

# ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 21 №2



Problems in medical mycology

Vol.21 №2

2019



# Устройство для противогрибковой обработки обуви **Тимсон**

ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

- Уничтожает грибки, бактерии и неприятный запах
- Взаимодействие тепла и ультрафиолета позволяет достичь высокого фунгицидного эффекта
- Профилактика появления грибковой инфекции в обуви
- Гарантия 3 года!
- РЕЗУЛЬТАТ КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАН



Подробнее на сайте [www.timson.ru](http://www.timson.ru)



#### EDITORIAL BOARD

**Chief Editor —**

N.V. Vasilyeva — Ph.D., prof. (Russia)

**Deputies Chief Editor —**

N.N. Klimko — M.D., prof. (Russia)

A.E. Taraskina — Ph.D. (Russia)

**Responsible secretary —**

T.S. Bogomolova — Ph.D. (Russia)

#### SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

J. Bennett — M.D. (USA), B. Dupont — M.D. (France), O.G. Hurzilava — M.D., prof. (Russia), V.I. Golubev — Ph.D. (Russia), K.P. Kashkin — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), Kolbin A.C. — M.D., prof. (Russia), V.I. Mazurov — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), S.M. Ozerskaya — Ph.D. (Russia), I. Polachek — M.D. (Israel), A.V. Samzov — M.D., prof. (Russia), S.V. Sidorenko M.V. — M.D., prof. (Russia), M.V. Shulgina — Ph.D. (Russia), H.J. Tietz — M.D. (Germany), M.A. Viviani — M.D. (Italy), V.A. Zinzerling — M.D., prof. (Russia), Yamaguchi M. — Ph.D. (Japan), Zhang F. — M.D. & Ph.D. (China)

## PROBLEMS IN MEDICAL MYCOLOGY

*Vol. 21, № 2, 2019*

Kashkin Research Institute of Medical Mycology  
© North-Western State Medical University  
named after I.I. Mechnikov

## ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

*Том 21, № 2, 2019*

Научно-исследовательский институт  
медицинской микологии им. П.Н.Кашкина  
© ФГБОУ ВО Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова Минздрава России

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор —**  
Н.В. Васильева — д.б.н., профессор (Россия),  
**Заместители главного редактора:**  
Н.Н. Климко — д.м.н., профессор (Россия)  
А.Е. Тараскина — к.б.н. (Россия)  
**Ответственный секретарь —**  
Т.С. Богомолова — к.б.н. (Россия)

#### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Дж. Беннетт — доктор медицины (США),  
М.А. Вивiani — доктор медицины (Италия),  
В.И. Голубев — д.б.н. (Россия), Б. Дюпон —  
доктор медицины (Франция), К.П. Кашкин —  
д.м.н., академик РАМН, профессор (Россия),  
Колбин А.С. — д.б.н., профессор (Россия),  
В.И. Мазуров — д.м.н., акад. РАМН, профессор  
(Россия), С.М. Озерская — д.б.н. (Россия),  
И. Полачек — доктор медицины (Израиль),  
А.В. Самцов — д.м.н., профессор (Россия),  
С.В. Сидоренко — д.м.н., профессор (Россия),  
Х-Й. Титц — доктор медицины (Германия),  
О.Г. Хурцилава — д.м.н., проф. (Россия),  
В.А. Цинзерлинг — д.м.н., профессор (Россия),  
Чжан Ф. — доктор медицины (Китай),  
М.В. Шульгина — д.б.н. (Россия), М. Ямагучи —  
доктор медицины (Япония)

**Проблематика журнала:** Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской микробиологии — биология возбудителей, клиника, диагностика, эпидемиология, иммунитет, терапия и профилактика инфекций, микроорганизмы-контаминанты в лабораторных, клинических и других условиях.

**Editorial policy:** The Journal «Problems in Medical Mycology» specializes in original articles that describe innovative research on all aspects of Medical Microbiology — biology of pathogens, clinic, diagnostic, epidemiology, immunity, therapy and prophylaxis of infections, microorganisms — contaminants in laboratory, clinical and other conditions.

## СОДЕРЖАНИЕ

## ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

<i>Васильева Н.В., Гукова Е.С.</i> 20 лет журналу «Проблемы медицинской микологии»	8
<i>Резцова П.А., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А.</i> Использование узкополосной фототерапии в лечении больных микробной экземой (обзор литературы)	11

## КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ

<i>Шагдильева Е.В., Шадривова О.В., Чудиновских Ю.А., Моталкина М.С., Зюзгин И.С., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Хохлова А.В., Артемьева А.С., Клишко Н.Н.</i> Первый случай острого диссеминированного кандидоза, обусловленного двумя возбудителями ( <i>Candida albicans</i> и <i>Candida glabrata</i> ), у пациентки с лимфогранулематозом	15
---	----

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МИКОЛОГИЯ

<i>Степанова А.А., Васильева Н.В., Ямагучи М., Чибана Х., Чилина Г.А., Богомолова Т.С.</i> Особенности микроморфологии <i>Aspergillus tubingensis</i> : сканирующая электронная микроскопия	23
<i>Рябинин И.А., Чернец Е.Н., Васильева Н.В.</i> Аннотация MALDI-масс-спектра белково-пептидной фракции клеточного экстракта <i>Aspergillus sydowii</i> в кратком виде	27

## ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ МИКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

## РОССИЙСКО-КИТАЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ МИКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ (XXII КАШКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ)

## ТЕЗИСЫ

<i>Bo Zhang, Xin Shen, Lirong Bao, Caixia Yan, Chongkui Sun, Liying Xiao, Yan Li.</i> Effects and mechanisms of EB virus regulating ATR pathway on tumor biological behavior	30	<i>Агафонова Е.В., Маланичева Т.Г.</i> Иммунологические нарушения при хронических соматических заболеваниях, осложненных кандидозом, у детей	34
<i>En-Yu Dai, Di Li, Hao Zhang, Wei Jiang, Hong Ling.</i> Comprehensive characterization of drug resistance associated genomic variations in the <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	30	<i>Александрова Н.А., Махрова Т.В., Заславская М.И.</i> Влияние метаболитов энтерококков на <i>Candida albicans</i> in vitro	35
<i>Fan Zhu.</i> Endogenous retroviral envelope protein (ERVWE1) regulates calcium influx and activates the small conductance Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> channel	30	<i>Алексеев А.Ю., Богданова Т.В.</i> Сравнительная оценка активности флуконазол-содержащего геля для лечения микозов кожи и субстанции флуконазола in vitro	35
<i>Guangyan Liu, Zhiyu Yuan, Kaiyue Ding, Sitong Wang, Shu Lin, Jiayin Yue, Yanru Zhen.</i> Adenosine deaminase acting on RNA-1 (ADAR1) inhibits HBV replication by enhancing microRNA-122 processing	30	<i>Алиева А.А., Харсеева Г.Г., Алексеева Л.П., Алутина Э.Л.</i> Подавление адгезии типовых и биопленочных культур токсигенных штаммов <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	35
<i>Jie Gao, Lingxi Gao, Rui Li, Zhenping Lai, Zengfeng Zhang, Xiaohui Fan.</i> MicroRNA-mRNA integrated analysis in A549 cells infected with influenza A viruses from different host species	30	<i>Аликбаев Т.З., Разнатовский К.И., Гулордава М.Д.</i> Опыт клиники микологии по оказанию медицинской помощи больным псориазом	36
<i>Jin Zhong.</i> Development of prophylactic hepatitis c virus vaccine	31	<i>Асирян Е.Г., Матюченко О.В., Мацук О.Н.</i> Иммунный статус детей с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы	36
<i>Lijun Qu, Yiqiang Wang, Lixin Xie.</i> Expression and potential role of the complement system and chemokines in experimental fungal keratitis	31	<i>Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е., Спиридонова А.А., Морошкина Е.Б., Мокроносорова Е.С., Шамова О.В., Жаркова М.С., Орлов Д.С.</i> Действие антисептиков на плазмидную ДНК микроорганизмов и микробные биопленки	37
<i>Lingxi Gao, Jie Gao, Ying Liang, Rui Li, Qing Xiao, Zengfeng Zhang, Xiaohui Fan.</i> Integration analysis of a miRNA-mRNA network in A549 cells infected by a novel H3N2 swine influenza virus with trans-species infection potential	31	<i>Ахременко Я.А., Тарасова Л.А., Иларова В.И.</i> Роль стафилококковой инфекции в течении атопического дерматита у детей	37
<i>Min Zhuang, Russell Vassell, Chen Yuan, Paul W. Keller, Hong Ling, Wei Wang, and Carol D. Weiss.</i> Mutations that increase the stability of the post-fusion gp41 conformation of the HIV-1 envelope glycoprotein are selected by both an X4 and R5 HIV-1 virus to escape fusion inhibitors corresponding to heptad repeat 1 of gp41, but the gp120 adaptive mutations differ between the two viruses	31	<i>Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю., Бондаренко А.С., Мамонова И.А.</i> Биопленкообразование штаммов <i>Staphylococcus epidermidis</i> , выделенных при имплант-ассоциированной инфекции	37
<i>Ran Wang, Xiaoyan Zheng, Jin Sun, Kaihao Feng, Na Gao, Dongying Fan, Hui Chen, Xia Jin and Jing An.</i> Vaccination with a single consensus envelope protein ectodomain sequence administered in a heterologous regimen induces tetraivalent immune responses and protection against dengue viruses in mice	31	<i>Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю., Бондаренко А.С., Мамонова И.А.</i> <i>Candida albicans</i> в микробных ассоциациях при инфекционных осложнениях тотального эндопротезирования коленного сустава	38
<i>Tingting Zhu, Ting Feng, Tao Wang, Xuellian Liao, Fang Lin, Hong Li.</i> MCP-1 serum levels as a biomarker for predicting prognosis in patients with sepsis	31	<i>Багирова Н.С., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Терещенко И.В.</i> Кандидемия: резистентность <i>Candida spp.</i> к антифунгальным препаратам системного действия (Е-тест)	38
<i>Yan-Hua Wu, Xiao-Yun Cui, Wei Yang, Dong-Ying Fan, Dong Liu, Pei-Gang Wang and Jing An.</i> Zika virus infection in hypothalamus causes hormone deficiencies and leads to irreversible growth delay and memory impairment in mice	32	<i>Бадиков В.Д., Афонина И.Е., Борухович Д.Г.</i> Эффективность методов микробиологической диагностики гонококковой инфекции у пациентов с подозрением на инфекции, передаваемые половым путем	39
<i>Yuchen Xia.</i> Nucleolin is an integral component and regulates transcription of hepatitis b virus covalently closed circular DNA mini-chromosome	32	<i>Байлина Г.Е., Кухар Е.В.</i> Отработка параметров глубинного культивирования дерматомицетов для получения комплексной вакцины	39
<i>Zhongdao Wu, Lifu Wang, Xi Sun.</i> The role of liver-exosomes in the liver tissue pathological change caused by the infection with <i>schistosomiasis japonicum</i>	32	<i>Бакиева К.М., Ибраева Л.К., Зубкова Е.Ю., Турдалы Ф.М., Ибрагим Ж.Т.</i> Этиологическая структура хронических заболеваний органов нижних дыхательных путей у амбулаторных пациентов	40
<i>Абаев И.В., Скрыбин Ю.П., Дятлов И.А.</i> Молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> – возбудителей стафилококковых токсикоинфекций в Российской Федерации	32	<i>Балацкая Н.В., Саакян С.В., Кричевская Г.И., Мякошина Е.Б., Куликова И.Г.</i> Динамика эффекторных субпопуляций лимфоцитов в крови пациентов с начальной стадией меланомы хориоидеи при активации герпесвирусных инфекций	40
<i>Абаев И.В., Скрыбин Ю.П., Коробова О.В., Дятлов И.А.</i> Сравнение гемолитической активности и геномной структуры штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> – возбудителей стафилококковых инфекций на территории России	32	<i>Бармичева С.-А.С., Десятник Е.А., Николаева Н.Г., Шурицкая О.А., Игнатьева С.М., Борзова Ю.В., Бехтерева И.А., Криволапов Ю.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В.</i> Хронический аспергиллез легких как маска злокачественного новообразования	40
<i>Абаимова А.А., Мицевич И.П., Асташкин Е.И., Ноеикова Т.С., Храмов М.В.</i> Сравнительная идентификация и генотипирование клинических штаммов <i>Enterococcus faecalis</i> , выделенных в Оренбургской области	33	<i>Белова Е.А., Томашева А.</i> Особенности современного течения интегументных форм красной волчанки	41
<i>Авдеенко Ю.Л., Степанова А.А.</i> Гистологическое изучение «грибного тела» пазухи носа при микотическом синусите	33	<i>Белова Л.В., Федотова И.М., Щедрина Н.А., Одегова Н.В.</i> Особенности контаминации рыбы, рыбопродуктов, нерыбных объектов промысла дрожжами и плесневыми грибами	41
<i>Агарев А.Е., Здолыник Т.Д.</i> Бактерии с эпидемиологически значимой антибиотикорезистентностью в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных	34	<i>Беляев В.С., Червинцев В.М., Червинцев Ю.В., Серова Н.Е., Яковлева М.В., Стулов Н.М., Воеводина В.А.</i> Артериальная гипертензия и микробиота полости рта и кишечника	42
		<i>Беспятых Ю.А., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л., Штишков Е.А.</i> Вирулентность <i>Mycobacterium tuberculosis</i> генотипа Beijing в условиях in vivo	42



Бодоев И.Н., Малахова М.В., Побегуц О.В., Бутенко И.О., Манолов А.И., Аптухов И., Згода В.Г., Ильина Е.Н., Говорун В.М. Влияние переплазматических шаперонов на устойчивость <i>Neisseria gonorrhoeae</i> к антибиотикам широкого спектра действия	43
Боев И.А., Штраубе Г.И., Годовалов А.П. Микробиота эксудата флегмоны лица и эндогенная интоксикация	43
Божкова С.А., Касимова А.Р., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции	43
Борзилов А.И., Коробова О.В., Комбарова Т.И., Мьякинina В.П., Верёвкин В.В., Красильникова В.М., Воложанцев Н.В. Эффективность бактериофага ра5 при лечении сепсиса и инфекции бедра, обусловленных <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , у мышей	44
Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Суслowa И.Е., Богомолowa Т.С., Аак О.В., Спиридонова В.А., Степаненко Т.С., Орлов А.В., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Аспергиллез у больных муковисцидозом	44
Борисенко А.Ю., Злобин В.И., Перетолчина Н.П., Джиоев Ю.П., Степаненко Л.А. Биоинформационный анализ CRISPR- системы и профилей фаговых рас в геноме <i>Staphylococcus aureus</i>	45
Борисова О.Н., Петрова В.В., Оганесян Э.Г., Оршак Е.А., Нилова Л.Ю. Антибиотикорезистентность диареогенных <i>Escherichia coli</i> , выделенных от детей с дисбиотическими нарушениями	45
Борцова Е.А., Алиева Е.В. Изучение видового разнообразия лактобацилл толстого кишечника, выделенных на территории Северо-Кавказского федерального округа	46
Боронина Л.Г., Блинова С.М., Саматова Е.В. Диагностика бактериемии и сепсиса у детей с онкогематологическими заболеваниями	46
Бубнова Д.В., Шадризова О.В., Погоромская М.Н. Анализ инвазивных микозов у ВИЧ-инфицированных пациентов по результатам аутопсий	47
Буланова А.С., Ананьева Е.П., Яковлев И.П. Изучение антимикотического действия новых гетероциклических соединений	47
Быкова Л.П., Ременникова М.В. Действие видимого лазерного излучения на подвижность <i>Escherichia coli</i>	47
Валиева Р.И., Зарипова А.З., Тюрин Ю.А., Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., Исаева Г.Ш. Вирулентность и антибиотикорезистентность <i>Streptococcus pneumoniae</i> , персистирующих у детей – бактерионосителей	48
Валитова Р.К., Абуллаева А.М., Блинова Л.П., Пахомов Ю.Д. Изучение чувствительности к бактериофагам условно-патогенных микроорганизмов, контаминирующих пищевые продукты животного происхождения	48
Варгасова В.С., Куготова Д.А., Смирнова М.В., Артемук С.Д., Белькова Е.И., Мельцер А.В., Козлова Н.С. Антибиотикорезистентность штаммов <i>Klebsiella pneumoniae</i>	48
Васильева А.А., Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Тимошичева Т.А., Амосова И.В., Кузнецова Е.В., Никоноров И.Ю., Марченко В.А. Сравнение иммуногенных свойств вакцинных штаммов вирусов гриппа графическим методом	49
Васильева Е.А., Русак Ю.Э., Ефанова Е.Н. Микробиота кожных покровов и слизистых оболочек при atopическом дерматите в условиях Севера	49
Васильева Н.В., Степанова А.А., Круглов А.Н., Генералова О.К., Орлова О.Е., Митрохин С.Д., Шкода А.С., Чилина Г.А., Босак И.А., Выборнова И.В. Цитологические исследования <i>Candida auris</i> Satoh&Makimura	50
Веревкин В.В., Кисличкина А.А., Красильникова В.М., Мьякинina В.П., Денисенко Е.А., Светоч Э.А., Воложанцев Н.В. Бактериофаги, активные против патогенных эшерихий	50
Видманова М.В. Проблемы достоверности результатов лабораторной диагностики малярии	50
Видманова М.В., Оверченко О.Н., Вандышева Т.В., Щелокова В.Г. Мониторинг поствакцинального иммунитета к коклюшу в Самарской области методом ИФА	51
Власов Д.Ю., Кирцидели И.Ю., Панин А.Л., Краева Л.А., Зеленская М.С., Рябушева Ю.В., Горбунов Г.А., Тешебаев Ш.Б., Баранцевич Е.П. Пути накопления и расселения условно-патогенных микромицетов в районах полярных поселений	51
Войтенкова Е.В., Сузаева Л.В. <i>Klebsiella pneumoniae</i> с гипермукоидным фенотипом в микробиоте кишечника	51
Воложанцев Н.В., Борзилов А.И., Соловьева Е.В., Красильникова В.М. Фаговые полисахарид-деполимеразы – перспективный класс новых, нетрадиционных антибактериальных средств	52
Воропаев А.Д., Екатеринбург Д.А., Филина Ю.С., Несвижский Ю.В., Воропаева Е.А. Особенности оппортунистических микроорганизмов, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов	52
Вязовая А.А., Прошина Е.Э., Тоилова С.В., Авадений И., Герасимова А.А., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Нарвская О.В., Мокроусов И.В. Генотипный полиморфизм популяции возбудителя туберкулеза в республике Коми	53
Габбасов А.З., Титова А.А., Глазутдинова Л.Р., Хабирова А.Д. Применение метода полимеразной цепной реакции для идентификации <i>Microsporum canis</i>	53
Гаджимурадов М.Н., Абуамриша Ала Нуман А., Набигулаева З.М., Абулжалолов А.И. Профилактика поздних форм сифилиса в Дагестане	53
Гаджимурадов М.Н., Алиева М.Г., Гаджимурадова К.М., Гунашева А.А. Случаи бородавчатого невуса	54
Галеев Р.Р., Галиева А.М., Лисовская С.А. Частота встречаемости <i>Staphylococcus aureus</i> среди здоровых лиц	54
Герасимова А.А., Вязовая А.А., Пантелеев А.М., Мокроусов И.В., Майская М.Ю., Нарвская О.В. Генотип и лекарственная устойчивость <i>Mycobacterium tuberculosis</i> у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом	54
Герасимчук Е.В. Онихомикоз и сочетанные поражения кожи: коморбидность в дерматологии	55
Гехт М.А., Корнищева В.Г. Микробиота эрозий и ран кожи детей с буллезным эпидермолизом	55
Гизатуллина Ю.С., Кузнецова М.В., Starčič Erjavec M. Биологические свойства уропатогенных <i>Escherichia coli</i>	55
Гладкова Е.В., Бабушкина И.В., Определенцева С.В. Особенности видового и количественного состава микробиоценоза толстого кишечника и показателей гуморального иммунитета у пациентов с начальными стадиями остеопороза	56
Глазутдинова Л.Р., Габдрахманова А.Р., Саньчиков Д.В., Габбасов А.З., Хабирова А.Д. Оценка влияния фракций липополисахарида <i>Sinorhizobium meliloti</i> на показатели системы кроветворения в эксперименте	56
Глушко Н.И., Халдеева Е.В., Хайдарова Г.Г., Лисовская С.А. Гемолитическая активность клинических изолятов <i>Trichosphyton rubrum</i>	57
Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Особенности продукции молочной кислоты микроорганизмами рода <i>Lactobacillus</i>	57
Годовалов А.П., Карпунина Т.И., Рахитина Ю.В. Сравнительный анализ результатов молекулярно-генетического и культурального исследования зякулята	57
Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Тимонина В.С., Гончар В.В., Осидак Л.В. Цитокиновые реакции в иммунном ответе при гриппе и других ОРВИ	58
Голошова Е.В., Маркова К.Г., Алешукина А.В., Алешукина И.С., Твердохлебова Т.И., Будник Н.В., Ефименко Т.Н. Эффективность современных дезинфицирующих средств, применяемых в стационаре	58
Городничев Р.Б., Куриленко Н.С., Манолов А.И., Шитиков Е.А. Адгезивно-инвазивные свойства <i>Escherichia coli</i> , ассоциированных с болезнью Крона	58
Грачева А.Н., Панова А.Е., Ловачева О.В., Васильева И.А. Особенности микологического обследования больных туберкулезом легких	59
Григорьев Н.В., Ивин Г.В., Пунченко О.Е. Чувствительность микромицетов кожи рук к антисептикам повседневного использования	59
Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Эдельштейн М.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Агинова В.В., Шейк Е.А., Скленова Е.Ю., Дмитриева Н.В. Энтеробактерии, продуцирующие карбапенемазы / метал-β-лактамазы и вызывающие инфекции у онкологических больных	60
Григорян Д.В., Смоляр Я.В., Малицкая Е.В., Бачинская Ю.В., Бутин М.И. Видовой состав возбудителей острого парапроктита у больных отделения колопроктологии ОКБ № 2 г. Оренбурга	60
Давлетгареева Д.В., Суслowa И.Е., Богомолowa Т.С., Борзова Ю.В., Васильева Н.В. Спектр микромицетов, выделенных у больных муковисцидозом	60
Данилова К.С., Мильгунова Т.С., Коркундская Н.Д., Гоик В.Г., Суслowa В.В., Козлова Н.С. Видовой состав возбудителей гнойно-септических инфекций в стационаре	61
Детушев К.В., Благодатских С.А., Миронова Р.И. Оценка сохранения жизнеспособности спор <i>Bacillus anthracis</i> при длительном хранении с помощью ускоренного теста термостабильности	61
Джумаев Н.Д., Имамов О.С., Дадакушева Л.Т., Икрамова Н.Д. Видовой состав при онихомикозах в Ташкентской области за 2016-2018 гг.	61
Дмитренко О.А., Альховский С.В., Балбуцкая А.А., Тихомиров Т.А. Пациенты с atopическим дерматитом – резервуар эпидемических штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> в популяции?	62
Дмитриев К.А., Бадиков В.Д., Насанович Н.Н. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей	62
Дмитриев К.А., Краева Л.А., Ляпина Л.В. Фенотип резистентности возбудителей нозокомиальных пневмоний из семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	62
Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Эдельштейн М.В., Петухова И.Н., Агинова В.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Шейк Е.А., Скленова Е.Ю. Карбапенемы, продуцируемые <i>Acinetobacter baumannii</i> , в Национальном медицинском научно-исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина (Российская Федерация)	63
Дмитриенко Е.В., Наумова О.В., Фомин Б.И., Порываева А.В., Курдюшкин М.С., Ломзов А.А., Пыльная И.А., Пыльный Д.В. Безметочное высокоспецифичное выявление ДНК/РНК маркеров с использованием биосенсоров на основе КНИ-транзисторов	63
Долгий А.А., Асланов Б.И., Калчина З.П. Сравнительный анализ результатов исследования GPIU (Global Prevalence Study on Infections in Urology) с данными, полученными в урологическом стационаре Санкт-Петербурга	63
Долго-Сабурова Ю.В., Жорж О.Н., Выборнова И.В., Шурпицкая О.А., Босак И.А., Богомолowa Т.С., Васильева Н.В., Климко Н.Н. Лечение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, обусловленного резистентными к флуконазолу <i>in vitro</i> <i>Candida albicans</i>	64
Домотенко Л.В., Подкопаев Я.В., Морозова Т.П., Косилова И.С., Шепелин А.П. Стандартизация культурального метода в лабораторной диагностике гнойных бактериальных менингитов	64
Донерьян Л.Г. Микромицеты как индикаторные организмы антропогенно нарушенных почв	65

Досова С.Ю., Стольников И.И., Червинец В.М., Червинец Ю.В. Исследование вагинального микробиома здоровых женщин	65	ности хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек у пациентов с мутациями гена AIRE и STAT1	75
Дубинина А.Ю., Мезина Е.Ю., Каменева Н.С., Морозова С.Е., Каменева О.А., Косякова К.Г. Фагорезистентность <i>Staphylococcus aureus</i> , выделенных при носительстве у медперсонала	65	Исаков В.А., Исаков Д.В., Ермоленко Д.К. Герпесвирусные инфекции: проблема выбора терапии	75
Евстролов А.Н., Бурова Л.Г., Широкий И.В., Захарова Л.Н., Громова М.А., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э. Изучение антимикробной активности производных изопимаровой кислоты в отношении <i>Staphylococcus aureus</i>	66	Исаков Д.В., Исаков В.А. Способы коррекции интерферонотатий у человека	76
Еремеева Н.И., Голубева Л.А., Вахрушева Д.В., Ботеева Т.Ю., Лавренчук Л.С., Яшина М.А. Оценка устойчивости к дезсредствам культур <i>Staphylococcus aureus</i> , выделенных от медицинских работников	66	Ищенко О.В., Крушинская Т.Ю., Кременчуцкий Г.Н., Степанский Д.А. Столетний опыт подготовки медицинских микробиологов и эпидемиологов в Днепрпетровской медицинской академии	77
Жеребцова Н.Ю., Чеботарева Т.Я., Ильина Т.М. Эпидемиология бактериальных менингитов	66	Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Слащева О.М. Тесты на прокальцитонин и CD64 у тяжелобольных пациентов: сходства и различия показателей	78
Жиглецова С.К., Дунайцев И.А., Клыкова М.В., Сомов А.Н., Буданова Н.Ю., Арповский А.В. Выделение и изучение состава антимикробных метаболитов штамма <i>Pseudomonas chlorographis</i> VSK-26A3	67	Калашникова В.А. Вирулентный профиль штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> , изолированных от низших обезьян	78
Жоголев С.Д., Кулюков П.В., Жоголев К.Д., Аминев Р.М., Кузин А.А., Клецко Л.И., Жоголев Д.К., Шипицын К.С., Колесников В.В. Оценка эпидемиологической эффективности применения пневмококковых вакцин у военнослужащих	67	Калинина З.П., Долгий А.А., Молчановская М.А., Петрова И.Г. Организация иммунизации против гриппа населения Санкт-Петербурга	78
Жоля Я.С., Волонцевич А., Рябинин И.А. Математическое распределение показателей достоверности идентификации, определяемых при MALDI-TOF-масс-спектрометрии экстрактов из мицелия <i>Aspergillus</i> spp.	68	Каменева О.А., Эсауленко Н.Б., Казаков С.П., Эсауленко А.Н., Мельникова Г.С., Косякова К.Г. Возбудители бактериемии у пациентов отделений реанимации многопрофильных лечебных учреждений	78
Забровская А.В., Хахаев И.А., Кузьмин В.А. Визуализация выделения антибиотикорезистентных штаммов сальмонелл с помощью ГИС-технологий	68	Каралаш Е.А., Свицунов С.А. Значение статистических показателей для оценки состояния здоровья в организованных коллективах	78
Затевалов А.М., Радугина Н.В., Жиленкова О.Г., Миронов А.Ю., Мехтиев Э.Р. Применение газовой хроматографии-масс-спектрометрии и математического моделирования для диагностики кандидозного кольпита	69	Карасева А.Б., Колобов А.А., Суворов А.Н. Сравнительный анализ антимикробной активности синтетических бактерицидных энтерококков	78
Захарова Л.Б., Парицкая Е.Н., Ермоленко Е.И., Котылева М.П. Влияние микробиоты с преваляцией энтеробактерий на сократительную активность кишечника крысы сопоставимо с воздействием липополисахаридов <i>in vitro</i>	69	Карбышева С.Б., Золоткина А.Г., Дорохова А.А. Эффективность использования окраски синовиальной жидкости по Граму в диагностике бактериальных артритов и инфекций протезированных суставов	79
Захватова А.С., Дарына М.Г., Светличная Ю.С., Зуева Л.П., Асланов Б.И. Организация активного эпидемиологического наблюдения за инфекциями кровотока в отделениях реанимации и интенсивной терапии	69	Карцев Н.Н., Мицевич И.П., Новикова Т.С., Детушева К.В., Тазина О.И., Храмов М.В., Светоч Э.А. Выделение и изучение атипичного штамма <i>Shigella flexneri</i>	79
Зенинская Н.А., Силкина М.В., Карцева А.С., Калмантаева О.В., Марын М.А., Рябко А.К., Мунтян Я.О., Шахова А.С., Рогозин М.М., Фирстова В.В., Шемякин И.Г. Оценка гуморального и клеточного иммунитета к антигенам <i>Bacillus anthracis</i> у вакцинированных людей	70	Карцева А.С., Силкина М.В., Калмантаева О.В., Зенинская Н.А., Марын М.А., Мунтян Я.О., Рябко А.К., Рогозин М.М., Шахова А.С., Вахромеева Г.М., Миронова Р.И., Павлов В.М., Фирстова В.В., Шемякин И.Г. Особенности активации В-лимфоцитов у мышей, иммунизированных генетически-модифицированными штаммами <i>Francisella tularensis</i>	80
Зубарева Л.М., Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Евстафьев В.В., Козлов Р.С. Результаты многолетнего мониторинга антибиотикорезистентности <i>Mycoplasma genitalium</i> , выделенных у женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта в Смоленской и Тульской областях	70	Карякина Л.А., Пирятинская В.А., Кукушкина К.С., Смирнова О.Н., Винничук С.А., Хаббус А.Г. Саркоидоз кожи: два редких случая	80
Зубов П.В., Новикова В.В., Игидов Н.М. Антифунгальная активность N-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил-2-гидроксibenзогидразидов <i>in vitro</i>	70	Карякина Л.А., Смирнова О.Н., Винничук С.А., Пирятинская В.А. Необычная локализация саркоидоза кожи: трудности диагностики	80
Зубова К.В., Воробьева А.Д., Глинская Е.В., Нечаева О.В., Шульгина Т.А. Антимикробная активность водных дисперсий наночастиц серебра, стабилизированных полимерными соединениями, в отношении уропатогенных бактерий	71	Каселева Т.С., Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.П., Кахиани Е.И. Микробный пейзаж урогенитальных инфекций у женщин Волгоградской области	81
Зубова К.В., Глинская Е.В., Нечаева О.В., Шульгина Т.А. Антимикробная активность водных дисперсий наночастиц серебра, стабилизированных полимерными соединениями, в отношении штаммов <i>Staphylococcus aureus</i>	71	Касличкина А.А., Майская Н.В., Сизова А.А., Иванов С.А., Шайхутдинова Р.З., Соломенцев В.И., Бозун А.Г., Дентовская С.В. Полногеномное секвенирование и SNP-типирование <i>Yersinia mollaretii</i>	81
Зуева Е.В., Стоянова Н.А. Типирование изолята <i>Leptospira</i> sp. методом MALDI-TOF масс-спектрометрии	72	Ключарева С.В. Оптимизация терапии онихомикозов	82
Зуева Л.П., Асланов Б.И., Васильев К.Д., Иванова Т.Г., Высоцкий В.С., Долгий А.А. Тактика и стратегия преподавания эпидемиологии в медицинском вузе	72	Ключарева С.В., Белова Е.А., Нечаева О.С., Гусева С.Н. Лечение хронических дерматозов препаратами АСД	82
Иванова К.А., Гостев В.В., Калиногорская О.С., Нестерова Е.В., Калисничкова Е.Л., Сидоренко С.В. Чувствительность к антибиотикам и молекулярное типирование CA-MRSA, выделенных от носителей и при инфекциях	72	Ключарева С.В., Ключарев Г.В. Возможность терапии 5% кремом имихимод заболеваний, ассоциированных с ДНК вирусом ВПЧ: актинического кератоза и остроконечных кондилом	82
Иванова С.Н., Полищук И.С., Алешукина А.В., Колпаков Д.С. Частота обнаружения вируса папилломы человека у женщин с эрозивными изменениями шейки матки	73	Ключарева С.В., Пономарев И.В. Лечение ксантелазмы ( <i>Xanthelasma palpebrarum</i> ) импульсным лазером на парах меди	83
Ивачёв П.А., Аманова Д.Е., Лавриненко А.В., Канатчикова В.А., Туреунов Е.М. GFP-продуцирующие штаммы <i>Escherichia coli</i> в детекции транслокации кишечной микробиоты при странгуляционной кишечной непроходимости	73	Ключарева С. В., Хаббус А.Г. Биохимические изменения при конглобатной форме угревой болезни	83
Икрамова Н.Дж., Абидова З.М., Рахимов И.Р., Алимжанов Ж.А. Результаты изучения содержания цинка в крови у больных микозом стоп и метод корректирующей терапии	73	Козлова А.И., Тапальский Д.В. Антибиотико- и фагочувствительность клинических изолятов <i>Klebsiella pneumoniae</i> с различными фенотипами	83
Ильющин В.А., Кирцидели И.Ю. Потенциально-патогенные микроскопические грибы угольных отвалов в условиях Арктики (на примере архипелага Шпицберген)	74	Козлова О.П., Миронюк Е.О., Муратов П.А., Серикова Е.В., Пиневаская М.В., Игантьева С.М., Клишко Н.Н. Пневмоцистная пневмония, связанная с тяжелой вирусной инфекцией у детей	84
Имамов О.С., Рахимов И.Р., Икрамова Н.Д. Комплексная терапия больных с дерматомикозами	74	Козлова Я.И., Фролова Е.В., Борзова Ю.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Аак О.В., Махмутова В.Р., Степаненко Т.А., Богомолова Т.С., Игантьева С.М., Бурьгина Е.В., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Аллергический бронхолегочный аспергиллез у больных бронхиальной астмой и муковисцидозом: результаты проспективного исследования	84
Имамов О.С., Халидова Х.Р., Икрамова Н.Д. Цитокиновый статус у больных трихофитией	75	Колчанова А.Д., Детушева Е.В., Абаев И.В., Фурсова Н.К. Исследование антибактериальной активности дезсредств различных классов на биопленки штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> – возбудителей стафилококковых инфекций	85
Исаева Н.В., Козлова О.П., Габрусская Т. В., Фролова Е.В., Богомолова Т.С., Суслицын Е.Н., Клишко Н.Н. Клинико-иммунологические особен-		Корниенко М.А., Купцов Н.С., Гуляев А.С., Летарова М.А., Шитиков Е.А., Летаров А.В., Ильина Е.Н. Вирулентные бактериофаги стафилококков: особенности взаимодействия с хозяевами и терапевтический потенциал	85
		Косарева Д.Н., Ананьева Е.П., Изеп А.А. Противогрибковая активность ацилгидразонов 3-(5-нитро-2-фурил)-акролеина альгиновой кислоты	86
		Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Валеева Г.Ф., Шулаева М.П. Высокоактивная антиретровирусная терапия и изменения нормобиоты кишечника у ВИЧ-инфицированных лиц г. Казани	86
		Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Валеева Г.Ф., Шулаева М.П. Изучение взаимосвязи нормобиоты и условно-патогенной микробиоты кишечника ВИЧ-инфицированных лиц при высокоактивной антиретровирусной терапии	86
		Кравчук Э.С., Атрейас В.Ш., Червинец Ю.В., Червинец В.М. Условия жизни и кишечный микробиоценоз	87
		Красильникова В.М., Мяхинина В.П., Веревкин В.В., Денисенко Е.А., Кисличкина А.А., Светоч Э.А., Воложанцев Н.В. Композиция бактерио-	

фагов, активных в отношении <i>Salmonella enterica</i> серотипов Enteritidis, Typhimurium и Infantis	87	<i>Малярчук А.П., Соколова Т.В., Монтез Росель К.В.</i> Метод «щелочное препарирование в шприце» для микроскопической диагностики микозов стоп	99
<i>Крекотина Е.Н., Истягина А.А., Бочкарева О.В.</i> Устойчивость к рифампицину по результатам ПЦР на Gene Xpert у больных туберкулезом в пенитенциарной системе	88	<i>Мангутов Э.О., Харсеева Г.Г.</i> <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> – потенциальный патоген респираторного тракта	99
<i>Куготова Д.А., Давудова П.М., Пилипенко С.Б., Мамонова Е.А., Козлова Н.С.</i> Чувствительность к антибиотикам энтеропатогенных эшерихий в психиатрической больнице	88	<i>Маркова И.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Екушев К.А., Фролова А.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Игнатьева С.М., Богомолова Т.С., Пинегина О.Н., Геворгян А.Г., Паина О.В., Бькова Т.А., Голощапов О.В., Владовская М.Д., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С., Климко Н.Н., Афанасьев Б.В.</i> Инвазивный кандидоз у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	100
<i>Кузин В.В., Рудницкая Т.И., Грищенко Н.С., Комбарова Т.И., Ганина Е.А., Карцев Н.Н., Мицевич И.П., Потапов В.Д.</i> Доклинические исследования лекарственного средства – антибиотика группы гликопептидов, высокоактивного в отношении резистентных грамположительных микроорганизмов	88	<i>Маркова И.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Екушев К.А., Фролова А.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Игнатьева С.М., Богомолова Т.С., Пинегина О.Н., Геворгян А.Г., Паина О.В., Бькова Т.А., Голощапов О.В., Владовская М.Д., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С., Климко Н.Н., Афанасьев Б.В.</i> Обусловленные редкими возбудителями инвазивные микозы у детей с гематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	100
<i>Кузина Е.С., Фурсов М.В., Фурсова Н.К.</i> Разработка и оценка эффективности лабораторного образца ПЦР тест-системы в реальном времени для выявления генов антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий	89	<i>Мартьянова А.В., Шеларев А.А., Чулакова О.А.</i> Микробиологические аспекты формирования антибиотикостойчивости штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> у лиц пожилого возраста	100
<i>Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В.</i> Диссеминированный туберкулез с множественной и широкой лекарственной резистентностью возбудителя	89	<i>Марченко В.А., Жилинская И.Н., Зелинская И.А., Торопова Я.Г., Барашкова С.В.</i> Гистопатологические и вазомоторные изменения в кровеносных сосудах при адаптации вируса гриппа в крысах линии Wistar	101
<i>Кузьяев Р.З.</i> Динамика показателей гуморального иммунного ответа при бессимптомном течении клещевого энцефалита	89	<i>Масленикова И.Л.</i> Взаимодействие нейтрофилов человека с биопленками <i>Escherichia coli</i> и их экзопродуктами	101
<i>Куликов П.В., Жоголев С.Д., Жоголев К.Д., Рубова С.Р., Аминов Р.М., Кузин А.А., Клецко Л.И., Жоголев Д.К., Шипицын К.С., Колесников В.В.</i> Этиология внебольничных пневмоний у военнослужащих в 2014-2017 гг.	90	<i>Мачулин А.И., Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю., Шадрин Г.Б.</i> Профилактика рецидивов грибковых заболеваний глотки в детском возрасте	102
<i>Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Рудаков Н.В., Решетникова Т.А., Абрамова Н.В., Шлынов С.Н., Матущенко Е.В., Штрек С.В.</i> Применение биологических моделей в риккетсиологии	90	<i>Медведева Т.В., Петунова Я.Г., Шурпицкая О.А., Чилина Г.А., Пчелин И.М.</i> Микроспория: распространенность и этиологическая структура за последние 5 лет в г. Санкт-Петербурге	102
<i>Кунельская В.Я., Романенко С.Г., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И.</i> Рецидивы ларингомикоза и их профилактика	91	<i>Мелехина Ю.Э., Борзова Ю.В., Десятки Е.А., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Васильева Н.В., Климко Н.Н.</i> Случай успешного лечения криптококкоза легких у онкогематологического больного	103
<i>Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И., Красникова Д.И., Андреевкова О.А.</i> Общие принципы клинической и микробиологической диагностики микоза верхних дыхательных путей и уха	91	<i>Мирзоян В.Л., Разнатовский К.И., Васькевич А.А., Левина Ю.В., Чаплыгин А.В., Равдин Р.А., Серебрякова И.С., Гулордава М.Д., Мухачева Д.А.</i> Комплексная терапия атопического дерматита с учетом вегетативного статуса пациентов	103
<i>Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И., Андреевкова О.А.</i> Оптимизация терапии кандидозного фарингита	91	<i>Мироненко О.В., Чиркина Т.М.</i> Гигиеническая оценка паллиативных методов коррекции воздушной среды медицинских организаций	104
<i>Куракин Э.С.</i> Анализ распространенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и совершенствование программ инфекционного контроля	92	<i>Мозжухина Н.А., Еремин Г.Б.</i> Обоснование дополнений по регламентации биологического фактора в санитарные нормы и правила по жилым зданиям	104
<i>Кухар Е.В.</i> Хищничество и антагонизм дерматомицетов в условиях <i>in vitro</i> на уксусной нематоде	92	<i>Мироусов И.В., Пасечник О.А., Вязовая А.А., Герасимова А.А., Стасенко В.Л.</i> Древние сублинии <i>Mycobacterium tuberculosis</i> генотипа Beijing в России: загадочное прошлое, потенциально эпидемическое будущее?	105
<i>Куяров А.А., Куяров А.В., Сайгушева Л.А., Васильева Е.А.</i> Декорбацилирующая активность бактерий при дисбиозе кишечника в условиях северного региона	92	<i>Монтез Росель К.В., Соколова Т.В., Малярчук А.П.</i> Приверженность к лечению при дерматомикозах стоп: союз врача и больного	105
<i>Лавренев С.Н., Симонов А.Ю., Панов А.А., Тренин А.С.</i> Поиск новых антимикробных агентов среди производных 1-гетероарил-1-диндоллипметилиа	93	<i>Мордовская Л.И., Алексеева С.Д.</i> Опыт использования ПЦР в диагностике туберкулеза	105
<i>Лавриненко А.В., Колесниченко С.И., Нуртазина З.Б., Табриз Н.С.</i> Патогены нижних дыхательных путей у больных туберкулезом легких в Караганде	93	<i>Мотылева С.В., Зубев П.С., Шербакова Ю.В., Мотылев И.М., Губанов А.В., Макарова С.Ю.</i> Выбор антибиотика в терапии гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы	106
<i>Ларина Т.Б., Скрябина Е.В., Касымов Ф.О.</i> Морфометрические и конфокально-микроскопические характеристики язв роговицы при грибковых кератитах различной этиологии	93	<i>Мочалов Ю.В., Пчелин И.М., Тараскина А.Е.</i> Микросателлитный анализ популяционной структуры <i>Trichophyton rubrum</i>	106
<i>Леванова Л.А., Захарова Ю.В., Марковская А.А.</i> Оценка роли бифидобактерий в кишечном микробиоценозе ВИЧ-инфицированных детей	94	<i>Мурузова Т.М., Агеевец В.А., Грищенко В.А.</i> Фенотипические и генетические характеристики MCR-1 положительных штаммов <i>Escherichia coli</i> , выделенных от пациентов многопрофильного стационара	106
<i>Леонова Л.В., Черепанов Д.В., Леонов В.В.</i> Влияние золя гидроксида марганца (II) на кинетику роста <i>Yersinia enterocolitica</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	94	<i>Мурадова С.А., Шагдильева Е.В., Сатурнов А.В., Калинин Е.Ю., Авдеев Ю.Л., Медников С.Н., Клещев М.А., Степанова А.А., Тараскина А.Е., Игнатьева С.М., Климко Н.Н.</i> Случай генерализованного микоза, обусловленного двумя возбудителями, на фоне острой респираторной вирусной инфекции	107
<i>Лисовская С.А., Халдеева Е.В.</i> Особенности поведения штаммов <i>Candida albicans</i> в условиях образования комплексов поверхностно-организованных клеточных структур – биопленок	95	<i>Нагибина И.А., Литвинова И.Н., Тарасов Д.Г.</i> Этиологическая структура и антибиотикоустойчивость микробности, выделенной из крови пациентов кардиохирургического стационара за 2018 г.	108
<i>Лихорац Л.И., Смоляр Я.В., Малицкая Е.В., Уколова Е.С.</i> Распространенность метициллинорезистентных стафилококков среди возбудителей диализного перитонита	95	<i>Нелидова Н.В., Кузьмина Н.В.</i> Иммунологические аспекты диссеминированного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных	108
<i>Лобай М.В., Иконникова Н.В.</i> Влияние культуральной жидкости и структурных компонентов мицелия <i>Phallus impudicus</i> на пролиферативную активность лимфоцитов	95	<i>Никитина Е.В., Мохов А.С., Цветкова И.А., Иванова К.А., Калиногорская О.С., Волкова М.О., Калисникова Е.Л., Сидоренко С.В.</i> Серотиповый состав <i>Streptococcus pneumoniae</i> у детей 1-7 лет в г. Санкт-Петербурге	108
<i>Лобачёва Ю.Н., Варгасова В.С., Чутко А.Л., Степанов А.С., Пунченко О.Е.</i> Оценка частоты развития устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам группы фторхинолонов вследствие ненаправленного мутагенеза	96	<i>Николаева Н.Г., Ицкович И.Э., Климко Н.Н.</i> Возможности компьютерной томографии в диагностике хронического аспергиллеза легких	109
<i>Лобынцева Е.П., Бейсембаева Г.А., Медетова А.Е.</i> Диагностика вторичных менингитов в неинфекционных клиниках Караганды	96	<i>Нищетенко Д.Ю., Корнишева В.Г.</i> Антибактериальная чувствительность микробиоты кожи при микробной экземе	109
<i>Ляшенко И.Э., Жеребятьева О.О.</i> Биопрофиль уропатогенных эшерихий	97	<i>Новикова Л.А., Бахметьева Т.М., Борзунова Л.Н., Бахметьева А.А.</i> Эпидемиология микроспории в г. Воронеже за период 2009-2018 гг.	109
<i>Ляшенко И.Э., Михайлова Е.А.</i> Персистентный потенциал и антибиотикорезистентность эшерихий	97	<i>Новикова Т.С., Асташкин Е.И., Карцев Н.Н., Ершова О.Н., Курдюмова Н.В., Фурсова Н.К.</i> Преvalентность грамотрицательных бактерий и генов антибиотикорезистентности у пациентов нейрореанимации	110
<i>Ляшенко И.Э., Фомина М.В.</i> Микробиологические параметры в оценке клинического течения фурункула носа	97	<i>Оганесян Э.Г., Оришак Е.А., Степанов А.С., Васильева Н.В.</i> Новые подходы к оценке устойчивости <i>Streptococcus spp.</i> к бета-лактамам антибиотикам	110
<i>Малинчик М.А., Беленюк В.Д., Савченко А.А., Борисов А.Г.</i> Исследование фенотипа Т-лимфоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания	98		
<i>Мальшеев В.В., Разумова Д.В., Шахметов Л.К.</i> Изучение метагенома при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи	98		
<i>Мальшеев В.В., Шахметов Л.К., Разумова Д.В.</i> Инновации в полевой эпидемиологии в условиях циркуляции вирусных и бактериальных патогенов у военнослужащих	98		

