный бульон). Для выделения анаэробных микроорганизмов и создания условий отсутствия атмосферного кислорода использовали газогенераторные пакеты, контроль содержания кислорода осуществляли с помощью индикатора резазурина. Посевы инкубировали в течение 48 часов при температуре 37 °С. Полученные культуры идентифицировали с помощью бактериологического анализатора Vitek2 Compact с использованием карт VITEK®2 GN для выявления неферментирующих и ферментирующих грамотрицательных бактерий, VITEK®2 GP для выявления грамположительных бактерий, VITEK®2 YST для выявления дрожжевых грибов и дрожжеподобных микроорганизмов, VITEK®2 NH для выявления грамотрицательных бактерий, таких как *Neisseria*, *Haemophilus*, VITEK®2 ANC для выявления анаэробных и коринеформных бактерий. Для выделения трудно культивируемых микроорганизмов применяли метод полимеразно-цепной реакции.

**Результаты исследования.** В результате культуральных и молекулярно-генетических методов исследования были идентифицированы до видового уровня следующие микроорганизмы, представленные в процентном соотношении по частоте встречаемости у исследуемой группы пациентов: *Porphyromonas gingivalis* (56%), *Tannerella forsythia* (54%), *Treponema denticola* (50%), *Streptococcus mitis* (52%), (37%), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (33%), *Streptococcus sanguinis* (30%), *Staphylococcus epidermidis* (26%), *Neisseria flava* (22%), *Streptococcus parasanguinis* (21%), *Rothia dentocariosa* (17%), *Streptococcus salivarius* (13%), *Actinomyces naeslundii* (13%).

#### **Выводы:**

Таким образом, при оценке микробной контаминации периимплантных зон у больных периимплантитом были выявлены микроорганизмы, преимущественно грамотрицательные анаэробы, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и др. микроорганизмами, относящиеся к пародонтопатогенам, что доказывает их ведущую роль в развитии данного патологического процесса. Также в 52% случаев был обнаружен *Streptococcus mitis* из группы зеленящих стрептококков, являющийся представителем нормальной микрофлоры полости рта, однако способный проявлять патогенные свойства при изменении реактивности макроорганизма или в содружестве с другими патогенами.

Список использованной литературы:

1. Lamster I. B. Defined clinical entities: implant complications // *International dental journal*. – 2019. – Т. 69. – С. 1-2.
2. Lafaurie G. I. et al. Microbiome and microbial biofilm profiles of peri-implantitis: a systematic review // *Journal of periodontology*. — 2017. – Т. 88. №. 10. – С. 1066-1089.
3. Тунева Н. А. Богачева Н. В., Тунева Ю.О., Проблемы дентальной имплантации // *Вятский медицинский вестник*. 2019; 2(62): 86-93. [Tuneva N.A., Bogacheva N.V., Tuneva J.O/ PROBLEMS OF DENTAL IMPLANTATION // *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019; 2(62): 86-93. (In Russia)].



# РОЛЬ *SplA*-ПРОТЕИНАЗЫ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В ИНДУКЦИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ТИПА ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш., Баязитова Л.Т., Куликов С.Н., Мерлушкина А.Н.

ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия  
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

Аллергический ринит (АР) является одним из распространённых аллергических заболеваний человека [1]. В патогенезе АР первоначальное воздействие аллергенов и сенсибилизация запускают клеточный каскад из антигенпрезентирующих клеток (АПК), Т- и В-лимфоцитов, что приводит к формированию пула аллергенспецифических Т-клеток памяти и аллергенспецифических IgE антител (реагинов). В классическом виде повторное воздействие аллергенов приводит к связыванию IgE на тучных клетках, запуская каскад реакций, приводящих к выделению важнейших медиаторов гиперчувствительности – гистамина и развитию острых симптомов ринита.

Среди таких протеолитических ферментов существенный интерес представляют секретируемые бактериальные сериновые *Spl* протеазы *Staphylococcus aureus*, который является одним из доминирующих таксонов в составе микробиоты слизистой носа у пациентов с различными формами аллергического ринита

В ряде экспериментальных исследований было установлено, что сериновые протеиназы *Spl*-типа могут индуцировать Th2-иммунный ответ (на мышинной модели) при интратрахеальном введении, при этом происходило развитие аллергического воспаления в легочной ткани и продукция в дренирующих лимфатических узлах специфических IgE и цитокинов Th2-профиля [2, 3].

Необходимо также отметить, что многие не изученные компоненты бактериальной микробиоты верхних дыхательных путей могут выступать потенциальными триггерами сдвига иммунного ответа по Th2-типу и, вероятно, могут способствовать хроническому течению аллергических заболеваний дыхательных путей [4]. Однако, роль белков компонентов микробиоты, и в частности, протеаз *Staphylococcus aureus* в потенцировании Th2-типа иммунного у пациентов с проявлениями респираторной аллергии не изучена.

Цель исследования изучение потенцирования Th2 профиля иммунного ответа на *Spl* сериновые протеиназы *Staphylococcus aureus*, как значимого представителя микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с аллергическим ринитом.

**Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с сезонным ринитом (при сенсибилизации к пыльцевым, грибковым аллергенам) - 65 человек и пациенты с круглогодичным ринитом (при сенсибилизации к бытовым аллергенам - клещи домашней пыли, и эпидермальным - перхоть животных) – 65 человек. Группу контроля составили здоровые бактерионосители *S. aureus* (n=50) и здоровые *S. aureus* – негативные лица (n=20), у которых в слизистой носа этот микроорганизм не обнаруживался.

Исследованы образцы сыворотки и клетки крови, биоматериал со слизистой носа от пациентов с аллергическим ринитом и здоровых бактерионосителей *S. aureus* и здоровых лиц, не носителей *S. aureus*.

Получение рекомбинантной стафилококковой сериновой протеиназы - *rSplA*-Strep (tag). Для получения экспрессионной конструкции использован плазмидный вектор pASG-IBA23 (IBA GmbH, Германия). Фрагмент гена *splA*, кодирующий зрелую сериновую *SplA* протеиназу без сигнального пептида (SP) амплифицировали с помощью ПЦР из геномной



ДНК референс штамма *S. aureus* 8325-4 и клонировали по соответствующим протоколам [5].

Выделение мононуклеаров крови (МК) проводили из периферической крови здоровых добровольцев (n=10) и пациентов с АР (n=10) после информированного согласия. Полученную фракцию МК разбавляли средой RPMI-1640 до концентрации  $2 \cdot 10^6$  клеток/мл и оценивали жизнеспособность с использованием автоматического счетчика и анализатора жизнеспособности клеток в соответствии с методикой производителя. Затем клетки ресуспендировали в 10,0 мл питательной среды RPMI 1640 с L-глутамином (Россия) с добавлением 200 ед/мл пенициллина, 200 мкг/мл стрептомицина, 1,0 мМ пирувата натрия, 50 нМ  $\beta$ -меркаптоэтанола и 5% человеческой сыворотки и инкубировали в течение 3 суток во флаконах для культивирования, 75 см<sup>2</sup> (Thermo Scientific) при 37°C, в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. В качестве стимулятора использовали добавление рекомбинантной термоинактивированной *Spl*-протеиназы и белка А *S. aureus* (Sigma, США) в конечной концентрации 5 мкг/мл. Контрольные культуры инкубировали в отсутствие бактериальных антигенов. После окончания инкубации культуры центрифугировали и супернатанты в количестве 250 мкл собирали и хранили при температуре минус 70°C.

Концентрацию цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИНФ- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) оценивали методом мультиплексного анализа на автоматическом анализаторе (Bio-Plex 200, Bio-Rad, США с помощью программного обеспечения Bio-Plex Manager 5.0.), используя коммерческие тест-системы в соответствии с методикой производителя.

**Результаты.** В ответ на стимуляцию белком А *S. aureus* культуры мононуклеаров (МК) периферической крови здоровых лиц значимо усиливали продукцию Th1/Th17 цитокинов (ИНФ- $\gamma$ , TNF, ИЛ-17), по сравнению со стимуляцией рекомбинантой *Spl*-протеиназой *S.aureus*.