Олейник С.А., Зайцева Е.А. Поражение ногтевых пластин патогенными и условно-патогенными грибами при использовании современных технологий ногтевого сервиса (гель лака) . . . . .	111	Рябинин И.А., Алиева Л.В., Волонцевича А.-М., Жоля Я.С. Особенности ланостерол-14 $\alpha$ -деметилазы сур51В у <i>Aspergillus fumigatus</i> и ее пространственное взаимодействие с Сур51А . . . . .	123
Ольшницкая О.В., Кучева О.А., Ефанова Е.Н., Улитина И.В. Об этиологической роли микромитозов рода <i>Malassezia</i> при патологии кожи и ее придатков в условиях северного региона. . . . .	111	Рябко А.К., Зенинская Н.А., Марьин М.А., Калмантаева О.В., Карцева А.С., Силкина М.В., Мунтян Я.О., Фирстова В.В., Шемкин И.Г. Отбор кандидатных пар аптамеров и моноклональных антител для использования в тест-системе на основе иммуно-аптамерной ПЦР для определения <i>PAL Legionella pneumophila</i> . . . . .	123
Омарова С.М., Саидова П.С., Исаева Р.И. К вопросу диагностики острых кишечных инфекций, вызванных штаммом <i>Escherichia coli</i> O157:H7 . . . . .	111	Сатосова Н.В., Любимова А.В., Кицбабашвили Р.В., Борухович Л.С., Войтенкова Е.В., Сужаева Л.В., Забровская А.В. Серологическая структура сальмонелл, выделенных от пациентов, получавших амбулаторную медицинскую помощь . . . . .	124
Павлов В.М., Мокриевич А.Н., Комбарова Т.И., Миронова Р.И., Вахрамеева Г.М., Титарева Г.М., Дятлов И.А. Бактерии <i>Francisella tularensis</i> подвида <i>holartctica</i> формируют у морских свинок защиту от интраназального заражения <i>F. tularensis</i> подвида <i>tularensis</i> . . . . .	112	Сафронова Е.В., Астахова М.В., Мигита О.А., Сухова Л.П., Скленева Е.Ю., Стягова Н.А. Распространенность карбапенеморезистентных штаммов грамотрицательных бактерий в стационарах Липецкой области в 2017-2018 гг. . . . .	124
Павлова И.Э., Богомолова Т.С., Доршакова Е.В. Микологические аспекты безопасности при проведении ремонтно-строительных работ. . . . .	112	Сахаров В.И., Русякова И.А., Борзова Ю.В., Яворский Е.В., Шурпицкая О.А. Микробиологическая диагностика сепсиса у пациентов с коморбидной патологией . . . . .	124
Панов А.А., Лавернов С.Н., Симонов А.Ю., Исакова Е.Б., Мирчик Е.П., Бычкова О.П., Тренин А.С. Гибридные антибиотики на основе ингибиторов протеинкиназ и антимикробных соединений: синтез и биологическая активность . . . . .	113	Свенская Ю.И., Ленгерт Е.В., Терентюк Г.С., Тальникова Е.Е. Биодegradуемые контейнеры для трансдермальной доставки антимикотиков . . . . .	125
Панов А.А., Симонов А.Ю., Лавернов С.Н., Королёв А.М., Тренин А.С. Синтез и антимикробные свойства производных 3-(тиоарил)-малеимида . . . . .	113	Светличная Ю.С., Дарьина М.Г., Захватова А.С., Молчановская М.А., Зуева Л.П. Результаты внедрения регионального мониторинга антибактериальной резистентности микроорганизмов . . . . .	125
Пастухов Д.М. Формирование биопленки <i>Candida albicans</i> при разной pH . . . . .	113	Селиверстов Д., Лежнева Е., Юдин В., Хубезов Д., Быстрова Т. Клинико-информационная автоматизированная система мониторинга чувствительности микробиоты и рационализации антибактериальной терапии в многопрофильной клинической больнице . . . . .	126
Петрова О.А., Червинец В.М., Червинец Ю.В. Микробиота недоношенных детей при применении антибиотиков . . . . .	113	Сергеева Л.Е. Анализ эффективности воздействия трибутиловоо-крилат-содержащих сополимеров на виды <i>Penicillium</i> . . . . .	126
Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Эдельштейн М.В., Григорьевская З.В., Агинова В.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Шек Е.А., Скленева Е.Ю. Карбапенем-резистентная <i>Klebsiella pneumoniae</i> , продуцирующая ОХА-48, в Национальном медицинском научно-исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина (Российская Федерация) . . . . .	114	Серебрякова И.С., Корнишева В.Г., Богданова Т.С., Равдин Р.А., Чалыгин А.В., Мирзоян В.Л., Левина Ю.В. Ошибки диагностики микозов гладкой кожи . . . . .	127
Пивоварова В.И., Шадринова О.В. Инвазивный аспергиллез у пациентов с множественной миеломой: анализ данных регистра . . . . .	114	Серова Н.Ю., Правдивец А.С., Рябинин И.А. Реконструкция состава спектрообразующих белков <i>Soccidoides immitis</i> , формирующих масс-спектр при MALDI-TOF-масс-спектрометрии . . . . .	127
Пинегина О.Н., Спиридонова А.А., Афанасьев А.А., Кулагина О.Я., Зуева Е.В., Афиногенова А.Г., Пчелин И.М., Тараскина А.Е., Васильева Н.В. Лабораторная диагностика первого случая кандидоза, обусловленного <i>Candida auris</i> в г. Санкт-Петербурге . . . . .	115	Сиволодский Е.П., Зуева Е.В., Горелова Г.В., Богословская С.П. Вероятный видовой состав клинических изолятов комплекса <i>Acinetobacter baumannii</i> – <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> . . . . .	128
Пирятинская А.Б., Дудко В.Ю., Смирнова И.О., Карякина Л.А., Агабабаева Ж.А., Козминский Е.Б., Смирнова Н.В., Петунова Я.Г., Северов А.А. Бугорковые сифилиды в сочетании с поздним висцеральным сифилисом . . . . .	115	Симонов А.Ю., Лавернов С.Н., Панов А.А., Тренин А.С. Синтез и изучение антимикробной активности производных триндлдиметилля, содержащих индоллмалеинимидный фрагмент . . . . .	128
Пирятинская В.А., Карякина Л.А., Смирнова О.Н., Гусева С.Н., Винничук С.А., Радченко И.Д. Редкий тропический дерматоз . . . . .	116	Симонова Е.В., Дадуева А.С. Изучение адаптационных возможностей <i>Candida albicans</i> в условиях периодического культивирования смешанной культуры . . . . .	128
Платонова Т.А., Голубкова А.А., Смирнова С.С., Ольшванг О.Ю. Мониторинг приверженности прививкам населения в информационной подсистеме эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой . . . . .	116	Скрябин Ю.П., Абаев И.В., Дятлов И.А. Вспышки стафилококковых токсикоинфекций в России: роль конвертирующих профагов семейства <i>Siphoviridae</i> . . . . .	129
Платонова Т.А., Голубкова А.А., Ольшванг О.Ю., Обабков В.Н., Колесникова С.Ю., Смирнова С.С. Мультифакторное имитационное моделирование эпидемического процесса кори в мегаполисе на этапе элиминации инфекции . . . . .	116	Слукин П.В., Родченко Ю.В., Ермоленко З.М., Любасовская Л.А., Фурсова Н.К., Припутневич Т.В. Оценка эффективности препаратов дезинфектантов и антисептиков в отношении клинических штаммов <i>Malassezia furfur</i> . . . . .	129
Погожова М.П., Гаевская Н.Е., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Романова Л.В., Кочеткова А.О. Определение полной геномной последовательности бактериофага <i>Vibrio phage Rostov-6</i> . . . . .	117	Смолина О.А., Корнишева В.Г., Богданова Т.В. Влияние колонизации кожи скальпа грибами рода <i>Malassezia</i> на трихоскопические признаки при псориазе волосистой части головы . . . . .	130
Полещук И.С., Алешукина И.С., Алешукина А.В. Анализ чувствительности микробиоты влагалища к поликомпонентным бактериофагам . . . . .	117	Смоляр Я.В., Григорян Д.В., Малицкая Е.В., Тарасенко В.С., Азнабаева Л.М. Распространенность метициллинорезистентных стафилококков среди возбудителей абсцессов мягких тканей . . . . .	130
Полосенко О.В., Шепелин А.П., Марчихина И.И. Сравнительный анализ современных питательных сред для выделения энтеробактерий . . . . .	118	Соколова Т.В., Давиденко М.С. Коморбидность соматической патологии при atopическом дерматите у детей и подростков при обращении к дерматологу . . . . .	130
Пономаренко В.А., Десятук Е.А., Борзова Ю.В., Мелехина Ю.Э., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Описание клинического случая криптококкоза у пациента без факторов риска . . . . .	118	Соколова Т.В., Давиденко М.С. Критерии диагностики atopического дерматита: прошлое и настоящее . . . . .	131
Попова Л.П., Пашкова Т.М. Исследование влияния фитопрепаратов на персистентный потенциал микроорганизмов, выделенных при уронефролитиазе . . . . .	118	Соколова Т.В., Малярчук А.П., Лопатина Ю.В. Норвежская чесотка в России: реальный взгляд на проблему . . . . .	131
Попова М.О., Розачева Ю.А., Волкова А.Г., Пинегина О.Н., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. Кандидемия у гематологических пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	119	Соловьева К.Ю., Атхрейас В.Ш., Воеводина В.А., Кравчук Э.С., Левчина М.Ю., Танажа Г., Червинец Ю.В. Риск применения антибиотиков широкого спектра действия у детей разных возрастных групп . . . . .	132
Пупкова М.А. Распространенность и этиология онхимикоза стоп и кистей у пациентов кожно-венерологического диспансера г. Санкт-Петербурга . . . . .	119	Соломенцев В.И., Сизова А.А., Скрябин Ю.П., Кисличкина А.А., Майская Н.В., Иванов С.А., Фролов В.Б., Дентовская С.В., Анисимов А.П., Богун А.Г. Изучение геномов патогенных бактерий из коллекционных фондов ГКПМ-Оболensk с использованием нанопорового секвенирования на платформе MINION . . . . .	132
Пчелин И.М. Теоретический подход к изучению видового разнообразия дерматомицетов рода <i>Trichophyton</i> . . . . .	120	Старкова П., Лазарева И., Агеев В.В., Сидоренко С., Лебедева М., Мясникова Е., Навацкая А., Митрошина Г. Оценка распространения ректального носительства генов вирулентности и карбапенемаз у пациентов, поступивших на плановую госпитализацию в один из специализированных стационаров Санкт-Петербурга . . . . .	132
Разнатовский К.И., Равдин Р.А., Серебрякова И.С., Мирзоян В.Л., Полевая Т.А., Саитов И.А., Фильченков А.А., Якушенко С.С., Гусаров М.В. IT в дерматовенерологии . . . . .	120	Старцев С.А. Состав работ при комплексном микробиологическом обследовании строительных конструкций, имеющих признаки биоповреждения . . . . .	133
Решетникова И.Д., Агафонова Е.В., Исаева Г.Ш. Инфекционная нагрузка и маркеры atopии – есть ли взаимосвязь? . . . . .	121	Степанова А.А., Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Чилина Г.А. Цитология клеток вегетативного мицелия <i>Trichophyton tonsurans</i> Malsten . . . . .	133
Розачева Ю.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Пинегина О.Н., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. Инвазивные микозы у пациентов с рефрактерной / рецидивирующей лимфомой Ходжкина после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток . . . . .	121	Степанова А.А., Васильева Н.В., Ямагучи М., Чибана Х., Чилина Г.А., Богомолова Т.С., Баракаева Ф.Р. Сканирующая электронная микроскопия криптококкового вида <i>Aspergillus tubingensis</i> Mosseray . . . . .	134
Рудаков Н.В., Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Савельев Д.А., Блох А.И. Современные тенденции развития эпидемического процесса иксодовых клещевых боррелиозов в Российской Федерации . . . . .	122		
Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Потокин И.Л., Черкасова Г.В. Закономерности формирования биопленок <i>Lactobacillus plantarum</i> 8PA-3 на различных носителях в условиях микрогравитации . . . . .	122		



Стоянова Л.Г., Сульtimiова Т.Д., Даныян Го, Лейлей Чэнь. Противогрибковые метаболиты <i>Lactosococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i> для здоровья человека	134	Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В., Гордеева А.М., Лисовская С.А. Анализ влияния сопутствующей микотической биоты на клиническое течение угревой болезни	145
Стромченко О.А., Суркова Р.С., Маркин А.М., Лопастейская Я.А., Липницкий А.В., Викторов Д.В., Топорков А.В. Фенотипические особенности некоторых изолятов возбудителя криптококкоза, выделенных в Волгоградской области	135	Хлопова К.В., Шишкова Н.А., Вахрамеева Г.М., Мокриевич А.Н., Павлов В.М. Культурально-морфологические свойства штаммов <i>Francisella tularensis</i> с делецией гена <i>iglC</i>	145
Сужаева Л.В., Макарова М.А. Простой способ профилактики эшерихиозов кишечной и внекишечной локализации	135	Цитренко С.А., Лукьянова Е.Ю., Полузкова М.В., Гривцова Л.Ю. Этиологическая структура осложнений, вызванных грибами рода <i>Candida</i> , у пациентов онкологического стационара	146
Суркова Р.С., Стромченко О.А., Маркин А.М., Жога Л.К., Липницкий А.В., Викторов Д.В., Топорков А.В. Использование свободноживущих амёб в качестве модельного объекта при изучении возбудителей глубоких микозов	135	Цой Е.Р., Дарьина М.Г., Захватова А.С., Мозчан К.Н., Артюшин Б.С., Светличная Ю.С., Зуева Л.П. О необходимости программного обеспечения эпидемиологического мониторинга за пациентами с высоким риском развития инфекционной патологии в области хирургического вмешательства	146
Тараненко И.В., Любимова А.В. Самооценка знаний об антибиотикорезистентности медицинскими работниками акушерского стационара	136	Цурупа Е.Н., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Васильева Н.В., Чилина Г.А., Вашкевич А.А. Особенности этиологии, клиники и терапии онихомикоза стоп у больных пожилого и старческого возраста в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области	146
Тараскина А.Е., Фролова Е.В. Механизмы иммунной толерантности, опосредованные метаболизмом триптофана: потенциальная роль в развитии микотических патологий легких	136	Цурупа Е.Н., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Васильева Н.В., Чилина Г.А., Рябинин И.А., Вашкевич А.А. Особенности терапии плесневого онихомикоза стоп у людей пожилого и старческого возраста	147
Терещенко И.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Казимов А.Э., Ключникова И.А., Агинова В.В., Терещенко О.В., Дмитриева Н.В. Анаэробные микроорганизмы, выделенные из полости рта пациентов с опухолями головы и шеи	137	Челомкович В.Н., Бессмельцев С.С., Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кулешова А.В., Бурьев В.В., Кайтанджан Е.И. Инфекции кровеносного русла и активация герпесвирусной инфекции у больных гемобластозами	148
Терещенко О., Винникова В., Григорьевская З.В., Эйдельштейн М.В., Петухова И.Н., Терещенко И.В., Багирова Н.С., Агинова В.В., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Металло-β-лактамазы/карбапенемазы, продуцируемые штаммами <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в условиях стационара НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	137	Червякова Е.М., Медведева Э.Я., Галкина А.А., Микаелян С.М., Цой Е.Р., Высоцкая И.В. Анализ напряженности иммунитета к вирусу кори и определение коллективного иммунитета у персонала двух крупных стационаров г. Санкт-Петербурга	148
Тилавбердиев Ш.А., Бектимиров А.М.-Т. Антимикотическая активность нового биотехнологического препарата «Фаргалс»	137	Черненко О.А., Юцковский А.Д. Роль полимикробного консорциума в практике дерматокосметолога	149
Тилавбердиев Ш.А., Клишко Н.Н. Лечение инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами	137	Чмырь А.П., Гончаров А.Е. Особенности эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом в г. Санкт-Петербурге за период 2012-2017 гг.	149
Тимирбаева О.Ю., Беляева А.А., Козлова Н.С., Пилипенко С.Б., Голубева Ю.Г. Чувствительность к антибиотикам шигелл и сальмонелл, выделенных в психиатрической больнице	138	Шагдильеева Е.В., Файзуллина Р.Р., Белова О.А., Воронович С.Э., Кузнецова Т.Н., Рубин Г.В., Воробьева С.К., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Клишко Н.Н. Инвазивный кандидоз у новорожденных детей в г. Санкт-Петербурге	149
Тимошечева Т.А., Амосова И.В., Иванова А.А., Мусаева Т.Д., Львов Н.И. Характеристика современных аденовирусов	138	Шадривова О.В., Тонкошкур М.С., Десяток Е.А., Хостеллиди С.Н., Волкова А.Г., Полова М.О., Ермолова С.О., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Клишко Н.Н. Особенности инвазивного аспергиллеза у взрослой когорты негематологических пациентов	150
Тованова А.А., Мироненко О.В. Оценка санитарно-противоэпидемического режима стоматологических медицинских организаций	139	Шахова А.С., Рябко А.К., Зенинская Н.А., Марьин М.А., Рогозин М.М., Карцева А.С., Силкина М.В., Калмантаева О.В., Мунтян Я.О., Комбаров Т.И., Миронова Р.И., Титарева Г.М., Фирстова В.В. Сравнительный анализ гуморального иммунитета у мышей линии BALB/C и C57/BL6 к разным штаммам <i>Bacillus anthracis</i>	150
Трапезников Ю.П., Годовалов А.П., Быкова Л.П. Формирование биопленки условно-патогенными бактериями в присутствии холестерина	139	Шепелин А.П. Пути повышения качества микробиологических исследований	151
Тутельян А.В., Орлова О.А. Случаи аспергиллеза у онкогематологических больных	139	Шильникова Д.Е., Капелюшник П.Л., Лисовская С.А. Частота встречаемости и свойства грибов рода <i>Fusarium</i> у больных республики Татарстан	151
Успанова Д.М., Нечаева О.В., Тихомирова Е.И. Оценка дезинфицирующей способности полимерного соединения в составе фильтрующих загрузок для обеззараживания воды	139	Ширай О.В., Князева Е.Ю., Глуздикова М.А., Шлепцов А.Г., Зуева Л.П. Опыт командного подхода к организации инфекционного контроля в многопрофильном стационаре	151
Уткина Е.В., Захарова Ю.В. Вирулентность кишечных стафилококков при ВИЧ-инфекции	140	Шитиков Е., Гуляев А., Беснятых Ю., Мокроусов И., Ильина Е., Говорун В. Значение вставочной последовательности IS6110 в эволюции <i>Mycobacterium tuberculosis</i> линии 2	152
Уфимцева Е.Г., Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> в альвеолярных макрофагах пациентов, больных туберкулезом легких, располагается только в интактных фагосомах, ингибируя фаголизосомальный биогенез	140	Шмыленко В.А., Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Туркутоков В.Б., Смышляев Д.Е. Этиология бактериальных риносинуситов у больных различных возрастных групп в г. Хабаровске в 2016-2018 гг.	152
Файзуллина Р.Р., Шагдильеева Е.В., Белова О.А., Кузнецова Т.Н., Рубин Г.В., Воронович С.Э., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Клишко Н.Н. Инвазивный кандидоз у недоношенных новорожденных детей с экстремально низкой массой тела	141	Щербак Н.Я., Улюкин И.М., Андреева Н.В., Орлова Е.С. Антирабическая вакцинация в мегаполисе	153
Федорова Е.А., Мироненко О.В., Семенов Г.А. Гигиенические требования к размещению и функционированию ПЭТ	141	Щербакова Е.В., Соусова Я.В., Калинина Е.Ю., Соусова Е.В. Секционное наблюдение аспергиллезного сепсиса	153
Фомина М.В., Михайлова Е.А., Лященко И.Э. Изучение воздействия металллических наноструктур на биологические объекты микроорганизмов	141	Эйдельштейн И.А., Романов А.В., Плескачевская Т.А., Соколовская В.В., Симакина Е.Н., Козлов Р.С. Частота распространения мутаций, ассоциированных с устойчивостью к макролидам у <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , выделенных у детей с внебольничной пневмонией во время эпидемического подъема заболеваемости в Смоленской области	153
Фролова В.В., Гурина С.В., Чернов Н.М., Яковлев И.П. Определение чувствительности штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>S. haemolyticus</i> к производным 4,4а-дигидроксантаона	142	Эсауленко Н.Б., Каменева О.А., Комура К.С., Швабаур Э.В., Иванова Т.Н., Косякова К.Г. Карбапенемаза-продуцирующие грамотрицательные бактерии в многопрофильных лечебных учреждениях различных регионов	154
Фролова Е.В., Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Аак О.В., Махмутова В.Р., Степаненко Т.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н. Прimenение теста активации базофилов в диагностике микогенной сенсibilизации у больных бронхиальной астмой и муковисцидозом	142	Юсупова А.И., Базарова З.З., Лисовская С.А. Кандидоз в гинекологии	154
Фурсова Н.К., Габриэлян Н.И., Асташкин Е.И., Новикова Т.С., Федюкина Г.Н., Кубанова М.Х., Есенова Н.М., Шаралченко С.О. Генетическое разнообразие полирезистентных клинических штаммов <i>Klebsiella pneumoniae</i> : новый и известные сиквенс-типы	143	Юцковский А.Д., Висягина М.А. Опыт альтернативного метода терапии онихомикоза	155
Хабирова А.Д., Швец К.Ю., Глазутдинова Л.Р., Габбасов А.З. Определение минимальных подавляющих концентраций новых химических соединений с использованием референтного метода микроразведений в отношении клинически значимых штаммов микроорганизмов	143	Яковлев М.В., Годовалов А.П. Ферменты слюны в реализации ее бактерицидной активности	155
Хазеева К.К., Петухова Е.Н., Давлетшина Д.Ф., Лисовская С.А. Виды – ассоцианты, образующие биопленки на мочеприемниках у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии	143	Яковлева М.В., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Смирнова Л.Е. Особенности микробиоты толстого кишечника у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом	155
Халдеева Е.В., Глушко Н.И., Лисовская С.А., Хайдарова Г.Г. Грибы-биодеструкторы на деревянных элементах конструкций исторических зданий	144	Якунина М.А., Чернышова Ю.Л., Костюк Ю.В., Макарова М.А., Матвеева З.Н., Кафтырева Л.А. Биологические свойства <i>Escherichia coli</i> серологической группы O164 – возбудителя вспышки острой кишечной инфекции	156
Халидова Х.Р., Рахимов И.Р., Икрамова Н.Д., Иноятов Д.А. Состояние иммунной защиты при дерматомикозах	144		
Харсеева Г.Г., Мангутов Э.О., Бут О.М., Карнаухова О.В., Сылка О.И., Тюкавкина С.Ю., Айроплетьян А.В. Анализ частоты выделения недифтерийных коринебактерий от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта	145		

## 20 ЛЕТ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»

**Васильева Н.В. (директор НИИ, зав. кафедрой,  
главный редактор), Гукова Е.С. (зав. редакцией)\***

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

## THE 20<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF JOURNAL «PROBLEMS IN MEDICAL MYCOLOGY» EDITION

**Vasilyeva N.V. (director of the institute, head of the  
department, chief editor), Gukova E.S. (manager of  
editorial office)**

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

5 апреля 1999 г. был подписан «в печать» первый номер впервые созданного в России оригинального научно-практического журнала «Проблемы медицинской микологии». Его периодичность – 4 номера в год, тираж – 999 экземпляров, учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 1999 г. журнал был зарегистрирован в Комитете по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (регистрационный №77-1396 от 12.12.1999 г.), с 2005 г. включен в ВАК, реферативный журнал и базы ВИНТИ, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Первоначально были сформированы редакционная коллегия в составе главного редактора, трёх его заместителей (в настоящее время – 2), ответственного секретаря и заведующей редакцией; научно-редакционный совет журнала в январе 1999 г. состоял из 26 человек (в настоящее время – из 17), включая известных микологов из зарубежных стран: доктора Дж. Беннета (США), доктора М.А. Вивиани (Италия), доктора Б. Дюпона (Франция), доктора И. Полачека (Израиль), доктора Х.-И. Титца (Германия), доктора Ф. Чжан (Китай), доктора М. Ямагучи (Япония).

В течение 19 лет главным редактором журнала был профессор Николай Петрович Елинов – почетный доктор СЗГМУ им. И.И. Мечникова, академик СПбИА, з.д.н. Российской Федерации, д.б.н., профессор, выдающийся ученый с мировым именем, внесший существенный вклад в развитие медицинской микробиологии, микологии и биотехнологии в Российской Федерации. Николай Петрович ушел из жизни на 90-м

году 2 ноября 2017 г. после продолжительной тяжелой болезни. В течение 19 лет Елинов Н.П. не только координировал работу журнала, но и был автором и соавтором 74 статей, рецензий и заметок.

В 2018 г. в качестве главного редактора журнал возглавила директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина д.б.н., профессор Наталья Всеволодовна Васильева – ученица Н.П. Елинова. В настоящее время в редакционную коллегию также входят: 2 заместителя главного редактора – д.м.н., профессор Н.Н. Клишко и к.б.н. Тарскина А.Е., ответственный секретарь – к.б.н. Т.С. Богомолова и заведующая редакцией – Гукова Е.С.



Фото. Заседание редакционной коллегии журнала «Проблемы медицинской микологии»: Васильева Н.В., Елинов Н.П., Богомолова Т.С., Гукова Е.С. (2005 г.)

«Проблемы медицинской микологии» – научно-практический рецензируемый журнал. Главная цель журнала – быть форумом для презентации и обсуждения значимой информации о медицинской микологии.

В журнале публикуются оригинальные и обзорные статьи, посвященные фундаментальным и прикладным аспектам медицинской микологии – биологии (в том числе молекулярной) условно-патогенных и патогенных микромитозов, возбудителей микозов, эпидемиологии, профилактики, диагностике, терапии микозов, микоаллергозов, микотоксикозов и ассоциированных инфекций (вирусных, бактериальных, паразитарных).

На страницах журнала рассматриваются вопросы медицинского образования, организации и качества оказания медицинской помощи при инфекционных заболеваниях, в том числе при ВИЧ и микозах, а также другие проблемы в медицинской микологии.

Содержание журнала составляют статьи и обзоры по вопросам, которые важны как для врачей, проводящих диагностику и лечение микозов, так и для исследователей патогенеза микотических заболеваний и молекулярно-биологических свойств микромитозов, в том числе новых возбудителей. Все статьи проходят рецензирование у ведущих экспертов в области микологии и микробиологии.

Издание предназначено для практических врачей (клиницистов и лаборантов), научных сотрудников, преподавателей, работающих в области медицинской микробиологии, клинической и лабораторной микологии, инфекционных болезней, иммунологии и аллергологии, дерматовенерологии, биофармацевтики. Также журнал полезен для студентов медицинских универ-

\* Контактное лицо: Гукова Елена Станиславовна,  
e-mail: elena.gukova@szgmu.ru

ситетов, ординаторов, аспирантов.

Статьи публикуются на русском и английском языках.

За период с 1999 г. до 2019 г. выпущено 120 номеров журнала, 20 томов, 729 статей.

Распределение материалов осуществляется по следующим рубрикам:

Проблемные статьи, обзоры и лекции.

Клиническая микология.

Экспериментальная микология.

Хроника и информация (памятные даты, итоги отечественных и зарубежных конгрессов, съездов, конференций и т.п.).

За 20 лет существования журнала в рубрике «Проблемные статьи или обзоры» было опубликовано 123 статьи, «Клиническая микология» – 272, «Экспериментальная микология» – 244, «Хроника и информация» – 90, а также 10 рецензий на книги и 5 микологических кроссвордов.

За прошедшие годы мы на страницах журнала с удовольствием поздравляли известных юбиляров: Н.П. Елинова, Ю.К. Скрипкина, Н.А. Белякова, В.Б. Антонова, О.К. Хмельницкого, В.М. Лещенко, Р.А. Аравийского, К.П. Кашкина, Н.Н. Климко, Н.В. Васильеву, Фридриха Штайба, Г.Е. Афиногенова, С.А. Бурову, а также отмечали памятные даты великих микологов в материалах: «К 180-летию со дня рождения Луи Пастера», «К 95-летию со дня рождения Татьяны Михайловны Кокушиной», «105 лет со дня рождения профессора А.Н. Аравийского», «К 100-летию со дня рождения профессора П.Я. Якобсона», «Проخور Никифорович Киселев. 100 лет со дня рождения».

Были опубликованы статьи памяти ученых, внесших значительный вклад в развитие медицинской микологии: Н.Д. Яробковой, Эдуарда Друэ, Ю.Е. Конева, Эмлина Глина Вогена Эванса, О.К. Хмельницкого, Л. Айелло, Ф. Марья, З.Г. Степанищевой, Фридриха Штайба, Р.А. Аравийского, И.А. Синицкой, В.М. Лещенко, В.Л. Белянина, Е.А. Медведевой, и, конечно, главного редактора нашего журнала Николая Петровича Елинова.

Свои работы в адрес журнала присылали авторы из различных организаций России, ближнего и дальнего зарубежья, таких как: Университет Глазго (Великобритания), Национальный институт здравоохранения (Хельсинки, Финляндия), Клиника Вирхова университета Гумбольдта (Берлин, Германия), Фармацевтический университет Мейджи (Токио, Япония), Ягеллонский Университет (Краков, Польша), Национальный музей истории природы, лаборатория криптогамии (Париж, Франция), Центр по контролю и профилактике заболеваний и медицинский центр Университета Эмори и Ва, (Атланта, США); Медицинский колледж Бейлора (Хьюстон, США), Университет Алабамы в Бирмингеме и Калифорнийский университет (Беркли, США), Европейская организация по изучению и лечению опухолевых заболеваний (Брюссель, Бельгия), Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (Мериленд, США), Центр инфекционных заболеваний Сиднейского университета (Австралия), Дерматологическая клиника университетской больницы (Страсбург, Франция), Вествуд-Сквибб Центр дерматологических исследований, Вейк Форист университет (Уинстон-Сейлим, Северная Каролина, США), Больница Е. Мюллера (Мюльхауз, Франция), Глобальный Фонд по борьбе со

СПИД, туберкулезом и малярией (Женева, Швейцария), Кливленд БиоЛабс, Инк. и Институт Рака имени Розвелла Парка (Нью-Йорк, США), Центр исследований по медицинской микологии Университета г. Чиба (Япония), Научный центр здоровья им. Норманна Бетюна, Джилинский Университет и Медицинский Университет (Харбин, Китай), Марбургский Университет им. Филлиппса, Факультет биологии, Отдел микологии (Марбург, Германия), Ереванский Государственный Университет (Армения), Латвийский Университет (Рига, Латвия), Сумский государственный университет (Украина), Институт последипломной подготовки медицинских кадров (Таджикистан), Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Морзеева и Институт ботаники им. Н.Г. Холодного (Киев, Украина), Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова и Национальный научный центр онкологии и трансплантологии (Казахстан), Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь), Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького (Украина), НИИ дерматологии и венерологии и Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии (Ташкент, Узбекистан), Одесский Государственный медицинский университет (Одесса, Украина), Институт Ботаники и Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан), Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Калмыцкий республиканский центр сан.-эпид. надзора, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, НИИ кардиологии (Санкт-Петербург), Кабардино-Балкарский государственный университет, Московский государственный медико-стоматологический университет, Институт биохимии и физиологии микроорганизмов РАН (Пушино), Курский государственный медицинский университет, Российский государственный медицинский университет, Гематологический научный центр РАМН (Москва), Научно-лечебный центр Комитета ветеранов подразделения особого риска (Санкт-Петербург), Государственный научно-исследовательский институт озерного и речного рыбного хозяйства, Институт мозга человека РАН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Омская Государственная медицинская академия, Северный государственный медицинский университет (Архангельск), Башкирский государственный медицинский университет, НИИ экспериментальной медицины РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Нижегородская государственная медицинская академия, НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Российский Университет дружбы народов, Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Амурский областной кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербургская городская ветеринарная станция по борьбе с болезнями животных, Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Воронежский государственный педагогический университет, Уральская государственная медицинская академия, Ботанический институт им. В. Л. Комарова, Алтайский государственный медицинский университет,

Тюменская государственная медицинская академия, Федеральное казенное лечебно-исправительное учреждение №12 федеральной службы исполнения наказаний РФ по Кировской области, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза (Оренбург), НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности РАН, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», наукоград Кольцово, Сибирский государственный медицинский университет, Новосибирский государственный медицинский университет, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ республики Татарстан, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского, Тихоокеанский государственный медицинский университет, НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе РАН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Департамент медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении (Москва).

Среди публикаций стоит особо отметить библиографические работы, написанные главным редактором Н.П. Елиновым, такие как: «Николай Васильевич Сорокин – основоположник медицинской микологии в России», «Николай Васильевич Сорокин (к 160-летию со дня рождения)», «Сифомицеты как этапное событие в научной деятельности Н.В. Сорокина», «Роберт Кох – предтеча бактериологии и творец базовых микробиологических методов исследования микроорганизмов», «Замечательный французский учёный – химик и врач Луи Камилл Майяр (1878-1936)». «К столетию реакции Майяра», «К “Прощанию и некоторым мыслям на будущее” Франка Оддса». На страницах журнала были отмечены памятные даты: 100 лет со дня рождения П.Н. Кашкина, 115 лет Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования, 15-летие кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии. Также впервые были опубликованы рекомендации по лечению кандидоза и Проект положения о Российской комиссии по номенклатуре патогенных и условно-патогенных грибов (РКНПУГ).

Многие зарубежные авторы присылали свои материалы для публикации в нашем журнале. Отметим некоторые из них: «Антифунгальная терапия при «недостаточности костного мозга», авторы: М.Д. Ричардсон, М.Х. Кокки (Великобритания-Финляндия), «Грибковые инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика), автор: Маркус Рунке (Германия), «Оценка *ex vivo* чувствительности *Trichophyton mentagrophytes* к лекарственным препаратам», авторы: Болеслав Павлик, Анна Б.Макура, Магдалена Адамчик (Польша), «*Candida africana* sp. nov., новый патоген человека или вариант *Candida albicans*?, авторы: Х.-Дж. Титц, М. Хопп, А. Шмалрек, В. Штерри, В. Чайка (Германия), «Криптококкоз: активное популяционное исследование в ряде

штатов США и факторы риска у ВИЧ-инфицированных лиц», авторы: Р.А. Хаджих, Л.А. Конн, Д.С. Стефенс и др. (США), «Фумонизины: микотоксины, продуцируемые *Fusarium* species из комплекса *Gibberella fujikuroi* (секция *Liseola*), авторы: Франсуаз Муно, Синтия Ланг, Франсуа Ван Хов (Бельгия), «Определение оппортунистических инвазивных грибковых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов с опухолевым заболеванием и трансплантатами гемопоэтических стволовых клеток: международное соглашение», авторы: С. Эсайоглу, Дж. Х. Рекс, Б. де Поу, Дж. Е. Беннетт и др. (США), «Анализ ДНК в геноме *Cryptococcus neoformans* изолятов от больных методами ПЦР-отпечатков и РАПДФ», авторы: В. Мейер, Н.В. Васильева, Н.П. Елинов и др. (Австралия-Россия), «Частота системных микозов в материалах вскрытия», авторы: С. Кох, Ф.-М. Хохн и Х.-Дж. Титц (Германия), «Долговременная эффективность оральных антимикотиков при онхомикозе: обзор клинических испытаний», авторы: Б. Дж. Крибье, К. Пол (Франция-Швейцария), «Тербинафин эффективнее итраконазола при лечении онхомикоза нижних конечностей: результаты, полученные на основании анализа рандомизированных контролируемых испытаний», авторы: Х.А. Кроб, А.Б. Флейшер, Р. Д'Агостиньо и С.Р. Фельдман (США). Также неоднократно были представлены совместные работы наших Российских исследователей с иностранными авторами.

В разделе «Хроника и информация» за истекшие 20 лет в журнале размещены материалы всех форумов (в том числе международных) по медицинской микологии, проводимых под эгидой НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (Кашкинские чтения), а также информационные обзорные публикации Конгресса Европейской конфедерации медицинской микологии (ЕКММ), Национального конгресса «Человек и лекарство», Международной конференции «Нозокомиальные инфекции в отделениях интенсивной терапии», Национального конгресса по болезням органов дыхания, Конференции по инвазивным грибковым инфекциям, конференции «Криптококк и криптококкоз», симпозиума «Новое в дерматовенерологии, андрологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика», Конгресса «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний», Конгресса Международного общества медицинских и ветеринарных микологов (ISHAM), Научно-практической конференции «Микогенная аллергия в клинике внутренних болезней: вопросы дифференциальной диагностики и лечения», Конгресса Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV).

Читатели особо отмечают оригинальный дизайн журнала, разработанный в 1999 г. профессором Н.Н. Елиновым.

Таким образом, за 20 прошедших лет журнал «Проблемы медицинской микологии» приобрел достаточно широкую известность в разных регионах России, а также в странах ближнего и дальнего зарубежья.

Мы стремимся поддерживать самый высокий уровень публикаций на страницах журнала, их актуальность и современность, сохраняя традиции и следуя тенденциям развития современной медицинской микологии.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЗКОПОЛОСНОЙ ФОТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резцова П.А. (аспирант кафедры)\*, Разнатовский К.И. (зав. кафедрой), Вашкевич А.А. (доцент кафедры)**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (кафедра дерматовенерологии), Санкт-Петербург, Россия

*Анализ отечественной и зарубежной литературы отражает возрастающую актуальность использования фототерапии в дерматологической практике. В настоящее время предпочтение отдается узким спектрам излучения, избирательно воздействующим на структуры кожи с минимальными побочными эффектами. К селективным видам фототерапии относится узкополосная УФВ-фототерапия с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм. Основным механизмом действия этого метода лечения является Т-клеточная иммуносупрессия, что определяет спектр показаний для терапии ультрафиолетовым излучением. В статье также описаны прямые и опосредованные антимикробные свойства узкополосной фототерапии, что позволяет использовать ее в качестве выбора лечения для дерматозов, в патогенезе которых важную роль играют патогенные микроорганизмы. Известно, что микробная экзема обусловлена инфекционно-аллергическим механизмом развития, что отражает нарушение иммунного статуса и ведет к персистенции бактериальной инфекции. Все эти данные позволяют использовать метод фототерапии для лечения больных микробной экземой.*

**Ключевые слова:** микробная экзема, фототерапия, иммунитет, Т-лимфоциты, клинические рекомендации

## TREATING OF PATIENTS WITH MICROBIAL ECZEMA WITH NARROW- BAND PHOTOTHERAPY (LITERATURE REVIEW)

**Reztsova P.A. (graduate student), Raznatovsky K.I. (head of the department), Vashkevich A.A. (associate professor)**

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Department of Dermatovenereology), St. Petersburg, Russia

*The science literature review demonstrates that phototherapy is widely used in everyday dermatological practice. Nowadays it is preferable to use narrow-band type of phototherapy because of its selectivity and minimal side effects. Phototherapy with 311 nm waves is one type of narrow-band phototherapy. The main mechanism of action is T-cell immunosuppression. It determines the indications of treating. In this article it is also described that phototherapy has direct and indirect antibacterial properties, that can be used in therapy of infected dermatoses. The microbial eczema is caused by immunological dysfunction due to persistent infection. These data allow using phototherapy in treating of microbial eczema.*

**Key words:** infectious eczema, phototherapy, immune system, T-lymphocytes, clinical recommendations

## ВВЕДЕНИЕ

### Современная история фототерапии

В научной текстовой базе PubMed при запросе «phototherapy» выводится около 40 000 результатов, а при формулировке «light therapy» – более 90 000, что говорит о постоянных научных поисках механизмов, точек приложения и терапевтических возможностей применения световых волн. Самое первое упоминание метода фототерапии в базе датируется 1899 г. (Bie V. Remarks on Finsen's Phototherapy. Br Med J. 1899), но первые известные публикации на тему светолечения были написаны еще в 1893 г. Нильсом Рюбергом Финзеном [1]. Датский физиотерапевт впервые и успешно использовал световое излучение («chemical rays», «химические лучи») для терапии вульгарной волчанки, за что получил Нобелевскую премию «в знак признания его заслуг в деле лечения болезней – особенно обыкновенной (туберкулезной) волчанки – с помощью концентрированного светового излучения, что открыло перед медицинской наукой новые широкие горизонты» [2]. В специализированной периодической литературе конца XIX – начала XX веков в качестве основных терапевтических механизмов воздействия обсуждали бактерицидные, провоспалительные и пенетрационные свойства «химических лучей» [3, 4].

В настоящее время в дерматологии используют четыре основных типа фотолечения:

- 1) селективную фототерапию (комбинацию средне-волнового излучения 295-330 нм с длинноволновым излучением типа А);
- 2) узкополосную фототерапию с длиной волны 311 нм;
- 3) фотохимиотерапию, ПУВА (длинноволновое излучение с применением фотосенсибилизаторов);
- 4) длинноволновое излучение узкого спектра с длиной волны 370 нм (типа А-1) [5].

Первый исследованный механизм воздействия световых лучей – ингибирование синтеза ДНК за счет образования пиримидиновых димеров. В данном случае молекула ДНК является внутриклеточным хромофором, синтез которого таким образом подавляется [5, 6]. Это знание позволило таргетно воздействовать на дерматозы, характеризующиеся повышенной эпидермальной пролиферацией (псориаз) или злокачественной пролиферацией (грибовидный микоз) [7].

Спектр показаний для узкополосной фототерапии 311 нм очень широкий и включает такие дерматозы, как: псориаз, atopический дерматит и экзема, пчечуха, параспсориаз, красный плоский лишай, солнечная крапивница, полиморфный солнечный дерматоз, витилиго, алопеция [8].

### Микробная экзема.

Микробная экзема составляет 2-5% среди всех болезней и 10-40% от числа всех кожных патологий. В структуре экзематозных поражений микробную экзему выявляют в 12-27% случаев. [9-12]. Она представляет собой экзематозный процесс, обусловленный сенсибилизацией кожи к антигенам пиококковой биоты и дрожжевых грибов (Скрипкин Ю.К. и Зверькова Ф.А. [13]). Основным клиническим проявлением дерматоза является возникновение островоспалительных везикулезных высыпаний в ответ на антигенную стимуляцию из инфекционного очага [14]. Первый синоним болезни был придуман Engman в 1902 г., который

\* Контактное лицо: Резцова Полина Александровна, e-mail: Polina.Reztsova@szgmu.ru



назвал патологию «стафилогенный экзематоидный дерматит» [15]. Далее над изучением этиопатогенетических механизмов и разработкой терапии работали Sutton (1920), Kennedy et al. (1953), Karvonen et al. (1992) [16-18]. С началом эры антибиотиков в 1930-х годах отмечилась тенденция к улучшению терапии микробной экземы [19].

На клеточном уровне основным патогенетическим механизмом развития экзематозных дерматитов является Fas-индуцированный апоптоз кератиноцитов. Основную роль в этом процессе играют Т-клетки, инфильтрирующие кожу, причем как CD4 (Т-хелперы), так и CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты). В нормальной коже Fas-лиганды не экспрессируются. Противовоспалительный механизм топических глюкокортикоидов частично реализуется за счет блокирования активации Т-лимфоцитов, подтверждая их важную роль в патогенезе дерматоза [20]. В экзематозных очагах поражения в большом количестве выявляются клетки Лангерганса и дендритные клетки, экспрессирующие IgE и играющие центральную роль в презентации аллергенов при дерматозах atopической группы. Эпидермальные клетки Лангерганса (и на пораженной, и на видимо здоровой коже) экспрессируют на своей клеточной поверхности высокоаффинные IgE-рецепторы и связываются с IgE в значительно большем количестве по сравнению со здоровыми пациентами [21].

Эпидермальные кератиноциты пациентов, страдающих заболеваниями группы atopических дерматозов, продуцируют уникальные цитокины и хемокины в ответ на механическую стимуляцию (например, расчесы) [22]. Речь идет об избыточной экспрессии IL-16, RANTES, хемоаттрактантного белка для макрофагов 1 (MCP-1), хемоаттрактанта для CD4, зотаксина, что может способствовать хемотаксису эозинофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов [21].

Важным звеном в патогенезе микробной экземы является аутоенсибилизация, которая поддерживается путем активации Т-клеточного звена иммунитета в ответ на хроническую стимуляцию суперантигенами и аллергенами *Staphylococcus aureus*. Также велик вклад *Streptococcus β-haemolyticus*, в пользу чего свидетельствует часто повышенный уровень ASLO [23, 24]. Элиминация патогенов затруднена, в том числе из-за несовершенства синтетической активности кератиноцитов больных atopическими дерматозами (атопический дерматит, экземы) в отношении продукции антимикробных пептидов (AMP, АМП) [25].

Наличие сопутствующих психофакторов ухудшает течение патологического процесса [26, 27]. С другой стороны, пациенты, имеющие длительный анамнез экзематозной патологии, демонстрируют проявления депрессии, тревожности и стресса в 21%, 33% и 23% случаев соответственно [28]. Основной механизм стрессорного реагирования реализуется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему: у больных экземой выявлено снижение функциональной активности коркового вещества надпочечников, сочетающееся с изменением гипоталамо-гипофизарной функции (Разнатовский К.И., 1997). В этом случае отмечается двусторонняя взаимосвязь: дебют или обострение микробной экземы у лиц с нарушенными механизмами стрессорной компенсации и нарушение

психоэмоциональной сферы в связи с наличием хронического зудящего дерматоза.

#### **Иммунологические аспекты применения фототерапии.**

##### **1. Местные.**

Известно, что средневолновое ультрафиолетовое излучение обладает иммуносупрессивными свойствами, в большей степени направленными на Т-клеточное звено иммунитета. Оно снижает сенсибилизацию к топическим аллергенам при их непосредственном нанесении на область кожи, которая ранее подвергалась ультрафиолетовому облучению. Механизм такой супрессии остаётся дискутабельным, но имеется предположение, что развивается гаптен-специфическая толерантность, так как интенсивность остальных иммунных реакций кожи не снижается [29].

В 1980-е научное дерматологическое сообщество считало, что клетки Лангерганса – единственные антиген-презентирующие клетки в коже [30]. Таким образом, иммуносупрессивные свойства ультрафиолетового излучения объяснялись лишь уничтожением клеток Лангерганса. В настоящее время эта теория опровергнута, раскрыв более сложные механизмы регулирования [31, 32]. Тем не менее внутриэпидермальные макрофаги играют одну из ведущих ролей в иммуносупрессии, вызванной ультрафиолетовым излучением. Как известно, для реализации антиген-презентирующих свойств необходимо взаимодействие между антиген-презентирующими клетками (клетками Лангерганса, АПК) и Т-лимфоцитами. Последние активируются путем связывания рецепторов с белками главного комплекса гистосовместимости (ГКГС, МНС) на поверхности АПК [7]. Под воздействием ультрафиолетового излучения некоторые из этих клеток погибают, а остальные мигрируют в регионарные лимфоузлы, презентуя антиген и инициируя созревание регуляторных (но не эффекторных) Т-лимфоцитов [33].

Ультрафиолетовое излучение стимулирует инфильтрацию эпидермиса как моноцитами, так и макрофагами, а также усиливает пролиферацию дермальных клеток-прекурсоров *in situ*. В экспериментах *in vivo* было подтверждено, что приблизительно через 6 часов после облучения волнами спектра В (280-315 нм) клетки сосудистого эндотелия начинают вырабатывать молекулы эндотелиальной адгезии лейкоцитов -1 (endothelial leucocyte adhesion molecule -1, ELAM-1), которые связываются с моноцитами, облегчая их транскапиллярную миграцию в дерму [34, 35].

Бактерицидные свойства ультрафиолетового излучения реализуются за счет индукции синтеза антимикробных пептидов (АМП, АМПs), основных компонентов врожденного иммунитета. Исследования продемонстрировали, что облучение способствует синтезу hBD2 (человеческого бета-дефенсина 2, betadefensin2), hBD3, рибонуклеазы 7 (RNase7), S100A7 (псориазина, psoriasin), S100A12 и элафина кератиноцитами *in vitro* и *in vivo* [35, 36]. Один из механизмов ультрафиолетовой индукции АМП включает продукцию активной формы витамина D<sub>3</sub>, который сам по себе может супрессивно воздействовать на приобретенные иммунные реакции и/или опосредованно регулировать синтез АМП в коже [37-39].

После терапевтического воздействия ультрафиолета достоверно снижается колонизация *Staphylococcus*

*aureus* на поверхности кожи. Отметим, что фототерапия не оказывает воздействия на обсеменение *Staphylococcus epidermidis*, что, вероятно, связано с преимущественным распределением этих микроорганизмов: *S. aureus* в основном колонизирует поверхностные слои кожи, в то время как *S. epidermidis* – устья волосяных фолликулов [40, 41].

Излучение спектра В может индуцировать образование Fas-лигандов на кератиноцитах, которые, в свою очередь, могут связываться с Fas-рецепторами на поверхности Т-клеток, инфильтрирующих эпидермис в экзематозных поражениях. Это взаимодействие индуцирует апоптоз интраэпидермальных Т-клеток, что является одним из механизмов положительного (иммуносупрессивного) воздействия фототерапии на Т-клеточно индуцированные поражения, такие как псориаз или экзематозные дерматозы [7].

## 2. Центральные.

По данным исследований, высокая частота и интенсивность ультрафиолетового облучения в детском возрасте достоверно снижают риск развития рассеянного склероза в будущем [42]. Ранее это связывали исключительно с повышением уровня циркулирующего витамина Д<sub>3</sub> [43]. Но лишь часть иммунологических эффектов ультрафиолета на ЦНС обеспечиваются регуляцией витамина Д<sub>3</sub>.

Была выдвинута гипотеза об участии клеточного мигрирующего звена иммунитета. Эффекты на ЦНС изучали на мышинной модели с аутоиммунными патологиями ЦНС (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит), а также на пациентах с перемежающимся множественным склерозом, получавших фотолечение узкополосным ультрафиолетовым излучением спектра В. Иммуномодулирующие эффекты были оценены с помощью патоморфологических исследований, изучения сывороточных образцов и подсчета иммунных клеток периферической крови [44].

Регуляторные Т-лимфоциты, индуцированные в ответ на облучение в регионарных кожных лимфатических узлах, передают иммунный ответ, инициируя иммунную реакцию в ЦНС путем миграции в очаги воспаления (кровь, селезенка, ЦНС). Там Т-регуляторы снижают выраженность воспалительного ответа. Для индукции системной иммунной реакции в ответ на облучение ультрафиолетовыми лучами необходимы дендритные клетки, которые и индуцируют созревание Т-регуляторов. Экспериментальное удаление

клеток Лангерганса отменяет системные реакции в ответ на облучение. Локальное же облучение кожи индуцирует работу дендритных клеток, образование Т-регуляторов и тем самым меняет системные иммунные реакции, снижая аутоиммунизацию путем повышенной миграции Т-регуляторов в ЦНС [44].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно оригинальному исследованию 2013 г., использование традиционной терапии микробной экземы не дает полноценного восстановления баланса клеточного иммунитета, что клинически приводит к торпидному течению дерматоза с частыми рецидивами [45]. При анализе научной литературы, посвященной исследованиям воздействия ультрафиолета на протекание инфекционного экзематозного процесса, обращает на себя внимание соответствие патогенетических механизмов развития патологического процесса с терапевтическими точками приложения фототерапии. Это позволяет использовать физиотерапевтическое воздействие ультрафиолета более широко и при этом таргетно, ожидая быстрого и эффективного улучшения кожного процесса.

Опосредованно стимуляцией синтеза АМП бактерицидное воздействие ультрафиолета может быть использовано в качестве монотерапии экзематозных инфекционных дерматозов (и вторично осложненных, и первично инфекционных). Таким образом, возможна терапия без применения топических и системных антибиотиков, что снижает риск развития антибиотикорезистентности.

Как было указано ранее, наличие длительно существующего зудящего дерматоза повышает риск развития гипотимных состояний. Облучение ультрафиолетом кератиноцитов ведет к продукции β-эндорфинов путем стимуляции работы промотора проопиомеланокортина (ПОМК, РОМС). В достигнутой концентрации β-эндорфин проникает из крови через гематоэнцефалический барьер, способствуя снижению тревожности и депрессивных проявлений [46].

## ВЫВОДЫ

Суммируя вышесказанное, можно говорить о многокомпонентном воздействии ультрафиолета на патологический процесс: и на иммунные механизмы, и на нейроэндокринные, что в совокупности дает возможность успешной терапии микробной экземы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Finsen N.R.* Om Lysets Indvirkninger på Huden. Hospitalstidende; Om behandling af Kopper. Hospitalstidende 1893.
2. [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1903/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1903/)
3. *Barnard J.E., Morgan H.R.* The physical factors in phototherapy. Br. Med. J. 1903; 2 (2237): 1269-1271.
4. *Bie V.* Remarks on Finsen's Phototherapy. Br. Med. J. 1899; 2 (2022): 825-830.
5. *Vladimiriv V.V.* Light therapy in treating skin diseases. Les Nouvelles Esthetique 2003; 2: 90-96. (In Russ.)
6. *Musajo L., Lodighiero G., Dall'Aqua F.* Evidences of a photoreaction of the photosensitizing furocoumarins with DNA and with pyrimidin nucleosides. Experimentia 1965; 21: 24-25.
7. *Horio T.* Indications and action mechanisms of phototherapy. J. Dermatol. Sci. 2000; 23 (1): 17-21.
8. *Vladimirova E.V., Vladimiriv V.V.* Phototherapy of chronic dermatoses with narrow-band UVB 311 nm. Clin. Dermatol. and Venereo. 2010; 3: 82-86 (In Russ.)
9. *Orkin V.F., Olekhnovich N.M.* Microbial eczema: clinical presentation, pathogenesis, treating. Dermatovener. i kosmetol 2002; 2: 24-26. (In Russ.)
10. *Barabanov A.L., Pankratov V.G.* Some aspects of microbial eczema pathogenesis. Med. Panor. 2004; 6: 5-8. (In Russ.)
11. *Yusupova L.A., Khavizyanova R.Kh.* Treating patients with microbial eczema. Ross. Zhurn. Kozhn. I venerich. Bolesn. 2005; 6: 20-23. (In Russ.)
12. *Schmitt J., Apfelbacher C.J., Flohr C.* Eczema. BMJ Clin. Evid. 2011; 1716: 1-41.

13. Skripkin Ju.K., Kubanova A.A. Eczema. In: Skin and venereal diseases. A Guide for Doctors: in 4 v. Skripkin Ju.K. edition. M: Medicine, 1995; 2: 28-44 (In Russ.)
14. Yamany T., Schwartz R.A. Infectious eczematoid dermatitis: a comprehensive review. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29 (2): 203-208.
15. Engman M.F. An infectious form of an eczematoid dermatitis. St. L. Cour. of Med. 1902; 27: 401-414.
16. Sutton R.L. Infectious eczematoid dermatitis. J. Am. Med. Assoc. 1920; 75: 976-979.
17. Kennedy C.B., Henington V.M., Garvin W.H. The present day status of infectious eczematoid dermatitis. South Med. J. 1953; 46: 707-711.
18. Karvonen J., Poikolainen K., Reunala T., Juvakoski T. Alcohol and smoking: risk factors for infectious eczematoid dermatitis. Acta Derm. Venereol. 1992; 72: 208.
19. Cohen T.M., Pfaff R.O. Penicillin in dermatologic therapy: report of results in one hundred cases. Arch Dermatol. 1945; 51: 172-177.
20. Trautmann A., Akdis M., Kleemann D., et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. J. Clin. Invest. 2000; 106 (1): 25-35.
21. Plötz S.G., Wiesender M., Todorova A., Ring J. What is new in atopic dermatitis/eczema? Expert Opin Emerg Drugs 2014; 19 (4): 441-458.
22. Leung D.Y. Atopic eczema: new insights and opportunities for therapeutic intervention. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 860-876.
23. Breuer K., Werfel T., Kapp A. Staphylococcal exotoxins as trigger factors of atopic eczema. In: New trends in allergy. Ring J., Behrend H. edition. Berlin, New York, 2002: 145-216.
24. Danilova A.A. Eczema. Cons med., 2000; 1 (4): 165-168.
25. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic eczema. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1151-1160.
26. Wittkower E., Edgell P.G. Eczema: a psychosomatic study. Arch. Dermatol. 1951; 63: 207.
27. Turner J.D., Schwartz R.A. Atopic dermatitis A clinical challenge. Acta Dermatovenereol. Alp. Panonica Adriat. 2006; 15: 59-68.
28. Hon K.L., Pong N.H., Poon T.C., et al. Quality of life and psychosocial issues are important outcome measures in eczema treatment. J. Dermatolog. Treat. 2015; 26 (1): 83-89.
29. Henry W. Lim, et al. Phototherapy in dermatology: A call for action. J. Am. Acad. Dermatol. 2015; 72 (6): 1078-1080.
30. Toews G.B., Bergstresser P.R., Streilein J.W. Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness following skin painting with DNFB. J. Immunol. 1980; 124: 445-453.
31. Stingl G., Tamaki K., Katz S.I. Origin and function of epidermal Langerhans cells. Immunol. Rev. 1980; 53: 149-174.
32. Allan R.S., Smith C.M., Belz G.T., et al. Epidermal viral immunity induced by CD8alpha+ dendritic cells but not by Langerhans cells. Science 2003; 301: 1925-1928.
33. Kissenpfennig A., Henri S., Dubois B., et al. Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node are as distinct from slower migrating Langerhans cells. Immunity. 2005; 22: 643-654.
34. Schwarz T., Beissert S. Milestones in Photoimmunology. J. Invest. Dermatol. 2013; 133: 7-10.
35. Norris P., Poston R.N., Thomas D.S., et al. The expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in experimental cutaneous inflammation: a comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. J. Invest. Dermatol. 1991; 96: 763-770.
36. Kennedy Crispin M., Fuentes-Duculan J., Gulati N., et al. Gene profiling of narrowband UVB-induced skin injury defines cellular and molecular innate immune responses. J. Invest. Dermatol. 2013; 133: 692-701.
37. Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V., et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. J. Immunol. 2004; 173: 2909-2912.
38. Damian D.L., Kim Y.J., Dixon K.M., et al. Topical calcitriol protects from UV-induced genetic damage but suppresses cutaneous immunity in humans. Exp. Dermatol. 2010; 19: 23-30.
39. Mason R.S., Sequeira V.B., Dixon K.M., et al. Photoprotection by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D and analogs: further studies on mechanisms and implications for UV-damage. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2010; 121: 164-168.
40. Silva S.H., Guedes A.C., Gontijo B., et al. Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2006; 20: 1114-1120.
41. Dotterud L.K., Wilsgaard T., Vorland L.H. and Falk E.S. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. Int. J. Circumpolar. Health. 2008; 67: 254-260.
42. Van der Mei, Simpson S., Stankovich J., Taylor B.V. Individual and joint action of environmental factors and risk of MS. Neurol. Clin. 2011; 29 (2): 233-255.
43. Lucas R.M., Byrne S.N., Correale J., et al. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. Neurodegener. Dis. Manag. 2015; 5 (5): 413-424.
44. Breuer J., Schwab N., Schneider-Hohendorf T., et al. Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. Ann. Neurol. 2014; 75 (5): 739-758.
45. Abdrakhimova N.A., Hadyrchenko R.M., Mustafina G.R., et al. Effectivity of traditional treatment of microbial eczema. Med. Vestn. of Bashkort. 2013; 4: 27-30. (In Russ.)
46. Ring J., Alomar A., Bieber T., et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012; 26 (8): 1045-1060.

Поступила в редакцию журнала 19.03.2019

Рецензент: Л.П. Комрехова



# ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ДИССЕМНИРОВАННОГО КАНДИДОЗА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ДВУМЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ (*CANDIDA ALBICANS* И *CANDIDA GLABRATA*), У ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ

<sup>1</sup>Шагдилеева Е.В. (ассистент кафедры)\*, <sup>1</sup>Шадривова О.В. (доцент), <sup>2</sup>Чудиновских Ю.А. (врач-онколог), <sup>2</sup>Моталкина М.С. (врач-онколог), <sup>3</sup>Зюзгин И.С. (зав. отд.), <sup>1</sup>Богомолова Т.С. (зав. лаб.), <sup>1</sup>Выборнова И.В. (н.с.), <sup>2</sup>Хохлова А.В. (патологоанатом), <sup>2</sup>Артемьева А.С. (зав. отд.), <sup>1</sup>Климко Н.Н. (зав. кафедрой)

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова: кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина; <sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Санкт-Петербург, Россия

Представлен первый случай острого диссеминированного кандидоза, обусловленного двумя возбудителями – *Candida albicans* и *C. glabrata*, у больной лимфогранулематозом. У пациентки с крайне тяжелыми, не типичными для обычного течения проявлениями лимфомы Ходжкина на фоне проводимой цитостатической полихимиотерапии развился инвазивный кандидоз. Антифунгальную профилактику не получала. Факторы риска: использование центрального венозного катетера (ЦВК), применение антибиотиков широкого спектра действия и системных стероидов, длительная нейтропения и тяжелое состояние больной. Клиническим проявлением инвазивного кандидоза было рефрактерное к применению антибиотиков повышение температуры тела более 38 °С. Эмпирическую антимикотическую терапию не проводили. Диагноз установлен на основании высева *C. albicans* из крови, в первые 24 часа после этого была начата антимикотическая терапия каспифунгином и произведена замена ЦВК. На введение каспифунгина развилась анафилактическая реакция, ангионевротический отек с проявлениями крапивницы, в связи с чем был назначен липосомальный амфотерицин В, затем – флуконазол. Несмотря на активную антифунгальную терапию, наступил летальный исход от септического шока на фоне инвазивного кандидоза. При посеве аутопсийного материала (ткани легкого, печени и селезенки и содержимого абсцессов кожи) получили рост *C. glabrata*.

**Ключевые слова:** инвазивный кандидоз, острый диссеминированный кандидоз, инвазивные микозы, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, инвазивный микоз, лимфогранулематоз, лимфома Ходжкина

# THE FIRST CASE OF ACUTE DISSEMINATED CANDIDIASIS CAUSED BY TWO PATHOGENS (*CANDIDA ALBICANS* AND *CANDIDA GLABRATA*) IN A PATIENT WITH LYMPHOGRANULOMATOSIS

<sup>1</sup>Shagdileeva E.V. (assistant of the department), <sup>1</sup>Shadrivova O.V. (associate professor of the department), <sup>2</sup>Chudinovsky J.A., (oncologist), <sup>2</sup>Motalkina M.S. (oncologist), <sup>3</sup>Zuzgin I.S. (head of the clinical department), <sup>1</sup>Bogomolova T.S. (head of laboratory), <sup>1</sup>Vybornova I.V. (scientific collaborator), <sup>2</sup>Hohlova A.V. (pathologist), <sup>2</sup>Artemeva A.S. (head of the pathology department), <sup>1</sup>Klimko N.N. (head of the department)

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: Department of Medical Microbiology; Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, Kashkin Research Institute of Medical Mycology; <sup>2</sup>N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, Russia

The first case of acute disseminated candidiasis caused by two pathogens – *Candida albicans* and *C. glabrata* in a patient with lymphogranulomatosis is presented. In a patient with extremely severe, not typical for the usual course of Hodgkin's lymphoma manifestations on the background of cytostatic polychemotherapy developed invasive candidiasis. A patient didn't receive antifungal prophylaxis. Risk factors: the use of central venous catheter (CVC), the use of broad-spectrum antibiotics and glucocorticosteroids, long-term neutropenia and severe condition of the patient. The clinical manifestation of invasive candidiasis was increase in body temperature, refractory to the antibiotics use, over 38 °C. A patient didn't receive empirical antifungal therapy. The diagnosis of invasive candidiasis was confirmed with blood culture – *C. albicans*. In the first 24 hours after diagnosis, antifungal therapy was used (caspofungin), central venous catheter was removed. Anaphylactic reaction, angioedema with manifestations of urticaria developed on caspofungin administration, because of which antifungal therapy was corrected – liposomal amphotericin, then fluconazole was used. Death was caused by septic shock on the background adequate antifungal therapy. The autopsies (lungs, liver, spleen, skin abscesses) was examined. Culture from the autopsies was identified as *C. glabrata*

**Key words:** invasive candidiasis, acute disseminated candidiasis, invasive mycosis, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, invasive mycosis, Hodgkin's lymphoma

Инвазивный кандидоз (ИК) – самый частый внутрибольничный инвазивный микоз. Распространенность ИК в России – 8,3 на 100000 населения в год [1]. Частота ИК в многопрофильном стационаре в России – 0,3 на 1000 госпитализированных лиц [2].

ИК, как правило, возникает как внутрибольничная инфекция у больных с факторами риска, характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями и высокой (30-60%) атрибутивной летальностью [2, 3].

Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз (ОДК) составляют 75-90% всех случаев ИК. ОДК возникает в результате гематогенного распространения *Candida* spp. в организме, при этом возможно поражение практически всех органов и тканей. Наиболее часто кандидемия и ОДК развиваются у пациентов ОРИТ, реже – у гематологических и онкологических больных, а также у пациентов с распространенными глубокими ожогами [1]. Проблема инвазивного кандидоза у пациентов с лимфогранулематозами изучена недостаточно, а случаи развития ОДК, обусловленного

\* Контактное лицо: Шагдилеева Елена Владимировна, e-mail: Elena.Shagdileeva@sngmu.ru

двумя возбудителями, у пациентов с лимфогранулематозом не описаны.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен первый случай острого диссеминированного кандидоза, обусловленного двумя возбудителями – *C. albicans* и *C. glabrata*, у пациентки с лимфогранулематозом. Для постановки диагноза ОДК применяли клинические и лабораторные критерии, предлагаемые европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC), и группой, исследующей микозы, (MSG) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) НИН США [4].

Чувствительность к антимикотическим препаратам определяли диско-диффузионным методом, использовали бумажные диски диаметром 6 мм, пропитанные вориконазолом, – содержание препарата в диске 1 мкг (Oxoid) и флуконазолом – содержание препарата в диске 25 мкг (Oxoid). Взвеси *Candida* spp. готовили из выращиваемых в течение 1 суток при +37 °С (+28 °С – для *C. lipolytica*) культур на агаре Сабуро в чашках Петри, затем клеточную массу снимали с поверхности агара бактериологической петлей, суспендировали в пробирке с 0,85% стерильным раствором натрия хлорида до густоты рабочих взвесей 0,5 ЕД по Мак Фарланду, что соответствует концентрации 1-5·10<sup>6</sup> клеток/мл. Инокулом наносили по всей поверхности чашки с агаром Мюллера-Хинтон с добавлением 2% глюкозы и 0,5 мкг/мл метиленового синего одноразовым стерильным тампоном (хлопок-дерево). Контроль качества исследования проводили с использованием тест-культуры *C. parapsilosis* ATCC 22019 (РКПГУ-1245). Инкубацию осуществляли при 35 °С 18-24 часа [5]. МИК определяли с помощью микробиологического анализатора BIOMIC Vision (Giles Scientific, США) по образующейся зоне задержки роста.

Также авторы проанализировали данные научной литературы в базе PubMed (февраль 2019 г.), ClinicalKey (февраль 2019 г.) и elibrary (февраль 2019 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: инвазивный кандидоз, ОДК, *Candida albicans* и *Candida glabrata*, инвазивный микоз, лимфогранулематоз, лимфома Ходжкина.

### Описание клинического случая.

Больная Л., 32 года, была госпитализирована 23.01.19 г. в отделение гематологии и химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

При объективном осмотре – общее состояние тяжелое. Сознание ясное. На коже, преимущественно нижних конечностей, расчесы. Дыхание самостоятельное. Выраженная одышка в покое, частота дыхательных движений (ЧДД) – 30 уд/минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 140-150 уд/минуту, SpO<sub>2</sub> = 90-92%. Тяжесть проявлений была не типична для обычного течения лимфомы Ходжкина.

Анамнез заболевания: считала себя больной с лета 2018 г., когда появились жалобы на кашель, осиплость голоса, зуд кожи, одышку при быстрой ходьбе. Осенью 2018 г. отмечала увеличение лимфатических узлов шеи слева, в связи с чем в октябре 2018 г. была госпитализирована в ЦРБ г. Сосновый Бор Ленинградской области. На компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 10.10.18 г. выявили интерстициальные изменения легких и увеличенные внутригрудные лим-

фатические узлы. Генез лимфоаденопатии установить не удалось. Был заподозрен саркоидоз, получала преднизолон 120 мг/сут в течение 12 дней. После выписки 24.10.18 г. продолжала принимать преднизолон 30 мг в день, далее с 01.11.18 до 25.12.18 г. – метилпреднизолон 16 мг/сут. Рекомендовали гистологическое исследование периферического лимфоузла в Ленинградской областной клинической больнице (ЛОКБ).

08.11.18 г. выполнили биопсию лимфатического узла над левой ключицей. При исследовании гистологических препаратов с использованием иммуногистохимического анализа в лаборатории ЛОКБ диагностировали классическую лимфому Ходжкина II ст., нодулярный склероз. Пациентку направили в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для обследования и решения вопроса о терапии.

На амбулаторном этапе в январе 2019 г. больная отмечала прогрессивное ухудшение состояния в виде появления выраженной общей слабости, одышки в покое, тахикардии (ЧСС – до 130 уд/минуту). 18.01.19 г. выполнили позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). При исследовании выявлен высокий уровень накопления радиофармпрепарата (5 по Довиль) в шейных, подмышечных, внутригрудных, абдоминальных, тазовых лимфатических узлах, в очагах легких, в утолщениях плевры, в очагах селезенки, в костном мозге. Также отмечали значительный двусторонний гидроторакс.

23.01.19 г. пациентка была госпитализирована в отделение гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, где выполнили дренирование обеих плевральных полостей, катетеризацию верхней полой вены и провели биопсию костного мозга. В клиническом анализе крови обнаружили лейкоцитоз (14,47·10<sup>9</sup>/л), нейтрофилез (11,97·10<sup>9</sup>/л), тромбоцитопению (714 000/мкл). Начали первый курс ПХТ ВЕАСОРР esc. с минимальным положительным эффектом в виде купирования кожного зуда, однако сохранялись одышка и тахикардия. С 31.01.19 г. в постцитостатическом периоде развилась панцитопения (лейкоциты – 0,06·10<sup>9</sup>/л, тромбоциты – 137 000/мкл, гемоглобин – 71 г/л), температура повысилась до 38 °С. На фоне приема эмпирической антибактериальной (АБ) терапии (меропенем в стандартной дозировке) лихорадка купирована. Также получала профилактическую дозу ко-тримоксазола (960 мг/сут 3 раза в неделю). На КТ ОГК сохранялся гидроторакс; в нижних отделах компрессированного из-за гидроторакса левого легкого появились очаги инфильтрации (Рис.1).

Через двое суток вновь повысилась температура до 38 °С. К АБ дополнительно добавили ванкомицин 2,0/сут. С 03.02.19 г. прогрессировала анемия (гемоглобин – 60 г/л), в связи с чем провели трансфузию эритроцитарной взвеси. Выявили нарастание прямого билирубина (до 76 мкмоль/л).



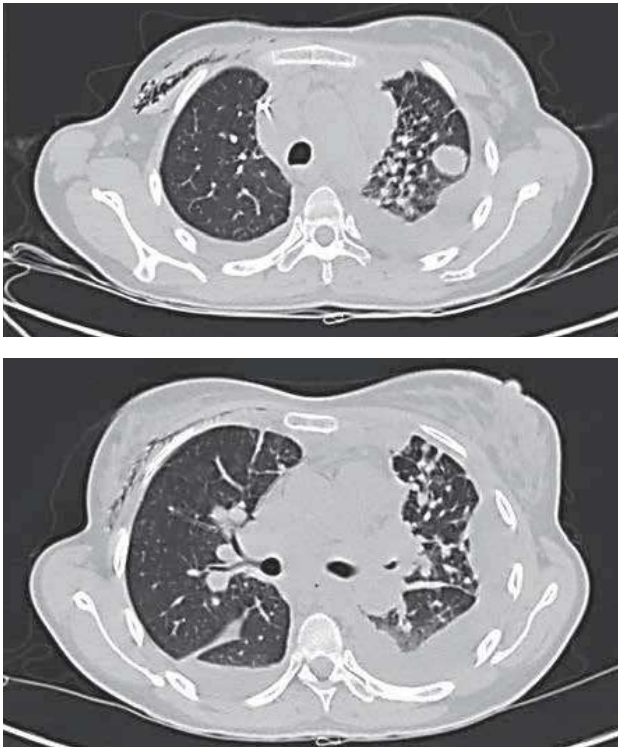


Рис. 1. КТ органов грудной клетки от 31.01.19 г.

С учетом факторов риска развития инвазивного кандидоза (нейтропении, применения антибиотиков широкого спектра действия и системных ГКС, использования ЦВК) 04.02.19 г. выполнили посев крови. Эмпирическую терапию не проводили. 06.02.19 г. получен рост *Candida* spp. и *C. non-albicans*. Диагностировали инвазивный кандидоз/кандидемию.

06.02.19 г., в первые 24 часа после постановки диагноза, заменили ЦВК, начали антимикотическую терапию каспофунгином 70 мг/сут. На введение каспофунгина развилась анафилактическая реакция, ангионевротический отек с проявлениями крапивницы. Пациентку перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии, аллергическую реакцию купировали, однако сохранялась нестабильность гемодинамики со стойкой гипотензией. Провели коррекцию лечения: вместо каспофунгина назначили липосомальный амфотерицин В – 3 мг/кг массы тела; к АБ терапии добавили метронидазол – 1,5 г/сут и ванкомицин – 1,0 г/сут, меропенем – 6,0/сут и левофлоксацин.

На КТ ОГК в динамике отмечали увеличение гидроторакса, выявили тромбоэмболию сегментарных легочных артерий справа. Повторно дренировали обе плевральные полости. На КТ органов брюшной полости – умеренно выраженный отек стенки толстой и тонкой кишки и околокишечной клетчатки (признаки энтерита и колита). Сохранялась аплазия кроветворения с уровнем лейкоцитов  $0,1 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов – 9000 /мкл, глубокая анемия (гемоглобин – 67 г/л). Проводили трансфузии тромбоцитарной массы №4. Отмечали повышение С-реактивного белка до 430 мг/л.

С 08.02.19 г. наблюдали восстановление лейкоцитарного состава крови (лейкоциты –  $1,8 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы –  $1,0 \cdot 10^9$ /л), период агранулоцитоза составил девять дней. На КТ ОГК: в плевральных полостях – жидкость, в верхних и нижних долях правого легкого появились низкоплотные очаги и области инфиль-

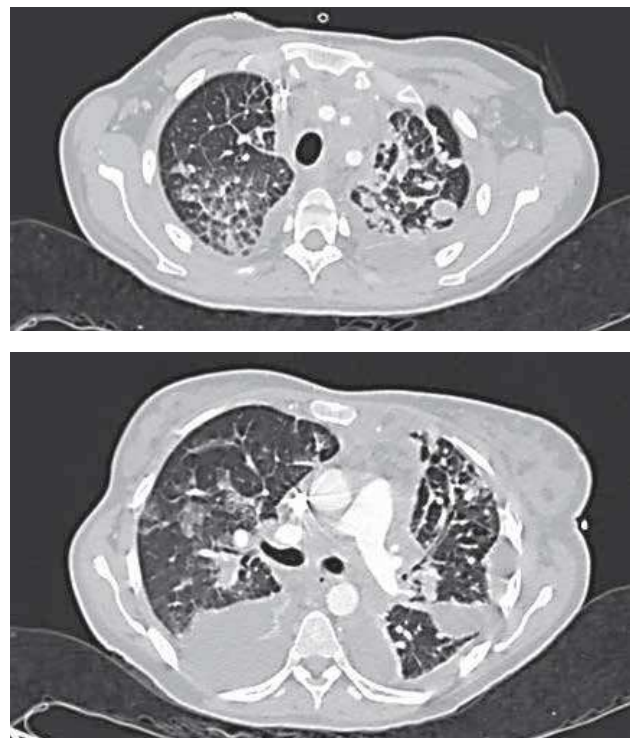
трации. На КТ органов брюшной полости: в печени в S2 – очаг пониженной плотности 12 мм, в паренхиме увеличенной селезенки – многочисленные очаги пониженной плотности.

Установлен диагноз: острый диссеминированный кандидоз с поражением печени и селезенки. Гипербилирубинемия расценили как проявление ОДК. Терапия прежняя.

На фоне проводимого лечения состояние пациентки стабилизировалось: через три дня на КТ ОГК в динамике – уменьшились низкоплотные очаги в правом легком и отеки стенок толстой и тонкой кишки и околокишечной клетчатки, снизились гипербилирубинемия (общий билирубин – 26 мкмоль/л) и С-реактивный белок (166 мг/л).

11.02.19 г. выделенная культура *Candida* была идентифицирована в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина как *C. albicans*, чувствительная к флуконазолу и вориконазолу *in vitro*. На следующий день, с учетом чувствительности выделенного изолята к антимикотическим препаратам, была проведена деэскалационная терапия флуконазолом в первые сутки – 12 мг/кг/сут, затем – 6 мг/кг/сут.

Спустя два дня общее состояние вновь значительно ухудшилось: выраженная дыхательная недостаточность, тахикардия (ЧСС – до 150 уд/минуту). На КТ ОГК: в плевральных полостях – жидкость; значительно увеличилось количество жидкости в правой плевральной полости, легкие компрессированы, в нижних долях и S<sub>6</sub> правого легкого низкоплотные очаги и области инфильтрации увеличились; в S<sub>1,2</sub> правого и левого легких утолщение междольковых перегородок и снижение пневматизации (признаки отека). Появившиеся изменения характерны для вирусных пневмоний, пневмоцистоза. На КТ органов брюшной полости: печень и селезенка увеличены, в селезенке сохранялись очаги пониженной плотности, и появилось множество милиарных очагов (Рис. 2).



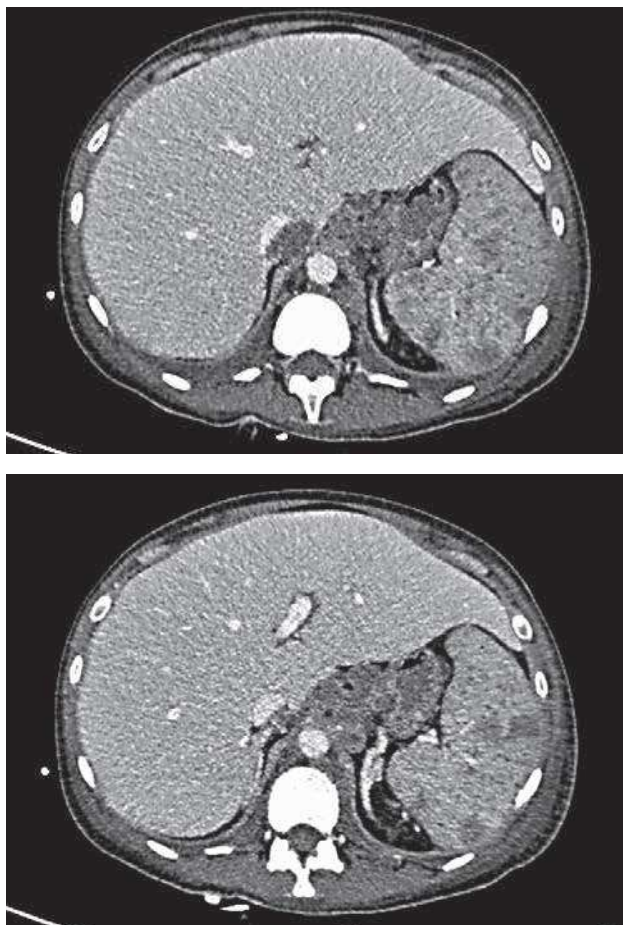


Рис 2. КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 31.01.19 г.

Появление очагов в паренхимальных органах на фоне восстановления лейкоцитарного состава крови расценили как проявление гепатолиенального кандидоза. С учетом установленной чувствительности выделенной культуры *Candida* spp. к флуконазолу коррекцию антимикотической терапии не проводили. Выполняли коррекцию антибактериальной терапии (тигекцилин, цефтазидим, авибактам, азтреонам). В связи с наличием гидроторакса осуществили многократные пункции плевральной полости. В клиническом анализе крови выявляли тромбоцитопению (47 000/мкл) и анемию (гемоглобин – 72-76 г/л), по поводу которых провели трансфузии тромбоцитарной массы и эритроцитарной взвеси.

14.02.19 г. развилась выраженная дыхательная недостаточность, пациентке выполнили ИВЛ. Эмпирически увеличили дозу ко-тримоксазола до терапевтической (15 мг/кг/сут по триметоприму).

ПЦР исследование промывной жидкости из бронхов от 14.02.19 г.: на цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) и пневмоцисту – отрицательные.

На следующий день вновь отмечали повышение температуры до 38 °С на фоне сохраняющейся дыхательной недостаточности с SpO<sub>2</sub> = 88%. Модифицировали АБ терапию: дозу тигекцилин увеличили до 200 мг/сут, фосфомицин, дорипенем и тобрамицин; антимикотическая терапия прежняя.

При исследовании мазка из носоглотки получили положительный результат на респираторный синци-

тиальный вирус (РСВ), коронавирус и риновирус. Допустили возможное присоединение вирусной инфекции (РСВ и/или коронавирусом и/или риновирусом). С учетом нарастания прокальцитонина > 10 мкг/л диагностировали сепсис смешанной этиологии (бактериальной, микотической, вирусной), септический шок.

На фоне проводимого лечения температура снизилась до 37,3 °С, но состояние оставалось тяжелым, прогрессировала тромбоцитопения (19·10<sup>9</sup>/л), С-реактивный белок – 211 мг/л, в коагулограмме – дефицит факторов свертывания (протромбина по Квику – 35%, протромбиновый индекс – 26%). Проводили трансфузии свежезамороженной плазмы. На рентгенограмме легких выявили ателектаз левого легкого, неоднородную инфильтрацию во всех легочных полях правого легкого, двусторонний гидроторакс.

18.02.19 г. провели коррекцию антимикотической терапии: амфотерицин В дезоксихолат – 1 мг/кг/сут. Данных за пневмоцистную пневмонию не получили, ко-тримоксазол отменили. 19.02.19 г. выполнили плановую пункционно-дилатационную – трахеотомию, продолжали дренировать обе плевральные полости.

После коррекции антимикотической терапии дыхание улучшилось (SpO<sub>2</sub> – 98%), снизился СРБ (126 мг/л), но нарастали билирубинемия (121 мкмоль/л), гипернатриемия (185 ммоль/л). Рентгенологически отрицательная динамика: в легких – неоднородные инфильтрации, местами сливного характера, при этом в правом легком – нарастание выраженности данных изменений. Проводили гемодиализацию с положительным эффектом. Постепенно развивалась гипотензия (90/60 мм рт. ст.).

К 24.02.19 г. общее состояние значительно ухудшилось, в динамике прогрессировала полиорганная недостаточность: появились глубокая дыхательная недостаточность, анурия, гипотония, лактацидоз, кровоточивость слизистых оболочек.

24.02.19 г. в 10:00 развилась фибрилляция желудочков с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия – без эффекта, 24.02.19 г. в 10:30 констатирована биологическая смерть.