Рекомбинантная *Spl*-протеиназа *S.aureus*, в отличие от белка А *S.aureus*, менее активно стимулировала продукцию Th1/Th17 цитокинов в культуре МК периферической крови здоровых лиц, чем белок А, при этом продукцию Th2-цитоклинового профиля она активировала в МК клетках более активно (ИЛ-5, ИЛ-13).

При стимуляции культуры МК периферической крови, полученных от больных с АР, рекомбинантной *Spl*-протеиназой установлена продукция преимущественно Th2-цитоклинов (ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-4), чем при стимуляции этих клеток белком А *S. aureus*. Отмечено также, что стимуляция МК периферической крови пациентов с АР рекомбинантной *Spl*-протеиназой, по сравнению с белком А, вызывает значимо меньший Th1/Th17-цитоклиновый ответ.

Открытие факта, что *spl*-протеазы, как белки секрета *S. aureus* могут вызывать аллергические реакции, является особо примечательным свойством, поскольку естественный адаптивный иммунный ответ к большинству антигенов стафилококков в основном имеет Th1/Th17 направленность [6,7]. Белок А *S.aureus* является типичным антигеном в этом отношении, как было подтверждено в настоящем исследовании. Цитокин ИЛ-17 имеет важное значение для бактериального клиренса *S.aureus* у бактерионосителей.

Многие бактерии выделяют протеиназы, которые участвуют в расщеплении белка хозяина для получения питательных веществ. Открытие аллергенной природы *Spl*-протеиназ *S. aureus* ставит вопрос о том, может ли индуцируемое ими отклонение иммунного ответа от защитного Th1/Th17-типа и смещение его у пациентов с АР в сторону Th2-иммунного ответа способствовать дополнительной функции этих ферментов, заключающейся в перенастройке местного иммунного ответа для повышения выживаемости и персистенции. Данный механизм манипуляцией иммунным ответом показан при изучении антигенов *Aspergillus fumigatus*, известному аллергену дыхательных путей человека [8].

Список использованной литературы:

1. Bousquet, J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) / J. Bousquet // Allergy. –2008. –vol. 63. –pp. 1052–1055. doi: 10.1111/j.1398–9995.2007.01620.x.

2. Popowicz, G. M. Functional and structural characterization of Spl proteases from *Staphylococcus aureus* / G. M. Popowicz, G. Dubin, J. Stec–Niemczyk, A. Czarny, A. Dubin, J. Potempa, T. A. Holak // *J Mol Biol.* –2006. –vol. 358. –no. 1. –pp.270–279
3. Stentzel, S. Spls are pacemakers of allergic airway reactions to *Staphylococcus aureus* / S. Stentzel, A. Teufelberger, M. Nordengrün, J. Kolata, F. Schmidt, K. van Crombruggen, S. Michalik, J. Kumpfmüller, S. Tischer, T. Schweder, M. Hecker, S. Engelmann, U. Völker, O. Krysko, C. Bachert, B.M. Bröker // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* –2016. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.045.
4. Davis, M. F. *Staphylococcus aureus* colonization is associated with wheeze and asthma among US children and young adults / M. F. Davis, R. D. Peng, M. C. McCormack, E. C. Matsui // *J Allergy Clin Immunol.* –2015. –vol. 135. –no. 3. –pp. 811–813. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.052.
5. Expression and purification of proteins using Strep–tag and/or 6xHistidine–tag. A comprehensive manual. Version PR02–0007. –2005. IBA Headquarters, IBA GmbH, Germany, www.iba-go.com
6. Kolata, J. B. The fall of a dogma? Unexpectedly high T cell memory response to *Staphylococcus aureus* in humans/ J. B. Kolata, I. Kühbandner, C. Link, N. Normann, C. H. Vu, L. Steil, C. Weidenmaier, B. M. Bröker // *J Infect Dis.* –2015. –vol. 212. –no. 5. –pp. 830–838. doi: 10.1093/infdis/jiv128
7. Zielinski, C. Pathogen–induced human TH17 cells produce IFN– $\gamma$  or IL–10 and are regulated by IL–1 $\beta$  / C. Zielinski, F. Mele, D. Aschenbrenner et al. // *Nature.* –2012. –vol. 484. –pp. 514–518. doi:10.1038/nature10957
8. Balenga, N. A. A fungal protease allergen provokes airway hyper–responsiveness in asthma/ N. A. Balenga, M. Klichinsky, Z. Xie, E. C. Chan, M. Zhao, J. Jude et al. // *Nat Commun.,* –2015. –no. 6, –p. 6763. doi: 10.1038/ncomms7763.

## КЛАССИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИЙ *STAPHYLOCOCCUS SP.*

*Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш.*

ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и  
микробиологии», Казань, Россия  
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

По современной классификации стафилококки относятся к *Bacteria (Eubacteria)* к группе *Terrabacteria*, к филуму *Firmicutes*, классу *Bacilli*, подклассу *Bacillales* и семейству *Staphylococcaceae*, роду *Staphylococcus* [1].

Семейство *Staphylococcaceae* указывается в номенклатуре как *Staphylococcaceae* Schleifer и Bell 2010 г. [2, 3]. Необходимо отметить, что связанные с семейством *Staphylococcaceae* таксономические группы, включают 8 родов, причём род *Staphylococcus* был достоверно классифицирован и опубликован в номенклатурных списках утверждённых ещё в 1980 году. Сравнительно недавно были опубликованы в номенклатуре и отнесены к семейству *Staphylococcaceae* такие роды бактерий как *Auricoccus* (Prakash et al. 2017 г.), *Corticoccus* (Li et al. 2017 г.), *Abyssicoccus* (Jiang et al. 2016 г.) и *Aliicoccus* (Amoozegar et al. 2014 г.).

В род бактерий *Auricoccus* входит один вид *Auricoccus indicus*, который был выделен с кожи ушной раковины человека [4].

Что касается рода *Staphylococcus* (*Staphylococcus* Rosenbach 1884) то в этой таксономической категории представлено 54 вида бактерий, в том числе, хорошо изученный и наиболее патогенный для человека вид *Staphylococcus aureus* (название *Staphylococcus aureus*, Rosenbach 1884, утверждён в номенклатурном списке в 1980 году) [5].

В данной таксономической категории бактерий относящихся к роду *Staphylococcus* можно выделить несколько видов, открытых сравнительно недавно и внесённых в номенклатурный список. Среди них в 2019 году изолирован вид *Staphylococcus caeli*, из воздуха вивария для животных (типовые штаммы *Staphylococcus caeli* 82В, CCUG 71912, NCTC 14063) и *Staphylococcus pseudoxylosus*, выделенный от крупного рогатого скота при мастите [6, 7]; *Staphylococcus debuckii* выделен из молока крупного рогатого скота [8]. В 2018 году были открыты и изолированы ещё два вида - *Staphylococcus cornubiensis* [9] и *Staphylococcus edaphicus*, последний выделен в Антарктиде. Особенностью этого вида является то, что он содержит в геноме ген *tecC* и геномные острова с предполагаемой ролью в адаптации к экстремальным температурным и климатическим условиям окружающей среды [10].

Двенадцать видов стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis*) были утверждены в номенклатурных списках в 1980 году и некоторые из них могут быть ответственны за развитие инфекционно-воспалительных заболеваний человека, другие входят в состав микробиоты кожи человека и некоторых животных.

В следующей части будут представлены классификационные особенности каждого из видов стафилококков, утверждённых в номенклатурных списках 1980 года и имеющих важное медико-биологическое значение для человека. Вид *Staphylococcus aureus*. Медицинская история изучения наиболее патогенного вида стафилококков - вида *S. aureus* относится к 1880 году, когда врач Александр Огстон выделил *S. aureus* из хирургической раны [11], а также предложил в 1883 году термин *Staphylococcus* для этого рода бактерий.