При наружном патологоанатомическом осмотре на коже трупа, преимущественно нижних конечностей, наблюдали множественные изъязвления округлой формы, покрытые корочками. При проведении патологоанатомического вскрытия на разрезе легких субплеврально и в паренхиме, преимущественно в прикорневых областях выявили множество округлых очагов бело-желтого цвета плотной консистенции, размерами до 3 см. На капсуле и на разрезе в ткани печени обнаружили множественные милиарные округлые очаги бело-желтого цвета, плотной консистенции. В преддверии сальниковой сумки на брюшине малого сальника наблюдали очаги аналогичного вида. На капсуле и на разрезе селезенки субкапсулярно и в паренхиме отмечали множество округлых очагов бело-желтого цвета, мягкой консистенции (Рис. 3).





Рис 3. Множество округлых очагов бело-желтого цвета плотной консистенции в печени и селезенке.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала в печени, в малом сальнике и в селезенке выявили множественные микроабсцессы с колониями грибов *Candida*, в легких – резко выраженное полнокровие сосудов, в терминальных бронхиолах – эпителиоциты спущены, образуют симпласты, характерные для поражения РСВ; массивные зоны некроза с колониями бактерий; прикорневые отделы поражены лимфомой Ходжкина, выраженный лечебный патоморфоз в виде некроза и фиброзирования паренхимы легких; на плевре – очаговые массивные наложения фибрина.

При посеве аутопсийного материала (ткани легкого, печени, селезенки и содержимого изъязвлений кожи) – рост *C. glabrata*; культура обладала дозозависимой чувствительностью к флуконазолу.

Клинико-патологоанатомический эпикриз: летальный исход пациентки, страдавшей лимфомой Ходжкина, наступил от септического шока на фоне острого диссеминированного кандидоза.

### ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ИК у пациентов с лимфогранулематозом изучен недостаточно. В результате литературного поиска мы не обнаружили крупных клинических исследований, посвященных данной проблеме. В основном лимфогранулематозы входят в состав когорты гематологических больных и количество данных, посвященных ИК у этих пациентов, ограничено. В литературных источниках у больных лимфогранулематозом описаны случаи кандидемии/ОДК, обусловленные одним возбудителем. Нами представлен первый случай острого диссеминированного кандидоза, обусловленного двумя возбудителями – *C. albicans* и *C. glabrata*, у пациентки с лимфогранулематозом. Публикаций, посвященных данной проблеме, не найдено.

В последние годы отмечен сдвиг в этиологии инвазивного кандидоза от *C. albicans* к другим видам *Candida*, вероятно, связанный с широким использованием азольных антимикотиков, с явной тенденцией к увеличению количества резистентных к противогрибковым препаратам штаммов. Во всем мире наблюдают рост мультирезистентных *Candida* spp., таких как *C. auris* или *C. glabrata*, которые являются серьезной угрозой для лечения и выживаемости пациентов [6]. В описанном нами случае возбудителями ОДК были *C. albicans* и *C. glabrata*. *C. albicans* чувствительны *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам [7], как и выделенный нами изолят. В то же время *C. glabrata* обладает сниженной чувствительностью к флуконазолу, вориконазолу и амфотерицину В [1]. Изолят, выделенный нами, обладал дозозависимой чувствительностью к флуконазолу. Обусловленный этим возбудителем инвазивный кандидоз отличается высокой летальностью [7].

Во многих странах *C. glabrata* занимает второе место в этиологии ИК. Этот возбудитель постепенно пытается заменить *C. albicans*. В США он уже составляет 33% [8, 9], в Австралии – 27% [10], в Дании – 26% [11], в Бельгии – 27% [12], в Шотландии – 21% [13], в Испании – 13% [14], в Норвегии – 15% [15]. В России *C. glabrata* составляет 14% и занимает третье место среди возбудителей ИК [16]. А в популяции гематологических пациентов доля этого штамма еще выше [14, 17-18].

Факторы риска инвазивного кандидоза у взрослых: использование ЦВК, применение антибиотиков широкого спектра действия, ИВЛ, тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6), хирургическое лечение или перфорация ЖКТ, панкреатит, полное парентеральное питание, сахарный диабет, новообразования, хроническая почечная недостаточность [1, 7, 16, 19]. Применение  $\beta$ -лактамов антибиотиков и ванкомицина повышают рост и протеолитическую активность *Candida* spp. [20]. В описанном нами случае были выявлены три фактора риска ИК; кроме того, больная принимала меропенем и ванкомицин.

Дополнительными факторами риска развития инвазивных микозов у гематологических пациентов, кроме использования ЦВК, являются нейтропения, мукозит и применение ГКС [1, 7, 14, 21-22]. У нашей пациентки была длительная панцитопения (9 дней), она получала ГКС, ей проводили многочисленные гемотрансфузии, а также постоянные пункции плевральной полости, что могло провоцировать развитие кандидозной пневмонии. На коже больной, преимущественно нижних конечностей, выявляли множественные изъязвления округлой формы, покрытые корочками, возникшие вследствие длительных расчесов, при посеве содержимого которых получили рост *C. glabrata*.

Клинические проявления ИК неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса: рефрактерное к применению антибиотиков повышение температуры тела более 38 °С, синдром полиорганной недостаточности [1, 7]. Мы наблюдали классические проявления клинической картины ИК.

ОДК возникает в результате гематогенного распространения *Candida* spp. в организме. При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются кожа и подкожная клетчатка, головной мозг, органы зрения, почки, сердце, а также легкие [1, 7]. У больной лимфогранулематозом были выявлены очаги диссеминации в печени, селезенке, легких и коже, что существенно осложнило клиническую ситуацию.

Лечение ИК должно быть начато незамедлительно, не позднее 24 часов после выявления *Candida* spp. в крови и других стерильных в норме субстратах. Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), преимущество которых, по сравнению с триазолами (вориконазол, флуконазол) и полиенами (амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В), доказано в рандомизированных клинических исследованиях. Итраконазол и позаконазол не используют в связи с вариабельной биодоступностью при приеме внутрь. В течение первых 24 ч с момента выявления кандидемии необходимо удалить или заменить (не по проводнику) все внутрисосудистые катетеры [1, 2, 7]. Установлено, что общая летальность достоверно снижается при начатой в первые 24 ч антифунгальной терапии и удалении (замене) ЦВК [16]. Если это сделать невозможно, следует использовать активные против *Candida* в составе биопленки эхинокандины, а не азольные антимикотики. Важным компонентом лечения является устранение или уменьшение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, компенса-

ция сахарного диабета и др.). У взрослых препаратами выбора являются эхинокандины, при назначении которых следует учитывать особенности фармакокинетики и лекарственные взаимодействия, также наличие печеночной недостаточности. После стабилизации состояния больного, определения вида возбудителя возможно пероральное назначение флуконазола или вориконазола в зависимости от чувствительности возбудителя [1, 2, 7]. При выборе тактики лечения нашей пациентки были соблюдены все современные рекомендации: ЦВК был заменен в первые 24 часа после постановки диагноза, антимикотическая терапия эхинокандином также была назначена в первые 24 часа, но в связи с развитием анафилактической реакции, ангионевротического отека с проявлениями крапивницы каспофунгин был заменен на препарат полиенового ряда. Деэскалационная терапия была проведена после стабилизации состояния и получения результатов чувствительности выделенного изолята.

Каспофунгин применяют у детей старше трех месяцев и взрослых для лечения инвазивного кандидоза в качестве препарата первой линии, эмпирической терапии фебрильной нейтропении, а также для лечения инвазивного аспергиллеза, резистентного к стандартной терапии [1, 7]. При применении каспофунгина тяжелые осложнения встречаются редко [23-29]. В доступной литературе нами обнаружен лишь один случай анафилактической реакции на каспофунгин [30].

Установлено, что при возникновении кандидемии и ОДК вероятность летального исхода у больных во время госпитализации увеличивается в 1,8-2,5 раза [1, 7]. В России общая летальность взрослых пациентов в течение 30 суток после выявления кандидемии и ОДК составляет 57% [16]. Также *C. albicans* и *C. glabrata* имеют более высокие показатели летальности с высоким уровнем доказательности (69,1% и 45,0% соответственно, как  $P < 0,05$ ) [31], а наличие очагов диссеминации еще более усугубляет прогноз ОДК [1, 7, 32]. Прогноз пациентки с лимфогранулематозом был отягощен всеми перечисленными факторами.

В представленном клиническом случае удалось своевременно диагностировать острый диссеминированный кандидоз, обусловленный *C. albicans*. Назначена адекватная антимикотическая терапия препаратом выбора – эхинокандином, которая в связи с переносимостью была изменена на липосомальный амфотерицин В. Выполнены дополнительные диагностические тесты для исключения диссеминации инвазивного микоза – выявлены очаги в печени, селезенки. После стабилизации состояния проведена деэскалационная терапия флуконазолом. Далее – ухудшение состояния и летальный исход. *C. glabrata* была выделена уже при посеве аутопсийного материала и обладала дозозависимой чувствительностью к флуконазолу.

Общая продолжительность антимикотической терапии составила 18 дней, выживаемость – 20 дней.

Исход данного клинического случая обусловлен несколькими обстоятельствами: крайне тяжелыми, не типичными для обычного течения проявлениями лимфомы Ходжкина; тяжелой опухолевой интоксикацией; пациентка с факторами риска ИК не получала антифунгальную профилактику; не назначали эмпирическую терапию при классической клинической картине ИК; возбудителями ИК были два возбудителя – *C.*

*albicans* и *C. glabrata*; несмотря на адекватное лечение (замена ЦВК и антимикотическая терапия препаратом выбора в первые 24 часа после постановки диагноза), диссеминацией процесса (очаги в печени, селезенке, легких и коже); развитием анафилактической реакции на каспофунгин; при проведении деэскалационной терапии еще не был выделен второй возбудитель, обладавший дозозависимой чувствительностью к флуконазолу, а также присоединением РСВ. Летальный исход у пациентки, страдавшей лимфомой Ходжкина, наступил от септического шока на фоне инвазивного кандидоза.

## ВЫВОДЫ

Больным с факторами риска инвазивного кандидоза показано назначение эмпирической терапии до лабораторного подтверждения диагноза, а после подтверждения – в первые 24 часа удаление/замена ЦВК.

Также следует учитывать возможность развития у пациентов с лимфогранулематозом инвазивного кандидоза, обусловленного двумя возбудителями, поэтому необходимы ежедневные посевы крови не только для оценки эффективности антифунгальной терапии, но и для контроля этиологии инвазивного кандидоза, т.к. второй возбудитель может оказаться с дозозависимой чувствительностью или даже резистентным к используемому антимикотику. По нашему мнению, если после проведения деэскалационной терапии возникло ухудшение состояния, следует как можно раньше изменить тактику лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. М: Фармтек, 2017: 272 с. [Klimko N.N. Mikozy: diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlya vrachej. 3-e izd. pererab. i dop. M: Farmtek, 2017: 272 s. (In Russ)].
2. Шагдилеева Е.В. Клинико-лабораторные особенности внутрибольничного инвазивного кандидоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2014: 23 с. [Shagdileeva E.V. Kliniko-laboratornye osobennosti vnutribol'nichnogo invazivnogo kandidoza: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – SPb., 2014: 23 s. (In Russ)].
3. Ostrosky-Zeichner L.I., Al-Obaidi M. Invasive Fungal Infections in the Intensive Care. Unit. Infect. Dis. Clin. North Am. 2017; 31 (3): 475-487.
4. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. Revised definitions of invasive fungal from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group. 2017; 31 (3): 475-487.
5. Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Шагдилеева Е.В. и др. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу и вориконазолу по международным стандартам. Проблемы медицинской микологии. 2013; 15 (1): 60-63. [Raush E.R., Vybornova I.V., Shagdileeva E.V. i dr. Opredelenie chuvstvitel'nosti vozбудitelej invazivnogo kandidoza k flukonazolu i vorikonazolu po mezhdunarodnym standartam. Problemy me-dicinskoj mikologii. 2013; 15 (1): 60-63 (In Russ)].
6. Quindós G., Marcos-Arias C., San-Millán R., et al. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. Int. Microbiol. 2018; 21 (3): 107-119.
7. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Климко. – 2-е изд. доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015: 96 с. [Diagnostika i lechenie mikozov v otdeleniyah reanimacii i intensivnoj terapii: Rossijskie re-komendacii / Отв. red. N.N. Klimko. – 2-e izd. dop. i pererab. M.: Farmtek, 2015: 96 s. (In Russ)].
8. Lockhart S.R., Iqbal N., Cleveland A.A., et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. J. Clin. Microbiol. 2012; 50: 3435-3442.
9. Matsumoto E., Boyken L., Tendolkar S., et al. Candidemia surveillance in Iowa: emergence of echinocandin resistance. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2014; 79: 205-208.
10. Chapman B., Slavin M., Marriott D., et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. J. Antimicrob. Chemother. 2017; 72: 1103-1108.
11. Arendrup M.C., Bruun B., Christensen J.J., et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). J. Clin. Microbiol. 2011; 49: 325-334.
12. Trouve C., Blot S., Hayette M.P., et al. Epidemiology and reporting of candidaemia in Belgium: a multi-centre study. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2017; 36: 649-655.
13. Puig-Asensio M., Padilla B., Garnacho-Montero J., et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20: 245-254.
14. Lamothe F., Lockhart S.R., Berkow E.L., et al. Thierry Calandra Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018; 73 (1): i4-i13.
15. Hesstvedt L., Gaustad P., Andersen C.T., et al. Twenty-two years of candidaemia surveillance: results from a Norwegian national study. Clin. Microbiol. Infect. 2015; 21: 938-945.
16. Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T., et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. ECCMID. 2015; EV 0944.
17. Schuster M.G., Meibohm A., Lloyd L., et al. Risk factors and outcomes of bloodstream infection: a matched, case-control study. J. Infect. 2013; 66: 278-284.
18. Lockhart S.R., Wagner D., Iqbal N., et al. Comparison of in vitro susceptibility characteristics of *Candida* species from cases of invasive candidiasis in solid organ and stem cell transplant recipients: Transplant-Associated Infections Surveillance Network (TRANSNET), 2001 to 2006. J. Clin. Microbiol. 2011; 49: 2404- 2410.
19. Aljeboori Z., Gorelik A., Jenkins E., et al. Factors for candidaemia and their cumulative effect over time in a cohort of critically ill, non-neutropenic patients. Crit. Care. Resusc. 2018; 20 (4): 313-319.
20. Aguiar Cordeiro R., de Jesus Evangelista A., Serpa R., et al.  $\beta$ -lactam antibiotics & vancomycin increase the growth & virulence



- of *Candida* spp. *Future. Microbiol.* 2018; 1 (13): 869-875.
21. Bergamasco M.D., Garnica M., Colombo A.L., et al. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. *Mycoses.* 2013; 56: 256-263.
  22. Puig-Asensio M., Ruiz-Camps I., Fernandez-Ruiz M., et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (491) e1-10.
  23. Patil A., Majumdar S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *J. Pharm Pharmacol.* 2017; 69 (12): 1635-1660.
  24. Villanueva A.E.G. Arathoon, E. Gotuzzo, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clinical Infectious Diseases.* 2001; 33 (9): 1529-1535.
  25. Betts R., Nucci M., Talwar D., et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clinical Infectious Diseases.* 2009; 12: 1676-1684.
  26. Groll A., Silling G., Young C., et al. Randomized comparison of safety and pharmacokinetics of caspofungin, liposomal amphotericin B, and the combination of both in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2010; 54: 4143-4149.
  27. Maertens J., Egere G., Shik Shin W., et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *BMC Infectious Diseases.* 2010; 1: 182.
  28. Döring M., Hartmann U., Erbacher A., et al. Caspofungin as antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis *BMC Infectious Diseases.* 2012; 12: 151.
  29. Devrim İ. İsgüder R., Agin H., et al. Outcome of *Candida parapsilosis* complex infections treated with caspofungin in children. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2016; 8 (1): e2016042.
  30. Sasmita Biswal. Complete heart block in a neutropenic patient with aspergillosis: An unusual adverse effect of caspofungins. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics.* 2012; 3 (4): 342-344.
  31. Zhao H., Wang Q., Wu P., et al. Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with candidemia in intensive care unit. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018; 30 (10): 929-932.

Поступила в редакцию журнала 23.03.2019

Рецензент: А.В. Соболев



# ОСОБЕННОСТИ МИКРОМОРФОЛОГИИ *ASPERGILLUS TUBINGENSIS*: СКАНИРУЮЩАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ

<sup>1</sup>Степанова А.А. (зав. лаб.), <sup>1</sup>Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой), <sup>2</sup>Ямагучи М. (главный специалист), <sup>2</sup>Чибана Х. (профессор), <sup>1</sup>Чилина Г.А. (зав. лаб.), <sup>1</sup>Богомолова Т.С. (зав. лаб.)

<sup>1</sup>НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>Центр исследований по медицинской микологии, Университет г. Чива, Япония

В сканирующем электронном микроскопе изучены особенности ультраструктуры клеток воздушного вегетативного мицелия и конидиофоров у *Aspergillus tubingensis* (штамм РКПГФ-104/БКМФ-412). Клеточные стенки зрелых клеток гиф мицелия имели продольно-складчатую текстуру, что обусловлено наличием на их поверхности внеклеточного матрикса. В изученных колониях показано наличие двух типов конидиогенных аппаратов. Конидиеносцы зрелых конидиогенных аппаратов снабжены гладкими (мелких размеров конидиофоры) и тонко-гранулярными (крупные конидиофоры) клеточными стенками. Фиакиды и конидии в конидиофорах *A. tubingensis* закладываются и формируются асинхронно. Зрелые конидии имели на своей поверхности густо расположенные шипики.

**Ключевые слова:** *Aspergillus tubingensis*, клетки гиф, конидиогенный аппарат, сканирующая электронная микроскопия, ультраструктура

## THE PECULIARITY OF *ASPERGILLUS TUBINGENSIS* MICROMORPHOLOGY: SCANNING ELECTRON MICROSCOPY

<sup>1</sup>Stepanova A.A. (head of the laboratory), <sup>1</sup>Vasilyeva N.V. (director of the institute, head of the department), <sup>2</sup>Yamaguchi M (grand fellow), <sup>2</sup>Chibana H. (associate professor), <sup>1</sup>Chilina G.A. (head of the laboratory), <sup>1</sup>Bogomolova T.C. (head of the laboratory)

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology of, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup>Medical Mycology Research Center, Chiba University, Chiba, Japan

Using scanning electronic microscope, the peculiarity of the ultrastructure of aerial hyphal cells and conidiogenous apparatus of the strain (PKPГF-104/БКМФ-412) of *Aspergillus tubingensis* were studied. Cell walls of mature hyphae of mycelium in mature hyphal cells had longitudinally-folded texture that was caused by presence on their surface extracellular matrix. The existence of two types the conidiophores were demonstrated in investigated colonies. Stipes of the conidiogenous apparatus in all stages of development possess with smooth (small conidiophores) and fine-granular (large one) cell walls. It was shown that phialides and conidia in conidiophores of *A. tubingensis* developed asynchronously. Mature conidia had densely located spinules on the surfaces.

**Key words:** *Aspergillus tubingensis*, conidiogenous apparatus, hyphal cells, scanning electron microscopy, ultrastructure

\* Контактное лицо: Степанова Амалия Аркадьевна, e-mail: amaliya.stepanova@szgmu.ru

## INTRODUCTION

The *A. niger* complex includes several cryptic species. The most frequent one in the clinical setting was *Aspergillus tubingensis* Yauchi, Someya&Udagawa, which has been found with the same prevalence as *A. niger* [1]. *A. tubingensis* was the causative agent of the invasive aspergillosis [1], cutaneous infection keratitis [2], otomycosis [3] and osteomyelitis [4]. Previously using scanning electron microscope (SEM) the mature conidiophores [5, 7] and conidia [5, 6] of growing in vitro cultures *A. tubingensis*, which isolated from environment were investigated.

This paper aimed to study the in vitro growing cultures of *A. tubingensis* and compared this data with previously investigated cryptic species *A. niger*.

## MATERIALS AND METHODS

We studied the strain (PKPГF-104/БКМФ-412, Russian collection of pathogenic fungi) of *A. tubingensis* isolated from the patient. The fungal strain was identified as *A. tubingensis* on the basis of colony morphology, macroscopic, microscopic examination and by the DNA sequencing of partial  $\beta$ -tubulin-coding gene.

The fungal cultures were cultivated on the Czapek's medium on 27 °C. After 10 and 20 days of cultivation the parts of fungal colony were fixed for electron microscopy in 3% glutaraldehyde (in cacodylate buffer pH 7.2), followed by 1% OsO<sub>4</sub>, then dehydrated and embedded in mixed epon-araldit resin. Ultrathin sections were cut by Ultratome LKB V, stained with uranyl acetate and lead citrate and were observed on the SEM microscope JSM 35 (Jeol, Tokyo, Japan).

## RESULTS AND DISCUSSION

**Colony morphology.** Colonies after 10 days of growing on the Czapek's medium on 27 °C showed the diameter of 8 cm, velvety, with different colored zones, regularly and radially distributes depression (Fig.1 a, b).

**Aerial vegetative mycelium.** Hyphae in the young marginal part of colony dispersed chaotic and loose (Fig. 1 c). In the mature part of colony their density of distribution was increased, they formed round gleam (Fig. 1 d, arrows). The surfaces of young hyphae were smooth (Fig. 1 e). In mature hyphal cells surfaces were longitudinally folded (Fig. 1 f) which was caused by existence on their surface so called "extracellular matrix". This layer were revealed on the surfaces of mature cells of aerial mycelium in another species from genus *Aspergillus* by using SEM [9, 10, etc.] and transmission electron microscopy (TEM) [11, 12].

**Mature conidiophore.** In direction from the central part of colony to its edge the frequency of mature conidiophores considerably decreased (Fig. 1. b, arrows). The specific peculiarities of this species were the presence in colony two types of conidiophores. In one type of which the stipe was long (5-6 mm) and narrow (15-20  $\mu$ m), slightly wavy and with smooth cell walls in young conidiophores (Fig. 1 g-i) and fine-granular in mature (Fig. 1 j, arrows). Apical vesicles were roundish (40-60  $\mu$ m), completely covered with biseriate metules (14-30  $\mu$ m, Fig. 1 i, j) and phialides (7,0-10 x 2,5-3,1  $\mu$ m, Fig. 1 i, j). Mature conidiophores possess with roundish apical head (Fig. 1 g-i). In comparison with another strains of *A. niger* [8], which also isolated from patients, the head contour in *A. tubingensis* conidiophores irregular (Fig. 1 g), which is caused by different height of phialides (Fig. 1 h).



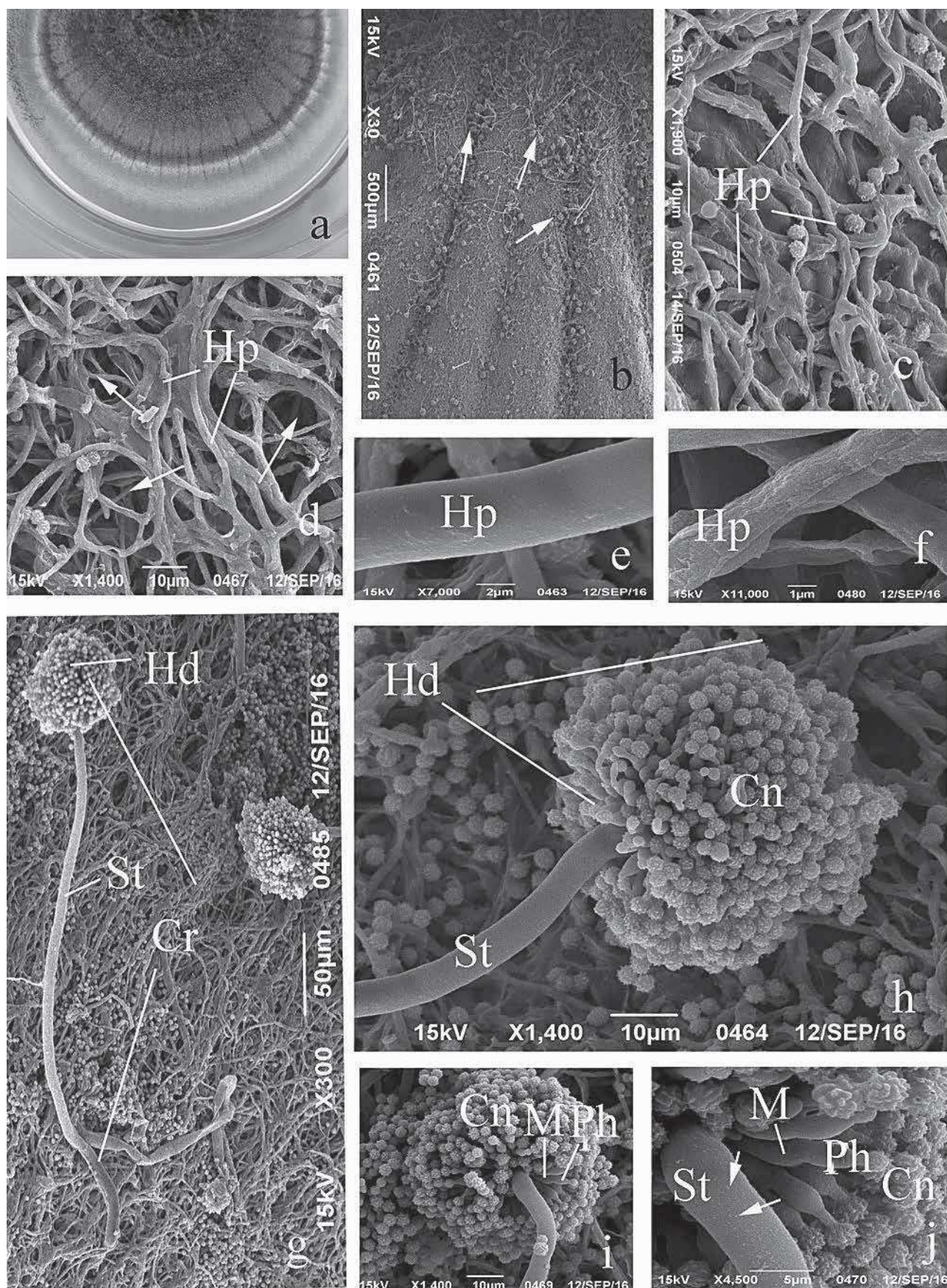


Fig. 1. *A. tubingensis*: colonium which was cultivated 10 days in Czapek's medium (a), scanning electron microscopy (b-j).  
 Explanation for this and another figures: Cn – conidia, Cr – conidiophore, Hd – head, Hp – hyphae, M – metule,  
 Ph – phialide(s), St – stipe.



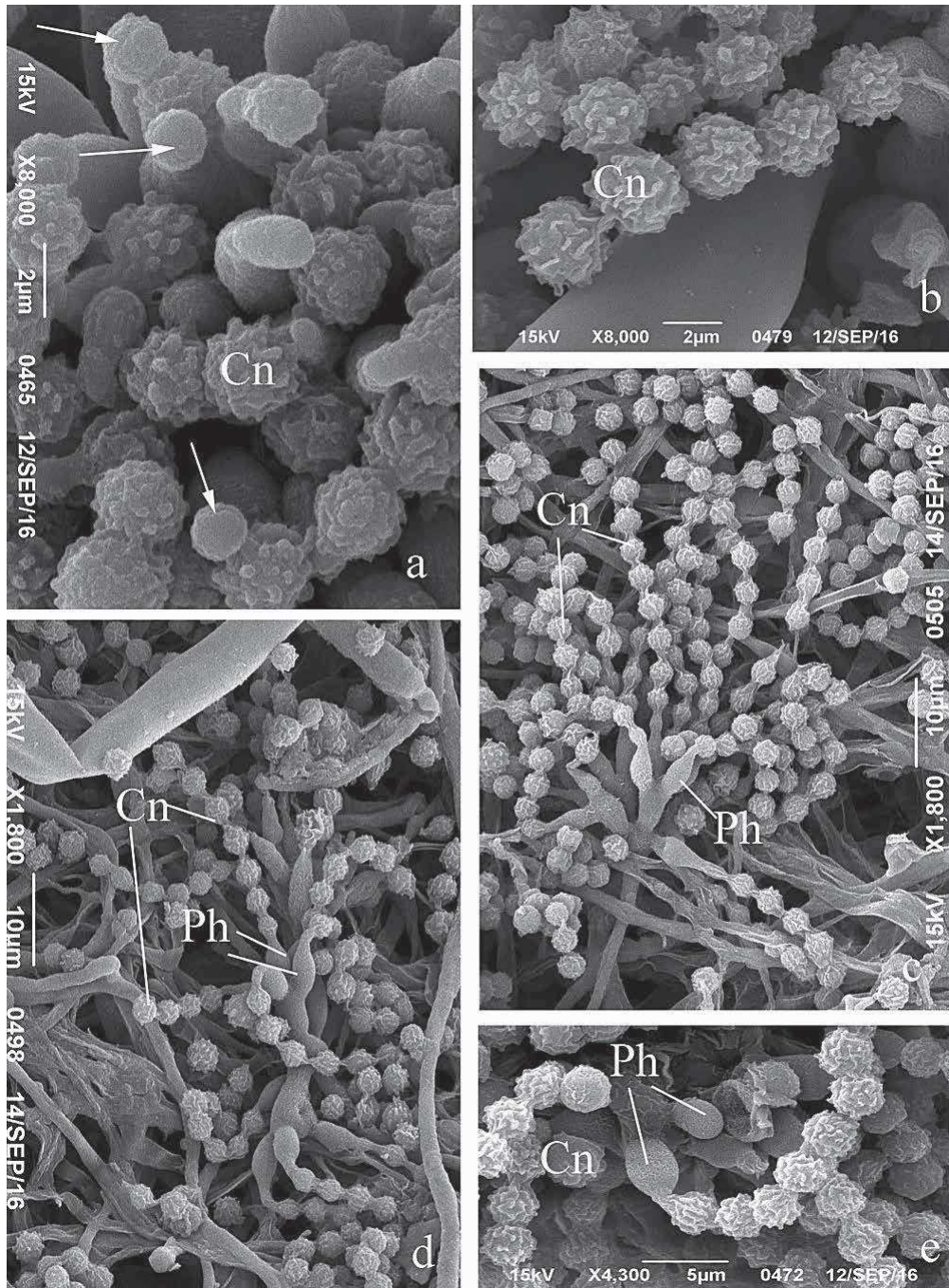


Fig. 2. Scanning electron microscopy of in vitro growing cells of *A. tubingensis*.

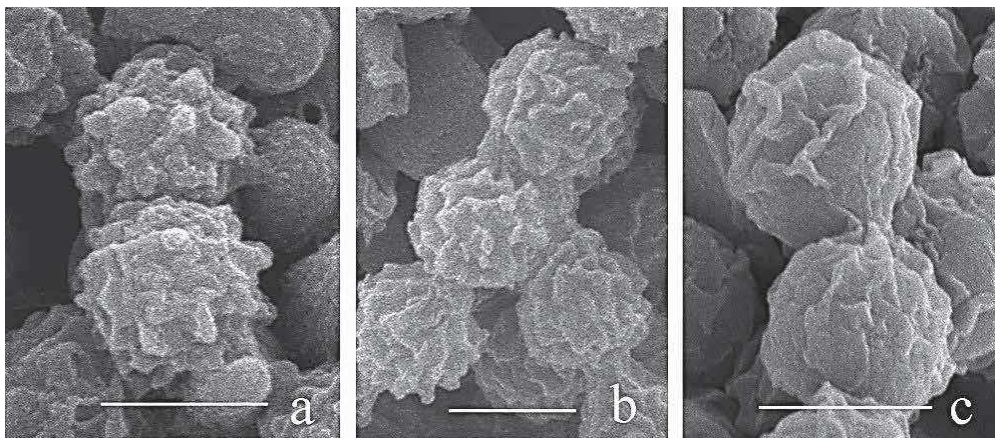


Fig. 3. Mature conidia of conidiophores *A. tubingensis* (a, b) and *A. niger* (c), growing in vitro. Scale bars: 3 µm.

Conidia developed asynchronously (Fig. 2 a) in the apex of phialides. Their formation start with origin the small swelling (conidial initial, fig. 2 a, arrows) which by isodiametrical grows led to formation the spherical in shape (from 3,0 to 3,3  $\mu\text{m}$ ) mature conidia (Fig. 1 h-j, 2 a, b). In the surfaces of mature conidia elements of external sculptures (Fig. 1 j, 2 a, b, 3 a, b) were in the form of spinules. For comparison the mature conidia of *A. niger* [9, 13, etc.] have the same surface micromorphology. When mature conidia in *A. tubingensis* undergo dehydration, their sizes became small, and elements of the sculpture – more expressed.

On the conidiophores of the second type the stipe not so long (3-4  $\mu\text{m}$ ), with width 10  $\mu\text{m}$  (Fig. 2 c). The apical part of conidiophore ere inverse pear-shaped (5 x 6  $\mu\text{m}$ ) form (Fig. 1 c, d, arrows). On the apex of head present only phialides (Fig. 1 c-e). Mature conidia were spherical in shape (from 3,0 to 3,2  $\mu\text{m}$ ), formed in long sized chains (Fig. 2 b-e).

## CONCLUSION

The ultrastructure of the mature hyphal cells walls in *A. tubingensis* was more regular in comparison with *A. niger* [9]. For last also was typical more variable structure

of stipe cells in conidiophores. In the colony of the investigated strain *A. tubingensis* we revealed two types of conidiophores which differ according its sizes, presence of metules, phialides and the presence of conidial chains, which were not typical for *A. niger* [9, 13]. *A. tubingensis* the contour of mature conidiophore head was not strongly spherical as in *A. niger* [9, 13].

The mature conidia which developed in *A. tubingensis* showed two types of conidiophores which were simple according to the sizes and their cell walls architectonics and consist of from the densely located spinules (Fig. 3 a, b). For comparison mature conidia in *A. niger* posses with lowly sinuous folds (Fig. 1 c). For the conidiophores of the investigated strain of *A. tubingensis* were typical the asynchronously development of phialides and conidia, which what was typical also for *A. niger* [9, 13].

Thus our data demonstrated essentially differences in micromorphology of all types of cells between the two cryptic species *A. tubingensis* and *A. niger*. Actually to provide the study under TEM the ultrastructure of the septal pore apparatus in the hyphal cells of this two species for final resolving the question about the degree of filiation between this species.

## LITERATURE

1. Alastruey-Izquierdo A., Mellado E., Pelaez T., et al. Population-based survey of filamentous fungi and an-tifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57 (7): 3380-3387.
2. Arabatzis M., Kambouris M., Kyprianou M., et al. Polyphasic identification and susceptibility to seven antifungals of 102 *Aspergillus* isolates recovered from immunocompromised hosts in Greece. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55: 3025-3030.
3. Kredics L., Varga J., Kocsubé S., et al. Infectious keratitis caused by *Aspergillus tubingensis*. *Cornea.* 2009; 28: 951-954.
4. Szigeti G., Sedaghati E., Mahmoudabadi A.Z., et al. Species assignment and antifungal susceptibilities of black aspergilli recovered from otomycosis cases in Iran. *Mycoses.* 2012; 55: 333-338.
5. Bathoorn E., Escobar Salazar N., Sepehrkhoy S., et al. Involvement of the opportunistic pathogen *Aspergillus tubingensis* in osteomyelitis of the maxillary bone: a case report *BMC. Infect. Dis.* 2013: 13-59.
6. Noman E.A., Al-Gheethi A.A., Norulaini N., et al. Assessment of relevant fungal species in clinical solid wastes. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2016.
7. Silva D.M., Batista L.R., Rezende E.F., et al. Identification of fungi of the genus *Aspergillus* section *nigri* using polyphasic taxonomy. *Brasiliian J. Microbiol.* 2011; 42 (2).
8. Khan S., Nadir S., Shah Z.U., et al. Biodegradation of polyester polyurethane by *Aspergillus tubingensis*. *Environmental pollution.* 2017; 225: 489-480.
9. Степанова А.А., Васильева Н.В., Чилина Г.А. Сканирующая электронная микроскопия *Aspergillus niger*. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20 (2): 40-44. [Stepanova A.A., Vasil'eva N.V., Chilina G.A. Skaniruyushchaya ehlektronnaya mikroskopiya *Aspergillus niger*. Problemy medicinskoj mikologii. 2018; 20 (2): 40-44 (In Russ)].
10. Степанова А.А., Чилина Г.А., Баракаева Ф.Р. Сканирующая электронная микроскопия *Aspergillus fumigatus*. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20 (4): 39-42. [Stepanova A.A., Chilina G.A., Barakaeva F.R. Skaniruyushchaya ehlektronnaya mikroskopiya *Aspergillus fumigatus*. Problemy medicinskoj mikologii. 2018; 20 (4): 39-42 (In Russ)].
11. Степанова А.А., Синицкая И.А. Электронно-микроскопическое изучение клеток вегетативного ми-целия *Aspergillus terreus* Thom. Проблемы медицинской микологии. 2007; 9 (3): 26-33. [Stepanova A.A., Sinickaya I.A. Elektronno-mikroskopicheskoe izuchenie kletok vegetativnogo miceliya *Aspergillus terreus* Thom. Problemy medicinskoj mikologii. 2007; 9 (3): 26-33 (In Russ)].
12. Степанова А.А., Васильева Н.В., Чжан Ф., Тонг Д. Ультраструктурное исследование клеток вегетативного мицелия *Aspergillus candidus* Link, выращенных in vitro. Проблемы медицинской микологии. 2016; 18 (2): 23-27. [Stepanova A.A., Vasil'eva N.V., Chzhan F., Tong D. Ul'trastrukturnoe issledovanie kletok vegetativnogo miceliya *Aspergillus candidus* Link, vyrashchennyh in vitro. Problemy medicinskoj mikologii. 2016; 18 (2): 23-27 (in Russ)].
13. Степанова А.А., Синицкая И.А. Морфогенез конидиогенного аппарата *Aspergillus niger* по данным электронной микроскопии. Проблемы медицинской микологии. 2004; 6 (2): 37-48. [Stepanova A.A., Sinickaya I.A. Morfogenez konidiogennogo apparata *Aspergillus niger* po dannym ehlektronnoj mikroskopii. Problemy medicinskoj mikologii. 2004; 6 (2): 37-48 (In Russ)].

Поступила в редакцию журнала: 11.03.2019

Рецензент: В.С. Митрофанов





# АННОТАЦИЯ MALDI-МАСС-СПЕКТРА БЕЛКОВО-ПЕПТИДНОЙ ФРАКЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЭКСТРАКТА *ASPERGILLUS SYDOWII* В КРАТКОМ ВИДЕ

<sup>1</sup>Рябинин И.А. (м.н.с.), <sup>2</sup>Чернец Е.Н. (студент),  
<sup>1</sup>Васильева Н.В. (директор института, зав. кафедрой)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова: <sup>1</sup>НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина; <sup>2</sup>медико-профилактический факультет, Санкт-Петербург, Россия

В сообщении изложены результаты биоинформационного анализа масс-спектра, полученного при линейной идентификационной MALDI-TOF-масс-спектрометрии клеточного экстракта из коллекционного штамма *A. sydowii* РКПГ F-1287. Спектр для аннотирования выбрали по результатам 25 опытов (съемок). Для избранного спектра провели генерацию масс-листа с «ручной» коррекцией, собрали показатели 100 пиков белковых и пептидных ионов массой до 18 kDa. Использовали оригинальный алгоритм аннотирования, ранее с успехом примененный для ряда микромицетов из родов *Candida*, *Aspergillus* и *Penicillium*. Удалось выявить 99 белков и пептидов, потенциально участвующих в формировании масс-спектра. Приведены их характеристики: длина аминокислотной цепи, разница теоретической молекулярной массы и фактического значения, определяемого по величине  $m/z$ , заряд ионов, а также функциональная принадлежность (если для конкретного белка она была установлена ранее). Впервые в нашей практике при аннотировании провели поиск соединений с зарядом +2. У *A. sydowii* удалось определить самое большое количество спектрообразующих белков в сравнении с другими исследованными нами микромицетами. Выявили присутствие белков классов BLIP и NUDIX-подобных гидролаз, почти не изученных у эукариот.

**Ключевые слова:** *Aspergillus*, *A. sydowii*, MALDI-TOF-масс-спектрометрия, протеомика, пептидомика

## ANNOTATION OF MALDI-MASS-SPECTRUM OF THE PROTEIN-PEPTIDE FRACTION OF *ASPERGILLUS SYDOWII* CELLULAR EXTRACT IN A BRIEF VIEW

<sup>1</sup>Ryabinin I.A. (junior scientific researcher), <sup>2</sup>Chernets E.N. (student), <sup>1</sup>Vasilyeva N.V. (director of the institute, head of the department)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: <sup>1</sup>Kaschkin Research Institute of Medical Mycology, <sup>2</sup>Faculty of Preventive Medicine, St. Petersburg, Russia

The report presents the results of bioinformatics analysis of the mass-spectrum obtained by linear (identificational) MALDI-TOF-mass-spectrometry of cellular extract from the strain *A. sydowii* RCPG F-1287. Spectrum for annotation was chosen based on the results of 25 experiments (surveys). For the selected spectrum, a mass-list was generated with «manual» correction, thus collecting indicators of 100 peaks of protein and peptide ions weighing up to 18 kDa. An original annotation algorithm was used, previously successfully applied to a number of micromycetes from the *Candida*, *Aspergillus* and *Penicillium* genera. By this way, 99 proteins and peptides potentially involved in the formation of the mass-spectrum were identified. Their characteristics were given: the length of the amino acid

\* Контактное лицо: Рябинин Игорь Андреевич,  
e-mail: Iror.Ryabinin@szgmu.ru

chain, the difference between the theoretical molecular weight and the actual value determined by the  $m/z$  ratio, the charge of ions, as well as the functional affiliation (if it was previously established for a specific protein). For the first time in our practice, while annotating, we searched for compounds with a charge of +2. In *A. sydowii*, it was possible to determine the largest number of spectroforming proteins in comparison with other micromycetes studied by us. The presence of proteins of the BLIP and NUDIX-like hydrolases classes, almost not studied in eukaryotes, was detected.

**Key words:** *Aspergillus*, *A. sydowii*, MALDI-TOF-mass-spectrometry, proteomics, peptidomics

## ВВЕДЕНИЕ

*Aspergillus sydowii* (Bainier & Sartory) Thom & Church, 1926 – возбудитель инвазивного аспергиллеза, а также онихомикоза, у штаммов которого выявили сравнительно высокие минимальные ингибирующие концентрации амфотерицина В и некоторых триазольных антимикотиков [1]. В свете роста заболеваемости аспергиллезной инфекцией, вызванной группой видов *Aspergillus non-fumigatus*, представляет интерес поиск различных соединений, в том числе белковой и пептидной природы, которые возможно было бы использовать: 1) в качестве мишеней для разработки новых противогрибковых препаратов; 2) в качестве видоспецифичных биомаркеров для создания белковых чипов как нового средства экспресс-идентификации и индикации *Aspergillus* spp.

Лаборатория молекулярно-генетической микробиологии имеет опыт выявления таких соединений у ряда условно-патогенных и аллергенных микромицетов (*A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. oryzae*, *A. ochraceus*, *A. nidulans*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *Penicillium digitatum* и *P. chrysogenum*) в той части протеома, которая участвует в формировании пиков при MALDI-TOF-масс-спектрометрии клеточной биомассы или клеточного экстракта [2]. Поскольку для этой процедуры подходит только материал «молодых» культур микроорганизмов, удается выявить те белки и пептиды, которые являются критичными на раннем этапе адаптации микромицета к конкретным условиям существования. В представленной работе данное научное направление продолжено для нового объекта – коллекционного штамма *A. sydowii*.

Цель исследования – определение состава белков и пептидов из протеома *A. sydowii*, потенциально участвующих в формировании масс-спектра клеточного экстракта при линейной (идентификационной) MALDI-TOF-масс-спектрометрии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали штамм *A. sydowii* (*versicolor*) РКПГ F-1287. Оригинальный изолят выделили в 2007 г. из материала пораженной ногтевой пластины 1-го пальца кисти пациентки 67 лет. Первоначальную видовую идентификацию осуществляли с использованием морфологического определителя (Саттон Д. и др. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов. М., 2001: 468 с.), штамм обозначили, как *A. versicolor*. Впоследствии идентификацию пересмотрели (как *A. sydowii*) путем таргетного ДНК-секвенирования локусов внутреннего транскрибируемого спейсера и  $\beta$ -тубулина по протоколу CLSI MM18-A [3]. Для реидентификации и получения исследуемой характеристики штамм субкультивировали на жидкой среде Сабуро в модификации Ч. Эммонса при 30 °С с периодическим просмотром и снятием «урожая» культуры в

виде пленчатых поверхностных колоний и погруженных в среду микроколоний («пеллет»). Из материала пленчатых колоний получали экстракт из мицелия по стандартному протоколу [4], а пеллеты обрабатывали 70% муравьиной кислотой непосредственно на масс-спектрометрической мишени типа 384 MTP polished steel. Подготовленные пеллеты (по 2 фрагмента) и пробы экстрактов (по 2 мкл на 2 позиции мишени) покрывали насыщенным при комнатной температуре раствором «матрицы» НССА в комбинированном растворителе ТА30 (по 2 мкл на пробу аналитов). Цикл пробоподготовки с последующей масс-спектрометрической съемкой повторили 25 раз.

MALDI-TOF-масс-спектрометрию провели на инструменте Autoflex speed TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия) в режиме «MBT». Идентификацию масс-спектров выполнили с использованием п/о MALDI Biotyper ОС 3.1 с базой (библиотекой) масс-спектро-профилей «Fungi Library» (МСП, того же производителя). Масс-спектр для аннотирования выбирали по наивысшему показателю Score Value. Редактирование масс-спектра и генерацию масс-листа осуществляли во flexAnalysis 3.4. Аннотирование масс-спектра провели с помощью редактора TagIdent и базы Protein Data Bank со связанными ресурсами, как описано нами ранее [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В полученной выборке масс-спектров только 1 отличался показателем Score Value, годным для рассмотрения результата идентификации – в данном случае 1,874 (категория В). Однако штамм таким путем определили, как *A. versicolor* (наиболее сходный МСП: *A. versicolor* 2009 137364 MUZ). Подобный результат объясним тем обстоятельством, что в базу Fungi Library внесены 10 типовых МСП *A. versicolor* (ближайшего родственного вида *A. sydowii*) и только 1 типовой МСП собственно *A. sydowii* (из штамма *A. sydowii* DSM 63373). С использованием автоматической генерации масс-листа и ручного редактирования удалось получить характеристики 100 пиков спектра, для 99 из которых смогли найти соответствие с пептидами и белками из протеома *A. sydowii* CBS 593.65. Результат аннотации представлен в таблице.

Таблица

Фракции пептидома и протеома, участвующие в формировании MALDI-масс-спектра клеточного экстракта *A. sydowii* РКПГ F-1287

Схема таблицы →	Компонент фракции
	Представители, количество составляющих аминокислотных остатков (N/a/a), разница фактической величины m/z и расчетной молекулярной массы δM, Da
	<b>Пептиды, ионы которых имеют заряд +2</b>
	<b>AsPep-1</b> (Na/a=42, δM=25 Da); <b>AsPep-2</b> (Na/a=44, δM=36 Da); <b>AsPep-3</b> (Na/a=49, δM=79 Da); <b>AsPep-4</b> (Na/a=49, δM=1 Da); <b>AsPep-6</b> (Na/a=47, δM=1 Da); <b>AsPep-9</b> (Na/a=49, δM=0 Da).
	<b>Пептиды, ионы которых имеют заряд +1</b>
	<b>AsPep-16</b> (Na/a=29, δM=22 Da); <b>AsPep-26</b> (Na/a=35, δM=2 Da); <b>AsPep-28</b> (Na/a=42, δM=27 Da); <b>AsPep-29</b> (Na/a=42, δM=5 Da); <b>AsPep-32</b> (Na/a=47, δM=6 Da).
	<b>Белки, ионы которых имеют заряд +2</b>

**AsProt-5** (Na/a=52, δM=4 Da); **AsProt-7** (Na/a=50, δM=38 Da); **AsProt-8** (Na/a=52, δM=2 Da); **AsProt-10** (Na/a=54, δM=21 Da); **AsProt-11** (Na/a=56, δM=4 Da); **AsProt-12** (Na/a=54, δM=2 Da); **AsProt-13** (Na/a=55, δM=27 Da); **AsProt-14** (Na/a=57, δM=2 Da); **AsProt-15** (Na/a=52, δM=15 Da); **AsProt-17** (Na/a=56, δM=6 Da); **AsProt-18** (Na/a=57, δM=9 Da); **AsProt-19** (Na/a=57, δM=4 Da); **AsProt-20** (Na/a=58, δM=0 Da); **AsProt-21** (Na/a=64, δM=5 Da); **AsProt-22** (Na/a=67, δM=1 Da); **AsProt-23** (Na/a=62, δM=9 Da); **AsProt-24** (Na/a=66, δM=5 Da); **AsProt-25** (Na/a=67, δM=4 Da); **AsProt-27** (Na/a=79, δM=2 Da); **AsProt-30** (Na/a=86, δM=3 Da); **AsProt-31** (Na/a=89, δM=0 Da); **AsProt-33** (Na/a=110, δM=23 Da); **AsProt-39** (Na/a=109, δM=13 Da); **AsProt-44** (Na/a=116, δM=1 Da); **AsProt-45** (Na/a=110, δM=0 Da); **AsProt-50** (Na/a=119, δM=1 Da); **AsProt-61** (Na/a=132, δM=1 Da); **AsProt-86** (Na/a=210, δM=7 Da).

### Белки, ионы которых имеют заряд +1

**AsProt-34** (Na/a=53, δM=2 Da); **AsProt-35** (Na/a=52, δM=4 Da); **AsProt-36** (Na/a=53, δM=6 Da); **AsProt-37** (Na/a=54, δM=24 Da); **AsProt-38** (Na/a=52, δM=1 Da); **AsProt-40** (Na/a=55, δM=7 Da); **AsProt-41** (Na/a=55, δM=0 Da); **AsProt-42** (Na/a=55, δM=4 Da); **AsProt-43** (Na/a=55, δM=3 Da); **AsProt-46** (Na/a=57, δM=6 Da); **AsProt-47** (Na/a=59, δM=12 Da); **AsProt-48** (Na/a=59, δM=3 Da); **AsProt-49** (Na/a=60, δM=3 Da); **AsProt-51** (Na/a=59, δM=1 Da); **AsProt-52** (Na/a=58, δM=2 Da); **AsProt-53** (Na/a=62, δM=3 Da); **AsProt-54** (Na/a=63, δM=6 Da); **AsProt-55** (Na/a=63, δM=12 Da); **AsProt-56** (Na/a=64, δM=6 Da); **AsProt-57** (Na/a=65, δM=6 Da); **AsProt-58** (Na/a=66, δM=6 Da); **AsProt-59** (Na/a=66, δM=23 Da); **AsProt-60** (Na/a=68, δM=1 Da); **AsProt-62** (Na/a=68, δM=1 Da); **AsProt-64** (Na/a=70, δM=1 Da); **AsProt-65** (Na/a=67, δM=2 Da); **AsProt-66** (Na/a=73, δM=16 Da); **AsProt-67** (Na/a=71, δM=3 Da); **AsProt-68** (Na/a=73, δM=6 Da); **AsProt-69** (Na/a=73, δM=0 Da); **AsProt-70** (Na/a=78, δM=1 Da); **AsProt-71** (Na/a=80, δM=15 Da); **AsProt-72** (Na/a=82, δM=1 Da); **AsProt-73** (Na/a=77, δM=9 Da); **AsProt-74** (Na/a=80, δM=1 Da); **AsProt-75** (Na/a=89, δM=7 Da); **AsProt-76** (Na/a=97, δM=0 Da); **AsProt-77** (Na/a=88, δM=3 Da); **AsProt-78** (Na/a=89, δM=0 Da); **AsProt-79** (Na/a=92, δM=5 Da); **AsProt-80** (Na/a=99, δM=3 Da); **AsProt-81** (Na/a=92, δM=2 Da); **AsProt-82** (Na/a=92, δM=4 Da); **AsProt-83** (Na/a=97, δM=5 Da); **AsProt-84** (Na/a=94, δM=0 Da); **AsProt-85** (Na/a=99, δM=18 Da); **AsProt-87** (Na/a=104, δM=7 Da); **AsProt-88** (Na/a=107, δM=2 Da); **AsProt-89** (Na/a=116, δM=7 Da); **AsProt-90** (Na/a=117, δM=3 Da); **AsProt-91** (Na/a=123, δM=3 Da); **AsProt-93** (Na/a=125, δM=2 Da); **AsProt-94** (Na/a=138, δM=1 Da); **AsProt-95** (Na/a=131, δM=1 Da); **AsProt-96** (Na/a=135, δM=3 Da); **AsProt-97** (Na/a=138, δM=2 Da); **AsProt-98** (Na/a=153, δM=1 Da); **AsProt-99** (Na/a=159, δM=3 Da).

Отдельные компоненты в таблице обозначены следующим образом: AsPep – пептид *A. sydowii*, AsProt – белок *A. sydowii*; далее указан порядковый номер, присваиваемый пептидам и белкам по сплошной нумерации по мере аннотирования. Как оказалось, для большей части найденных представителей протеома и пептидома еще не установили определенную физиологическую (биохимическую) функцию. На основании автоматического анализа выявлено также, что большая часть спектрообразующих полипептидов подвергается протеолизу на посттрансляционном этапе.

Белки AsProt-48, 55, 56, 68, 69, 71, 80, 83, 88 имеют в своей третичной структуре трансмембранный домен. Для немногочисленных белков удалось установить функциональные свойства в связи с особенностями строения, которые оказались следующими:

- **AsProt-49** – фактор сборки так называемого 1-го мультисубъединичного дыхательного комплекса митохондрий;
- **AsProt-62** – рибосомальный белок S28e;
- **AsProt-64** – компонент псевдоурдин-синтазы типа Nop10, связанной с метаболизмом малых ядерных РНК и биогенезом рибосом;
- **AsProt-76** – Zn-зависимая субъединица транслонказы белков типа Tim10 на внутренней мембране митохондрий;
- **AsProt-80** – субъединица E комплекса F<sub>0</sub> АТФ-синтазы, связанная с протонным транспортом;
- **AsProt-82** – белок, несущий домен ингибитора бета-лактамаз (ранее считался специфичным для *Streptomyces* spp.);
- **AsProt-84** – белок, несущий домен неизвестной функции DUF427;

- **AsProt-85** – НАДФ(Н)-зависимая оксидоредуктаза;
- **AsProt-86** –  $\beta$ -префолдин-подобный белок, тип шаперонов;
- **AsProt-89** – белок, несущий домен неизвестной функции DUF3140;
- **AsProt-90** – НАД-зависимая короткоцепочная дегидрогеназа/редуктаза;
- **AsProt-93** – гистон типа H2A;
- **AsProt-96** и **AsProt-97** – факторы сборки цитохромоксидазы типа COX;
- **AsProt-98** – NUDIX-подобная гидролаза (ранее считались специфичными для прокариот), фермент, участвующий в удалении из ДНК поврежденных окисленных форм гуанина (8-гидроксигуанин или 7,8-дигидро-8-оксогуанин).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геном и полученный при его анализе протеом *A. sydowii* CBS 593.65 были изучены сравнительно недавно [6]. Именно поэтому, как мы полагаем, еще не выяснена функциональная принадлежность у большинства выявленных спектрообразующих белков. Аналоги белков AsProt-49, 62, 64, 76, 80, 85, 90, 93, 96 и 97 ранее обнаружены нами у других представителей рода *Aspergillus*. Хотя белки и пептиды при идентификационной MALDI-TOF-масс-спектрометрии преимущественно формируют ионы с зарядом +1, ряд авторов на модели *Escherichia coli* и *Neisseria* spp. обнаружили, что встречаются и ионы с зарядом +2 (Wilcox S.K., et al.,

2001; Ilina E.N., et al., 2009). Использование этого факта при аннотировании масс-спектра позволило выявить максимальное количество спектрообразующих полипептидов, которое мы не наблюдали у ранее изученных микромицетов.

Наибольший интерес из найденных белков представляют AsProt-82 и AsProt-98. Гомологи белка AsProt-82, несущего домен ингибиторов бета-лактамаз, имеются у многих аскомицетов, но почти все они не охарактеризованы, их функции неизвестны. Напротив, у прокариот из родов *Streptomyces*, *Clostridium*, *Roseburia* и *Aromatoleum* они хорошо описаны. С учетом того, что данные белки ингибируют бета-лактамазы класса TEM-1, их следует рассматривать в качестве перспективных терапевтических агентов.

Гомологи NUDIX-подобной гидролазы AsProt-98 встречаются у многих видов рода *Aspergillus*, хотя изначально белки такого типа считали специфичными для бактерий. Вероятная причина их появления у трихокомовых аскомицетов – горизонтальный перенос генов.

Авторы сообщения признательны заведующей Российской коллекцией патогенных грибов Г.А. Чилиной за предоставление выделенного ею штамма для исследования.

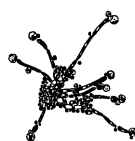
*Работа поддержана по Государственному заданию Минздрава России «Разработка быстрых методов диагностики микозов и молекулярных маркеров резистентности клинически значимых микромицетов к противогрибковым препаратам» (№ АААА-А18-118052990083-4).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Van Der Linden J.W.M., Warris A., Verweij P.E. *Aspergillus* species intrinsically resistant to antifungal agents. *Med. Mycol.* 2011; 49 (1): S82-S89.
2. Лунина С.С., Рябинин И.А. Спектрообразующие полипептиды *Candida glabrata*. «Трансляционная медицина: от теории к практике»: Материалы 6-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов / под ред. д.м.н. А.В. Силина. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018: 27-28. [Lunina S.S., Ryabinin I.A. Spektroobrazuyushchie polipeptidy *Candida glabrata*. «Translyacionnaya medicina: ot teorii k praktike»: Materialy 6-j nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchennyh i specialistov / pod red. d.m.n. A.V. Silina. SPb.: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2018: 27-28 (In Russ)].
3. MM18. Interpretive criteria for identification of bacteria and fungi by targeted DNA sequencing. 2Nd ed. / Ed. by Cathy A. Petti, MD. Clinical & Laboratory Standards Institute, 2018: 152 pp.
4. Ranque S., Normand A.C., C. Cassagne C., et al. MALDI-TOF mass spectrometry identification of filamentous fungi in the clinical laboratory. *Mycoses.* 2013; 57 (3): 135-140.
5. Riabinin I.A. Polypeptides from *Aspergillus* spp. forming mass-spectra during MALDI-TOF-mass-spectrometry. Wu Lien-Teh Forum. The 3rd China-Russian International Conference on Microbiology, Immunology and Related Diseases (CRICMID 2016). Harbin, Beijing, 2016: 36-38.
6. de Vries R.P., Riley R., Wiebenga A., Aguilar-Osorio G., et al. Comparative genomics reveals high biological diversity and specific adaptations in the industrially and medically important fungal genus *Aspergillus*. *Genome Biol.* 2017; 18: 28.

Поступила в редакцию журнала 16.04.2019

Рецензент: Т.С. Богомолова



**ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ,  
КЛИНИЧЕСКОЙ МИКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**  
**РОССИЙСКО-КИТАЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ,  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ МИКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**  
**(XXII КАШКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ)**

**ТЕЗИСЫ**

**EFFECTS AND MECHANISMS OF EB VIRUS REGULATING ATR PATHWAY ON TUMOR BIOLOGICAL BEHAVIOR**

Bo Zhang, Xin Shen, Lirong Bao, Caixia Yan, Chongkui Sun, Liying Xiao, Yan Li

State Key Laboratory of Oral Diseases, West China School of Stomatology, Sichuan University, China

**Background.** Epstein-Barr virus (EBV) is closely related to Nasopharyngeal carcinoma (NPC) and 98% of nasopharyngeal carcinoma tissue biopsies shows EBV-positive. During the infection process, EBV can utilize or hijack the biological functions of the infected cells to loss of genomic stability. An important mechanism for maintaining genomic stability is the DNA damage response (DDR) mechanism, two pathways included: the ATM-CHK2 and ATR-CHK1 pathways. It has also been reported that EBV infection can activate the ATM-CHK2 pathway, causing an increase in replication stress of host cells; but there is no reports on whether EBV can regulate the ATR-CHK1 pathway to promote tumorigenesis.

**Methods.** The B95-8 transformed cell line is used to proliferate EBV, purified by polyethylene glycol, and the virus titer is analyzed by Real-time PCR (RT-PCR). The stable infection of nasopharyngeal carcinoma cell line EB-CNE1 is established. Transmission electron microscopy (TEM) and immunofluorescence (IF) detection are performed to detect the EBNA2 antigen to find whether the model is established successfully.

CNE1 cell line stably expressing EB-shATR is established by RNA interference plasmid transfection and puromycin filtering. Western blot (WB) and IF are used to detect the effect of EBV on phosphorylation of ATR pathway proteins (ATR, H2AX, RPA32, CHK1) and the effect of EBV on ATR pathway are analyzed.

The effects of ATR on proliferation and migration of EB-CNE1 cells are detected by CCK8 and scratch test. WB was used to detect the key molecules, p-Stat-3, N-cadherin, Vimentin and E-cadherin, of epithelial-mesenchymal transition (EMT); The effect of chemotherapeutic drugs, Cisplatin (CDDP) or 5-fluorouracil (5-FU), on the proliferation and activity of EB-CNE1 cells and the role of ATR in the chemoresistance of EB-CNE1 cells are detected; Cell cycle and apoptosis are detected by flow cytometry (FCM), and the expression of DNA damage repair proteins (p-53, Rad51) is detected by WB to explore the mechanism of chemotherapy sensitization.

**Results.** It was confirmed that the EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cell model was successfully established by TEM and IF detection of nuclear antigen EBNA2 expression. The effects of virus on ATR regulation on tumor biological behaviors are as follows: (1) DDR pathway by ATR mediation activated by EBV in nasopharyngeal carcinoma cells is characterized by enhanced phosphorylation of ATR, H2AX, CHK1 and RPA32. After shRNA reduced ATR expression, phosphorylation of the above proteins was attenuated in EB-positive nasopharyngeal carcinoma cells; (2) ATR activated by NPC promoted proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells and enhanced expression; (3) The chemotherapy resistance of nasopharyngeal carcinoma cells to CDDP or 5-FU is promoted via ATR by EBV. Compared with the vector control shNC, the IC50 of CDDP in the EB+ group decreased from 22.68  $\mu$ M to 12.13  $\mu$ M, and the IC50 of 5-FU decreased from 52.63  $\mu$ M to 29.04  $\mu$ M. Inhibition of ATR expression leads to apoptosis and S phase arrest, and reduces Rad51 expression and promotes p-p53 expression.

**Conclusion.** It is confirmed that EBV infection can activate ATR pathway to promote proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells, EMT, chemotherapy resistance through experiments of EBV infection of CNE1 cells. Further experiments using techniques of molecular biology elucidate that: (1) EBV activates the ATR pathway by phosphorylating ATR, H2AX, CHK1, and RPA32 to mediate DNA damage responses. (2) The mechanism how EBV regulates ATR promoting metastasis may be related to up-regulation of p-Stat-3, N-cadherin and Vimentin and down-regulation of E-cadherin, which promotes EMT; (3) The mechanism how EBV promotes chemotherapy resistance of nasopharyngeal carcinoma cells to CDDP or 5-FU may be related to the promotion of Rad51-mediated DNA damage repair and inhibition of p53 gene phosphorylation. We are looking forward to opening up new avenues for the treatment of EBV-associated nasopharyngeal carcinoma.

**COMPREHENSIVE CHARACTERIZATION OF DRUG RESISTANCE ASSOCIATED GENOMIC VARIATIONS IN THE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**

En-Yu Dai<sup>1</sup>, Di Li<sup>1</sup>, Hao Zhang<sup>1</sup>, Wei Jiang<sup>2</sup>, Hong Ling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology; Wu Lien-Teh Institute; Department of Parasitology, Harbin Medical University, Harbin, China; Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Infection and Immunity, Harbin, China; Key Laboratory of Pathogen Biology, Harbin, China; Sino-Russian Research Institute of Harbin Medical Institute, Harbin, 150081, China; <sup>2</sup>Department of Biomedical Engineering, College of Automation Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 211106, China

**Background and Purpose.** Although the infection rate of *M. tuberculosis* has declined globally, the spreading of drug-resistant tuberculosis is still a big challenge on global public health. To date, the mechanisms of drug resistance of *Mycobacteria* is not fully clear.

**Methods.** Here, we firstly collected whole genome sequencing data and phenotypic drug susceptibility test results of clinical *M. tuberculosis* strains from the public database and drug resistance patterns, geographic origins and lineage category of these clinical strains. Then, through comparing the differences between drug resistance-associated mutations in coding and non-coding regions, we analyzed the functional region distribution of drug resistance-related mutations in non-coding region.

**Results.** Drug resistance-associated mutations in coding and non-coding regions were identified for 12 anti-tuberculosis drugs. Some of the identified genomic variations have been confirmed. Most of the mutations were found novel. We also found some mutations in transcription factor binding sites.

**Conclusions** New drug-resistant mutations have been identified and potential regulatory functions of some mutations have been analyzed.

**ENDOGENOUS RETROVIRAL ENVELOPE PROTEIN (ERVWE1) REGULATES CALCIUM INFLUX AND ACTIVATES THE SMALL CONDUCTANCE CA<sup>2+</sup>-ACTIVATED K<sup>+</sup> CHANNEL**

Fan Zhu

State Key Laboratory of Virology, Department of Medical Microbiology, School of Medicine, Wuhan University, Wuhan 430071, P.R. China

Human endogenous retroviruses (HERVs) are endogenous viral elements in the human genome and comprise up to around 8% of the human genome. HERVs have a similar structure to the proviruses of infectious retroviruses but typically contain many inactivating mutations, or frequently, lost the entire central portion. But in a few cases, coding competence has been retained, as these open reading frames serve functions in placental morphogenesis. HERV-W is one family member of HERVs. ERVWE1, also called Syncytin-1, is encoded by the HERV-W envelope glycoprotein at chromosome 7. It is reported in the literature as being significantly increased in schizophrenia patients.

Schizophrenia is a devastating psychiatric disorder that impacts on social functioning and quality of life, and dysregulation of intracellular calcium content is also involved in the pathogenesis of schizophrenia.

In this study, we reported that ERVWE1 could induce Ca<sup>2+</sup> influx in two human neuroblastoma cell lines and upregulate the expression and activation of TRPC3 in cells. The abnormal increase in intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration was inhibited by the TRPC3 channel blocker pyr3, demonstrating that the Ca<sup>2+</sup> influx induced by ERVWE1 was TRPC3-dependent. And overexpression of ERVWE1 could down-regulate DISC1, while knockdown of DISC1 promoted activation of TRPC3 without affecting TRPC3 expression. Further studies showed that overexpression of the ERVWE1 elevated the levels of small conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel protein 3 (SK3) in human neuroblastoma cells. Using a luciferase reporter system and RNA interference method, we found that functional cAMP response element site was required for the expression of SK3 triggered by ERVWE1. In addition, it was also found that the SK3 channel was activated by ERVWE1. Further study indicated that cAMP response element-binding protein (CREB) was required for the activation of the SK3 channel.

Thus, these findings provide new insights into how ERVWE1 affects neuronal activity and contributes to mental illnesses such as schizophrenia.

This work was supported by Grants from the National Natural Sciences Foundation of China (No. 81772196, No. 31470264, No. 81271820, No. 30870789, and No. 30300117) for Dr. F. Zhu.

**ADENOSINE DEAMINASE ACTING ON RNA-1 (ADAR1) INHIBITS HBV REPLICATION BY ENHANCING MICRORNA-122 PROCESSING**

Guanyang Liu, Zhiyu Yuan, Kaiyue Ding, Sitong Wang, Shu Lin, Jiayin Yue, Yanru Zhen

Huanghe North Street, Shenyang 110034, China

Adenosine deaminases acting on RNA-1 (ADAR1) involves adenosine-to-inosine RNA editing and microRNA processing. ADAR1 is known to be involved in the replication of various viruses, including hepatitis D and hepatitis C. However, the role of ADAR1 in hepatitis B virus infection has not yet been elucidated. Here, for the first time, we demonstrated ADAR1 antiviral activity against HBV. ADAR1 has two splicing isoforms in human hepatocytes: constitutive p110 protein and interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )-responsive p150 protein. We found that overexpression of ADAR1 p110 or p150 decreased HBV RNA in an HBV culture model. A catalytic-site mutant ADAR1 also decreased HBV RNA levels, while another ADAR family protein, ADAR2, did not. Moreover, the induction of ADAR1 p150 protein by stimulation with IFN- $\alpha$  also reduced HBV RNA levels. Decreases in endogenous ADAR1 expression by knocking-down and -out increased HBV RNA levels. A major hepatocyte-specific microRNA, miRNA-122, was found to be positively correlated with ADAR1 expression, and exogenous miRNA-122 decreased both HBV RNA and DNA, while, conversely, transfection with miRNA-122 inhibitor increased them. The reduction of HBV RNA by ADAR1 expression was abrogated by p53 knock-down, suggesting the involvement of p53 in the ADAR1-mediated reduction of HBV RNA. This study demonstrated, for the first time, that ADAR1 plays an antiviral role against HBV infection by increasing the miRNA-122 levels in hepatocytes.

**MICRORNA-MRNA INTEGRATED ANALYSIS IN A549 CELLS INFECTED WITH INFLUENZA A VIRUSES FROM DIFFERENT HOST SPECIES**

Jie Gao, Lingxi Gao, Rui Li, Zhenping Lai, Zengfeng Zhang, Xiaohui Fan

Department of Microbiology, School of Preclinical Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Although much evidence shows that some miRNAs are involved in the influenza virus replication cycle, the common expression pattern of both miRNA and mRNA in A549 cells during infection with influenza A viruses from different host species remains less studied. To investigate the molecular mechanism of regulation for differentially expressed miRNAs in influenza A virus infection, we performed miRNA and mRNA global profiling in A549 cells infected by three different species-origin influenza A viruses (human-origin H3N2, swine-origin H1N1 and avian-origin H3N2). The expression profiling of miRNA and mRNA was obtained by microarray and high-throughput sequencing, respectively. The integration analysis of differentially expressed miRNAs (DEMs) and differentially expressed genes (DEGs) were performed using bioinformatics tools. In addition, the expression of miRNA and mRNA were validated by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). We found that 20 miRNAs (6 upregulated, 14 downregulated) and 1286 mRNAs (935 upregulated, 351 downregulated) have the same differential expression trend in three infected groups



compared with the uninfected control. Integrated analysis identified 119 miRNA-mRNA pairs that were associated with the influenza A reference pathway, and 183 miRNA-mRNA interactions were correlated to the defense of virus. Additionally, qRT-PCR certified the 8 differentially expressed miRNAs (hsa-miR-210-3p, hsa-miR-296-5p, hsa-miR-371a-5p, hsa-miR-762, hsa-miR-937-5p, hsa-miR-1915-3p, hsa-miR-3665, and hsa-miR-1290) and 13 differentially expressed mRNAs (IFNL1, CXCL10, RSAD2, MX1, OAS2, IFIT2, IFI44L, MX2, XAF1, NDRG1, FGA, EGLN3, and TFRC) corresponding to the expression profiles. Our findings indicate that dysregulated miRNA expression plays a critical role in the infection of different species-origin influenza A viruses, and the present study provides a solid foundation for further research to investigate the molecular regulatory mechanism of miRNAs involved in influenza A virus infection.

#### DEVELOPMENT OF PROPHYLACTIC HEPATITIS C VIRUS VACCINE

Jin Zhong

Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, China

Hepatitis C virus (HCV), an enveloped positive-sense single-stranded RNA virus, can cause chronic and end-stage liver diseases. Approximately 170 million people worldwide are infected with HCV. The new annual cases of HCV infection in China have increased over the past decade and remain high. The tremendous progress has been achieved in the therapeutics of chronic hepatitis C thanks to the development of direct antiviral agents (DAAs), but the worldwide application of these highly effective DAAs is limited due to their high treatment cost. In addition, drug-resistance mutations present a potential problem as DAAs are becoming a standard therapy for chronic hepatitis C. Unfortunately, no vaccine is available for preventing new HCV infection despite many years of research. A major hurdle of HCV vaccine development is to induce immunity against HCV with high genome diversity. In this presentation, I will introduce our recent collaborative efforts towards developing a prophylactic HCV vaccine. We showed that a soluble E2 (sE2) subunit vaccine produced in insect cells is highly immunogenic and is capable of inducing broadly neutralizing antibodies (NAbs) in rodents and non-human primates. Importantly, active immunization with sE2 efficiently protected against HCV challenge in a genetically humanized mouse model. Furthermore, we showed that immunogenicity of sE2 can be significantly improved by decorating sE2 on Ferritin-based nanoparticles. Finally, we developed a trivalent HCV vaccine formulation containing sE2 from 3 globally prevalent genotypes. This trivalent sE2 vaccine induced broad and synergistic-acting neutralizing antibodies in mice and non-human primate. In summary, our result represents a promising advancement toward the development of prophylactic HCV vaccine.

#### EXPRESSION AND POTENTIAL ROLE OF THE COMPLEMENT SYSTEM AND CHEMOKINES IN EXPERIMENTAL FUNGAL KERATITIS

Lijun Qu<sup>a,b</sup>, Yiqiang Wang<sup>b</sup>, Lixin Xie<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Ophthalmology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang Province, 150086, China; <sup>b</sup>State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Shandong Eye Institute, Qingdao, Shandong, 266071, China

**Objectives.** Firstly, C57BL/6 mice model of fungal keratitis were built and evaluated, and then C3-deficient (C3<sup>-/-</sup>) mice were used to explore the role of the complement system in the pathogenesis of fungal keratitis. Finally, chemokines was studied for the expression and potential role in fungal keratitis.

**Methods.** A mouse model with fungal keratitis was built by "Epikeratophakia". Experimental animals were divided into normal control group and C3-deficient group (C3<sup>-/-</sup> group). Mice models were constructed by infection of *Fusarium solani* using "Epikeratophakia". At 1, 3, 5, and 7 days after inoculation, the appearance of corneal ulcer was observed by slit lamp microscope, the severity of keratomycosis was scored, and then eyes were excised. Infected cornea was examined about histopathology. Mice models were constructed by infection of *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* using intrastromal injection. Physiological saline was regarded blank control group. At 6h, 12h, 24h and 48h after inoculation, clinical score, fungal burden, and histopathology were analyzed. RT-Q-PCR were detected for the level of mRNA of CCL1, CCL2, CCL5, CCL11, CCL27, CXCL10, CXCL12 and CCR7.

**Results.** Clinical score showed that the C3<sup>-/-</sup> group was characterized by mild inflammation at 1 days after inoculation by *Fusarium solani*, moderate inflammation at 3 days, focal ulceration, necrosis, and resulting in corneal perforation mostly at 5 and 7 days after inoculation. Clinical score of two fungus after inoculation increased. In *Candida albicans* keratitis, fungal burden increased during primary 12 h, then decreased at 24h, but increased at 48h. In *Aspergillus fumigatus* keratitis, fungal burden decreased progressively. Level of CCL2, CCL11, CCL27, CXCL10 and CXCL12 increased in mRNA. Among these chemokines, CCL2 increased most obviously, followed by CXCL10. In *Candida albicans* keratitis, CCL2 reached to crest value at 12h, and CXCL10 reached the one at 6h. In *Aspergillus fumigatus* keratitis, CCL2 reached to crest value at 24h, and CXCL10 reached the one at 12 h. CXCL12 increased, but lower than CXCL10.

**Conclusion.** C3 deficiency had a profound effect on the clinical features of keratitis. The dysfunction of the complement system can impair the defense function of the early innate immune significantly, which results in the perforation of the cornea, but the corneal inflammatory response was lighter than normal cornea in the early phase of infection. CCL2 and CXCL10 may play a potential role in early phase of fungal keratitis. CXCL10 and CXCL12 could effect the form and development of corneal neogenesis pannus.

#### INTEGRATION ANALYSIS OF A MIRNA-MRNA NETWORK IN A549 CELLS INFECTED BY A NOVEL H3N2 SWINE INFLUENZA VIRUS WITH TRANS-SPECIES INFECTION POTENTIAL

Lingxi Gao, Jie Gao, Ying Liang, Rui Li, Qing Xiao, Zengfeng Zhang, Xiaohui Fan

Department of Microbiology, Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi, China

Swine are reservoirs for anthropogenic/zoonotic influenza viruses, and the prevalence and repeated introduction of the 2009 H1N1 pandemic influenza virus into pigs raises the possibility of generating novel swine influenza viruses with the potential to infect humans. However, studies for identifying special miRNAs during trans-species infection are rare. From the view of small RNA, this study investigates miRNA-mRNA network in trans-species infection of A549 cells. Microarrays and high-throughput sequencing were used to detect differentially expressed miRNAs and mRNAs after human lung epithelial cells were infected with a novel H3N2 swine influenza virus reassorted with 2009 H1N1 pandemic influenza virus (SW2783) and controlled strains: a 2009 H1N1 pandemic influenza virus (CA09) and a classic H3N2 swine influenza

virus (SW3861). The relevant biological process was assessed, and the hub genes were validated with GO and KEGG databases. A miRNA-mRNA network was generated to show the correlation of unique miRNAs related to the cross-species infection. In total, 28 miRNAs and 767 mRNAs were aberrantly expressed after trans-species infection. The expression of 3 miRNAs (hsa-miR-140-5p, hsa-miR-30a-3p and hsa-miR-582-5p) and 5 relevant mRNAs (RCC1, ERVFRD-1, RANBP1, SCARB2 and RPS29) was identified in viral replication, transcription and infection. Interaction analysis indicated that these candidates have rarely been reported to be affiliated with influenza virus. Some miRNAs could be potential biomarkers or new mark in diagnoses for the trans-species infection, and focusing on small RNA expression changes will reveal novel reassortment viruses that may provide a clue for future pandemics.

#### MUTATIONS THAT INCREASE THE STABILITY OF THE POST-FUSION GP41 CONFORMATION OF THE HIV-1 ENVELOPE GLYCOPROTEIN ARE SELECTED BY BOTH AN X4 AND R5 HIV-1 VIRUS TO ESCAPE FUSION INHIBITORS CORRESPONDING TO HEPTAD REPEAT 1 OF GP41, BUT THE GP120 ADAPTIVE MUTATIONS DIFFER BETWEEN THE TWO VIRUSES

Min Zhuang<sup>1</sup>, Russell Vassell<sup>2</sup>, Chen Yuan<sup>1</sup>, Paul W. Keller<sup>2</sup>, Hong Ling<sup>1</sup>, Wei Wang<sup>2</sup>, and Carol D. Weiss<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Harbin Medical University, Harbin, China, 150086;

<sup>2</sup>Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, 20993

Binding of the gp120 surface subunit of the envelope glycoprotein (Env) of HIV-1 to CD4 and chemokine receptors on target cells triggers refolding of the gp41 transmembrane subunit into a six-helix bundle (6HB) that promotes fusion between virus and host cell membranes. To elucidate details of Env entry and potential differences between viruses that use CXCR4 (X4) or CCR5 (R5) co-receptors, we generated viruses that are resistant to peptide fusion inhibitors corresponding to the first heptad-repeat region (HR1) of gp41 that target fusion-intermediate conformations of Env. Previously we reported that an R5 virus selected two resistance pathways, each defined by an early gp41 resistance mutation in either the HR1 or second heptad repeat (HR2), to escape inhibition by an HR1 peptide, but preferentially selected the HR1 pathway to escape inhibition by a trimer-stabilized HR1 peptide. Here, we report that an X4 virus selected the same HR1 and HR2 resistance pathways as the R5 virus to escape inhibition by the HR1 peptide. However, in contrast to the R5 virus, the X4 virus selected a unique mutation in HR2 to escape inhibition by the trimer-stabilized peptide. Significantly, both of these X4 and R5 viruses acquired gp41 resistance mutations that improved the thermostability of the six-helix bundle, but they selected different gp120 adaptive mutations. These findings show that these X4 and R5 viruses use a similar resistance mechanism to escape from HR1 peptide inhibition, but different gp120-gp41 interactions to regulate Env conformational changes.

#### VACCINATION WITH A SINGLE CONSENSUS ENVELOPE PROTEIN ECTODOMAIN SEQUENCE ADMINISTERED IN A HETEROLOGOUS REGIMEN INDUCES TETRAVALENT IMMUNE RESPONSES AND PROTECTION AGAINST DENGUE VIRUSES IN MICE

Ran Wang<sup>1</sup>, Xiaoyan Zheng<sup>2</sup>, Jin Sun<sup>3</sup>, Kaihao Feng<sup>1</sup>, Na Gao<sup>1</sup>, Dongying Fan<sup>1</sup>, Hui Chen<sup>1</sup>, Xia Jin<sup>2</sup> and Jing An<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; <sup>2</sup>Beijing Tropical Medicine Research Institute, Beijing Friendship Hospital, the Second Clinical Medical College of Capital Medical University, Beijing 100050, China; <sup>3</sup>Viral Disease and Vaccine Translational Research Unit, CAS Key Laboratory of Molecular Virology and Immunology, Institute Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; <sup>4</sup>Center of Epilepsy, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100093, China

The development of a safe and effective tetravalent dengue vaccine that elicits protection against all dengue virus (DENV) serotypes is urgently needed. The consensus sequence of the ectodomain of envelope (E) protein of DENV (cE80) has been examined as an immunogen previously. In the current study, a cE80 DNA (D) vaccine was constructed and evaluated in conjunction with the cE80 protein (P) vaccine to examine whether both vaccines used together can further improve the immune responses. The cE80 DNA vaccine was administered using either homologous (DNA alone, DDD) or heterologous (DNA prime-protein boost: DDP or DPP) regimens, and evaluated for immunogenicity and protective efficacy in mice. Among the three DNA-base immunization regimens tested, DDP immunization is the optimal immunization regimen that elicited the greatest systemic immune response and conferred protection against all four DENV serotypes. This work provides innovative ideas for the development of consensus E-based dengue vaccines and the testing of optimal immunization regimens.

#### MCP-1 SERUM LEVELS AS A BIOMARKER FOR PREDICTING PROGNOSIS IN PATIENTS WITH SEPSIS

Tingting Zhu, Ting Feng, Tao Wang, Xuelian Liao, Fang Lin, Hong Li

West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

There is a critical need to find biomarkers for sepsis which has a high mortality to predict the outcome. To date, all of the cytokines investigated as prognostic biomarkers for sepsis have lacked sufficient specificity or sensitivity to be routinely employed in clinical practice. We sought to identify new cytokines for use as efficient prognostic biomarkers for sepsis. This study included 143 patients with sepsis, who were divided into survivor and non-survivor groups according to their 28-day mortality status. Plasma samples from two randomly selected patients in each group were subjected to protein chip array analysis. The results shows significant difference between the groups were submitted to enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), using plasma samples of 20 patients in each group. Confirmatory ELISAs were performed in samples from all 143 patients. The initial protein array revealed seven cytokines with significantly and consistently different expression levels between non-survivors and survivors. The protein array showed IL-6, MCP-1, RANTES, EGF, VEGF R3, MIP-1δ, LAP MCP-1 which were significantly different between non-survivors and survivors group, but only the level of MCP-1 and EGF in serum were confirmed to be different between the two groups by the first ELISA. Subsequent validating ELISAs with 143 plasma samples showed MCP-1 expression to be the most useful biomarker to predict the outcome in sepsis patients. Non-surviving patients with sepsis exhibited higher plasma concentrations of MCP-1 compared to survivors. The plasma MCP-1 level can be used as a biomarker for predicting prognosis in sepsis patients.

### ZIKA VIRUS INFECTION IN HYPOTHALAMUS CAUSES HORMONE DEFICIENCIES AND LEADS TO IRREVERSIBLE GROWTH DELAY AND MEMORY IMPAIRMENT IN MICE

Yan-Hua Wu<sup>1</sup>, Xiao-Yun Cui<sup>1</sup>, Wei Yang<sup>1</sup>, Dong-Ying Fan<sup>1</sup>, Dong Liu<sup>2</sup>, Pei-Gang Wang<sup>1</sup> and Jing An<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; <sup>2</sup>Center of Epilepsy, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100093, China

Zika virus (ZIKV) can cause microcephaly in the fetus. However, its effects on body growth and the development of children with postnatal ZIKV infection are largely unknown. To examine this, we intraperitoneally challenged mouse pups with ZIKV. Infection causes an irreversible growth delay and deficits in spatial learning and memory, with growth-relevant hormones significantly reduced during infection. These effects are associated with ZIKV RNA expression in the hypothalamus, blood, and brain but not in the pituitary and thyroid. Infection is also associated with hypothalamic inflammation, and ZIKV antigen is detectable in neuroendocrine cells producing thyrotropin-releasing hormone. Moreover, early administration of growth hormone could significantly improve growth delay. Our results demonstrate that ZIKV can infect the hypothalamus, causing multi-hormone deficiencies and delayed growth and development in a mouse model. Therefore, prospective multidisciplinary follow-up of ZIKV-infected children may be necessary to understand potential effects of this virus on childhood development.

### NUCLEOLIN IS AN INTEGRAL COMPONENT AND REGULATES TRANSCRIPTION OF HEPATITIS B VIRUS COVALENTLY CLOSED CIRCULAR DNA MINI-CHROMOSOME

Yuchen Xia

State Key Laboratory of Virology, School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan, 430071, China

**Background:** Hepatitis B virus (HBV) infects hepatocytes and establishes a covalently closed circular DNA (cccDNA) mini-chromosome serving as the transcriptional template of viral replication in the nucleus of infected cells. Its stability accounts for the long-term persistence of HBV even if viral replication is blocked by antivirals. Current treatments have little or no impact on eliminating HBV cccDNA. Therefore, identification of cccDNA-associated host factors and their functions is not only important in understanding the basic biology of HBV but also relevant to designing novel strategies for curative therapy.

**Methods:** HBV infected and uninfected HepG2-NTCP cells were fixed and their nuclei were isolated and extracted. Immunoprecipitation of cccDNA mini-chromosomes was performed with an antibody against HBV core protein. Enrichment of cccDNA was evaluated by qPCR. cccDNA associated proteins were identified by mass spectrometry and further verified by direct association of the identified proteins with cccDNA as determined by chromatin immunoprecipitation (ChIP). Mapping of protein binding sites on cccDNA was conducted with ChIP-sequencing (ChIP-seq). The functional effects of these proteins on cccDNA were validated by siRNA knockdown. The interaction of proteins with transcriptionally active histones was evaluated by proximity ligation assay.

**Results:** 212 nuclear proteins were enriched more than 3-fold by the above method including several known cccDNA binding proteins like histones, HNF4A, SETDB1. 40 of them are involved in DNA repair, transcriptional regulation, chromatin formation or chromatin stability. 13 genes including nucleolin were functionally validated by siRNA knockdown as host factors involving in HBV infection. By confocal microscopy, nucleolin co-localizes with HBV core protein in the nuclei of infected cells. ChIP illustrated a direct binding between nucleolin and cccDNA. ChIP-seq revealed that both HBV core and nucleolin bind to the promoter regions of transcriptionally active cccDNA. siRNA knockdown of nucleolin in HBV-infected cells resulted in reduced HBV-RNA as well as viral antigen production but had no effect on cccDNA level. Proximity ligation assay showed that nucleolin associates physically with histone modifying enzymes H3K4me3 and H3K27ac, which are epigenetic markers of transcriptionally active cccDNA.