Позже известный микробиолог Луи Пастер ввел гной от пациентов в кожу животным и показал способность этих бактерий образовывать абсцессы т.е. их гноеродную природу. В том же 19 веке (1884 год) другой исследователь Розенбах разделил этот гноеродный род бактерий на виды *S. aureus* и *S. albus* (12). Эти обозначения стафилококков сохранялись актуальными и использовались в публикациях до 1939 года, когда, основываясь на коагулазном тесте аглютинации, Коуэн дифференцировал *S. epidermidis*, как отдельный вид [13].

Вид *Staphylococcus aureus* включает два подвида subsp. *anaerobius* (De La Fuente et al. 1985) и *Staphylococcus aureus subsp. aureus* (Rosenbach 1884) [14].

Вид *Staphylococcus epidermidis* был открыт Winslow и Winslow 1908, а также Evans 1916 г [15]. Утверждён в номенклатурном списке в 1980 г. Входит в состав нормальной микробиоты кожи человека и животных. Типовые штаммы вида ATCC 14990; CCM 2124; CCUG 18000 А; CCUG 39508; CIP 81.55; DSM 20044; JCM 2414; LMG 10474; NBRC 100911; NCAIM В.01066; NCTC 11047. Вид *Staphylococcus haemolyticus* открыт Schleifer и Kloos в 1975 году как представитель микробиоты кожи человека. Типовыми штаммами являются *Staphylococcus haemolyticus* ATCC 29970; CCUG 7323; CIP 81.56; DSM 20263; JCM 2416; LMG 13349; NCTC 11042; NRRL В-14755 (16). Вид *Staphylococcus hyicus* впервые данные об этом виде были описаны и открыты в публикациях Сомполински Д. в 1953 году, тогда он был классифицирован как *Micrococcus hyicus* [17]. В 1978 году переклассифицирован в вид *Staphylococcus hyicus*, представители которого выделены из состава микробиоты кожи свиней, птиц и крупного рогатого скота, способны вызывать маститы и эпидермиты (18). Типовые штаммы *Staphylococcus hyicus* ATCC 11249; CCM 2368; CCUG 6509; CIP 81.58; DSM 20459; D. Sompolinsky n° 1; JCM 2423; LMG

13352; NCTC 10350. Вид *Staphylococcus intermedius* был открыт Hájek в 1976 году. Выделяется от животных, в частности от собак. Входит в состав микробиоты кожи. Типовые штаммы *Staphylococcus intermedius* ATCC 29663; CCM 5739; CCUG 27191; CCUG 6520; CIP 81.60; CNCTC M16 / 75; DSM 20373; JCM 2422; LMG 13351; NCTC 11048; NRRL B-14754; штамм H11 / 68 [19].

Вид *Staphylococcus saprophyticus* открыт Fairbrother в 1940 году и Shaw et al. 1951 году [20]. Типовые штаммы *Staphylococcus saprophyticus* ATCC 15305; BCRC 10786; CCRC 10786; CCUG 3706; CIP 76.125; DSM 20229; IAM 12452; JCM 2427; LMG 13350; NBRC 102446; NCAIM B. 01067; NCCB 73011; NCTC 7292; NRRL B-14751. Относится к коагулазо-негативным видам, часто выделяется из мочи и мочевыделительной системы человека.

Вид *Staphylococcus sciuri* открыт Kloos et al. в 1976 году [21]. Выделяют два подвида *Staphylococcus sciuri subsp. carnaticus* и *Staphylococcus sciuri subsp. rodentium*. Типовые штаммы ATCC 29062; CCUG 15598; CIP 81.62; DD 4277; DSM 20345; JCM 2425; NCTC 12103; NRRL B-14777; SC 116. Бактерии данных подвидов входят в состав микробиоты кожи и её придатков животных, в частности, белок и других грызунов. Геном данных подвидов рассматривается как потенциальный резервуар генов метициллинрезистентности и стафилолитических ферментов [22].

Вид *Staphylococcus simulans* открыт Kloos и Schleifer в 1975 году. Входит в состав микробиоты кожи человека. Типовые штаммы ATCC 27848; CCUG 7327 A; CIP 81.64; DSM 20322; HAMBI 2058; JCM 2424; NCTC 11046; NRRL B-14753.

Вид *Staphylococcus warneri* открыт Kloos и Schleifer 1975 году. Также был выделен в составе микробиоты кожи человека. Типовые штаммы ATCC 27836; CCUG 7325; CIP 81.65; DSM 20316; JCM 2415; LMG 13354; NCTC 11044; NRRL B-14736.

Вид *Staphylococcus xylosus* открыт также Kloos и Schleifer 1975 году. Выделен из состава микробиоты кожи человека. Типовые штаммы ATCC 29971; CCUG 7324; CIP 81.66; DSM 20266; HAMBI 2057; JCM 2418; NCTC 11043; NRRL B-14776.

Вид *Staphylococcus hominis* открыт Kloos и Schleifer 1975 году. Вид включает два подвида:

*Staphylococcus hominis subsp. hominis* и *Staphylococcus hominis subsp. novobiosepticus* (Kloos W. E. и др., 1998). Последний подвид выделен из гемокультур при сепсисе у человека и является устойчивым к новобиоцину. *Staphylococcus hominis subsp. hominis* изолируется из состава микробиоты кожи человека.

Вид *Staphylococcus capitis* открыт Kloos и Schleifer 1975. Включает два подвида: *Staphylococcus capitis subsp. capitis* и *Staphylococcus capitis subsp. urealyticus*. Представители этого вида стафилококка изолируются из состава микробиоты кожи человека, а подвид *Staphylococcus capitis subsp. urealyticus* характеризуется выраженной уреазной активностью.

Список использованной литературы:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Undef&id=90964&lvl=3&p=pmc&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock>
2. Schleifer K. H., Bell J. A. Family VIII. *Staphylococcaceae* fam. nov. In: De Vos P, Garrity GM, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey FA, K.-H. S, Whitman WB (eds), Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd edn, vol. 3 (The *Firmicutes*), Springer, New York, 2009, p. 392;
3. Euzéby JP. Validation list no. 132. List of new names and new combinations previously effectively, but not validly, published. Int J Syst Evol Microbiol 2010; 60 :469-472
4. Prakash O, Muduli S, Kumar R, Kumari C, Nimonkar Y, Shouche YS, Sharma R. Description of *Auricoccus indicus* gen. nov., sp. nov., isolated from skin of human ear. Int J Syst Evol Microbiol 2017., 67: 1212-1218.
5. Skerman V.B.D., McGowan V., Sneath P.H.A. Approved lists of bacterial names. Int J Syst Bacteriol. 1980, 30:225-420.