**Conclusion:** Nucleolin is a host factor that binds to cccDNA mini-chromosome. It plays an important role in cccDNA transcription and may be a potential target for antiviral development.

### THE ROLE OF LIVER-EXOSOMES IN THE LIVER TISSUE PATHOLOGICAL CHANGE CAUSED BY THE INFECTION WITH SCHISTOSOMIASIS JAPONICUM

Zhongdao Wu, Lifu Wang, Xi Sun

<sup>1</sup>Department of Parasitology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong Province, People's Republic of China; <sup>2</sup>Key Laboratory of Tropical Disease Control (SYSU), Ministry of Education, Guangzhou, Guangdong Province, People's Republic of China; <sup>3</sup>Guangdong Provincial Vector Biocontrol Engineering Center, Guangdong Province, People's Republic of China

Exosomes are 30–150 nm small membrane vesicles that are released into the extracellular medium by most living cells. Exosomes mediate the transfer of proteins, genes (RNA, miRNA, and DNA) and lipids both in vitro and in vivo. Exosomes also participate in the development of various diseases. However, the roles of liver-exosomes in schistosomiasis japonica are still unknown. In our study, we purified exosomes from liver tissue infected with *Schistosoma japonica*, and identified western blotting and NanoSight via transmission electron microscopy. We found that Liver-exosomes could inhibit the activation of TGF- $\beta$ 1-pretreated LX-2 cells. High throughput sequencing shows a large number of miRNAs differential expression in exosomes from normal liver tissue and liver tissue infected with *Schistosoma japonica*, and miRNA 142a-3p, the most obvious differential expression in exosomes from liver tissue infected with *Schistosoma japonica*, can significantly inhibit the activation of hepatic stellate cells. This work suggests that liver-exosomes and its miRNAs are involved in the liver tissue pathological change caused by the infection with *Schistosomiasis japonicum*.

**Acknowledgements.** This work was supported by National Natural Science Foundation of China (No 8157201481871682).

### МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ СТАФИЛОКОККОВЫХ ТОКСИКОИНФЕКЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Абаев И.В., Скрязин Ю.П., Дятлов И.А.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Россия

*Staphylococcus aureus* вызывает широкий спектр инфекционных заболеваний. Разнообразие клинических синдромов коррелирует с большим числом различных токсинов *S. aureus*. Эксфолиативные токсины и энтеротоксины *S. aureus* являются этиологическими агентами таких инфекций, как эксфолиативный дерматит и пищевая стафилококковая инфекция. Эпидемиология этих инфекций во многом зависит от распространения мобильных генетических элементов (МГЭ) – бактериофагов, плазмид и геномных островов, носителей генов эксфолиативных токсинов и энтеротоксинов. МГЭ, кодирующие токсины, ассоциированы с определенными клональными линиями *S. aureus*.

**Цель** – сравнительное геномное исследование штаммов *S. aureus* – возбудителей стафилококковых токсикоинфекций в Российской Федерации в 2012–2017 гг.

**Методы.** Использовали эпидемические данные и геномы 36 штаммов *S. aureus*, выделенных во время вспышек эксфолиативного дерматита и пищевой стафилококковой инфекции. Анализ проводили с помощью программ NCBI BLAST, Mauve, BRIG, Wombac, MEGA, PlasmidFinder, PHAST, VirulenceFinder и др.

**Результаты.** Получены данные о генетических линиях *S. aureus* – возбудителях эксфолиативного дерматита и пищевой стафилококковой инфекции, циркулирующих на территории России. Проведен филогенетический анализ полногеномных последовательностей штаммов и МГЭ, а также сравнительный анализ нуклеотидной последовательности МГЭ и генов токсинов. Показаны эволюционные различия конвертирующих бактериофагов, ассоциированных с различными клональными линиями *S. aureus*. Выявлена динамическая картина формирования эпидемических штаммов *S. aureus* за счет приобретения МГЭ с различными генами токсинов. Выделенные на территории РФ штаммы *S. aureus* принадлежат к эволюционно активным клональным линиям.

**Заключение.** Установлены молекулярно-эпидемиологические характеристики возбудителей эксфолиативного дерматита и пищевой стафилококковой инфекции в России.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

### MOLECULAR AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS, CAUSATIVE AGENTS OF STAPHYLOCOCCAL TOXIC INFECTIONS IN RUSSIA

Abaev I.V., Skryabin Y.P., Dyatlov I.A.

State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology, Obolensk, Russia

*Staphylococcus aureus* causes a wide range of infectious diseases. Various *S. aureus* toxins correlate with a broad spectrum of clinical syndromes. Exfoliative toxins and enterotoxins of *S. aureus* are the etiological agents of such infections as exfoliative dermatitis and staphylococcal food poisoning. The epidemiology of these infections largely depends on the distribution of mobile genetic elements (MGEs) – bacteriophages, plasmids and genomic islands, carriers of exfoliative toxin and enterotoxin genes. MGEs encoding toxins are distributed in specific clonal lines of *S. aureus*.

**The purpose of the study** is a comparative analysis of *S. aureus* strains, causative agents of staphylococcal toxic infections in Russia in 2012–2017.

**Materials and methods.** The study used epidemic data and genomes of 36 *S. aureus* strains isolated during the outbreaks of exfoliative dermatitis and staphylococcal food poisoning. NCBI BLAST, Mauve, BRIG, Wombac, MEGA, PlasmidFinder, PHAST and VirulenceFinder were used for bioinformatic analysis.

**Results.** The data on the genetic lines of *S. aureus*, the causative agents of exfoliative dermatitis and staphylococcal food poisoning circulating in Russia, have been obtained. A phylogenetic analysis of full genome sequences of *S. aureus* strains and MGEs was performed. Alignment of the nucleotide sequence of MGEs and toxin genes was carried out. The evolutionary differences of converting bacteriophages associated with different *S. aureus* lines are shown. A dynamic pattern of the epidemic *S. aureus* strains generation due to the acquisition of MGEs with various toxin genes was revealed. *S. aureus* strains isolated in Russia belong to evolutionarily active clonal lines.

**Conclusion.** Molecular epidemiological features of the causative agents of exfoliative dermatitis and staphylococcal food poisoning in Russia have been established.

The work was carried out within the sectoral program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

### СРАВНЕНИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ГЕНОМНОЙ СТРУКТУРЫ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ СТАФИЛОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ

Абаев И.В., Скрязин Ю.П., Коробова О.В., Дятлов И.А.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Россия

*Staphylococcus aureus* продуцирует многочисленные экзопродукты с выраженными токсическими свойствами. Среди них выделяют группу гемолитических токсинов, проявляющих цитолитическое действие в отношении различных типов клеток организма хозяина. Гемолизины *S. aureus* различаются биохимическими и антигенными свойствами, а также литической активностью по отношению к эритроцитам различных видов животных. Альфа- и бета-гемолизины обладают доказанными клиническими эффектами, ассоциация этих токсинов с вирулентными свойствами *S. aureus* установлена во многих исследованиях. При этом известны вирулентные клинические штаммы *S. aureus*, у которых отсутствуют альфа- и бета-гемолитическая активности.

**Цель** – сравнительный анализ вирулентных свойств штаммов *S. aureus*, геномной структуры и теста на гемолитическую активность.

**Методы.** В работе использовали 10 клинических штаммов *S. aureus* с известной полногеномной последовательностью. Гемолитическую активность определяли на 5% кровяном агаре. Идентификацию и анализ генов гемолизина выполняли методами ПЦР и биоинформатического анализа.

**Результаты.** У четырех штаммов *S. aureus* гемолитическая активность отсут-



ствовала. Для оставшихся шести штаммов *S. aureus* была выявлена гемолитическая активность на кровяном агаре трех типов – два варианта бета-гемолиза и вариант бета- и альфа-гемолиза одновременно. При сравнении аминокислотной последовательности генов альфа-гемолизина (hla) отмечали пять вариантов последовательности гена hla, один из вариантов включал нонсенс-мутацию в позиции 113. При анализе гена бета-гемолизина (hlyB) у штаммов *S. aureus* с отрицательным альфа-гемолизом определили наличие вставки профага phiSa3 – типа в последовательности гена hlyB. Проводили сравнительный анализ результатов фенотипического теста на гемолитическую активность, ПЦР-теста на наличие генов гемолизина и данных анализа последовательности генов гемолизина. В докладе обсуждается прогностическая ценность для клинической практики определения фенотипической активности генов гемолизина.

**Заключение.** Проведено сравнительное изучение гемолитических свойств циркулирующих в РФ вирулентных штаммов *S. aureus* с помощью фенотипических, генетических и биоинформатических методов.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### COMPARISON OF HEMOLYTIC ACTIVITY AND GENOMIC STRUCTURE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS, ETIOLOGICAL AGENTS OF STAPHYLOCOCCAL INFECTIONS IN RUSSIA

Abaev I.V., Skryabin Y.P., Korobova O.V., Dyatlov I.A.

State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology, Obolensk, Russia

*S. aureus* produces numerous exoproducts with pronounced toxic properties. Among them a hemolytic toxin group is distinguished which exhibits a cytolytic activity against various types of host cells. Hemolysins of *S. aureus* differ in biochemical and antigenic properties, as well as lytic activity against erythrocytes of different animal species. Alpha- and beta-hemolysins have proven clinical effects. The association of these toxins with the virulent *S. aureus* properties has been established in many studies. However, some virulent clinical strains of *S. aureus* are known for the absence of alpha and beta hemolytic activity.

**The purpose of the study** is a comparative analysis of the virulence properties of *S. aureus* strains, genomic structure and hemolytic activity test.

**Methods.** Ten clinical *S. aureus* strains with known genome sequences were used in this study. Hemolytic activity was determined on 5% blood agar. Identification and hemolysin genes analysis were performed by PCR and bioinformatics analysis.

**Results.** Hemolytic activity in four *S. aureus* strains was absent. For the remaining six *S. aureus* strains hemolytic activity of three types was found: two variants of beta-hemolysis and variant beta- and alpha-hemolysis simultaneously. When analyzing the amino acid sequence of alpha-hemolysin genes (hla), five variants of hla sequences were identified, with the one of the variants including a nonsense mutation at the position 113. The beta-hemolysin gene sequence was disrupted on phiSa3 integration in genomes of *S. aureus* strains with negative alpha-hemolysis. The study also conducted the analysis of the hemolytic activity test result, PCR detection of hemolysin genes, and hemolysin gene sequences data. The prognostic value of determining the hemolytic activity of *S. aureus* strains for clinical practice is discussed.

**Conclusion.** The comparative study of the hemolytic properties of virulent *S. aureus* strains circulating in Russia by using phenotypic, genetic, and bioinformatic methods was carried out.

The work was carried out within the sectoral program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ГЕНОТИПИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ENTEROCOCCUS FAECALIS, ВЫДЕЛЕННЫХ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Абаимова А.А., Мицевич И.П., Асташкин Е.И., Новикова Т.С., Храмов М.В.

Государственный научный центр прикладной микробиологии, Оболensk, Россия

**Цель исследования** – сравнительная идентификация и генотипирование образцов культур *Enterococcus faecalis*, выделенных при эпидемиологическом исследовании в Оренбургской области.

**Материалы и методы.** Образцы культур *Enterococcus faecalis*: из фекалий больных (n=9), из пищевого продукта (n=1), из фекалий сотрудников пищеблока (n=4) для идентификации высевали на питательные среды (ГРМ-агар №1, Энтерококкагар (ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора, Оболensk), Brain Heart Infusion Broth (HiMedia, Индия) с дальнейшим идентифицированием на приборе MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Германия). Внутривидовое типирование проводили методом RAPD-PCR с использованием трех праймеров (OPA, Wil 2 и 1247). Гены факторов вирулентности (серин-протеаза *sprE*, желатиназа *gelE*, адгезин *asa*, гены кворума *forA*, *forB*, *forC*, гены цитолизина *cytA*, *cytB*, *cytM*) детектировали методом ПЦР. Определение чувствительности к антибиотикам препаратам выполняли на автоматическом микробиологическом анализаторе VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция. Карта AST – P580). Для определения наличия у выделенных штаммов токсинов поставлена биопроба на мышах методом внутрибрюшинного введения непрогретых и прогретых фильтратов культуральных жидкостей после 5 суток инкубирования в бульоне при 37 °С.

**Результаты.** Все 14 поступивших образцов культур идентифицированы как *Enterococcus faecalis*. При внутривидовом RAPD-PCR типировании и при определении генов факторов вирулентности 13 штаммов были отнесены к условной генетической линии А, один – к генетической линии В (образцы генетической линии А – имели гены *forB*, *forC*, *sprE*, *gelE*, а образец линии В – гены *forA*, *forB*, *forC*, *sprE*, *gelE*, *asa*, *cytABM*). Все исследуемые образцы были чувствительны к нитрофурантоину, левофлоксацину, резистентны к линезолиду, теикопланину, ванкомицину и имели промежуточную чувствительность к тагидециклину. При внутрибрюшинном введении непрогретого фильтрата через 24 часа наблюдения отмечали снижение веса и двигательной активности животных. Токсический эффект был временным и не приводил в дальнейшем к выраженным негативным реакциям. Прогретье культуры не давали токсического эффекта.

**Заключение.** Показано, что возникновение пищевых отравлений может быть обусловлено употреблением массивно обсемененных энтерококками продуктов.

Работа выполнена в рамках НИР №049 Роспотребнадзора.

#### COMPARATIVE IDENTIFICATION AND GENOTYPING OF CLINICAL ENTEROCOCCUS FAECALIS STRAINS IDENTIFIED IN ORENBURG REGION

Abaimova A.A., Mitsevich I.P., Astashkin E.I., Novikova T.S., Khramov M.V.

Federal Science Center of Applied Microbiology & Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study.** Comparative identification and genotyping of *Enterococcus faecalis* culture samples, isolated during epidemiological investigations in Orenburg region.

**Materials and methods.** Samples of *Enterococcus faecalis* cultures (from feces of patients (n=9), food (n=1), feces of employees of the nutrition unit (n=4)) were sown on nutrient media (FMH-agar №1, Enterococcus Agar (FBIS SRCAMB, Obolensk, Russia), Brain Heart Infusion Broth (HiMedia, India)) for reidentification, identified to the species level by MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Germany). Intraspecific typing method RAPD-PCR was performed by using three primers (OPA, Wil 2 and 1247). The genes encoding virulence factors (*sprE*, *gelE*, *asa*, *forA*, *forB*, *forC*, *cytA*, *cytB*, *cytM*) were detected by PCR using specific primers described by Vanckerkhoven (2004). Determination of antimicrobial susceptibility was performed on a VITEK 2 Compact automatic microbiological analyzer (BioMerieux, France. AST card - P580). To determine the presence of toxins in samples the bioassay on mice was performed. Mice were injected intraperitoneally with both unheated and heated filtrates of culture.

**Results.** All isolates were identified as *E. faecalis* (ScoreValue 2.375-2.407). With intraspecific RAPD-PCR typing and determining the genes of virulence factors, 13 strains were assigned to conditional genetic line A, and one to the genetic line B (genetic line A samples – *forB*, *forC*, *sprE*, *gelE* genes, genetic line B sample – *forA*, *forB*, *forC*, *sprE*, *gelE*, *asa*, *cytABM* genes). All samples were susceptible to nitrofurantoin, levofloxacin; resistant to linezolid, teikoplanin, vancomycin, and have intermediate sensitivity to tigecycline. After intraperitoneal administration of unheated filtrate, during 24 hours of observation period, decrease in the weight and physical activity of the animals was noted, the toxic effect was temporary and did not lead to further pronounced negative reactions. Heated cultures did not give toxic effect.

**Conclusions.** It is shown that the occurrence of food poisoning may be due to the use of products massively contaminated with enterococci.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of Rosпотребнадзора.

#### ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ «ГРИБНОГО ТЕЛА» ПАЗУХИ НОСА ПРИ МИКОТИЧЕСКОМ СИНСУЗИТЕ

Авдеенко Ю.Л., Степанова А.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение особенностей анатомического строения «грибного тела» (ГТ) при микотическом синусите с помощью световой микроскопии.

**Материал и методы.** Материал фиксировали в 10% растворе формалина, затем помещали в аппарат для гистологической обработки биологических тканей Tissue-Tek®VIPTM 5Jr (фирма Sakura, Япония) для проведения проводки через серию изопропанол (IsoPrep). Заливку в среду Biotix осуществляли с помощью модульной системы заливки Tissue-Tek®TECTM (фирма Sakura, Япония). Срезы окрашивали гематоксилин-эозином (Г-Э) и по методу PAS.

**Результаты.** Изучены гистологические особенности десяти случаев неинвазивного микотического риносинусита, обусловленного разными представителями мицелиальных и дрожжевых грибов. Околоносовая пазуха представляет собой влажное и темное место, по температурным условиям благоприятное для развития грибов. Сюда токами воздуха привносятся конидии разных видов грибов, последующий рост и развитие которых приводит к формированию так называемого «грибного тела», для которого, как показывают наши исследования, характерно разнообразное анатомическое строение. Обычно в околоносовой пазухе формируется одно ГТ, реже – три-четыре. Мозаичное и ламеллярное строение ГТ – показатель топографического сосуществования аспергиллов и мукоморциетов. Безусловно, более выгодное положение в данном сообществе, скорее всего, симбиотического характера, занимают мукоморциеты, поскольку, находясь в окружении ложной ткани аспергиллов, они защищены от воздействия клеток иммунной системы. Также нельзя исключать тот факт, что разрушающие и разрушающиеся в ходе естественного старения клетки ГТ околоносовой пазухи могут быть источником питания развивающегося мукоморциета, который в этом случае выступает в роли сапротрофа. Представлены схемы, демонстрирующие разнообразие анатомического строения ГТ и мицетом содержимого околоносовой пазухи.

**Заключение.** По данным настоящего исследования, ГТ околоносовых пазух не является простым механическим конгломератом гиф, как считают некоторые авторы, а представляет собой динамично развивающуюся, сложно устроенную композицию грибоного сообщества.

#### HISTOLOGICAL INVESTIGATION OF THE “FUNGAL BODY” AT THE PARANASAL MYCOTIC SINUSITIS

Avdeenko Y.L., Stepanova A.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to study the anatomical structure of the “fungal body” (FB) at mycotic sinusitis by means of light microscopy.

**Material and methods.** The samples were fixed in 10% formalin solution, then placed in the histologic processing of tissue in Tissue-Tek®VIPTM 5Jr (Sakura, Japan) for carrying out conducting through the series of isopropanol (IsoPrep). Sections were concluded in the Biotix by using of the modular system Tissue-Tek®TECTM (Sakura, Japan) and were colored by the hematoxylin-eosin (G-E) and the PAS method.

**Results.** Histological features of ten cases of the noninvasive mycotic rhinosinusitis caused by different representatives of the filamentous and yeast fungi were studied. The paranasal sinusites represent the humid and dark places which according the temperature conditions favorable for fungal development. Here by air currents bring conidia of different fungal species which subsequent growth and development leads to formation the so-called “fungal body” (FB) for which as show our researches were typical various anatomic structure. As a rule, in a paranasal sinuses was developed one FB and more rare three-four. The mosaic and lamellar structure of FB – were indicators of topographical coexistence of aspergillus and mucoromycetes. Certainly, more advantageous position in this association, most likely, of symbiotic character, is occupied by mucoromycetes such as, being in an environment of aspergillus false

tissue, they were protected from influence of the cells of the host immune system. Also it is impossible to exclude the fact that the cells of FB in paranasal sinuses were destroyed and collapsed during natural senescence can be the power the supply of the developing mucoromycetes, which in this case acts as a saprotrophes. The diagrams showing the variety of the anatomic structure of FB and mycetomas at paranasal mucocytic sinusitis were submitted.

**Conclusion.** According to the present research, FB in the paranasal sinuses was not simple mechanical hyphal conglomerate as some authors consider, they represents dynamically developing, complex arranged composition of fungal association.

#### БАКТЕРИИ С ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Агарев А.Е.<sup>1,2</sup>, Здольник Т.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; <sup>2</sup>Областной клинический перинатальный центр, Рязань, Россия

**Цель** – изучение частоты колонизации пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) бактериями с эпидемиологически значимой антибиотикорезистентностью.

**Методы и средства.** Проанализированы результаты бактериологического исследования материала от новорожденных в ОРИТН (n=222). Определение чувствительности к антибиотикам проводили методом пограничных концентраций на микробиологическом анализаторе iEMS Reader (Thermo LabSystems, Финляндия). Изучали частоту колонизации пациентов ОРИТН бактериями с эпидемиологически значимой антибиотикорезистентностью: метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *S. aureus*, устойчивый к ванкомицину; ванкомицин-резистентные энтеробактерии (VRE); энтеробактерии продуценты β-лактамаз расширенного спектра (ESBL); карбапенем-резистентные энтеробактерии (CRE). В качестве ESBL обозначали культуры энтеробактерий, нечувствительные к одному или нескольким цефалоспорином III поколения. Для оценки места инфицирования использовали следующий критерий: к инфицированию в отделении относятся все случаи, выделения микроорганизмов из посевов, взятых позднее чем на 3 суток после поступления (ФКР «Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи», 2014 г. НП «НАСКИ»).

**Результаты.** Доля MRSA среди культур *S. aureus* составила 30%; среди энтеробактерий доля ESBL была 89%, CRE – 23%; VRE и ванкомицин-резистентных культур *S. aureus* не наблюдали. Частота колонизации новорожденных в ОРИТН ESBL, MRSA и CRE составила 7,9% (n=21), 5,6% (n=15) и 2,2% (n=6), а при учете инфицирования только fuori отделения – 4,5% (n=12), 5,2% (n=14) и 1,8% (n=5) соответственно. Из всех пациентов, колонизированных данной микробной, у 26% (n=11) имело место инфицирование вне отделения, вероятно, от матери.

**Заключение.** Из представленных бактерий с эпидемиологически значимой антибиотикорезистентностью, в целом, в популяции пациентов ОРИТН доминировали ESBL (7,9%; n=21). Однако при исключении случаев инфицирования вне отделения первое место заняли MRSA (5,2%; n=14). Инфицирование пациентов ОРИТН бактериями с эпидемиологически значимой антибиотикорезистентностью не всегда связано с пребыванием в отделении.

#### BACTERIA WITH EPIDEMIOLOGICALLY SIGNIFICANT ANTIBIOTIC RESISTANCE IN THE INTENSIVE CARE UNITS OF NEWBORNS

Agarev A.E.<sup>1,2</sup>, Zdolnik T.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ryazan State Medical University; <sup>2</sup>Regional Clinical Perinatal Center, Ryazan, Russia

**The purpose of the study.** Evaluating the frequency of patient colonization with epidemiologically significant antibiotic resistant bacteria in the resuscitation and intensive care unit of newborns.

**Methods and means.** The results of bacteriological examination of material from newborns in the resuscitation and intensive care unit (n=222) are analyzed. Determining sensitivity to antibiotics was carried out by the method of boundary concentrations on a microbiological analyzer iEMS Reader (Thermo LabSystems, Finland). We studied the frequency of patient colonization with epidemiologically significant antibiotic resistant bacteria in the resuscitation and intensive care unit of newborns: methicillin resistant *S.aureus* (MRSA) and *S.aureus* resistant to vancomycin; vancomycin resistant enterococci (VRE); *Enterobacteriaceae* producers of extended spectrum β-lactamase (ESBL); carbapenem-resistant enterobacteria (CRE). The cultures of *Enterobacteriaceae* insensitive to one or several III-generation cephalosporins were designated as ESBL. To assess the site of the infection, the following criterion was used: all cases of microorganism excretion from crops taken later than 3 days after admission are referred to infection in a department. (FCR "Epidemiological monitoring of infections associated with the provision of medical care", 2014. NP NASCI).

**Results.** The share of MRSA among *S.aureus* cultures was 30%; among *Enterobacteriaceae*, the share of ESBL was 89%, CRE – 23%; VRE and vancomycin resistant cultures of *S. aureus* were not found. The frequency of colonization of newborns in the resuscitation and intensive care unit of ESBL, MRSA and CRE was 7,9% (n=21), 5,6% (n=15) and 2,2% (n=6), and when taking into account infection within the department – only 4,5% (n=12), 5,2% (n=14) and 1,8% (n=5), respectively. Among all the patients colonized by these microorganisms, 26% (n=11) had an infection outside the ward, probably from the mother.

**Conclusion.** Among the presented bacteria with epidemiologically significant antibiotic resistance, in general, ESBL (7,9%; n=21) dominate in the patient population of the intensive care unit of the newborns. However, when excluding the cases of infection outside the ward, MRSA (5,2%; n=14) comes out on top. Infection of the patients caused by epidemiologically significant antibiotic resistant bacteria in the resuscitation and intensive care unit of newborns is not always associated with staying in the unit.

#### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОСЛОЖНЕННЫХ КАНДИДОЗОМ, У ДЕТЕЙ

Агафонова Е.В., Маланичева Т.Г.

Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

На фоне синдрома нарушения противинфекционной защиты, повторных курсов антибактериальной терапии микозы являются частыми осложнениями многих хронических соматических заболеваний у детей в условиях онтогенеза

иммунной системы.

**Цель исследования** – углубленное изучение показателей иммунологической реактивности при хронических соматических заболеваниях, осложненных кандидозом.

**Материалы и методы.** Обследованы дети с хроническими соматическими заболеваниями с непрерывно-рецидивирующим течением: вторичными obstructive пиелонефритами (N=41), заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки, N=69), осложненные формированием кандидоза. Клинические данные подтверждали культуральными исследованиями (посевы мочи, биоптатов слизистой оболочки желудка) и повышенным уровнем манагно-протеинового антигена *Candida albicans* в сыворотке крови. Расширенное иммунофенотипирование лимфоцитов и моноцитов периферической крови проводили с оценкой ряда вторичных субпопуляций с эффекторной и регуляторной активностью -CD3+19-, CD3+4+, CD3+8+, CD3-16/56+, CD19+3-, CD3+HLA-DR+, CD3+4-CD8-, CD3-16/56+, CD3+4-CD8-, CD4+25+Hi, CD4+62L-, CD4+62L+, CD3+HLADR+, CD8+HLADR+, CD3+95+, CD14+16+, CD14+11b+, CD14+HLADR+.

**Результаты.** Выявлены разнонаправленные изменения субпопуляционного профиля и фенотипических характеристик лимфоцитов и моноцитов периферической крови. В обеих группах детей содержание CD3+19-(Т-лимфоциты), CD3+4+(Т-хелперы), CD3+8+(Т-цитотоксические) снижалось, а популяций CD3-16/56+ (естественные киллерные клетки), CD3+16/56+ (NKT лимфоциты) увеличивались. Отмечали достоверное повышение минорной субпопуляции Т-регуляторные клетки-CD4+25+Hi (p<0,001), регистрировали повышение содержания минорных субпопуляций Т-клеток CD4+CD8+(p<0,05), CD4-CD8- (клетки с регуляторной/супрессорной активностью, p<0,05). Баланс субпопуляций CD4+62L-/CD4+62L+ менялся в сторону нарастания CD4+62L+(p<0,05), что ассоциируется с неэффективностью иммунного ответа на антигены грибов. Установлено снижение количества CD3+HLADR+(p<0,05) и CD8+HLADR+ (p<0,05). Выявлено достоверное повышение субпопуляции CD14+16+ (провоспалительные/супрессорные моноциты) и снижение субпопуляции CD14+16- («классические», эффекторы антифунгального иммунитета). Наблюдали достоверное повышение содержания CD3+95+, что отражает негативную активацию лимфоцитов (p<0,05).

**Выводы.** У детей с хроническими соматическими заболеваниями, осложненными кандидозом, формируются иммунные дисфункции, связанные со снижением популяций Т-лимфоцитов (CD3+19-, CD3+CD4+, CD3+CD8+), изменением их функциональной активности за счет инверсии активационных маркеров в сторону негативной активации. Дифференцированные изменения в структуре регуляторных субпопуляций характеризуются нарастанием клеток с иммуносупрессорной активностью (CD4+CD25+hi, CD4+CD8-, CD4-CD8-). Установлено перераспределение моноцитарных популяций в сторону снижения субпопуляции классических моноцитов и нарастания субпопуляции супрессорных/регуляторных моноцитов.

#### IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN CHRONIC SOMATIC DISEASES COMPLICATED BY CANDIDIASIS IN CHILDREN

Agafonova E.V., Malanicheva T.G.

Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Against the background of the syndrome of impaired anti-infective protection repeated courses of anti-bacterial treatment of mycoses are frequent complications of many chronic somatic diseases in children under conditions of the immune system ontogenesis.

**Purpose of the study** was an in-depth study of the indicators of immunological reactivity in chronic somatic diseases complicated by candidiasis.

**Materials and Methods.** Among the patients under investigation are the children with chronic somatic diseases with continuous relapsing course: secondary obstructive pyelonephritis (N=41), diseases of the upper gastrointestinal tract (chronic gastroduodenitis, peptic and duodenal ulcers, N=69) complicated by candidiasis. Clinical data were confirmed by culture studies (urine cultures, biopsy specimens of the gastric mucosa) and elevated serum levels of the *Candida albicans* mannano-protein antigen. Enhanced immunophenotyping of lymphocytes and peripheral blood monocytes was carried out with the evaluation of a number of minor subpopulations with effector and regulatory activity -CD3+19-, CD3+4+, CD3+8+, CD3-16/56+, CD19+3-, CD3+HLA-DR+, CD3+4-CD8-, CD3-16/56+, CD3+16/56+, CD3+4-CD8-CD4+25+Hi, CD4+62L-, CD4+62L+, CD3+HLADR+, CD8+HLADR+, CD3+95+, CD14+16+, CD14+11b+, CD14+HLADR+.

**Results.** Diverse changes in the subpopulation profile and phenotypic characteristics of lymphocytes and peripheral blood monocytes were revealed. In both groups of children, the content of CD3+19- (T-lymphocytes), CD3+4+ (T-helpers), CD3+8+ (T-cytotoxic) decreased, and the populations of CD3-16/56+ (natural killer cells), CD3+16/56+ (NKT lymphocytes) increased. A significant increase in the minor subpopulation of T-regulatory cells-CD4+25+Hi (p<0,001) was detected, an increase in the content of minor subpopulations of T-cells CD4+CD8+ (p<0,05), CD4-CD8- (cells with regulatory / suppressor activity, p<0,05). The balance of the CD4+62L-/CD4+62L+ subpopulations changed in the direction of increasing CD4+62L+ (p<0,05), which is associated with the ineffectiveness of the immune response to the antigens of fungi. A decrease in the number of CD3+HLADR+ (p<0,05) and CD8 was registered +HLADR+ (p<0,05). A significant increase in the CD14+16+ subpopulation (proinflammatory / suppressor monocytes) and a decrease in the CD14+16- subpopulation ("classical", effectors of antifungal immunity) were revealed. There was also a significant increase in the content of CD3+95+ which reflects a negative activation of lymphocytes (p<0,05).

**Conclusions.** In children with chronic somatic diseases complicated by candidiasis, immune dysfunctions are associated with a decrease in T-lymphocyte populations (CD3+19-, CD3+CD4+, CD3+CD8+), and the change in their functional activity due to the inversion of activation markers towards negative activation. Differentiated changes in the structure of regulatory subpopulations are characterized by an increase in cells with immunosuppressive activity (CD4+CD25+ Hi, CD4+CD8-, CD4-CD8-). Redistribution of monocytic populations in the direction of reducing the subpopulation of classical monocytes and the growth of the subpopulation of suppressor / regulatory monocytes.



**ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ЭНТЕРОКОККОВ НА *CANDIDA ALBICANS* IN VITRO**

Александрова Н.А., Махрова Т.В., Заславская М.И.

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

*Candida* spp., являясь факультативной микробиотой слизистых оболочек, вступают в сложные взаимоотношения с другими представителями биоценоза. Ранее нами было установлено, что метаболиты энтерококков подавляют рост клеток *C. albicans*, способность к образованию гиф и ингибируют адгезию грибов к эпителиоцитам *in vitro*. Кандиды способны формировать биопленки, что является одним из механизмов патогенности микромикетов. Мы предположили, что продукты метаболизма энтерококков могут препятствовать образованию биопленки *C. albicans*.

**Цель исследования** – определение влияния метаболитов энтерококков на *C. albicans* *in vitro*.

**Материалы и методы.** *C. albicans* культивировали в бульоне Сабуро (48 ч, 37 °С), отмывали забуференным физиологическим раствором (ЗФР) и готовили взвесь микромикетов с показателем мутности 0,7 по McFarland. Метаболиты энтерококков получали после культивирования (24ч, 37 °С) бактерий в триптон-соевый бульон (ТСБ) путем фильтрации (Sterile syringe filter, 20 мкм, Corning, Germany). Взвесь грибов насливали на поверхность лунок 12-луночных планшетов (Costar, США). Затем в лунки добавляли продукты метаболизма *Enterococcus faecalis* 4314, *E. faecalis* 173-5, *E. faecium* 174-3, инкубировали (48 ч, 37 °С). В контроле использовали стерильный ТСБ. Биопленку *C. albicans* отмывали раствором Хенкса, высушивали, окрашивали 1% раствором кристаллического фиолетового и ополаскивали дистиллированной водой. Краситель элюировали из биопленочной массы двумя порциями смеси «этанол – изопропанол» (1:1). Оценивали оптическую плотность (OD – optical density) образцов на фотозлектроколориметре при 540 нм.

**Результаты.** В контроле оптическая плотность элюата, полученного из биопленки, была  $0,116 \pm 0,0138$  OD. При обработке *C. albicans* метаболитами *E. faecalis* 173-5, *E. faecalis* 4314 и *E. faecium* 174-3 оптическая плотность элюата была ниже и составляла  $0,043 \pm 0,0057$  OD,  $0,046 \pm 0,0087$  OD и  $0,045 \pm 0,0066$  OD соответственно ( $p < 0,05$ ). Установлено, что в присутствии метаболитов энтерококков объем биопленки *Candida* уменьшался.

**Заключение.** Продукты метаболизма энтерококков снижают способность *C. albicans* к биопленкообразованию.

**INFLUENCE OF ENTEROCOCCAL METABOLITES ON *CANDIDA ALBICANS* IN VITRO**

Alexandrova N.A., Makhrova T.V., Zaslavskaya M.I.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

*Candida* as a mucosal facultative microbiota have complicated interactions with other representatives of the biocenosis. Earlier, we found that enterococcal metabolites inhibit the *Candida albicans* growth, the ability to hyphae generation and suppress fungal adhesion to epithelial cells *in vitro*. *Candida* can form biofilms, which is one of mechanisms of the micromycete pathogenicity. We hypothesized that the metabolic products of enterococci may prevent the *C. albicans* biofilm formation.

**The purpose of the study** is to determine the effect of enterococcal metabolites on *C. albicans* *in vitro*.

**Materials and methods.** *C. albicans* were cultivated in Sabouraud broth (37 °C, 48 h), washed with physiological buffer solution (PBS) and suspended in Sabouraud broth to turbidity index 0.7 with McFarland standard. Enterococci metabolites were obtained after cultivation (24 h, 37 °C) of bacteria in trypton soy broth (TSB) by filtration (Sterile syringe filter, 20 µm, Corning, Germany). The *Candida* suspension was applied to the well surface of 12-well plates (Costar, USA). Then the metabolites of *E. faecalis* 4314, *E. faecalis* 173-5, *E. faecium* 174-3 were added to the wells, incubated (37 °C, 48 h). Sterile TBP was used in the control. The *C. albicans* biofilm was washed with HBSS, dried, stained with 1% crystal violet solution and rinsed with distilled water. The dye was eluted from the biofilm mass with two portions of an ethanol – isopropanol mixture (1:1). The optical density (OD) of the samples was estimated at 540 nm using a photocolorimeter.

**Results.** The optical density of the eluate obtained from the biofilm, was  $0,116 \pm 0,0138$  OD in the control. When *C. albicans* were treated with *E. faecalis* 173-5, *E. faecalis* 4314 and *E. faecium* 174-3 metabolites, the optical density of the eluate was lower and amounted to  $0,043 \pm 0,0057$  OD;  $0,046 \pm 0,0087$  OD and  $0,045 \pm 0,0066$  OD respectively ( $p < 0,05$ ). This results show that the volume of candida biofilm decreased in the presence of enterococcal metabolites.

**Conclusion.** Thus, metabolic products of enterococci reduce the ability of *C. albicans* to biofilm formation.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ФЛУКОНАЗОЛ-СОДЕРЖАЩЕГО ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ КОЖИ И СУБСТАНЦИИ ФЛУКОНАЗОЛА IN VITRO**

Алексеев А.Ю., Богданова Т.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Флуконазол – антимикотическое средство из группы производных триазола, широко используемое в терапии поверхностных и системных микозов. В настоящее время флуконазол-содержащие лекарственные средства представлены на фармацевтическом рынке большим количеством лекарственных форм: для перорального, парентерального и местного использования. Одной из наиболее распространенных лекарственных форм местного применения является гель. Стандартные микробиологические методики определения чувствительности к антимикотическим препаратам *in vitro* не учитывают особенности лекарственной формы комбинированного средства в сравнении с индивидуальным действующим веществом. Данные о рекомендуемом методе определения антимикробной активности гелевых композиций отсутствуют как в общей фармакологической статье (ОФС), так и в нормативной документации выбранного для исследования лекарственного средства.

**Цель исследования** – оценка эффективности фармацевтической композиции, которая в 1 г геля содержит: флуконазол (5,0 мг); вспомогательные вещества: пропиленгликоль (10 мг), метилпарагидроксибензоат (1,8 мг), пропилпарагидроксибензоат (0,2 мг), динатрия эдетат (0,5 мг), макрогол 400 (50 мг), карбомер (10 мг), диэтиламин до pH 6,0-7,0, вода очищенная до 1,00 г, в сравнении с суб-

станцией флуконазола (Sigma) на клинических и типовых штаммах микромикетов различными методами *in vitro*.

**Материалы и методы.** Использовали 6 клинических штаммов микромикетов из перечня микроорганизмов, указанных в инструкции к лекарственно-му средству: *Candida albicans* 387, *Geotrichum candidum* 965, *Malassezia* spp. (2 штамма), *Trichophyton rubrum* (2 штамма). Определение антимикробной активности образца *in vitro* проводили с применением чашечного градиентного метода диффузии в питательный агар по Сцибальскому и Бризону и модифицированного метода «колодецев» (метод лунок) на среде Сабуро в трех концентрациях (ОФС.1.2.4.0010.15). Чашки Петри с посевами инкубировали при температуре  $32,0 \pm 2,5$  °С с регистрацией результата при появлении роста колоний микроорганизмов. Для контроля качества методик определения чувствительности использовали типовые эталонные штамм *Candida parapsilosis* ATCC 22019 (РКПГУ 1245) и *C. albicans* РКПГУ 1274 (резистентный). Полученные результаты статистически оценивали с помощью программы Statistica 6.0.

**Результаты.** Наибольшую чувствительность к флуконазол-содержащей гелевой композиции отмечали у штамма *Geotrichum candidum* 965 (МПК = 2,2 мг/л), наименьшую – у штамма *Trichophyton rubrum* 1 (МПК = 4,7 мг/л). Субстанция флуконазола обладает более высоким антифунгальным действием в отношении использованных микромикетов по сравнению с гелевой композицией флуконазола в различных дозах: в 1,25 раза – в малых дозах, в 1,22 раза – в высоких дозах ( $P < 0,05$ ). В средних дозах активность гелевой композиции флуконазола оказалась практически идентична субстанции флуконазола (1,02) или превышала таковую для 2 штаммов (*C. parapsilosis* ATCC 22019; *Malassezia* spp.) в 1,17 раз. Между значениями активности геля и субстанции флуконазола, по данному методу диффузии в агар и данным градиентного метода, существует положительная линейная связь (коэффициент корреляции=0,49).

**Заключение.** Определенная использованными методами эффективность антифунгального действия гелевой композиции достоверно ниже в отношении 8 тест-штаммов грибов, взятых в эксперимент, чем субстанции флуконазола, за исключением 2 тест-штаммов при средних дозах лекарственного средства. Для оценки применимости методов определения противогрибковой активности лекарственных средств *in vitro* и рекомендации внесения их в нормативные документы необходимы дальнейшие исследования.

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE FLUCONAZOLE-CONTAINING GEL EFFECTIVENESS FOR THE SUPERFICIAL MYCOSES TREATMENT AND FLUCONAZOLE SUBSTANCE IN VITRO**

Alekseev A.Y., Bogdanova T.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Fluconazole is an azole antifungal drug widely used for the treatment of systemic and superficial fungal infections. Currently, fluconazole-containing drugs are represented on the pharmaceutical market by a large number of dosage forms: for oral, parenteral and local use. One of the most popular local form is gel. Standard microbiological methodologies used to determine the antifungal susceptibility *in vitro* do not take into account the specificity of pharmacological form of the drug in comparison with active substance. Data on the recommended method for determining the antimicrobial activity of gel compositions are not available either in the general pharmacological article (GFA) or in the regulatory documentation.

**The aim of the study:** to evaluate the effectiveness of the pharmaceutical composition, which in 1 g of gel contains: fluconazole (5.0 mg); excipients: propylene glycol (10 mg), methyl parahydroxybenzoate (1.8 mg), propyl parahydroxybenzoate (0.2 mg), disodium edetate (0.5 mg), macrogol 400 (50 mg), carborer (10 mg), diethylamine to pH 6.0-7.0, purified water to 1.00 g, in comparison with the substance of fluconazole (Sigma) on clinical and typical strains of micromycetes using various *in vitro* methods.

**Materials and methods.** Six clinical strains of micromycetes which are included in the list instruction for the drug: *Candida albicans* 387, *Geotrichum candidum* 965, *Malassezia* spp. (2 strains), *Trichophyton rubrum* (2 strains) were used. Determination of efficiency was performed using the gradient-plate technique by Scibalsky and Bryson and the method of diffusion into Sabouraud Dextrose Agar at three concentrations (GFA.1.2.4.0010.15). The plates were incubated at  $32,0 \pm 2,5$  °C, the results were recorded when the growth of colonies appeared. To control the quality of the sensitivity determination method reference strains of *Candida parapsilosis* ATCC 22019 (RCPFY 1245) and *C. albicans* RCPFY 1274 (resistant) were used. The obtained results were processed by a statistical method using the program Statistica 6.0.

**Results.** The highest sensitivity to fluconazole-containing gel composition was observed in the strain *Geotrichum candidum* 965 (MIC=2,2 mg/L), the lowest – in the strain *Trichophyton rubrum* 1 (MIC=4,7 mg/L). The substance of fluconazole has an increased antifungal activity on the micromycetes used as compared to the gel composition of fluconazole in various doses: 1,25 times in small doses, 1,22 times in high doses ( $P < 0,05$ ). In medium doses, the activity of the fluconazole gel composition was almost identical to the substance of fluconazole (1,02), or exceeded that of 2 strains (*Candida parapsilosis* ATCC 22019; *Malassezia* spp.) in 1,17 times. There is a positive linear relationship between the values of the activity of the gel and the substance of fluconazole obtained by the agar diffusion method and the gradient method (correlation coefficient = 0,49).

**Conclusion.** The effectiveness of the antifungal action of the gel composition determined by the methods used is significantly lower with respect to 8 test fungal strains taken in the experiment than fluconazole substance, with the exception of 2 test strains at medium doses of the drug. To assess the applicability of the methods for determining the antifungal activity of drugs *in vitro* and recommending their inclusion in regulatory documents, further research is needed.

**ПОДАВЛЕНИЕ АДГЕЗИИ ТИПОВЫХ И БИОПЛЕНОЧНЫХ КУЛЬТУР ТОКСИГЕННЫХ ШТАММОВ *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE***Алиева А.А.<sup>1</sup>, Харсеева Г.Г.<sup>1</sup>, Алексеева Л.П.<sup>2</sup>, Алутина Э.Л.<sup>1</sup><sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия

Для борьбы с дифтерийным бактерионосительством используется антибактериальная терапия. Однако появление антибиотикорезистентных штаммов коринибактерий диктует необходимость поиска новых средств, препятствующих циркуляции *C. diphtheriae* в популяции и, в частности, в организме бактерионосителей. Одним из таких средств может быть антиадгезивная терапия, направленная на прерывание инфекционного процесса на начальном этапе. В этом от-

ношении интерес представляет иммуномодулятор полиоксидоний (ПО), обладающий иммуномодулирующей, мембранопротекторной, детоксицирующей, антиоксидантной активностью.

**Цель** – изучение воздействия ПО на адгезивную активность типовых и биопленочных культур токсигенных штаммов *S. diphtheriae* на клетках карциномы фарингеального эпителия человека Hep-2.

**Материалы и методы.** Исследованы адгезивные свойства типовых и биопленочных (120- и 720-часовых) культур штаммов *S. diphtheriae gravis tox+ №665* и *S. diphtheriae gravis tox+* (циркулирующей), выделенного от больного дифтерии (ФГУ «1002 ЦГСКВ» г. Ростов-на-Дону), в культуре клеток Hep-2. Для прерывания адгезии использовали ПО (НПО «Петровакфарм»).

**Результаты.** Установлено, что штаммы *S. diphtheriae* (циркулирующей) и *S. diphtheriae №665* обладали выраженными адгезивными свойствами. Добавление ПО в среду культивирования оказывало дозозависимый подавляющий эффект на адгезивность как типовых, так и биопленочных культур исследованных штаммов коринебактерий. ПО в концентрации 300 мкг/мл и 600 мкг/мл ингибировал адгезивность коринебактерий в десятки раз, а в концентрации 1200 мкг/мл – полностью. Пролонгированное воздействие ПО (18 часов) на коринебактерии при исследовании их адгезивности на культуре клеток Hep-2 более эффективно, чем кратковременное (2 и 8 часов). К 18-му часу культивирования ПО оказывал значительно менее выраженный антиадгезивный эффект на биопленочные культуры, особенно 720- часовые, по сравнению с типовыми.

**Заключение.** Таким образом, целесообразно использовать ПО для лечения и неспецифической профилактики дифтерии на ранних стадиях инфекционного процесса у больных и контактных лиц, тогда как у бактерионосителей, при наличии сформировавшейся биопленки, назначение данного препарата может быть менее эффективно.

## SUPPRESSION OF ADHESION OF TYPICAL AND BIOFILM CULTURES OF TOXIGENIC STRAINS *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE*

Alieva A.A.<sup>1</sup>, Harseeva G.G.<sup>1</sup>, Alekseeva L.P.<sup>2</sup>, Alutina E.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University; <sup>2</sup>Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia

To combat diphtheria bacteria, antibacterial therapy is used. However, the emergence of antibiotic-resistant strains of corynebacteria dictates the need to search for new agents that impede the circulation of *S. diphtheriae* in the population and, in particular, in the body of bacteria. One of such means may be antiadhesive therapy aimed at interrupting the infectious process at the initial stage. In this regard, of interest is the immunomodulator polyoxidonium (PO), which has immunomodulatory, membrane-protective, detoxifying, antioxidant activity.

**The purpose of the study** is to study the effect of PO on the adhesive activity of typical and biofilm cultures of toxigenic strains of *S. diphtheriae* on human pharyngeal epithelial carcinoma cells Hep-2.

**Materials and methods.** The adhesive properties of typical and biofilm (120 and 720 hour) cultures of *S. diphtheriae gravis tox+* strains №665 and *S. diphtheriae gravis tox+* (circulating), isolated from a patient with diphtheria (FGU «1002 CGSN SKVO» in Rostov-on Don) in Hep-2 cell culture were studied. For interruption of adhesion they used software, (NPO Petrovaxpharm).

**Results.** It was found out that strains of *S. diphtheriae* (circulating) and *S. diphtheriae №665* had pronounced adhesive properties. Adding PO to the cultivation medium had a dose-dependent inhibitory effect on the adhesiveness of both typical and biofilm cultures of the investigated *Corynebacterium* strains. PO at a concentration of 300 µg/ml and 600 µg / ml inhibited the adhesiveness of corynebacteria tens of times, and at a concentration of 1200 µg / ml completely inhibited. The prolonged effect of PO (18 hours) on corynebacteria in the study of their adhesiveness on the Hep-2 cell culture is more effective than a short-term (2 and 8 hours). By the 18th hour of cultivation, the software had a significantly less pronounced anti-adhesive effect on biofilm cultures, especially 720-hour cultures, compared to typical ones.

**Conclusion.** Thus, it is advisable to use software for the treatment and nonspecific prevention of diphtheria in the early stages of the infectious process in patients and contact patients, whereas in bacteria carriers, in the presence of a formed biofilm, the administration of this drug may be less effective.

## ОПЫТ КЛИНИКИ МИКОЛОГИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ПСОРИАЗОМ

Аликбаев Т.З., Разнатовский К.И., Гулордава М.Д.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ обращаемости больных с псориазом за стационарной специализированной медицинской помощью в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

**Материалы и методы.** Анализ госпитализированной заболеваемости больных псориазом в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина проводили по данным статистической отчетности (форма №30) за период 2013-2017 гг.

**Результаты.** За период наблюдения для госпитализации с псориазом (L40) было 1 381 обращение пациентов, что составляет 40% от всех госпитализаций в клинику. Госпитализировано 762 больных, из них 268 человек обращались для госпитализации неоднократно. Средний возраст пациентов – 48,8 лет, 65,5% – жители Санкт-Петербурга.

К 2017 г. определилась тенденция к снижению количества госпитализаций пациентов с псориазом (L40). Так, в 2013 г. было 365 госпитализаций, в 2014 г. – 238, в 2015 г. – 280, в 2016 г. – 276, а в 2017 г. – 222, что может быть связано уменьшением коечного фонда стационара. В то же время срок пребывания больных на койке в стационаре возрастал: средняя длительность одного случая в 2013 г. составляла 18,7 дней, в 2014 г. – 17,1, в 2015 г. – 18,8, в 2016 г. – 20,1, в 2017 г. – 20,9, что может указывать на необходимость продолжительного стационарного лечения с 2015 г., а также на тяжесть течения псориаза и наличие сопутствующих заболеваний.

Основным диагнозом госпитальной заболеваемости за 5-летний период являлся псориаз обыкновенный (L40.0) – 1 017 больных (73,6%); 299 (21,7%) пациентов было госпитализировано с основным диагнозом «псориаз артропатический» (псориаз артрита) (L40.5), 30 (2,2%) – «псориаз ладонный и подошвенный» (L40.3), 25 (1,8%) – «другой псориаз» (L40.8), 6 (0,4%) – «генерализованный пустулезный псориаз» (L40.1); 3 (0,2%) – «псориаз каплевидный» (L40.4), 1 (0,1%) – «акродерматит стойкий Аллопо» (L40.2).

**Заключение.** Совершенствование организационных подходов оказания ме-

дицинской помощи больным псориазом определяется тяжестью течения хронического заболевания, которое характеризуется частыми обострениями, что вынуждает пациентов повторно обращаться за специализированной квалифицированной медицинской помощью.

У больных псориазом в большинстве случаев (84%) поражение кожи предшествует появлению симптомов псориазического артрита, болезни Крона, заболеваний печени, метаболического синдрома, депрессии, онкологических новообразований, заболеваний сердечно-сосудистой системы, и по этой причине врачи-дерматологи находятся на «первой линии» диагностики и лечения сопутствующих заболеваний, в том числе их раннего выявления и направления к специалистам соответствующего профиля.

Поздняя диагностика сопутствующих заболеваний у больных псориазом повышает риск инвалидизации пациентов, приводит к ухудшению качества их жизни. Врачи-дерматологи понимают необходимость ранней диагностики и лечения сопутствующих заболеваний, что может приводить к увеличению срока госпитализации больных с псориазом.

## THE EXPERIENCE OF THE MYCOLOGICAL CLINIC IN PROVIDING MEDICAL HELP TO PATIENTS WITH PSORIASIS

Alikbaev T.Z., Raznatovski K.I., Gulordava M.D.

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Analysis of the treatment of patients with psoriasis in inpatient specialized medical care in the Kashkin Research Institute of Medical Mycology.

**Materials and methods.** Analysis of hospitalized morbidity of patients with psoriasis in the Kashkin Research Institute of Medical Mycology was conducted according to the statistical reports (form № 30) for the period 2013-2017.

**Results.** During the follow-up period for hospitalization with psoriasis (L40) there were 1 381 patient referrals, which makes 40% of all hospitalizations in the clinic. 762 patients were hospitalized, 268 of them were treated for hospitalization repeatedly. The average age of hospitalized is 48,8 years, 65,5% of St. Petersburg residents.

By 2017, there was a tendency in reduction of the number of hospitalizations of patients with psoriasis (L40). So in 2013 there were 365 hospitalizations, 2014 – 238, 2015 – 280, 2016 – 276, and in 2017 – 222 hospitalizations of patients with psoriasis, which may be due to a decrease in the hospital bed fund. At the same time, the length of stay of patients in a hospital bed tends to increase: the average duration of one case in 2013 was 18,7 days, in 2014 – 17,1 days, in 2015 – 18,8 days, in 2016 – 20,1 days, in 2017 was 20,9 days, which may indicate the need for long-term hospital treatment since 2015, as well as the severity of the disease and the presence of concomitant diseases.

The main diagnosis of hospital morbidity over a 5-year period was psoriasis vulgaris (L40.0 – 1017 patients (73,6%); 299 (21,7%) patients with the main diagnosis of arthropathic psoriasis (psoriatic arthritis) (L40.5), 30 (2,2%) – with Mastulosis palmaris et plantaris (L40.3), 25 (1,8%) patients were hospitalized with the main diagnosis of other psoriasis (L40.8), 6 (0,4%) – with pustular psoriasis (L40.1); 3 patients (0,2%) – with guttate psoriasis (L40.4), 1 (0,1%) – with Acrodermatitis continua (L40.2).

**Conclusion.** Improvement of organizational approaches to the provision of medical care to patients with psoriasis is determined by the severity of the course of chronic disease, which is characterized by frequent exacerbations, which forces patients to re-apply for specialized qualified medical care.

In patients with psoriasis, in most cases (84%), skin lesions precede the appearance of symptoms of psoriatic arthritis, Crohn's disease, liver disease, metabolic syndrome, depression, cancer, diseases of the cardiovascular system, and for this reason, dermatologists are on the "first line" diagnosis and treatment of comorbidities, including their early detection and referral to the specialists appropriate medical profile.

Late diagnosis of concomitant diseases in patients with psoriasis increases the risk of disability of patients, leading to a deterioration in the quality of their lives. Dermatologists understand the need for early diagnosis and treatment of comorbidities, which may leads to an increase in the period of hospitalization of patients with psoriasis.

## ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ФЕНОТИПОМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Асирян Е.Г., Матющенко О.В., Мацук О.Н.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Существуют различные фенотипы бронхиальной астмы, имеющие определенные клинические и иммунологические характеристики, именно эти данные должны являться основой для лечения и разработки индивидуальных схем терапии.

**Цель** – изучение иммунного статуса детей с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы.

**Материалы и методы.** Обследован 71 ребенок в возрасте от 6 до 18 лет с эозинофильным фенотипом атопической бронхиальной астмы, 30 детей контрольной группы. В ходе работы определяли уровень CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> В-лимфоцитов, эозинофилов, несущих FcεR1<sup>+</sup> и CD23<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup> рецептор.

**Результаты.** Относительный уровень клеток, несущих на своей поверхности CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> рецептор, составил 0,60% [0,20; 1,0], что достоверно не отличалось от детей контрольной группы, где показатель равен 0,55% [0,30; 0,80]. Абсолютное значение CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в группе детей с бронхиальной астмой составило 17,43 кл/мл [7,30; 29,30], в контрольной группе показатель не имел статистически значимых различий и установлен на уровне 17,10 кл/мл [10,49; 19,74] (p>0,05). Количество CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> В-лимфоцитов в группе больных бронхиальной астмой составило 34,00% [11,70; 51,50], что достоверно выше уровня детей контрольной группы, где показатель установлен на уровне 3,45% [2,10; 4,20] (p<0,001). Абсолютный уровень CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> В-лимфоцитов у пациентов с бронхиальной астмой равен 113,032 кл/мл [60,59; 212,88], тогда как в контрольной группе – 10,83 кл/мл [8,37; 15,50], что статистически значимо ниже (p<0,001). Уровень FcεR1<sup>+</sup> эозинофилов у детей с эозинофильной составил 630,00 кл/мл [460,00; 760,00], что статистически значимо выше, чем у лиц без аллергической патологии, 210,00 кл/мл [140,00; 240,00] (p<0,001). Относительный уровень CD23<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup> эозинофилов у пациентов с бронхиальной астмой составил 64,60% [32,30; 81,80], абсолютный уровень этих клеток установлен на уровне 349,81 кл/мл [219,11; 501,70]. Оба показателя статистически значимо выше, чем у детей контрольной группы, где эти показатели соответственно составили 27,05% [14,80; 31,30] и 31,32 кл/мл [24,89; 48,96] (p<0,001).

**Заключение.** У детей с эозинофильным фенотипом атопической бронхиаль-



ной астмы относительное и абсолютное содержание CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> В-лимфоцитов, эозинофилов, несущих FcεR1<sup>+</sup> и CD23<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup> рецепторы, статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

#### THE IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH THE EOSINOPHILIC PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA

Asiryen E.G., Matyushchenko O.V., Matsuk O.N.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

There are various phenotypes of bronchial asthma which have certain clinical and immunological characteristics. These data should be the basis for the treatment and development of individual therapy regimens.

**The purpose of the study** is to investigate the immune status of children with the eosinophilic phenotype of bronchial asthma.

**Materials and methods.** A total of 71 children aged 6 to 18 years old with the eosinophilic phenotype of atopic asthma, 30 children of the control group were examined. In the course of the study, the level of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-lymphocytes, CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> B-lymphocytes, eosinophils bearing FcεR1<sup>+</sup> and CD23<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup> receptor was determined.

**Results.** The relative level of cells bearing CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> receptor on their surface was 0,60% [0,20; 1,0], which was not significantly different from the children of the control group with the index 0,55% [0,30; 0,80]. The absolute value of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-lymphocytes in the group of children with bronchial asthma was 17,43 cells/μl [7,30; 29,30], in children of the control group, the indicator had no statistically significant differences and was 17,10 cells/μl [10,49; 19,74] (p>0,05). The number of CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> B-lymphocytes in the group of children with asthma was 34,00% [11,70; 51,50], which is significantly higher than the level of those in the control group where the indicator was 3,45% [2,10; 4,20] (p<0,001). The absolute level of CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> B-lymphocytes in the patients with bronchial asthma was 113,03 cells/μl [60,59; 212,88], whereas in the control group – 10,83 cells/μl [8,37; 15,50] which is significantly lower (p<0,001). The level of FcεR1<sup>+</sup> eosinophils in the children with eosinophilia was 630,00 cells/μl [460,00; 760,00] which is significantly higher than in the patients without allergic diseases, 210,00 cells/μl [140,00; 240,00] (p<0,001). The relative level of CD23<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup> eosinophils in the patients with bronchial asthma was 64,60% [32,30; 81,80], the absolute level of these cells was 349,81 cells/μl [219,11; 501,70]. Both indicators are significantly higher than in the children of the control group, where these indicators amounted to 27,05% [14,80; 31,30] and 31,32 cells/μl [24,89; 48,96] (p<0,001) respectively.

**Conclusion.** In the children with the eosinophilic phenotype of atopic asthma, the relative and absolute levels of CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> B-lymphocytes, eosinophils carrying the FcεR1<sup>+</sup> and CD23<sup>+</sup>IgE<sup>+</sup> receptors are significantly higher than in the control group.

#### ДЕЙСТВИЕ АНТИСЕПТИКОВ НА ПЛАЗМИДНУЮ ДНК МИКРООРГАНИЗМОВ И МИКРОБНЫЕ БИОПЛЕНКИ

Афиногенова А.Г.<sup>1,2</sup>, Афиногенов Г.Е.<sup>2</sup>, Спиридонова А.А.<sup>1</sup>, Морошкина Е.Б.<sup>2</sup>, Мокроносорова Е.С.<sup>2</sup>, Шамова О.В.<sup>3</sup>, Жаркова М.С.<sup>3</sup>, Орлов Д.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, <sup>3</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – оценка эффекта антисептиков на генетические маркеры вирулентности бактерий, их способность предупреждать формирование и действовать на уже сформированные микробные биопленки.

**Материалы и методы.** Действие гипохлорита натрия и диоксида натрия на микробные биопленки полирезистентных грамотрицательных бактерий оценивали спектрофотометрически и микробиологически, а их влияние на плазмидную ДНК *Escherichia coli* DH5-Alpha изучали на УФ-спектрофотометре и с помощью электрофореза.

**Результаты.** Показана способность антисептиков предотвращать формирование микробных биопленок полирезистентных бактерий, а также влиять на сформированные биопленки. В наших опытах наблюдали снижение КОЕ на 2 log<sub>10</sub>. Впервые получен дозозависимый эффект гипохлорита натрия на отдельные нуклеотиды и полинуклеотиды, продемонстрировано полное разрушение плазмидной ДНК штамма *E. coli* DH5-Alpha. Установлено, что взаимодействие с гипохлоритом натрия включает разрушение вторичной структуры ДНК (денатурацию) и химическую модификацию азотистых оснований, предположительно хлорирование. Наличие вторичной структуры замедляет химическую реакцию гипохлорита натрия с азотистыми основаниями ДНК. Аналогичные опыты с диоксидом показали отсутствие у него способности воздействовать на нуклеотиды и плазмидную ДНК бактерий.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования антисептиков при местной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, способными формировать биопленки.

#### THE EFFECT OF ANTISEPTICS ON PLASMID DNA OF MICROORGANISMS AND MICROBIAL BIOFILMS

Afinogenova A.G.<sup>1,2</sup>, Afinogenov G.E.<sup>2</sup>, Spiridonova A.A.<sup>1</sup>, Moroshkina E.B.<sup>2</sup>, Mokronosova E.S.<sup>2</sup>, Shamova O.V.<sup>3</sup>, Zharkova M.S.<sup>3</sup>, Orlov D.S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Pasteur Institute; <sup>2</sup>St. Petersburg State University; <sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To assess the effect of antiseptics on the genetic markers of bacteria virulence, their ability to prevent the formation and act on the already formed microbial biofilms.

**Materials and methods.** The effect of sodium hypochlorite and dioxidine on microbial biofilms of multi-resistant gram-negative bacteria was assessed spectrophotometrically and microbiologically; their effect on *Escherichia coli* DH5-Alpha plasmid DNA was studied using a UV spectrophotometer and electrophoresis.

**Results.** The ability of antiseptics to prevent the formation of microbial biofilms of multi-resistant bacteria, as well as to influence formed biofilms, was shown. In our experiments we observed a decrease in CFU by 2 log<sub>10</sub>. For the first time, a dose-dependent effect of sodium hypochlorite on individual nucleotides and polynucleotides was obtained; the complete destruction of the plasmid DNA of *E. coli* DH5-Alpha strain was demonstrated. It has been established that interaction with sodium hypochlorite involves the destruction of the secondary structure of DNA (denaturation) and chemical modification of nitrogenous bases, presumably chlorination. The presence of a secondary structure slows down the chemical reaction of sodium hypochlorite with nitrogenous bases of DNA. The similar experiments with dioxidine showed that it lacked the ability to act on the nucleotide and plasmid DNA of bacteria.

**Conclusion.** The results indicate the promising use of antiseptics in the local treatment of infections caused by multi-resistant microorganisms capable of forming biofilms.

#### РОЛЬ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Ахременко Я.А., Тарасова Л.А., Иларова В.И.

Клиника «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

**Цель исследования** – изучение роли стафилококковой инфекции в течении атопического дерматита у детей г. Якутска.

**Материалы и методы.** Обследовано 70 детей, страдающих атопическим дерматитом, в возрасте от 2 до 15 лет. Контрольную группу составили 42 здоровых ребенка 5-7 летнего возраста. Бактериологические исследования микробиоты кожи детей больных атопическим дерматитом проводили как на пораженных, так и на свободных от поражения кожных покровах методом бактериальных отпечатков по Н.Н. Клепмарской. У здоровых детей обследовали отпечатки, взятые с кожи лба.

**Результаты.** У детей с атопическим дерматитом микробиота свободной от высыпаний кожи представлена четырьмя видами микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* – 27%, *Staphylococcus haemolyticus* – 27%, *Staphylococcus epidermidis* – 12%, *Enterococcus faecalis* – 7%). На пораженных участках кожи выделено пять видов (*S. aureus* – 67%, *S. haemolyticus* – 57%, *S. epidermidis* – 12%, *E. faecalis* – 7%, *Streptococcus pyogenes* – 2%). Таким образом, на пораженных участках наблюдали увеличение вегетации стафилококков, особенно гемолитических (p<0,05), а патогенные стафилококки (*S. aureus*) выявляли только у больных детей. Отметим, что преимущественно встречались монокультуры указанных микроорганизмов, которые высевались в довольно высокие титрах – от 3 до 7 и более lg КОЕ, а также довольно часто (35%) отмечали ассоциацию стафилококков (*S. aureus* et *S. epidermidis* и *S. aureus* et *S. haemolyticus*). Установлена прямая зависимость тяжести течения атопического дерматита от частоты встречаемости *S. aureus* (r=0,99) и *S. haemolyticus* (r=0,98) на коже, свободной от высыпаний, а на пораженной коже – прямая зависимость тяжести течения заболевания от частоты встречаемости *S. haemolyticus* (r=0,9).

Выявлена разная чувствительность выделенных стафилококков к антибиотикам. Так, чувствительность к линкомицину определяли в 57,6% случаев, к фузидиевой кислоте – в 54,5%, к тетрациклину – в 51,5%, к гентамицину – в 48,5% и эритромицину – в 33,3%. Уровень метициллинорезистентных штаммов составил 49%.

**Выводы.** Изучение микробного пейзажа кожных покровов у больных с атопическим дерматитом расширяет представление о патогенетической роли инфекционных агентов в течение заболевания, а также позволяет рационализировать антимикробную терапию при данной патологии. При назначении антимикробных препаратов в данной группе пациентов необходимо учитывать высокий уровень антимикробной резистентности.

#### THE ROLE OF STAPHYLOCOCCUS IN THE COURSE OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Akhremenko Ya.A., Tarasova L.A., Ilarova V.I.

Medical Clinic of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

**The purpose of the study.** To evaluate the role of staphylococcus in the course of atopic dermatitis passage in children of Yakutsk.

**Materials and methods.** The study included 70 children suffering from atopic dermatitis in the age of 2-15. The control group included 42 healthy children aged 5-7 years. The bacteriological research of skin microbiota of children with atopic dermatitis was conducted on both affected and non-affected areas of the skin by the method of bacterial prints of N.N. Klemparskaya. The prints of the healthy children taken from the skin of the forehead were studied.

**Results.** In children with atopic dermatitis the microbiota of non-affected skin is represented by four types of microorganisms (*S. aureus* – 27%, *S. haemolyticus* – 27%, *S. epidermidis* – 12%, *E. faecalis* – 7%). On the affected areas of the skin there were five types (*S. aureus* – 67%, *S. haemolyticus* – 57%, *S. epidermidis* – 12%, *E. faecalis* – 7%, *S. pyogenes* – 2%). Thus, the increase of staphylococcus vegetation, especially hemolytic (p<0,05) was observed on the affected areas of skin; pathogenic staphylococcus (*S. aureus*) was observed only in sick children. It should be noted that there were mainly monocultures of the mentioned microorganisms which were sown in rather high titres: from 3 to 7 or more lg CFU. There was also quite frequent (35%) association of staphylococcus (*S. aureus* et *S. epidermidis* и *S. aureus* et *S. haemolyticus*). The study determined direct dependence of the severity of atopic dermatitis on the frequency of *S. aureus* (r=0,99) and *S. haemolyticus* (r=0,98) occurrence on the patients' non-affected skin; and direct dependence of the severity of the disease on the frequency of *S. haemolyticus* (r=0,9) occurrence.

The study revealed different sensitivity of the mentioned staphylococcus to antibiotics. Thus, the sensitivity to lincomycin was found in 57,6% of cases, to fusidic acid – in 54,5% of cases, to tetracycline – in 51,5% of cases, to gentamicin – in 48,5% of cases and to erythromycin – in 33,3% of cases. The degree of methicillin resistant strains was 49%.

**Conclusion.** The study of microbial picture of the skin in the patients with atopic dermatitis expands the view on the pathogenetic role of infectious agents in the course of the disease and allows to rationalize the antimicrobial therapy in this pathology. It is necessary to consider the high level of antimicrobial resistance in prescribing antimicrobials in this group of patients.

#### БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ИМПЛАНТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю., Бондаренко А.С., Мамонова И.А.

НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

**Цель исследования** – сравнительное изучение биопленкообразования *in vitro* штаммов *Staphylococcus epidermidis* – возбудителей имплант-ассоциированной инфекции после эндопротезирования коленного сустава, возбудителей других инфекционных осложнений у пациентов травматолого-ортопедического стационара и референс-штаммов.

**Материалы и методы.** В исследование включены 18 штаммов *S. epidermidis*,

выделенных от пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией (группа 1), 14 штаммов *S. epidermidis* (группа 2) – от больных с инфекционными осложнениями после хирургического лечения переломов длинных трубчатых костей. Группу сравнения составили 10 эталонных штаммов *S. epidermidis* (ATCC 12228). Способность к биопленкообразованию изучали по методу G.D. Christensen. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Использовали непараметрические методы исследования с вычислением медианы, 25-го и 75-го квартилей. Для сравнения трех выборок применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Для штаммов *S. epidermidis*, полученных от пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией, значения оптической плотности экстрактов кристаллического фиолетового (длина волны – 540 нм) составили 0,423 (0,318; 0,499). Способность к биопленкообразованию у клинических штаммов *S. epidermidis*, изолированных от лиц второй группы, была достоверно ниже ( $p = 0,002383$ ) по отношению к первой группе, оптическая плотность экстрактов красителя составила 0,101 (0,074; 0,178). Референтные штаммы *S. epidermidis* (ATCC 12228) также имели слабую способность к пленкообразованию, оптическая плотность экстрактов красителя составила 0,056 (0,031; 0,074), статистически значимо ( $p = 0,000001$ ) отличалась от штаммов первой группы; достоверных отличий показателей от второй группы не было.

**Выводы.** Выявлена высокая склонность к образованию биопленок у штаммов *S. epidermidis*, выделенных у пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией, что является одним из ее важных патогенетических механизмов. Штаммы, изолированные от больных с гнойно-воспалительными осложнениями переломов длинных трубчатых костей без использования имплантов в процессе лечения, имели низкую способность к пленкообразованию, как и использованные референс-штаммы.

### BIOFILM FORMATION OF STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS STRAINS ISOLATED IN CASE OF PARAIMPLANT INFECTION

Babushkina I.V., Ulyanov V.Yu., Bondarenko A.S., Mamonova I.A.

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

**The purpose of the study.** Comparative study of biofilm formation *in vitro* of *S. epidermidis* strains which are causative agents for implant-associated infection after knee joint endoprosthesis replacement, as well as other infectious complications in patients of trauma-orthopedic hospital and of reference strains.

**Materials and methods.** The research included 18 *S. epidermidis* strains isolated from the patients with implant-associated infection (group 1), 14 *S. epidermidis* strains (group 2) isolated from the patients with infectious complications after surgical treatment of long cortical bones fractures. The control group consisted of 10 *S. epidermidis* reference strains (ATCC® 12228™). Biofilm formation capacity was studied according to G.D. Christensen method; Statistica 10.0 software was used for statistical processing of the obtained results. Nonparametric methods of research with the calculation of the median, the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> quartiles were employed. The Kruskal-Wallis nonparametric test of variance was used to compare these three samples. The differences were considered significant at  $p < 0,05$ .

**Results.** For *S. epidermidis* strains isolated from the patients with implant-associated infection the values of crystal violet extracts (wavelength 540 nm) optical density amounted to 0,423 (0,318; 0,499). The capacity to biofilm formation of *S. epidermidis* clinical strains isolated from the patients of the second group was virtually lower ( $p = 0,002383$ ) relative to the first group with optical density of the extracts dye being 0,101 (0,074; 0,178). The capacity of *S. epidermidis* reference strains (ATCC® 12228™) to film formation was also low, the dye extracts optical density was 0,056 (0,031; 0,074) which was of significant difference ( $p = 0,000001$ ) relative to the first group, but no significant difference relative to the second group was revealed.

**Conclusion.** A high tendency for biofilm formation was detected in *S. epidermidis* strains isolated from the patients with implant-associated infection which was one of its most important pathogenic mechanisms. Strains isolated from the patients with pyoinflammatory complications of long cortical bones fractures with no implants used for their treatment as well as the employed reference strains had low capacity for film formation.

### CANDIDA ALBICANS В МИКРОБНЫХ АССОЦИАЦИЯХ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю., Бондаренко А.С., Мамонова И.А.

НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

**Цель исследования** – оценка этиологического значения штаммов *Candida albicans* в составе микробных ассоциаций при имплант-ассоциированной инфекции после тотального эндопротезирования коленного сустава.

**Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ результатов микробиологического исследования 639 образцов клинического материала, полученного от 154 пациентов с перипротезной инфекцией после первичного эндопротезирования коленного сустава, находившихся на лечении в НИИТОН СГМУ МЗ РФ в период 2015-2018 гг. Культивирование микроорганизмов проводили с применением селективных сред, в том числе агара Сабуро с хлорамфениколом. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Statistica 10.0 с использованием критерия  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Микробные ассоциации были выделены из 26,9±8,3% образцов, монокультуры микроорганизмов обнаружены в 48,3±7,5% исследований, остальные образцы не дали бактериального роста. В составе 38,3±8,4% микробных ассоциаций были идентифицированы штаммы *C. albicans* в клинически значимом количестве, из них в ассоциации с *Staphylococcus aureus* – 18,7±5,3% образцов, с *S. epidermidis* – 11,4±3,8%, остальные – в ассоциации с энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными палочками. Отмечено увеличение доли *C. albicans* в составе ассоциатов в этиологической структуре возбудителей перипротезной инфекции в 2017-2018 гг. на 19,8% по сравнению с 2015-2016 гг. ( $\chi^2 = 8,91$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,05$ ). В виде единственного возбудителя имплант-ассоциированной инфекции *Candida* spp. были выделены в 4,2±1,3% случаев на протяжении всего периода исследования. Для оценки степени участия в ассоциациях для всех микроорганизмов-ассоциантов подсчитан коэффициент ассоциативности, представляющий отношение количества штаммов определенного вида

в составе ассоциатов к общему числу выделенных штаммов данного вида в %, для *Candida* spp. он составил 75,5-83,8%.

**Выводы.** Ассоциаты микроорганизмов с участием грибов рода *Candida* занимают значительное место в этиологической структуре возбудителей перипротезной инфекции, что следует учитывать при проведении микробиологического исследования и назначении этиотропной терапии.

### CANDIDA ALBICANS IN MICROBIAL ASSOCIATIONS IN INFECTIOUS COMPLICATIONS OF TOTAL KNEE JOINT ENDOPROSTHETICS

Babushkina I.V., Ulyanov V.Yu., Bondarenko A.S., Mamonova I.A.

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

**The purpose of the study.** To estimate the value of *Candida albicans* strains within microbial associations in implant associated infection following the total knee joint endoprosthesis.

**Materials and methods.** The study involved a retrospective review of 639 clinical material samples (drainage from fistulas, surface and intraoperative wounds, tissue biopsies, joint cavity aspiration, lavage fluids from the removed components of prosthetic implants after their ultrasonic treatment) microbiology testing results. These samples were received from 154 patients with perimplant infection following the primary knee joint endoprosthesis. The patients were undergoing treatment at Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health from 2015 to 2018. Cultivation of microorganisms was performed using the selective media including Sabouraud glucose and chloramphenicol agars. Statistica 10.0 software was used for statistical processing of the obtained results using  $\chi^2$  criterion. The differences were considered significant at  $p < 0,05$ .

**Results.** The microbial associations was isolated in 26,9±8,3% of the samples and the microorganisms monoculture in 48,3±7,5% of tests, the rest of the samples displayed no bacterial growth. The clinically significant amounts of *C. albicans* strains were identified in 38,3±8,4% of microbial associations, among them 18,7±5,3% of samples in association with *S. aureus*, 11,4±3,8% of samples in association with *S. epidermidis*, the rest – in association with enterobacteria and nonfermentative gram-negative bacilli. The increase of *C. albicans* portion within associates in the etiological structure of periprosthetic infection agents in 2017-2018 for 19,8% compared to 2015-2016 ( $\chi^2 = 8,91$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,05$ ) was noticed. In the form of sole agent for the implant-associated infection the yeast-like fungi of *Candida* genus were isolated in 4,2±1,3% of cases during the whole period of the research. The associativity index which is a ratio of the number of certain species strains within associates to the total number of isolated strains of the species in % was calculated to evaluate the involvement of all the associate microorganisms in associations, for fungi of *Candida* genus this amounted to 75,5-83,8%.

**Conclusion.** The associates of microorganisms involving fungi of *Candida* genus take a significant part in the etiological structure of the periprosthetic infection agents. This should be considered while performing the microbiology testing and administering etiotropic treatment.

### КАНДИДЕМИЯ: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ CANDIDA SPP К АНТИФУНГАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ (Е-ТЕСТ)

Багирова Н.С., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Терещенко И.В.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**Цель** – определение таксономической структуры возбудителей при кандидемии, анализ уровня резистентности основных видов к антифунгальным препаратам.

**Материалы и методы.** Всего проанализирован 131 штамм *Candida* spp., выделенный из крови 127 онкологических больных. Штаммы собраны за период 01.01.2013-01.01.2019 гг. Флаконы с образцами крови инкубировали в BD BACTEC FX 400 (Becton Dickinson, США) и Vact/ALERT 3D (BioMerieux, Франция). Для идентификации – MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Germany). Определение МИК для флуконазола (ФКЗ), вориконазола (ВКЗ), позаканазола (ПКЗ), анидулафунгина (АФГ) и микафунгина (МФГ) выполняли методом Е-тестов (*Etest*®, BioMerieux, France) с использованием готовой агаровой среды RPMI (*BioMerieux, France*). Для оценки полученных значений МИК применяли критерии EUCAST Antifungal Clinical Breakpoint Table v. 9.0 valid from 2018-02-12 и CLSI M27-S4 (2012).

**Результаты.** Выделено 12 видов *Candida* spp.: *C. albicans* – 28 (21,4%) штаммов, *C. parapsilosis* – 80 (61,5%), *C. glabrata* – 5 (3,8%), *C. krusei* – 7 (5,3%), *C. guilliermondii* – 3 (2,3%), *C. dubliniensis* – 2 (1,5%), *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* и *C. nivariensis* – по 1 (по 0,8%) штамму каждого вида. В течение всех наблюдаемых лет *C. parapsilosis* доминировал в структуре кандидемии, на втором месте – *C. albicans*, на третьем – *C. krusei*, остальные виды были выделены в единичных случаях. Проведен анализ данных по резистентности к антифунгальным препаратам двух доминирующих видов – *C. parapsilosis* и *C. albicans*. При использовании критериев EUCAST резистентность *C. albicans* к ФКЗ составила 21,4%, к ВКЗ – 7,1%, к ПКЗ – 10,7%, к АФГ – 7,1% и к МФГ – 35,7%; для *C. parapsilosis* резистентность к ФКЗ составила 70%, к ВКЗ – 40%, к ПКЗ – 51,3%, к АФГ и МФГ резистентных штаммов не выявлено. При использовании критериев CLSI резистентность *C. albicans* к ФКЗ составила 21,4%, к ВКЗ, АФГ и МФГ резистентных штаммов не отмечено; для *C. parapsilosis* резистентность к ФКЗ составила 68,8%, к ВКЗ – 8,8%, к АФГ и МФГ резистентных штаммов не обнаружено.

**Заключение.** При кандидемии наибольшее значение имеет *C. parapsilosis*, достоверно чаще выделяемый из крови по сравнению с *C. albicans* ( $p < 0,0001$ ). Резистентность штаммов *C. albicans* из крови к ФКЗ составила 21,4% как по критериям EUCAST, так и по CLSI. Согласно критериям CLSI, к другим тестируемым препаратам для *C. albicans* резистентности не выявлено, тогда как для *C. parapsilosis* 68,8% штаммов резистентны к ФКЗ и 8,8% – к ВКЗ, к эхинокандинам резистентности не отмечено. Применение критериев EUCAST обеспечивает более высокие значения резистентности к исследованным препаратам по сравнению с критериями CLSI.



**CANDIDEMIA: RESISTANCE *CANDIDA SPP.* TO SYSTEMIC ANTIFUNGAL DRUGS (E-TEST)**

Bagirova N.S., Petukhova I.N., Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V., Tereshchenko I.V. N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

The purpose of the study is to study the taxonomic structure of pathogens causing candidemia, analysis of resistance level of the main species to antifungal drugs.

**Materials and methods.** Total of 131 strains of *Candida spp.*, isolated from the blood of 127 cancer patients, were analyzed. The strains were collected from 01.01.2013 till 01.01.2019. Blood samples were incubated in BD BACTEC FX 400 (Becton Dickinson, USA) and Bact/ALERT 3D (BioMerieux, France). Identification was performed with MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Germany). MICs for Fluconazole (FKZ), Voriconazole (VKZ), Posaconazole (PKZ), Anidulafungin (AFG) and Micafungin (MFG) were determined using the E-test method (Etest®, BioMerieux, France) and RPMI ready agar medium (BioMerieux, France). The obtained MIC values were evaluated with the EUCAST Antifungal Clinical Breakpoint Table v. 9.0 valid from 2018-02-12 and CLSI M27-S4 (2012).

**Results.** 12 species of *Candida spp.*: *C. albicans* – 28 (21,4%) strains, *C. parapsilosis* – 80 (61,5%), *C. glabrata* – 5 (3,8%), *C. krusei* – 7 (5,3%), *C. guilliermondii* – 3 (2,3%), *C. dubliniensis* – 2 (1,5%) and *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* and *C. nivariensis* – 1(0,8%) strain of each species were isolated. During the period of observation, *C. parapsilosis* predominated in the structure of candidemia, followed by *C. albicans* and *C. krusei*, other species were isolated rarely. The analysis of resistance to antifungal drugs in two dominant species (*C. parapsilosis* and *C. albicans*) was performed according to EUCAST criteria, the resistance of *C. albicans* to FKZ was 21,4%, to VKZ – 7,1%, to PKZ – 10,7%, to AFG – 7,1% and to MFG – 35,7%; for *C. parapsilosis*, resistance to FKZ was 70%, to VKZ – 40%, to PKZ – 51,3%, but to AFG and MFG, resistant strains were not detected. According to CLSI criteria, the resistance of *C. albicans* to FKZ was 21,4%, and there were no resistant strains to VKZ, AFG, and MFG. For *C. parapsilosis*, resistance to FKZ was 68,8%, to VKZ – 8,8%, but to AFG and MFG, resistant strains were not detected.

**Conclusion.** *C. parapsilosis* is the leading fungal pathogen in candidaemia, significantly more often isolated from blood than *C. albicans* ( $p < 0,0001$ ). The resistance *C. albicans* strains from blood to FKZ was 21,4% both by EUCAST and CLSI criteria. According to the CLSI criteria, no resistance *C. albicans* strains to other tested drugs was found, whereas 68,8% *C. parapsilosis* strains were resistant to FKZ and 8,8% were resistant to VKZ. No resistant strains to echinocandins were revealed. It is important to mention that the application of the EUCAST criteria provides higher values of resistance to the studied drugs compared to the CLSI criteria.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГОНОККОКОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ИНФЕКЦИЮ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ**

Бадиков В.Д., Афонина И.Е., Борухович Д.Г.

Кожно-венерологический диспансер №11, Санкт-Петербург, Россия

Гонококковая инфекция продолжает оставаться важной медико-социальной проблемой как в развитых странах, так и в государствах с развивающейся экономикой. Так, например, в США показатель заболеваемости гонореей на 100000 населения в 2017 г. увеличился по сравнению с 2009 г. (самым низким показателем за последние 80 лет) в 1,8 раза. В РФ, напротив, частота гонококковой инфекции неуклонно снижалась: в 2017 г. по сравнению с 2009 г. этот показатель уменьшился в 4,3 раза.

**Цель исследования** – оценка сравнительной эффективности методов микробиологической диагностики гонококковой инфекции у пациентов с подозрением на инфекцию, передаваемые половым путем (ИППП).

**Материалы и методы.** Проведены микроскопические, культуральные и молекулярно-биологические (ПЦР в режиме реального времени) исследования материалов из половых органов 13039 больных в возрасте от 18 до 52 лет (10846 женщин и 2193 мужчины), обратившихся в 2016-2018 гг. в СПб ГБУЗ КВД № 11 с подозрением на урогенитальные инфекции.

**Результаты.** Частота обнаружения *Neisseria gonorrhoeae* у пациентов микробиологическим, культуральным и молекулярно-биологическим методами составила 0,7%, 0,8% и 3,1% соответственно. Наиболее широко применяющийся в настоящее время бактериоскопический метод обладал высокой чувствительностью и специфичностью (90-100%) при выявлении *N. gonorrhoeae* у мужчин, однако не позволял поставить точный этиологический диагноз заболевания у женщин. ПЦР в режиме реального времени являлся высокочувствительным и специфичным скрининговым методом диагностики гонореи, однако не позволял определить чувствительность возбудителя к антимикробным препаратам. Культуральный метод уступал молекулярно-биологическому методу только по чувствительности, продолжая оставаться «золотым стандартом» диагностики гонореи как у мужчин, так и у женщин.

**Заключение.** Проведенные исследования показали, что идеального метода микробиологической диагностики гонококковой инфекции в настоящее время не существует, поэтому диагностика этого заболевания должна быть комплексной и опираться на все описанные выше методы.

**EFFICIENCY OF MICROBIOLOGICAL METHODS FOR DIAGNOSING GONOCOCCAL INFECTION IN PATIENTS SUSPECTED TO HAVE STI**

Badikov V.D., Afonina I.E., Borukhovich D.G.

Skin-Venereal Dispensary №11, St. Petersburg, Russia

**Introduction.** Gonococcal infection continues to be an important medical and social problem, both in developed countries and in countries with developing economies. For example, in the USA, the incidence of gonorrhea per 100,000 population increased by 1.8 times in 2017 compared to 2009 (the lowest rate in the last 80 years). The frequency of gonococcal infection in the Russian Federation, on the contrary, is steadily decreasing: in 2017 compared to 2009 this indicator decreased by 4.3 times.

**The purpose of the study** was to evaluate the comparative effectiveness of the methods for microbiological diagnosis of gonococcal infection in patients with suspected sexually transmitted infections (STIs).

**Materials and methods.** Microscopic, cultural, and molecular-biological (real-time PCR) studies of the materials from the genital tract were performed in 13,039 patients aged from 18 to 52 years (10,846 women and 2,193 men) with suspected urogenital infections, who had the tests done in SpB State Budgetary Healthcare Institution dermatovenerologic dispensary № 11 in 2016-2018.

**Results.** The analysis of the obtained data showed that the microscopic, cultural,

and molecular-biological methods used to detect *Neisseria gonorrhoeae* were positive in 0,7%, 0,8%, and 3,1% of cases, respectively. The currently most widely used bacterioscopic method had a high sensitivity and specificity (90-100%) in detecting *N. gonorrhoeae* in men, but did not allow an accurate etiological diagnosis of the disease in women. Real-time PCR was a highly sensitive and specific screening method for diagnosing gonorrhea, but did not allow to determine the sensitivity of the pathogen to antimicrobial agents. The cultural method had lower sensitivity than the molecular-biological method and remains the "gold standard" for diagnosing gonorrhea in both men and women.