6. MacFadyen A. C., Drigo I., Harrison E. M., Parkhill J., Holmes M.A., Paterson G. K. *Staphylococcus caeli* sp. nov., isolated from air sampling in an industrial rabbit holding. *Int J Syst Evol Microbiol* 2019; 69: 82-86;
7. MacFadyen AC, Leroy S, Harrison EM, Parkhill J, Holmes MA, Paterson GK. *Staphylococcus pseudoxylosus* sp. nov., isolated from bovine mastitis. *Int J Syst Evol Microbiol* 2019; 69:2208-2213
8. Naushad S., Kanevets U., Nobrega D., Carson D., Dufour S., Roy J.P., Lewis P.J., Barkema H.W. *Staphylococcus debuckii* sp. nov., a coagulase-negative species from bovine milk. *Int J Syst Evol Microbiol* 2019; 69:2239-2249
9. Murray A.K., Lee J., Bendall R., Zhang L., Sunde M., Schau Slettemeas J., Gaze W., Page A.J., Vos M. *Staphylococcus cornubiensis* sp. nov., a member of the *Staphylococcus intermedius* Group (SIG). *Int J Syst Evol Microbiol.* 2018; 68:3404-3408
10. Pantucek R., Sedlacek .I, Indrakova A., Vrbovska V., Maslanova I., Kovarovic V., Svec P., Kralova S., Kristofova L., Keklakova J, et al. *Staphylococcus edaphicus* sp. nov., Isolated in Antarctica, Harbors the *mecC* Gene and Genomic Islands with a Suspected Role in Adaptation to Extreme Environments. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84
11. Ogston A. Report upon microorganisms in surgical diseases. *Br. Med J.* 1881, 1:369.
12. Ogston A. *Micrococcus* poisoning. *J Anat Physiol* 1882. 16.
13. Cowan S.T. 1939. Classification of staphylococci by slide agglutination. *J Pathol Bacteriol* 48:169–173. doi:10.1002/path.1700480117
14. De La Fuente R., Suarez G., Schleifer K.H. *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius* subsp. nov., the causal agent of abscess disease of sheep. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1985; 35:99-102.
15. Evans A.C. The bacteria of milk freshly drawn from normal udders. *Journal of Infectious Diseases* 1916; 18: 437-476.
16. Schleifer K.H, Kloos W.E. Isolation and characterization of staphylococci from human skin. I. Amended descriptions of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus* and descriptions of three new species: *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus haemolyticus*, and *Staphylococcus xylosus*. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1975; 25:50-61
17. Sompolinsky D. De l'impetigo contagiosa suis et du *Micrococcus hyicus* n. sp. *Schweizerisches Archiv fur Tierheilkunde* 1953; 95:302-309.
18. Devriese L.A., Hajek V., Oeding P., Meyer S.A., Schleifer K. H. *Staphylococcus hyicus* (Sompolinsky 1953) comb. nov. and *Staphylococcus hyicus* subsp. *chromogenes* subsp. nov. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1978; 28 :482-490
19. Hájek V. *Staphylococcus intermedius*, a new species isolated from animals. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1976; 26 :401-408)
20. Shaw C., Stitt J.M., Cowan S.T. Staphylococci and their classification. *J Gen Microbiol* 1951; 5: 1010-1023/
21. Kloos W. E., Schleifer K. H., Smith R. F. Characterization of *Staphylococcus sciuri* sp. nov. and its subspecies. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1976; 26: 22-37.
22. Kloos W.E., Ballard D.N., Webster J.A., Hubner R.J., Tomasz A., Couto I., Sloan G.L., Dehart H.P., Fiedler F, Schubert K, et al. Ribotype delineation and description of *Staphylococcus sciuri* subspecies and their potential as reservoirs of methicillin resistance and staphylolytic enzyme genes. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 313-323/

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО МИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

*Халдеева Е.В.<sup>1</sup>, Лисовская С.А.<sup>1,2</sup>, Глушко Н.И.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Казань, Россия;

Заболевания кожи волосистой части головы являются распространенной проблемой, значительно влияющей на качество жизни пациента вследствие вызываемого ими физического и психоэмоционального дискомфорта. Среди причин таких заболеваний одно из заметных мест занимают грибковые инфекции. При этом выявление инфекционных агентов зачастую является решающим при назначении терапии, а эффективность лечения в значительной мере зависит от своевременности диагностики. В случае дерматомикозов волосистой части головы для быстрой диагностики используют люминесцентное исследование с помощью лампы с фильтром Вуда (340–450 нм) что позволяет, в большинстве случаев, быстро диагностировать микроспорию, а также некоторые разновидности трихофитии. Культуральное исследование, занимающее гораздо более длительное время, как правило, используется для определения чувствительности к противогрибковым препаратам, а также в случаях, когда результат люминесцентного исследования оставляет сомнения. Также широко применяется микроскопическое исследование соскобов с кожи волосистой части головы, позволяющее выявить присутствие мицелиальных грибов, а также *Malassezia spp.*, имеющей, по мнению многих исследователей, большое значение в патогенезе себорейного дерматита.

Проведение комплексного микологического исследования, включающего микроскопию и культуральное исследование соскоба с кожи волосистой части головы, значительно облегчает диагностику, позволяя не только выявить присутствие грибов, но и провести их видовую идентификацию. Особое значение это приобретает в случае заболеваний со сходными клиническими проявлениями, но разной этиологией, а также в случае заболеваний неинфекционной природы, осложненных грибами.

В связи с этим, целью работы являлось изучение микобиоты кожи скальпа у пациентов с различными заболеваниями волосистой части головы.

**Материалы и методы.** Обследовано 140 пациентов с заболеваниями кожи волосистой части головы, в том числе 54 пациента с подозрением на трихомикоз и 86 пациентов с предварительным диагнозом «себорейный дерматит». Группу пациентов с подозрением на трихомикоз (ТМ) составляли лица в возрасте от 3 до 80 лет, в том числе, 37,0% мужчин (n=20) и 63,0% женщин (n=34). Дети до 14 лет составляли 48,1%, взрослые – 51,9%. В состав группы пациентов с предварительным диагнозом «себорейный дерматит» (СД) вошли лица в возрасте от 16 до 67 лет, в т.ч. 68,6% женщин (n=59) и 31,4% мужчин (n=27).

Всем пациентам проводилось комплексное микологическое исследование (посев и флуоресцентная микроскопия) соскобов с кожи волосистой части головы, а также волос. Биоматериал у пациентов отбирали, исключив применение лекарственных препаратов не менее чем за 7 дней

**Результаты исследования и их обсуждение.** По результатам культурального исследования соскобов с волосистой части головы и волос присутствие грибов выявлено у 50 пациентов с ТМ (92,6%) и 34 пациентов с СД (39,5%). Положительный результат микроскопического исследования отмечен у 37 пациентов с ТМ (68,5%) и 53 пациентов с

СД (61,6%). При этом видовой состав выявленной микобиоты у пациентов обеих групп значительно отличался.

В группе пациентов с ТМ с наибольшей частотой (46,3%) выявляли различных представителей Trichophyton, в том числе - T.rubrum (20,4%), T.mentagrophytes (18,5%), T.tonsurans (5,6%), а также другие грибы-дерматомицеты- Microsporum canis (3,7%) и Epidermophyton floccosum (1,9%). При этом, частота выявления дерматомицетов у детей составляла 76,9%, тогда как у взрослых – только 31,3%. Дрожжеподобные грибы выявлены в 31,5% посевов и 27,8% препаратов для микроскопии. При этом в посевах чаще выявляли Candida albicans (20,4%) и Rhodotorula mucilaginosa (9,25%), а при микроскопии - Malassezia spp. (24,1%).

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с СД чаще отмечается положительный результат микроскопического исследования (61,6%), чем культурального (39,5%), что обусловлено значительной частотой выявления Malassezia spp. (60,5%). При этом лишь у 24,4% пациентов присутствие грибов подтверждено в обоих видах исследования. Видовой состав микобиоты скальпа у пациентов с СД представлен, в основном, дрожжеподобными грибами (помимо Malassezia spp. (60,5%), отмечено присутствие Candida albicans (9,3%) и Rhodotorula mucilaginosa (3,5%)), а также - ассоциациями плесневых грибов (Aspergillus niger, Fusarium spp., Rhizopus stolonifer, Aspergillus flavus и др.) и Malassezia spp.

**Выводы.** Проведенное исследование показало, что применение комплексного микологического исследования при заболеваниях волосистой части головы позволяет существенно увеличить вероятность выявления инфекционного агента. При этом, в случае трихомикозов более эффективным является культуральное, а при себорейном дерматите – микроскопическое исследование. Полученные в ходе исследования данные о составе микобиоты позволяют повысить эффективность диагностики таких заболеваний, уточнить этиологическую значимость грибов, а также способствуют оптимизации терапевтических подходов.

## **АССОЦИАЦИЯ КЛОНАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕНИНГОКОКОКА С ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К АНТИМИКРОБНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ**

*Хархаль А.Н., Титов Л.П.*

ГУ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.  
Минск, Республика Беларусь

Менингококковая инфекция, полиморфизм клинических проявлений, особенности ее течения и связанных с ней проблем остаются актуальными в современных условиях, несмотря на продолжительный межэпидемический период [1]. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1102 от 20.09.2012 на базе лаборатории клинической и экспериментальной микробиологии (Республиканская референс-лаборатория, РРЛ) РНПЦ эпидемиологии и микробиологии проводится микробиологический надзор за инвазивными бактериальными заболеваниями (вызванными *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) у детей в возрасте до 5 лет и оказывается помощь в диагностике ИБЗ учреждениям здравоохранения страны. За период с января 2014 г. по июнь 2019 г. в РРЛ поступило из лечебно-профилактических учреждений страны 892 образца биологического материала от 618 пациентов с подозрением на ИБЗ (64,9% СМЖ, 7,6% кровь, 27,3% СМЖ + кровь, 0,2% секционный материал). Средний возраст пациентов с подозрением на ИБЗ 17,5 лет, минимальный возраст 6 дней, максимальный –

86 лет; 54,3% пациентов мужского пола, 45,7% – женского. Установлено, что в биоматериале 12% пациентов (74/618) содержатся генетические маркеры менингококка. Статистически достоверных различий в частоте выявления менингококка в зависимости от пола и возраста отмечено не было ( $p > 0,05$ ). Так, у пациентов мужского пола выявляемость менингококка составила 13,7%, а у лиц женского пола – 10,5%. Среди детей до 5 лет менингококк выделялся в 13,3% случаев, тогда как у лиц старше 5 лет – в 10,7%.

Большинство случаев ГФМИ вызваны ограниченным числом гиперинвазивных клонов менингококка. Для генотипирования менингококка используют комбинацию аллелей (сиквенс-тип, ST) фрагментов 7 консервативных генов «домашнего хозяйства» (ГДХ). Клональные комплексы (СС) формируются на основе центрального ST при наличии четырех или более общих аллелей. Для предотвращения осложнений у пациентов с ГФМИ и снижения передачи менингококка среди бактерионосителей необходимо проведение рациональной антибиотикотерапии и химиопрофилактики. В целом, менингококк является чувствительным к большинству классов антибиотиков, однако в последние годы частота умеренно чувствительных и резистентных форм увеличилась по всему миру. С 2006 года в Республике Беларусь были описаны случаи снижения чувствительности менингококка к пенициллинам и хлорамфениколу [2], а с 2011 нами были выявлены штаммы, резистентные к рифампицину [3].

Целью настоящего исследования являлось выявление ассоциации ST и СС менингококков с минимальными ингибирующими концентрациями антибиотиков, применяемых для лечения и профилактики менингококковой инфекции.

Для данного исследования были выбраны антибиотики, которые, в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения инфекционных заболеваний взрослых (Постановление МЗ РБ №94 от 13.12.2018) и детей (приказ МЗ РБ №961 от 24.08.2012), рекомендуются для лечения различных форм менингококковой инфекции (Шифр по МКБ-10: А39.0-А39.5, А39.9) – бензилпенициллин, хлорамфеникол, цефотаксим, цефтриаксон, меропенем; препараты, применяемые для элиминации менингококка у бактерионосителей и контактных лиц – рифампицин, ципрофлоксацин; а также препараты, широко применяемые для лечения различных инфекций – ампициллин, амоксициллин, тетрациклин.

**Материал и методы.** Материалом для исследования явились 49 штаммов *N. meningitidis*, поступивших в РРЛ из учреждений здравоохранения Республики Беларусь, полученных от пациентов с ГФМИ и бактерионосителей за период с февраля 2011 по май 2018.

Культивирование микроорганизмов, молекулярно-генетическая реидентификация и определение чувствительности к антибиотикам осуществлялось по описанной ранее методике [3]. Интерпретацию результатов чувствительности к антибиотикам проводили в соответствии с таблицами Европейского комитета по определению резистентности к антибиотикам – EUCAST, версия 10.0 от 2020-01-01. МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> (концентрации антибиотиков, ингибирующие рост 50% и 90% штаммов соответственно) определяли методом простого упорядоченного массива данных. ДНК из культур менингококка выделяли методом кипячения. Амплификацию 7 ГДХ проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 0,25 мкл HF ДНК-полимеразы и 10 мкл 10х-буфера HF, праймеры в концентрациях 20 мкМ, 2 мкл исследуемой ДНК и необходимый объем воды для ПЦР. Температурно-временной режим на амплификаторе PCR Express (Hybaid, США): 1 цикл при 94°C в течение 2 минут, 35 циклов при 94°C по 1 минуте, 62°C по 40 секунд и 72°C по 2 минуты, 1 цикл при 72°C в течение 1 минуты. Детекция продуктов ПЦР-реакции проводилась в 2% агарозном геле после электрофореза в течение 50 минут при напряжении 7 В/см. После выделения ДНК из геля ставили реакцию циклического секвенирования, очистку продуктов которой проводили методом переосаждения. Секвенирование по Сэнгеру проводили в генетическом анализаторе AB3500 (Applied Biosystems, США). После определения аллелей каждого из 7 генов, с использованием базы PubMLST определялись



ST и СС. ST, впервые выявленные и отсутствующие в Международной базе данных рассматривались как новые и подлежали регистрации. Для статистической оценки использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Клональные комплексы менингококка.** Изоляты менингококка, для которых определялись профили чувствительности к антибиотикам, разделились на 10 клональных комплексов (СС, 59,2%), а 41,8% изолятов не входили в состав известных СС. Клональные комплексы представлены как гетерогенными ST (СС-103, СС-1, СС-18), так и одним ST (СС-11, СС-41/44, СС-32, СС-35, СС-92, СС-213, СС-1136). СС-103 включает в себя 5 «белорусских» ST: ST-9300, ST-13861, ST-14282, ST-14327, ST-14355. СС-1 представлен ST-75 и ST-3349, а СС-18 – ST-14280 и ST-14673. Группа изолятов, ST которых не формируют известные СС, представлена 18 ST: ST-5810, ST-10662, ST-13959, ST-14249, ST-14281, ST-14306, ST-14307, ST-14321, ST-14322, ST-14323, ST-14325, ST-14326, ST-14328, ST-14338, ST-14365, ST-14411, ST-14412 и ST-14674.

**Чувствительность/резистентность менингококка к антибиотикам.** Определена чувствительность 49 штаммов менингококка к 9 антибиотикам разных классов. Для последующего анализа штаммы были распределены на 3 группы: доминирующие СС – СС-103, СС-11, СС-41/44 ( $n=18$ ), минорные СС – СС-1, СС-18, СС-32, СС-35, СС-92, СС-213, СС-1136 ( $n=11$ ) и не относящиеся к СС штаммы ( $n=20$ ).

*Бензилпенициллин* рекомендуется в качестве препарата выбора для лечения различных форм менингококковой инфекции у взрослых (МКБ-10: А39.0, А39.1 и А39.2) и менингококкового менингита у детей (А39.0). МИК<sub>50</sub> = 0,032 мг/л для всех анализируемых групп, а МИК<sub>90</sub> = 0,064 мг/л среди доминирующих СС и штаммов, не относящихся к СС. Сниженной чувствительностью к бензилпенициллину обладали 10,2% штаммов (5/49), которые относились к ST-34 (СС-32, МИК 0,125 и 0,25 мг/л), ST-3346 (СС-41/44, МИК=0,125 мг/л), ST-10662 и ST-14365 (МИК=0,125 мг/л каждый). Различий в чувствительности к бензилпенициллину между группами СС не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

*Цефалоспорины 3-го поколения.* Все исследованные штаммы клинически чувствительны к цефотаксиму и цефтриаксону. Цефотаксим используют в качестве препарата выбора для лечения различных форм менингококковой инфекции у взрослых (МКБ-10: А39.0, А39.1 и А39.2) и менингококкового менингита у детей (А39.0). МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> цефотаксима составили 0,016 мг/л во всех группах. Цефтриаксон используют в качестве препарата выбора для лечения различных форм менингококковой инфекции у взрослых (МКБ-10: А39.0, А39.1 и А39.2) и детей (МКБ-10: А39.4, А39.5 и А39.9). МИК<sub>50</sub>/МИК<sub>90</sub> цефтриаксона составил 0,001/0,008 мг/л в группе доминирующих СС, 0,002/0,016 мг/л в группе минорных СС и 0,001/0,002 мг/л в группе штаммов, не входящих в состав известных СС.

*Меропенем* используется в качестве препарата выбора для лечения менингококковой болезни сердца у детей (А39.5) и в качестве резервного препарата для лечения различных форм менингококковой инфекции у взрослых (МКБ-10: А39.0, А39.1 и А39.2). Все исследованные штаммы менингококка клинически чувствительны к меропенему с МИК<sub>50</sub>/МИК<sub>90</sub> = 0,008 мг/л в группе доминирующих СС, 0,008/0,032 мг/л в группе минорных СС и 0,004/0,008 мг/л в группе штаммов, не входящих в состав известных СС.

*Ампициллин.* МИК<sub>90</sub> = 0,25 мг/л, интерпретируемые как «сниженная чувствительность к ампициллину», характерны для групп минорных СС и изолятов, не относящихся к СС ( $p > 0,05$ ). Такие штаммы составили 8,2% от всех исследованных (4/49) и представлены инвазивным менингококком ST-34 (СС-32) и неинвазивными менингококками «белорусских» ST-14249, ST-14322 и ST-14323.

*Амоксициллин.* Наибольшая доля штаммов со сниженной чувствительностью отмечена к амоксициллину – 20,4% (10/49), половина из которых относятся к доминирующим СС: ST-3346 (СС-41/44, МИК 0,25 мг/л и 0,5 мг/л), ST-9300 и ST-13861 (СС-103, МИК=0,25 мг/л), ST-11 (СС-11, МИК=0,25 мг/л). Также МИК=0,25 мг/л описан у менингококков ST-34 (СС-32), ST-13959 и ST-14322, а МИК=0,5 мг/л у ST-34 (СС-32) и ST-

1136 (СС-1136). Различий в чувствительности к амоксициллину между группами СС не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

*Хлорамфеникол* используют в качестве препарата выбора для лечения различных форм менингококковой инфекции у детей (МКБ-10: А39.0, А39.3, А39.4, А39.5 и А39.9). Все исследованные штаммы клинически чувствительны к хлорамфениколу: МИК<sub>50</sub>/МИК<sub>90</sub> = 1/2 мг/л в группе доминирующих СС, 1 мг/л в группе минорных СС и 0,5/1 мг/л в группе штаммов, не входящих в состав известных СС.

*Ципрофлоксацин* используют для химиопрофилактики менингококковой инфекции у контактных лиц и бактерионосителей. Все исследованные штаммы клинически чувствительны к ципрофлоксацину (МИК<sub>50</sub>=0,004 мг/л и МИК<sub>90</sub>=0,008 мг/л во всех группах).

*Рифампицин* также используют для элиминации менингококка у бактерионосителей и контактных лиц. МИК<sub>50</sub>/МИК<sub>90</sub> рифампицина равны 0,032/0,25 мг/л в группе доминирующих СС, 0,008/0,25 мг/л в группе минорных СС и 0,016/0,032 мг/л в группе штаммов, не входящих в состав известных СС. Резистентность к рифампицину отмечена у 8,2% от всех исследованных менингококков (4/49): инвазивный менингококк ST-11 (СС-11, МИК >32 мг/л) и неинвазивные менингококки ST-92 (СС-92), ST-9300 (СС-103) и ST-14326 – МИК = 0,5 мг/л. Различий уровня резистентности к рифампицину между группами СС не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Нечувствительными минимум к одному из 9 тестируемых антибиотиков обладали 36,7% исследуемых менингококков, которые относились к 14 ST. Менингококки ST-34 (СС-32) ассоциировались со сниженной чувствительностью к группе пенициллинов – PEN-I + AMX-I (1/2) и PEN-I + AMX-I + AMP-I (1/2). Ранее в Европе были описаны штаммы MenB СС-32, содержащие аллель *penA* 253, которая обуславливала сниженную чувствительность к пенициллинам [4]. Среди половины менингококков ST-3346 (СС-41/44), ST-11 (СС-11) и ST-92 (СС-92) выявлены штаммы с профилями резистентности AMX-I и PEN-I + AMX-I (по 1/4 среди СС-41/44), AMX-I и RIF-R (по 1/4 среди СС-11) и RIF-R (1/2 среди СС-92). Менингококк ST-1136 (СС-1136) обладал сниженной чувствительностью к амоксициллину (1/1). 30% менингококков СС-103 обладали следующими профилями резистентности: RIF-R (ST-9300, 1/10), AMX-I (ST-9300 и ST-13861, по 1/10), а среди 35% менингококков, не относящихся к СС, отмечены профили резистентности AMP-I + AMX-I (ST-14322, 1/20), PEN-I (ST-10662 и ST-14365, по 1/20), RIF-R (ST-14326, 1/20), AMP-I (ST-14249 и ST-14323, по 1/20), AMX-I (ST-13959, 1/20).

Список использованной литературы:

1. Белобородов В.Б. Нерешенные проблемы менингококковой инфекции // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2018. № 1 (24). С. 46–53.
2. Глазкова С.Э., Лебедев Л.П., Титов Л.П. Чувствительность штаммов *Neisseria meningitidis* к антибиотикам // Здоровоохранение (Минск). 2011. № 10. С. 26–31.
3. Kharkhal H.N., Titov L.P. Serogroup diversity and antibiotic susceptibility of *Neisseria meningitidis*: Meningococcus infection monitoring in Belarus // Acta Microbiol Immunol Hung. 2019. № 66(4). P. 443–457.
4. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications // Wellcome Open Res. 2018. V. 3. P. 1–20.
5. Clonal expansion of new penicillin-resistant clade of *Neisseria meningitidis* serogroup W clonal complex 11, Australia / S. Mowlaboccus [et al.] // Emerg Infect Dis. 2017. № 23(8). P. 1364-1367.

## КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА

Шаджалилова М.С., Шарапова Г.М.

Ташкентский Педиатрический медицинский институт, Узбекистан

**Введение.** Острые кишечные инфекции у детей может быть вызвана широким диапазоном бактериальных патогенов, включая *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* и др. В последние годы при кишечных антропозах, отмечается увеличение удельного веса детей до 5 лет. Анализ научной литературы и проведенных исследований обосновывает необходимость изучения особенностей клинических симптомов различных форм диарейных заболеваний, дальнейшего совершенствования методов идентификации этиологического фактора для решения задач по совершенствованию лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение социально-экономических затрат кишечных инфекций у детей. Исходя из этого, **целью** работы была изучить особенности клинического течения диарейных заболеваний у детей с нарушением микробиотенноза кишечника.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено детям раннего возраста, больные с острыми диареями установленной этиологией (n-212), неустановленной этиологией (n- 48) и здоровые дети (n-32). В наших наблюдениях средний возраст детей составил  $14,0 \pm 8,34$ ; дети второго года жизни составили 45% от общего числа обследованных больных острыми кишечными инфекциями. Наблюдаемые пациенты до поступления в стационар уже лечились антибиотиками, получали бактериальные препараты по поводу установленного в анамнезе различной степени и вида дисбактериоза кишечника. Этим пациентам были проведены параклинические методы обследования, включая изучение микрофлоры кишечника.

**Результаты и обсуждение.** Анализ микрофлоры полости рта показал, что при первичном анализе у 23 (76,6%) больных обнаружен в мазке рост патогенных микробов и высеян у 28 (93,3%) *Streptococcus viridans*. При анализе микрофлоры полости рта в зависимости от возраста детей было установлено, что чем младше ребенок, тем больше выявляется рост условно-патогенной флоры – *klebsiella pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, грибы рода *Candida*. У детей в возрасте старше года чаще высеиваются *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобные грибы. Бактериологически диагноз кишечного дисбактериоза различной степени был подтвержден в 100% случаев. Изучив характеристику начальных проявлений острых кишечных инфекций, мы установили, что больных с дисбактериозом кишечника I степени на 1-3 день от начала заболевания госпитализировано 44 (18,0%), со II степенью – 102 (56%), с III степенью – 21 (18,5) и с дисбактериозом IV степени госпитализированы 6 (3,3%) детей. Важную роль при этом играет развитие дисбактериоза кишечника вследствие активации грибов рода *Candida*, клебсиеллы и клостридии. Клиническое выздоровление больных детей не всегда сопровождалось нормализацией дисбиотических реакций. У обследованных пациентов выделены следующие виды дисбактериоза: стафилококковый- 25%, кандидозный – 21,8%, клебсиеллезный – 9,4%, протейный – 12,2%, синегнойный – 9,4% и клостридиозы – 15%. Ассоциированный дисбактериоз нами выявлен в 16,6% случаев. В 62,5% случаев кишечный дисбактериоз был обусловлен дефицитом лактобактерий, бифидобактерий и у 37,5% высоким содержанием кишечной палочки гемолитической активности. Выделялись так же лактозонегативные кишечные палочки выше 10% по отношению к общему числу нормальных кишечных палочек. В большинстве случаев антогонистической активностью аутофлора не обладала. Результаты обследования больных детей, поступивших в 1-е сутки болезни показали, что у большинства (75%) детей бифидофлора отсутствовала или ее содержание было резко снижено уже при поступлении.

Представляют интерес результаты определения бифидобактерий у 48 больных детей, которые получали бифидум-бактерин до поступления в стационар. Отсутствие клинического эффекта от лечения (дети поступали в стационар по поводу неустойчивого с патологическими примесями) сопровождалось сохранением глубоких нарушений бифидофлоры (у 33,3% детей она отсутствовала.). Эти данные подтверждают факт зависимости количества бифидофлоры от воспалительного процесса в кишечнике, обусловленного патогенными бактериями. Количественные изменения лактобактериальной флоры при кишечных инфекциях у детей выражены в меньшей степени, чем бифидофлоры, и так же их содержание в процессе наблюдения остается остается у 50% случаях сниженным по сравнению от нормы. Выраженные изменения количества бифидо- и лактобактерий способствовали углублению изменений кишечного микробиоценоза и приводили к повышению содержания аэробных и анаэробных ассоциаций, повышению условно-патогенных микроорганизмов. Рецидивирующее течение кишечной инфекции сопровождалось сохранением низкого уровня бифидобактерий и лактобактерий. При анализе клинических форм заболевания по типу поражения желудочно-кишечного тракта нами были получены следующие данные: энтерит встречался чаще у детей страдающих дисбактериозом II степени, (30%) в сравнении с детьми дисбактериозом III степени (22 и 4% соответственно) ( $p < 0,05$ ). Гастроэнтероколит чаще встречался у детей с дисбактериозом III - IV степени. Гастроэнтерит был более выражен у детей ассоциированным дисбактериозе кишечника. Энтероколитические проявления с одинаковой частотой встречались как у детей I степени, так и у детей с II и III степенью дисбактериоза. При повторном обследовании у 34,3% детей сохранялся дисбактериоз кишечника различной степени. Заболевания, обусловленные условно-патогенными бактериями, чаще являются результатом активации собственной эндогенной флоры в результате несостоятельности системы защиты макроорганизма, что объясняет связанное с этим нередко тяжелое течение болезни и значительные проблемы в лечении. Среди наиболее известных возбудителей такого рода, в частности, бактерии рода *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*. Бактерии *Clostridium difficile* обуславливают поражения кишечника в виде псевдомембранозного колита у детей, получавших интенсивную антибактериальную терапию. Из числа возбудителей госпитальных инфекций, особо устойчивых к терапии и определяющих наиболее тяжелое течение оказались, из числа грамотрицательных бактерий – *Enterobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*. На основе клинико-лабораторных наблюдений мы хотим в очередной раз привлечь внимание к микробиологическому фактору, как одному из ведущих в развитии патологического процесса при острых диарейных заболеваниях.

**Выводы:** 1. Дисбактериоз кишечника следует считать ведущим звеном патогенеза при кишечных расстройствах, а продолжающиеся дисбиотические изменения микрофлоры кишечника указывают на не окончившийся патологический процесс в организме. Однако клиническое выздоровление не всегда коррелирует с динамикой нормализации бифидофлоры кишечника, которая заканчивается значительно позже, при этом в случае компенсации длительного лечения биопрепаратами не требуется.

## ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГИМЕНОЛЕПИДОЗА У СТУДЕНТОВ

*Шаджалилова М.С., Касимов И.А., Шамансурова Ш.Ш.*

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

**Актуальность проблемы.** По оценке Всемирного банка, экономический ущерб от кишечных гельминтозов занимает четвертое место среди болезней и травм. Уровень заболеваемости кишечными паразитами в Узбекистане поддерживается на высоком уровне, снижая сопротивляемость к бактериальным, вирусным и другим заболеваниям, замедляя рост и развитие детей, снижают трудоспособность взрослого населения. Во многих странах, в том числе в Узбекистане кишечные паразитарные инвазии тесно связаны с процессами экономического и социального развития, и поэтому вопрос о борьбе с ними является весьма актуальным как в социальном, так и в политическом плане (ВОЗ, 1988). В республике ежегодно, по официальным данным, регистрируется более 200 тыс. инвазированных. На сегодняшний день работа по оздоровлению источника инвазии включает массовое обследование населения на гельминты, учет всех инвазированных в данной местности лиц, массовую дегельминтизацию, диспансерное наблюдение за больными после лечения, остается объектом настоящего внимания педиатров, инфекционистов и врачей общей практики.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение особенностей состояния здоровья студентов зараженных гименолепидозом и оценка эффективности противогельминтных препаратов в профилактике заболеваний.

**Материал и методы.** Для выполнения настоящего исследования подвергались паразитологическому исследованию 120 студентов медицинского вуза и 25 больных с гименолепидозом в возрасте от 22 до 35 лет. Исследования проводились на базе консультативно-диагностической поликлиники и отделений, клинической, биохимической лабораторий клиники НИИ эпидемиологии, Микробиологии, инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан, за период 2018 – 2020 гг. На каждого пациента после получения информационного согласия была заведена амбулаторная карта наблюдения за динамикой процесса. Так же по специально разработанной «опросника» было проведено письменное анкетирование. Вопросы в основном охватывали эпидемиологические и профилактические аспекты. Диагноз гименолепидоза подтверждали обнаружением цист и вегетативных форм остриц яиц *Humenolepis papa* при трехкратной копроскопии. Исследование фекалий осуществляли методом нативного мазка, с применением метод обогащения при методе обогащения по Калантарян в место поваренной соли применяется насыщенный раствор азотнокислого натрия.

**Результаты.** Из 120 наблюдаемых у 40 (33,3%) студентов нами была установлена диагноз «Геминолепидоз» и они составили основную группу.

При распределении пациентов по месту жительства было установлено, что из 65 пациентов 60,0% пациенты были городскими и 40,0% – сельскими жителями. Приведенные данные показывают, что больные с паразитами преобладают среди горожан (в основном г. Ташкента). Этот факт можно объяснить более качественной диагностикой паразитозов в городах, чем в других регионах республики. Во всех случаях диагноз подтвержден паразитологически. В структуре цестодов в большинстве случаев выявлялись возбудитель гименолепидоза. Кроме того к основному диагнозу сопутствовала энтеробиоз у 2 (5,0%) и лямблиоз кишечника у 15 (38%) случаев и у 3 (7%)—тениаринхоз. Сбор эпидемиологического анамнеза показал, что 32 (80,0%) больных имели удовлетворительные социально-бытовые условия, вместе с тем большинство из них не соблюдали санитарно – гигиенических правил. Анализ результатов эпидемиологического

анамнеза у больных смешанными паразитозами и моноинвазиями показал, что основным путем распространения гельминтозов является контактно – бытовой. В отдельных случаях – пищевой 4 (25%) факторы. При сборе анамнеза у 75% обследованных больных диагностированы хронические заболевания органов дыхания, желудочно- кишечного тракта, гепатобилиарной и мочеполовой системы. Существенных различий в пораженности гименолепидозом мужского и женского пола студентов не отмечается. Однако с групповых очагах гименолепидоза начинает преобладать инвазированность карликовым цепнем лиц студентов женского пола в возрасте до 23 лет. Изучение причинно-следственных факторов развития при гименолепидозе у студентов – медиков показала, что путем распространения инвазии является контактно-бытовой, что подтверждается больше процентами зараженности среди студентов обучающихся в одной группе, риск заражения гименолепидозом больше чем меньше возраст больных. 70% обследованных больных гименолепидозом были городскими. В групповых очагах гименолепидоза преобладать инвазированность карликовым цепнем лиц студентов женского пола в возрасте до 23 лет. Клиническое выраженное течение болезни регистрировалось у 4 (10%) больных. У остальных больных первоначально диагностировали бессимптомное течение. У этих пациентов яиц гельминтов были выявлены копроскопически при профилактическом осмотре, однако при детальном обследовании у них выявлялась слабо выраженная симптоматика, характерная для гименолепидоза. К моменту начала исследования у всех пациентов состояние было относительно удовлетворительное. Часто регистрировались общая слабость и боли в животе (соответственно), реже отмечалось понижение аппетита, расстройства стула, а также капризность и раздражительность случаев. У одного студента в анамнезе отмечались судороги. Снижение успеваемости нами было выявлено у 53% студентов. Клиническая картина кишечных гельминтозов проявлялась астеновегетативными, диспепсическим и болевым, а также аллергическими проявлениями. Чаще всего встречался астеновегетативный синдром в сочетании с диспепсическим у (35,2%) больных. Изолированный астеновегетативный – у 6 (4,7%) диспепсический у 4 и болевой синдром у 5. Аллергодерматозы наблюдали у 5 больных. Паренхиматозные изменения печени выявлялась у 4 (13,6%) больных.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о том, что клиническая картина гименолепидоза у студентов полиморфна и в основном носит неспецифический характер. В клиническом течении гименолепидоза у студент-пациентов сопутствующей патологией чаще имело место поражение со стороны органов дыхания, пищеварения и нарушение неврологического статуса.

## **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ И ИСХОДОВ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

*Шаджалилова М.С., Касимов И.А., Осипова Е.М., Байматова К.З.*

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

**Актуальность проблемы.** В настоящее время, по данным публикуемых научных исследований и по опубликованным данным ВОЗ, острые кишечные инфекции (ОКИ) занимает второе место по уровню заболеваемости и смертности во всем мире, уступая по массовости и экономическому ущербу только острым респираторным заболеваниям и гриппу. Среди инфекционных заболеваний острые кишечные инфекции являются одной из самых распространенных патологий населения Республики Узбекистан. В соответствии с данными ВОЗ, в 2010 году в мире 58% летальных исходов у детей в возрасте младше 5 лет было обусловлено инфекционными заболеваниями, в том числе 11% - диарейными

инфекциями. В Европейском регионе на долю острых диарейных инфекций приходилось в 13% от общего количества летальных исходов у детей в возрасте младше 5 лет. Решение вышеизложенных проблем представляется невозможным без разработки рекомендаций по оптимизации диагностики и лечения ОКИ, основанных на проведении комплексного клинического анализа качества диагностики и лечения указанных заболеваний.

**Целью исследования:** Изучение клинических особенностей и проведение анализа причинно-следственных факторов летальных исходов при острых кишечных инфекциях у детей.

**Материалы и методы исследования:** Объектом исследования было клиническое наблюдение 225 детей раннего возраста, архивные материалы и истории болезни детей с летальным исходом. В стационаре исследования проводились с применением у всех больных исследований общих анализов крови, мочи и кала. Для определения этиологии возбудителей ОКИ использовались бактериологический, серологический (ИФА) и иммунологический (ПЦР) методы. При проведении исследования учитывались возраст детей, их преморбидное состояние, характер вскармливания и вид инфекционного агента.

**Результаты исследования:** Сравнение возрастного состава больных с моноинфекциями и смешанными инфекциями показало явное преобладание детей первого года жизни, в том числе в возрасте до 6 месяцев - при смешанных инфекциях. Преобладали среднетяжелые формы заболевания (у 74,1%). Тяжелые формы ОКИ отмечены у 25,9% детей с развитием у больных токсикоза и эксикоза III степени. При изучении сопутствующей патологии у всех детей нами было выявлено анемия различной степени ( $p>0,05$ ), рахит ( $p>0,001$ ), ферментопатии и дисбактериозы кишечника с рождения детей, перинатальная энцефалопатия ( $p>0,05$ ) чаще с гипертензионным синдромом. Анализ распределения пациентов в соответствии с формой заболевания по классификации ВОЗ (острая диарея, рефракторная и кровавая) в наших исследованиях показал, что в 113 (50,2%) случаях наблюдалась острая диарея, в 63 (28%) – рефракторная и в 49 (21,8%) – кровавая, что свидетельствует о том, что чаще развивается именно острая диарея, тогда как случаи развития кровавой диареи наиболее редки. Этиология возбудителей ОКИ в 42%-45% случаев установлена бактериологическим методом, от 80%- 98% с помощью ПЦР. На эффективность ПЦР анализа результативным оказался использования копрофильтрата. Выявлена высокая устойчивость большинства патогенных возбудителей к антибиотикам, что способствует нарастанию среди детей дисбактериоза и внутрибольничных инфекций за счет устойчивых госпитальных штаммов. Согласно данным нашего клинического материала наблюдаемая летальность при ОКИ за последнее 10 лет оставалась стабильно низкой и составляла 0,1%. Проведенный нами анализ 15 летальных исходов при ОКИ выявил: 1) Увеличение числа случаев ОКИ по типу гастроэнтерита с присоединением возбудителей – РС вирусов, аденовируса, гриппа, парагриппа (всего 6 случаев). 2) Увеличение удельного веса детей, страдающих анемией (8 случаев). 3) Увеличение удельного веса детей в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев (9 случаев), их них в 6 случаях дети были на искусственном вскармливании, что указывает на возможный повышенный риск заражения патогенными возбудителями ОКИ посредством синтетических (искусственных) пищевых продуктов. Следовательно, важность естественного питания в охране здоровья ребенка остается очевидной. Причинами летальных исходов при острых кишечных инфекциях были: 1) инфекционно-токсический шок – в 7 случаях (46,6%); отек легкого – в 12 случаях (80%); дистрофия паренхиматозных органов – в 6 случаях (40%); ДВС – в 8 случаях (53,3%); отек мозга – в 3 случаях (20%); пневмонии – в 5 случаях (33,3%). Представленные данные свидетельствуют, что наряду со случаями тяжелого течения ОКИ, которые ассоциированы с отягощенным преморбидным фоном или сочетанным инфицированием несколькими патогенами, имеют место летальные исходы, не связанные с доступными для верификации факторами, отягощающими и течение заболевания.

**Выводы:** Результаты наших исследований показывают, что диареи наиболее распространены у детей раннего возраста, развитие начальный период заболевания иногда

протекает скрыто, риск развития ОКИ напрямую связан с возрастом ребёнка – чем меньше возраст, тем выше риск развития диарей. Важность естественного питания в охране здоровья ребенка остается очевидной. Летальные исходы 80,0% обусловлены – отеком легкого, 46,6% - инфекционным токсическим шоком. Наряду со случаями тяжелого течения ОКИ, которые ассоциированы с отягощенным преморбидным фоном или сочетанным инфицированием несколькими патогенами, имеют место летальные исходы, не связанные с доступными для верификации факторами, отягощающими и течение заболевания. Возможно, что в данных случаях ключевую роль играют индивидуальные особенности организма. Диагностика инфекционно-токсического шока и отека легкого должна быть максимально ранней. Врачи должны быть хорошо знакомы с ранней диагностикой шока и обеспечить максимально быструю госпитализацию больных детей в связи с угрозой развития полиорганной недостаточности.