**Conclusion.** The conducted studies have shown that the ideal method for microbiological diagnosis of a gonococcal infection, does not exist at present. Therefore, the diagnosis of this disease must be comprehensive and rely on all the methods described above.

**ОТРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ ГЛУБИННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ДЕРМАТОМИЦЕТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ВАКЦИНЫ**

Байлина Г.Е., Кухар Е.В.

Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, Астана, Казахстан

В связи с нарушением экологического благополучия, завозом импортного невакцинированного скота мясных и молочных пород, в Казахстане участились вспышки дерматомикозов. Отмечен расширяющийся спектр возбудителей мицетозов кожи сельскохозяйственных животных: зоофильные и геофильные дерматомицеты *Trichophyton* и *Microsporium*, плесневые грибы *Aspergillus*, *Alternaria*, *Scopulariopsis*.

**Цель исследований** – подбор параметров глубинного культивирования для получения биомассы микромицетов в большом количестве и с высокой иммуногенностью.

**Материалы и методы.** Восстановление музейных штаммов микромицетов *T. verrucosum* №3, №4, №302, *M. canis* №13 проводили на морковно-глицериновой среде. В качестве источников углерода и энергии использовали глюкозу, сахарозу, крахмал, картофельный отвар; в качестве источников азота – желатин, желчь, гидролизат кератина. Посевную культуру микромицетов получали на агаре Сабуро с добавлением витаминов и антибиотиков в течение 21 суток до формирования зрелой колонии с мучнистой поверхностью. Для получения инокулюма осуществляли пересев культуры в колбы. Накопление биомассы проводили в ферментере «Minifors» HT 5.0.

**Результаты.** При глубинном культивировании микромицетов отработывали оптимальные значения технологических параметров: температура, pH, аэрация, объем посевного материала, наблюдали за накоплением биомассы. Обнаружили легкую опалесценцию – 1 сутки, пушистые комочки – 2 сутки, формирование глобул – 4 сутки. Интенсивное накопление биомассы микроорганизма выявили при аэрации 250-260 об/мин, температуре – 28 °С, дозе посевного материала – 10%. Дальнейшее увеличение числа оборотов и посевной дозы не приводило к эквивалентному возрастанию выхода биомассы. Выход биомассы при 28 °С был в 4 раза выше, чем при температуре 15 °С, при 35 °С – развитие микромицетов угнеталось. Отмечено, что на этапах завершения цикла развития происходит лизис накопленной биомассы, имеет место вторичный рост гриба, т.е. часть образовавшихся конидиоспор начинает прорастать. Это приводит к ухудшению технологических параметров процесса культивирования и определенным потерям целевого продукта, которым является спорная биомасса микроорганизма.

**Заключение.** Оптимальными параметрами глубинного культивирования микромицетов на ферментере «Minifors» HT 5.0 являются: температура – 28 °С, аэрация – 250-260 об/мин, доза посевного материала – 10%.

**DEVELOPING PARAMETERS OF DEEP DERMATOMYCETES CULTIVATION FOR RECEIVING A COMPLEX VACCINE**

Bailina G.E., Kukhar E.V.

Kazakh Agrotechnical University of S. Seyfullin, Astana, Kazakhstan

Due to the degradation of ecological wellbeing and the imported non-vaccinated dairy and cattle breeds, the outbreaks of dermatomycoses became frequent in Kazakhstan. The extending range of skin mycoses causative agents of farm animals has been distinguished including zoophilic and geophilic dermatomycetes of *Trichophyton* and *Microsporium*, mold mushrooms of *Aspergillus*, *Alternaria*, *Scopulariopsis*.

**The purpose of the study** was selecting the parameters of submerged cultivation for receiving biomass of micromycetes in big quantities and with high immunogenicity.

**Materials and methods.** Restoration of micromycetes museum strains of *T. verrucosum* №3, №4, №302, *M. canis* №13 was performed on a carrot-glycerin medium. Glucose, sucrose, starch, potato broth were used as sources of carbon and energy; gelatin, bile, a keratin hydrolysate as nitrogen sources. The culture of micromycetes was received on Sabouraud agar with adding vitamins and antibiotics within 21 days before forming mature colony with a mealy surface. For receiving an inoculum the reseeded of the culture in flasks was carried out. Accumulation of biomass was carried out in the fermenter "Minifors" HT 5.0.

**Results.** During the deep cultivation of micromycetes, the optimal values of the technological parameters were tested including temperature, pH, aeration, inoculum volume; the accumulation of biomass was observed. Slight opalescence within 1 day was observed, fluffy lumps – 2 days, globule formation – 4 days. Intensive accumulation of a microorganism biomass is observed at aeration 250-260 RPM, temperature – 28 °С, an inoculum dose – 10%. Further increase in the range of speeds and sowing dose does not lead to equivalent increase of the biomass yield. The biomass yield at 28 °С is 4 times higher than at 15 °С, at 35 °С – development of micromycetes is oppressed. It is noted that at the end of the development cycle there is a lysis of the cumulated biomass and the secondary growth of a mushroom, i.e. a part of the formed conidiospores begins to grow. It leads to deterioration in technological parameters of the cultivation process and certain losses of a target product which is a sporous biomass of a microorganism.

**Conclusion.** Optimal parameters of deep cultivation of micromycetes on the Minifors HT 5.0 reactor are: temperature – 28 °С, aeration – 250-260 RPM, an inoculum dose – 10%.

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Бакиева К.М., Ибраева Л.К., Зубкова Е.Ю., Турдалы Ф.М., Ибрагим Ж.Т.  
 Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

**Цель** – изучение этиологического агента при хронических заболеваниях легких.

**Материалы и методы.** В результате пилотного месячного исследования было собрано 18 образцов мокроты, полученных от больных с хроническими заболеваниями органов нижних дыхательных путей. Сбор материала, доставку, идентификацию выполняли общепринятыми методами в микробиологической лаборатории коллективного пользования Карагандинского медицинского университета. Видовую идентификацию проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOFMS) с помощью масс-спектрометра Microflex (Bruker). Чувствительность к антибиотикам – методом дисков (CLSI, 2012), WHONET 5.6.

**Результаты.** В половине обследованных образцов был получен рост условно-патогенной микрофлоры. От больных с хроническими заболеваниями легких при выделении доминировали *Klebsiella pneumoniae* – 37,5%, *Enterobacter cloacae* и *Haemophilus parahaemolyticus* – 25%, *Acinetobacter baumannii* – 12,5%, тогда как грамположительную биоту выявляли у пациентов с легким течением бронхиальной астмы и хроническим бронхитом – *Staphylococcus aureus* – 37,5%.

**Выводы.** Представленная микрофлора нижних дыхательных путей больных с хроническими заболеваниями легких указывает на влияние интенсивной терапии, результатом действия которой является вытеснение индигенных бактерий и замещение их несвойственными в норме грамотрицательными и неферментирующими бактериями.

## ETIOLOGICAL STRUCTURE OF THE CHRONIC LUNG DISEASES IN OUTPATIENTS

Bakiyeva K., Ibraiyeva L., Zubkova Y., Turdaly F., Ibragim Zh.  
 Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

**The purpose of the study.** To investigate the etiologic agent for chronic lung diseases.

**Materials and methods.** A pilot one-month study collected 18 sputum samples from the patients with chronic lower respiratory tract diseases. The collection, delivery and identification of the material was carried out by generally accepted methods in the multiple access microbiological laboratory of Karaganda Medical University. The species identification was performed by time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) by means of Microflex mass spectrometer (Bruker). The antibiotic sensitivity was detected by the standard disc method (CLSI, 2012), WHONET 5.6.

**Results.** Growth of conditionally pathogenic microbiota was obtained in half of the examined samples. The samples from the patients with chronic lung diseases were predominantly represented by *Klebsiella pneumoniae* – 37,5%, *Enterobacter cloacae* and *Haemophilus parahaemolyticus* – 25%, *Acinetobacter baumannii* – 12,5%; gram-positive biota was found in the patients' samples with mild asthma and with chronic bronchitis *S. aureus* – 37,5% was determined.

**Conclusion.** The presented microbiota of the lower respiratory tract of the patients with chronic lung diseases indicates the influence of intensive therapy, the result of which is the displacement of indigenous bacteria and their replacement by uncharacteristic gram-negative and non-fermenting bacteria.

## ДИНАМИКА ЭФФЕКТОРНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ ПРИ АКТИВАЦИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Балацкая Н.В., Саакян С.В., Кричевская Г.И., Мякошина Е.Б., Куликова И.Г.  
 МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия

**Цель исследования** – изучение динамики эффекторных субпопуляций лимфоцитов в крови пациентов с начальной стадией меланомы хориоидеи (МХ) при активации герпесвирусных инфекций.

**Материалы и методы.** Иммунологические исследования проведены 36 пациентам с МХ Т1 N0 Mo (возраст – 53,7±12,2 года). Определяли: общее количество лимфоцитов (CD45+), абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (Т- CD3+CD4+CD8-), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD4-CD8+; рассчитывали индекс CD4+/CD8+), NK-клеток (CD16+CD56+), а также серологические маркеры хронической и активной фаз герпесвирусных инфекций (HSV 1,2, CMV, EBV, HHV 6). Статистическую обработку данных проводили с помощью программного комплекса Professional BioStat для Windows Version 2009.

**Результаты.** Показатель содержания лимфоцитов в крови у пациентов находился в пределах нормы (1,95±0,12·10<sup>9</sup>/л); выявлено незначительное повышение абсолютного количества CD3+CD8+ (0,53±0,04·10<sup>9</sup>/л; р>0,05) при этом в 12% случаев отмечали дисбаланс в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+/CD8+. Увеличение абсолютного количества циркулирующих дубль-позитивных Т-клеток наблюдали практически у трети больных (0,03±0,004·10<sup>9</sup>/л; р<0,05); в подавляющем большинстве случаев обнаруживали существенное повышение абсолютного и относительного содержания NK-клеток. Активация ВПГ 1 и 2 типов выявлена в 69,4% и 19,4% случаев соответственно, ЦМВ – у 27,8% больных, ВЭБ – у 5,6% и ВГЧ 6 – у 47,2%.

В ходе корреляционного анализа показателем инфекционного статуса и эффекторных субпопуляций лимфоцитов не установлено статистически значимых взаимосвязей.

**Заключение.** Дана оценка инфекционного статуса, выявлены и охарактеризованы сдвиги в субпопуляционном составе лимфоцитов в крови больных с начальной стадией МХ относительно нормы; результаты корреляционного анализа позволяют предположить, что отмеченные сдвиги в эффекторном звене клеточного иммунитета при МХ не ассоциируются с активацией вирусной инфекции.

## THE DYNAMIC OF EFFECTOR LYMPHOCYTES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH INITIAL STAGE OF CHOROIDAL MELANOMA WITH THE ACTIVATION OF HERPES VIRUS INFECTIONS

Balatskaya N.V., Saakyan S.V., Krichevskaya G.I., Myakoshina E.B., Kulikova I.G.  
 Helmholtz Moscow Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

**The purpose of the study.** To investigate the dynamics of lymphocyte effector subpopulations in the blood of patients with initial stage of choroidal melanoma (CM)

with the activation of herpes virus infections.

**Materials and methods.** Immunological studies were conducted in 36 patients with CM T1 N0 Mo (age 53,7±12,2 years). The total number of lymphocytes (CD45+), absolute and relative content of T-lymphocytes (CD3+), T-helper cells (T-CD3+ CD4+ CD8-), cytotoxic T-lymphocytes (CD3+ CD4-CD8+), NK-cells (CD16+ CD56+), as well as serological markers of chronic and active phases of herpes virus infections (HSV 1,2, CMV, EBV, HHV 6). Statistical data processing was performed using the Professional Bio Stat software package for Windows Version 2009.

**Results.** The content of lymphocytes in the patients' blood was within the normal range (1,95±0,12·10<sup>9</sup>/L); a slight increase in the absolute number of CD3+ CD8+ (0,53±0,04·10<sup>9</sup>/L; p> 0,05) was revealed; in 12% of cases, there was an imbalance in the ratio of regulatory subpopulations CD4+/CD8+. An increase in the absolute number of circulating double-positive T-cells was found in almost the third of the patients (0,03±0,004·10<sup>9</sup> L; p<0,05); in most cases, a significant increase in the absolute and relative content of NK-cells was found.

Activation of HSV 1 and 2 types was detected in 69,4% and 19,4% of cases, respectively, CMV in 27,8% of patients, EBV – 5,6% and HHV 6 – in 47,2%.

No statistically significant correlations were found in the correlation analysis of infectious status and effector subpopulations of lymphocytes.

**Conclusion.** The assessment of the infectious status is given; changes in the subpopulation composition of lymphocytes in the patients' blood with the initial stage of CM relative to the normal ranges are identified and characterized. The results of the correlation analysis suggest that the observed changes in the effector link of cellular immunity in CM are not associated with activation of viral infection.

## ХРОНИЧЕСКИЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ КАК МАСКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

Бармичева С.-А., Десятки Е.А., Николаева Н.Г., Шурпицкая О.А., Игнатьева С.М., Борзова Ю.В., Бехтерева И.А., Кривопапов Ю.А., Климо Н.Н., Васильева Н.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – описание клинических случаев хронического аспергиллеза легких (ХАЛ) у иммунокомпетентных больных.

**Материалы и методы.** Для постановки диагноза ХАЛ использовали критерии Denning et al (2016), соматическое здоровье оценивали по шкале EORTC/MSG, 2008.

**Результаты.** Пациент Ф., 50 лет, поступил в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (НИИММ) 29.05.18 г. Из анамнеза известно, что в сентябре 2017 г. при диспансеризации на рентгенограмме органов грудной полости (ОГП) было выявлено образование верхней доли правого легкого, на момент обследования больной жалоб не предъявлял. По данным компьютерной томограммы органов грудной полости (КТ ОГП) от 19.10.17 г. предположен периферический рак верхней доли правого легкого на фоне выраженных признаков ХОБЛ. 27.11.17 г. выполнена верхняя лобэктомия справа. При гистологическом исследовании биоптата отмечали признаки аспергилломы легкого с периферической зоной воспаления, признаков опухолевого процесса не обнаружено. В послеоперационном периоде проведена антимикотическая терапия итраконазолом в дозе 400 мг в сутки в течение месяца. Пациент был направлен в НИИММ для уточнения диагноза и решения вопроса о тактике дальнейшего ведения. При рассмотрении гистологических препаратов биоптата в полости наблюдали большое количество мицелия грибов, окрашивающихся позитивно по Гоморри-Грокот и при PAS-реакции; учитывая морфологическое строение мицелия, предположили, что они относятся к роду *Aspergillus*. При обследовании от 31.05.18 г. IgG к антигену *Aspergillus* в крови не выявлены, при микробиологическом исследовании промывной биоптата из бронхов (ПЖБ) при микроскопии элементов гриба не обнаружено, при посеве роста микромицетов нет, антиген *Aspergillus* – отрицательный (ИОП=0,10). При иммунологическом обследовании уровень Т-хелперов (CD3+CD4+) периферической крови был в пределах нормальных значений – 0,771·10<sup>9</sup>/л (N0,580-1,300·10<sup>9</sup>/л). По данным КТ ОГП от 30.05.18 г., по сравнению с КТ ОГП от 21.02.18 г., без динамики: состояние после верхней лобэктомии справа, правое легкое уменьшено в объеме, в S4 сохраняется уплотнение лёгочной ткани с видимыми и облитерированными просветами бронхов, по медиастинальной поверхности и в верхних отделах цепочка металлических швов, в S4 справа – супрлевальный плотный очаг 5 мм, в наддиафрагмальных отделах – очаг 4 мм, слева в S6 – супрлевальный очаг 4 мм, в S8 – 2 мм, сохранились в прежнем объеме. Пациенту установлен диагноз ХАЛ, результаты обследования свидетельствовали об отсутствии томографических и лабораторных признаков активности микотического процесса, антимикотическую терапию отменили.

Пациентка П., 52 года, поступила в НИИММ 02.10.18 г. Из анамнеза известно, в 20 лет на рентгенограмме ОГП впервые было выявлено опухолевидное образование левого легкого. Обследована в противотуберкулезном диспансере по месту жительства, данных за туберкулез легких не получено. Ежегодно выполняли КТ ОГП. В феврале 2016 г. отметили увеличение размеров образования левого легкого. Предположено новообразование левого легкого, в связи с чем 13.09.2018 г. была выполнена атипичная резекция S8 слева. При гистологическом исследовании послеоперационного материала заподозрена микотическая этиология патологического процесса в легких, пациентка направлена в НИИММ для уточнения диагноза и решения вопроса о тактике дальнейшего ведения. При обследовании от 04.10.18 г. IgG к антигену *Aspergillus* в крови не обнаружены, при микробиологическом исследовании промывной жидкости из бронхов (ПЖБ) при микроскопии элементов гриба не наблюдали, при посеве роста микромицетов нет, антиген *Aspergillus* – отрицательный (ИОП=0,16). Компьютерная томография органов грудной клетки без динамики. Пересмотр послеоперационного материала (атипичная резекция S8 левого легкого от 13.09.18 г.): в исследованном материале – большое количество мицелия грибов, ветвящихся под углом 45 (окрашиваются позитивно по Гоморри-Грокот и при PAS-реакции), проникающих в стенку бронхов (учитывая морфологическое строение мицелия грибов, предположили, что они относятся к роду *Aspergillus*). По данным КТ ОГП от 29.10.18 г.: состояние после атипичной резекции S8 слева от 13.09.18 г.: нижняя доля левого легкого уменьшена в объеме. В зоне оперативного вмешательства на фоне металлических клемм и выраженной тяжистой деформации в S9 выявлено уплотнение лёгочной ткани, широким основанием прилежащее к костальной плевре (значительно менее утолщенной в динамике) размерами до 21 мм (было до 30 мм). В S5 левого лёгкого сохраняется локальная зона пневмофиброза с тяжистыми конту-



рами. В левой плевральной полости в переднем реберно-диафрагмальном углу сохраняется, но не в большом количестве скопление жидкости. Пациентке диагностирован ХАЛ, назначена антимикотическая терапия вориконазолом 400 мг в сутки. На фоне антимикотической терапии в течение 1,5 месяца была достигнута положительная клинико-рентгенологическая динамика, антимикотическая терапия отменена.

**Выводы.** Хронический аспергиллез легких у иммунокомпетентных пациентов может протекать под маской злокачественных новообразований и требует мониторинга различных маркеров микотической инфекции для своевременной диагностики и эффективного лечения.

#### CHRONIC PULMONARY ASPERGILLOSIS AS A MASK OF MALIGNANT NEOPLASMS

Barmicheva S.-A.S., Desyatik E.A., Nikolaeva N.G., Shurpitskaya O.A., Ignatieva S.M., Borzova Y.V., Bekhterev I.A., Krivolapov Y.A., Klimko N.N., Vasilyeva N.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to describe clinical cases of chronic aspergillosis of lungs (CAL) in immunocompetent patients.

**Materials and methods.** The criteria of Denning et al (2016) were used for diagnosing CAL; somatic health was assessed according to the EORTC/MSG scale, 2009.

**Results.** Patient F., 50 years old, admitted to the P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology (KRIMM) G. 29<sup>th</sup> May, 2018. According to the anamnesis, in September 2017 during the clinical examination, the x-ray of the chest cavity revealed the formation of upper lobe of the right lung; no complaints were presented on the examination. The CT scan of the chest cavity dated 19<sup>th</sup> October, 2017 showed tentative peripheral cancer of the right lung upper lobe on the background of pronounced signs of COPD. On the 27<sup>th</sup> November, 2017 the upper right lobectomy was performed. The histological examination of the biopsy showed the signs of aspergilloma of the lung with the peripheral zone of inflammation; no signs of the neoplastic process were found. In the postoperative period, the patient received antimycotic therapy with Itraconazole at a dose of 400 mg per day for a month. The patient was referred to the KRIMM for specifying the diagnosis and deciding on further tactics of treatment. The re-examining of the histological slides of the biopsy material in the cavity revealed a large number of fungi mycelium having positive staining result for Gomori-Grocokit and PAS-reaction; given the morphological structure of the mycelium, it was suggested that they belonged to the *Aspergillus* genus. During the examination dated 31<sup>st</sup> May 2018, IgG to *Aspergillus* antigen in the blood was identified; the microbiological investigation of flushing fluid from the bronchi didn't detect the fungus with the microscopy of the elements; when seeding the growth of micromycetes was not found; the *Aspergillus* antigen – negative (IOP=0,10). In the immunological examination, the level of peripheral blood T-helpers (CD3+CD4+) was within normal values – 0.771·10<sup>9</sup>/l (N0,580-1,300·10<sup>9</sup>/l). According to CT scan of the chest cavity dated 30<sup>th</sup> May 2018, compared with the CT scan of the chest cavity dated 21<sup>st</sup> February 2018, without dynamics: a condition after upper lobectomy on the right, the right lung was reduced in volume; in S4 the concretion of the lung tissue remained with visible and contiguous lumens of the bronchi, mediastinal surface in the upper part of the chain of the metal stitches; in S4 on the right – dense subpleural lesion 5 mm in supradiaphragmatic segment – a 4 mm-locus; in S6 on the left – a 4 mm - subpleural lesion; in S8 – 2 mm, remained in the same volume. The patient was diagnosed with CAL; the results of the examination indicated the absence of tomographic and laboratory signs of the mycotic process activity, antimycotic therapy was canceled.

Patient P., 52 years old, was admitted to the KRIMM on 2<sup>nd</sup> October 2018. According to the anamnesis, at the age of 20 the radiography of the chest identified the tumor formation of the left lung. The patient was examined in a tuberculosis dispensary at the place of residence; no data about pulmonary tuberculosis available. Annual CT scan of the chest cavity was performed. In February 2016, an increase in the size of lung formation was noted. A neoplasm of the left lung was suggested, and therefore, atypical resection of S8 on the left was performed on the 13<sup>th</sup> September 2018. The histological study of postoperative material suspected mycotic etiology of the pathological process in the lungs; the patient was referred to KRIMM to specify the diagnosis and to decide on further tactics of treatment. When examined on 4<sup>th</sup> October 2018 IgG to *Aspergillus* antigen in the blood was not detected; the microbiological investigation of flushing fluid from the bronchi microscopy didn't reveal the fungus elements. When seeding no growth of micromycetes was found; the *Aspergillus* antigen – negative (IOP=0,16). Computer tomography of the chest showed no dynamics. The re-examining of the postoperative material (atypical resection of S8 of the left lung dated 13<sup>th</sup> September 2018 in the studied material – a large number of mycelium of fungi branching at an angle of 45 (positive staining result for Gomori-Grocokit and pas-reaction) penetrating into the wall of the bronchi (given the morphological structure of the fungi mycelium. It was assumed that they belong to the genus *Aspergillus*). According to the CT scan of the chest dated 29<sup>th</sup> October 2018: a condition after atypical resection of S8 on the left dated 13<sup>th</sup> September 2018; the lower proportion of the left lung was reduced in volume. In the area of surgery on the background of metal fasteners and severe deformation in S9 revealed a seal of pulmonary tissue, a broad base adjacent to the bone pleura (much less thickened in dynamics) up to 21 mm (was up to 30 mm). In S5 of the left lung local zone fibrosis with cord-like contours remained. In the left pleural cavity in the anterior costal-diaphragmatic angle, the accumulation of fluid remained, but not in a large amount. The patient was diagnosed with CAL, was prescribed antimycotic therapy with voriconazole 400 mg per day. Against the background of antimitotic therapy, positive clinical and radiological dynamics was achieved within 1.5 months, antimycotic therapy was canceled.

**Conclusion.** Chronic aspergillosis of the lungs in immunocompetent patients can occur under the mask of malignant tumors and requires monitoring of various markers of mycotic infection for timely diagnosis and effective treatment.

#### ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНТЕГУМЕНТНЫХ ФОРМ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Белова Е.А., Томашева А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – оценка клинико-эпидемиологических факторов возникновения кожных форм красной волчанки (КВ) и проведение дифференциальной диагностики при поражении красной каймы губ.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находился 31 пациент с

кожными формами КВ в возрасте от 26 до 64 лет, из них 25 женщин. Продолжительность заболевания варьировала от 1 до 18 лет. У большей части больных (18 человек) была диагностирована дискоидная красная волчанка с преимущественной локализацией процесса на открытых участках кожи, в том числе красной каймы губ, с исходом очагов в рубцовую атрофию. У 8 пациентов была диссеминированная форма КВ с множественными мелкими очагами эритемы с поверхностной атрофией на закрытых участках кожного покрова, у 2 – люпус-панникулит с локализацией в области плеч, 3 больных – с центростремительной эритемой Биетта.

**Результаты.** Большая часть пациентов (24 человека – 77,4%) связала появление первых высыпаний с избыточной инсоляцией. Часть больных (4 человека – 13%) указали в качестве причины производственные факторы. У 3 женщин процесс на коже развился в период менопаузы. Большинство больных (21 человек – 67,7%) при опросе отметили, что регулярно наблюдаются у дерматолога, стараются соблюдать все рекомендации врача по предотвращению рецидивов заболевания, получая противорецидивные курсы лечения и используя солнцезащитные средства. 10 пациентов (32,3%) отметили, что выполняют рекомендации врачей не в полном объеме. У этой группы в период обострения отмечали выраженные явления люпус-хейлита в виде избыточного шелушения, эрозирования и трещин красной каймы губ, в том числе с вовлечением в процесс углов рта. Часть больных считало это проявлением микотического поражения, в связи с чем пациенты занимались самолечением, используя наружные антимикотические средства. Отсутствие приверженности к терапии и использование неподходящих наружных средств приводило к затягиванию обострения патологического процесса.

**Выводы.** Неблагоприятное течение интегументных форм КВ нередко бывает связано как с нежеланием пациентов выполнять рекомендации дерматолога, так и с недостаточной информированностью пациентов о тяжести последствий самолечения и ошибками диагностики. Необходимо дифференцировать кандидозный хейлит и люпус-хейлит.

#### MODERN LOOK AT THE CLINICAL FEATURES OF CUTANEOUS FORMS OF LUPUS ERYTHEMATOSUS

Belova E.A., Tomasheva A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To evaluate the clinical and epidemiological factors causing development of cutaneous lupus erythematosus (LE) as well as to carry out differential diagnostics with the lesion of the vermilion border of the lips.

**Materials and methods.** A cohort of 31 patients with cutaneous forms of LE (25 women, 6 men) between the ages of 26 and 64 y.o. was observed. The disease duration ranged from 1 to 18 years. Most patients (18 people) were diagnosed with discoid lupus erythematosus with a predominant localization of the process in open areas of the skin with initial lesions in cicatricial atrophy. In 8 patients there was a disseminated form with multiple small foci of erythema with superficial atrophy in closed areas of the skin. Bielt's centrifugal erythema – in 3 patients, lupus-panniculitis with localization on the shoulder skin – in 2.

**Results.** Most of the patients (24 people – 77,4%) associate the appearance of the first eruptions with excessive insolation. Some patients (4 people – 13%) indicated occupational hazards as the cause. In 3 patients, the pathological process developed during menopause. The majority of patients (21 people – 67,7%) during the examination noted that they regularly visit a dermatologist and try to comply with all of the doctor's recommendations to prevent the relapse of the disease by receiving anti-relapse courses of treatment and using sunscreens. 10 patients (32,3%) noted that they didn't completely follow dermatologist's prescriptions. In the exacerbation period, this group of patients had pronounced lupus-cheilitis symptoms manifested by excessive scaling, eroding and vermilion border sores with the involvement of mouth corners. Some patients considered these symptoms as manifestation of mycotic infection and unsuccessfully treated themselves by external antimycotic drugs. Poor compliance, applying inadequate external agents led to aggravation of pathological process.

**Conclusion.** Thus, the unfavorable course of cutaneous forms of LE is often associated with both factors including the unwillingness of patients to follow the prescriptions of a dermatologist, and lack of patient's awareness about severe self-treatment consequences and diagnostic mistakes. It is necessary to differentiate *Candida*-associated cheilitis from lupus cheilitis.

#### ОСОБЕННОСТИ КОНТАМИНАЦИИ РЫБЫ, РЫБОПРОДУКТОВ, НЕРЫБНЫХ ОБЪЕКТОВ ПРОМЫСЛА ДРОЖЖАМИ И ПЛЕСНЕВЫМИ ГРИБАМИ

Белова Л.В.<sup>1</sup>, Федотова И.М.<sup>1</sup>, Щедрина Н.А.<sup>2</sup>, Одегова Н.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>АО «Гипрорыбфлот», Санкт-Петербург, Россия

Все виды рыбной продукции могут быть потенциально опасными для здоровья потребителя ввиду их возможной контаминации как агентами биологической природы, так и тяжелыми металлами и токсикантами.

**Цель работы** – анализ результатов исследования проб нестерилизуемой рыбной продукции в Санкт-Петербурге и задачи по снижению уровня контаминации.

**Материалы и методы.** Использованы данные лабораторных исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Санкт-Петербурге», проб, взятых на рыбоперерабатывающих предприятиях и в торговле.

**Результаты.** Анализ структуры проб: преобладала рыба сырая (43,4%), рыба копченая, соленая, рыбные консервы, кулинарная продукция из рыбы без тепловой обработки. При оценке основного фактора микробиологической стабильности рыбной продукции при хранении – показателя общего микробийного загрязнения (КМАФАнМ, КОЕ/г) – установлено, что имело место превышение этого показателя в каждой группе продукции от 2 до 4 проб из взятых для исследования. Всего изучено 158 проб нестерилизованной рыбной продукции, при этом в 23 пробах выявлено несоответствие по содержанию дрожжей, особенно значительное превышение было в пресервах прямого посола с добавлением масла (от 4 до 32 раз). Из 33 проб пресервов с добавлением масла в 51% образцов было обнаружено наличие дрожжей. В пресервах прямого посола в 22% образцов также наблюдали дрожжи в количестве, превышающем нормативный уровень. Уксусная кислота, соль способны подавлять рост микроорганизмов, но дрожжи способны расти на средах с уровнем pH от 5,5 и ниже, если присутствуют углеводы, органические кислоты и другие легко утилизируемые источники органического углерода, особенно при t от 5 до 40 °C. В результате химические, физические и органолептические свойства продуктов меняются, и происходит порча продуктов.

Некоторые виды дрожжей являются факультативными и условными патогенами, и их присутствие представляет опасность для здоровья. Описано семь основных видов клинически значимых дрожжевых грибов, способных вызвать аллергические заболевания, микозы и один из важнейших агентов порчи продуктов питания – дрожжи рода *Zygosaccharomyces*. Важно исследование продукции аквакультуры на наличие микромицетов с целью оценки их воздействия на пищевые продукты как вызывающих порчу агентов.

**Заключение.** Для снижения уровня контаминации готовой рыбной продукции дрожжами и спорами плесневых грибов необходимо выполнение комплекса мер санитарно-гигиенического характера. Это, прежде всего, должно соблюдение правил производства, выполнение принципов ХАССП, а также транспортировка, хранение и реализация продукции в соответствии с требованиями. Постоянный рост ассортимента продукции из рыбы и нерыбных объектов промысла, а также развития аквакультуры требует проведения дальнейших исследований как в части оценки общего характера микробиоты продовольственного сырья водного происхождения, так и в части изучения потенциальной опасности контаминации продуктов на основе водных биоресурсов плесневыми грибами и дрожжами.

#### PATTERNS OF CONTAMINATION OF FISH, FISH PRODUCTS, NON-FISH TARGET SPECIES WITH YEASTS AND MOLDS, AND WAYS TO REDUCE IT

Belova L.V.<sup>1</sup>, Shadrina N.A.<sup>2</sup>, Odegov N.V.<sup>2</sup>, Fedotova I.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; <sup>2</sup>Joint Stock Company «GIPRORYBFLOT», St. Petersburg, Russia

All fish products can be potentially hazardous to the health of consumers due to their possible contamination by both biological agents and heavy metals and toxicants.

**The purpose of the study** is to analyze the results of the study of samples of non-sterile fish products in St. Petersburg and the task of reducing the level of contamination.

**Materials and methods.** Data of laboratory researches of FBUZ "centers of hygiene and epidemiology in St. Petersburg" and taken at the fish processing enterprises and in trade are used.

**Results.** Analysis of sample structure: raw fish (43,4%), smoked fish, salted fish, canned fish, culinary products from fish without heat treatment prevailed. When assessing the main factor of microbiological stability of fish products during storage—the indicator of total microbial contamination (Kмафам, CFU/g) it was determined that this indicator was exceeded in each product group from 2 to 4 samples taken for research. A total of 158 samples of unsterilized fish products were studied, and 23 samples showed a discrepancy in the content of yeast, especially a significant excess was in the preserves of spicy salting with the addition of oil (from 4 to 32 times). Of the 33 samples of preserves with the addition of oil, 51% of the samples showed the presence of yeast. In the preserves of spicy salting in 22% of samples, yeast in an amount exceeding the regulatory level was also found. Acetic acid, salt are able to inhibit the growth of microorganisms, but nevertheless yeast can grow in environments with a pH of 5.5 and below, if there are carbohydrates, organic acids and other easily recyclable sources of organic carbon, especially at t from 5 to 40 °C. as a result—chemical, physical and organoleptic properties of products change and there is spoilage of products. Some types of yeast are optional and conditional pathogens, and their presence is a health hazard. Seven main types of clinically significant yeast fungi capable of causing allergic diseases, mycoses and one of the most important agents of food spoilage—yeast of the genus *Zygosaccharomyces* are described. It is important to study aquaculture products for the presence of micromycetes that cause spoilage in order to assess their impact on food.

**Conclusion.** To reduce the level of contamination of finished fish products with yeast and mold spores, a set of sanitary and hygienic measures is required. This is primarily compliance with the rules of production, compliance with the principles of HACCP, as well as transportation, storage and sale of products in accordance with the requirements. The constant growth of the range of products from fish and non-fish objects of fishing, as well as the development of aquaculture requires further research as the General nature of the microbiota of food raw materials of water origin, and in terms of studying the potential danger of contamination of products based on aquatic biological resources by fungi and yeast.

#### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ РТА И КИШЕЧНИКА

Беляев В.С., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Серова Н.Е., Яковлева М.В., Стулов Н.М., Воеводина В.А.

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

**Цель работы** – определение спектра, частоты встречаемости и количества микроорганизмов ротовой жидкости и кала здоровых людей и больных с артериальной гипертензией у жителей Тверского региона.

**Материалы и методы.** Обследовали группу здоровых людей (25 студентов в возрасте 19-20 лет) и группу больных с артериальной гипертензией 2 и 3 стадии (21 человек в возрасте от 40 до 63 лет). Материал для исследования – ротовая жидкость и кал. Забор материала осуществляли утром и в течение 2-х часов доставляли в бактериологическую лабораторию. Факультативно анаэробные и аэробные микроорганизмы изучали с помощью классического бактериологического метода. Посевы производили на оптимальные среды (HiMedia). Идентификацию выполняли по биохимической активности с применением API систем (bioMérieux).

**Результаты.** В ротовой жидкости больных с артериальной гипертензией, по сравнению со здоровыми, чаще изолировали *Klebsiella pneumoniae* – в 11,2 раза, *Peptococcus* spp. – в 5 раз, *Bacillus* spp. – в 1,4 раза. В 10% случаев выделяли *Neisseria* spp. Уменьшалась частота встречаемости *Staphylococcus epidermidis* в 4,3 раза, *Staphylococcus aureus* – в 3,2 раза, *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. – в 2 раза, *Streptococcus* spp. и *Peptostreptococcus* spp. – в 1,8 раза. Не обнаружены микроорганизмы родов *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Candida*, а также семейства *Enterobacteriaceae*.

В фекалиях больных с артериальной гипертензией, по сравнению со здоровыми, наблюдали увеличение количества *Peptostreptococcus* spp. в 3,5 раза, *Streptococcus* spp. – в 3,3 раза, *Bacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida tropicalis* и *Veillonella* spp. – в 2 раза. В 4% случаев изолировали *Fusobacterium* spp. Уменьшалась частота выявления *E. coli* в 22 раза, *Bifidobacterium* spp. – в 3 раза, *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Klebsiella pneumoniae* и *Peptococcus* spp. – в 2 раза, лактобациллы и *Bacteroides* spp. – в 1,4 раза. Не выделялись *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* и *Corynebacterium* spp.

**Заключение.** У больных с артериальной гипертензией, по сравнению со здоровыми, в полости рта и толстом кишечнике чаще выявляли условно-патогенные микроорганизмы. Происходит уменьшение позитивной функции нормальной ми-

кробиоты и повышение влияния токсичных метаболитов, что может повлечь за собой развитие заболеваний, в том числе артериальной гипертензии.

#### ARTERIAL HYPERTENSION AND MICROBIOME OF THE ORAL CAVITY AND INTESTINE

Belyaev V.S., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Serova N.E., Yakovleva M.V., Stulov N.M., Voevodina V.A.

Tver State Medical University, Tver, Russia

**The purpose:** to determine the spectrum, frequency of occurrence and the number of microorganisms of the oral fluid and feces of healthy people and patients with arterial hypertension among residents of the Tver region.

**Materials and methods:** a group of healthy people: 25 students aged 19-20 years. The group of patients with arterial hypertension 2 and 3 degrees includes 21 people aged 40 to 63 years. Material for research – oral fluid and feces. The material was collected in the morning and delivered to the bacteriological laboratory in 2 hours. Facultative anaerobic and aerobic microorganisms were studied using the classical bacteriological method of diagnostic. Optimal nutrient media (HiMedia) were used in our research. Identification of microorganisms by their biochemical activity was carried out using API systems (bioMérieux).

**Results:** the microbiome of the oral cavity and intestine of patients with arterial hypertension had big differences in compare with healthy people.

Oral fluid of patients with arterial hypertension. The frequency of detection *Klebsiella pneumoniae* increased in 11,2 times, *Peptococcus* spp. – in 5 times, *Bacillus* spp. – in 1,4 times. *Neisseria* spp. were detected in 10% of cases. The frequency of detection of *Staphylococcus epidermidis* decreased in 4,3 times, *Staphylococcus aureus* – in 3,2 times, *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. – in 2 times, *Streptococcus* spp. and *Peptostreptococcus* spp. – in 1,8 times. *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp., *Enterobacteriaceae* and *Candida albicans* were not isolated.

Feces of patients with arterial hypertension. There was the increase in the number of *Peptostreptococcus* spp. in 3,5 times, *Streptococcus* spp. – in 3,3 times, *Bacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida tropicalis* and *Veillonella* spp. – in 2 times. *Fusobacterium* spp. were isolated in 4% of cases. The frequency of detection of *E. coli* decreased in 22 times, *Bifidobacterium* spp. – in 3 times, *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Klebsiella pneumoniae* and *Peptococcus* spp. – in 2,1 times, *Lactobacillus* spp. and *Bacteroides* spp. – in 1,4 times. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* and *Corynebacterium* spp. were not isolated.

**Conclusion:** conditionally pathogenic microorganisms were more common in the oral cavity and large intestine of patients with arterial hypertension. The positive function of the normal microbiota is decreased and the influence of toxic metabolites increased, which may lead to the development of diseases, including arterial hypertension.

#### ВИРУЛЕНТНОСТЬ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ГЕНОТИПА BEIJING В УСЛОВИЯХ IN VIVO

Беспятых Ю.А.<sup>1</sup>, Виноградова Т.И.<sup>2</sup>, Заболотных Н.В.<sup>2</sup>, Витовская М.Л.<sup>2</sup>, Шитиков Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, Москва; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

В структуре популяции возбудителя туберкулеза в России доля штаммов генетического семейства Beijing составляет от 50% до 80%. На основании VNTR- и SNP-анализа представители семейства разделяют на несколько доминирующих кластеров: B0/W148, CladeA и CAO. Немногочисленные исследования вирулентности штаммов отдельных кластеров носят противоречивый характер.

**Цель работы** – сравнительное исследование вирулентности штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, относящихся к основным кластерам семейства Beijing, на животной модели.

**Материалы и методы.** В исследование включены клинические штаммы кластеров Beijing B0/W148, CladeA, CAO и некластеризованы (NK), а также лабораторный штамм H37Rv. В работе были использованы самцы мышей линии C57BL/6.

**Результаты.** При оценке выживаемости мышей наибольшую смертность наблюдали в группе животных, инфицированных штаммами NK (3,81; p<0,05) и B0/W148 (3,70; p<0,05). При этом наименьшей вирулентностью обладал штамм CladeA (3,49; p<0,05). Анализ патоморфологической картины экспериментального туберкулеза показал, что все штаммы имели характерные патогенные свойства, т.е. были способны вызывать специфический туберкулезный процесс. В ходе оценки динамики патоморфологических изменений в легких и селезенке выявлены достоверные различия между штаммами. Прогрессивное развитие туберкулезного процесса отмечали у мышей, инфицированных изолятами B0/W148 и NK (p<0,05). При инфекции штаммами CladeA, CAO и H37Rv (p<0,05) выявили стабилизацию процесса и менее серьезное повреждение органов. Бактериальная нагрузка после заражения кластеризующимися штаммами семейства Beijing была ниже таковой для штамма H37Rv (p<0,05), который использовали как референсный. Исключением был штамм NK, бактериальная нагрузка для которого являлась самой высокой среди семейства Beijing и была сопоставима с H37Rv (p<0,05) к 120 дню инфицирования.

**Заключение.** Показано, что кластер B0/W148, известный как наиболее вирулентный, обладает схожим уровнем вирулентности со штаммом NK. Суммарно полученные данные свидетельствуют, что штаммы семейства Beijing демонстрируют различный спектр фенотипической вирулентности.

Работа поддержана Российским Научным Фондом грант 17-15-01412.

#### IN VIVO VIRULENCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS BEIJING GENOTYPE

Bespyatykh J.A.<sup>1</sup>, Vinogradova T. I.<sup>2</sup>, Zabolotnykh N.V.<sup>2</sup>, Vitovskaya M.L.<sup>2</sup>, Shitikov E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow; <sup>2</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, St. Petersburg, Russia

The Beijing genotype is a distinct genetic lineage of *Mycobacterium tuberculosis*, which is distributed worldwide. In Russia, these strains constitute half of the local population of *M. tuberculosis*. Based on VNTR and SNP analysis members of this genotype can be divided into several main clusters: B0/W148, CladeA, and CAO. Few studies on the virulence of cluster strains are contradictory or completely absent.

**The purpose of the study** was to investigate the virulence of *M. tuberculosis* strains belonging to the main clusters of the Beijing family on the animal model.



**Materials and methods.** Three strains belonging to the clusters B0/W148, CladeA and CAO as well as the laboratory strain H37Rv and the non-clustered strain NK of the Beijing genotype were used. Male of C57BL/6 mice were used as an animal model.

**Results.** As for the survival rates (20 mice per strain), it was found that the highest mortality was observed in the group of animals infected with NK (3.81;  $p < 0.05$ ) and B0/W148 (3.70;  $p < 0.05$ ) strains. At the same time, the CladeA (3.49;  $p < 0.05$ ) strain had the lowest virulence. The analysis of experimental tuberculosis pathological picture showed that all the strains had characteristic pathogenic properties, i.e. were able to cause a specific tuberculous process. During the assessment of the pathological changes dynamics (1, 3, 7, 14, 21, 28, 60 and 120 days post infection) significant differences between the strains were revealed in the lungs and spleen. Progressive development of tuberculous process was observed in the mice infected with B0/W148 and NK ( $p < 0.05$ ) isolates. At the same time, during the infection with CladeA, CAO and H37Rv strains, stabilization of the process and less serious organs damage were observed. According to our data, the bacterial load after infection with Beijing family clustering strains was lower than that of the H37Rv strain ( $p < 0.05$ ), which was used as a reference. An exception was the NK strain, for which the bacterial load was the highest among the Beijing family and was comparable to H37Rv ( $p < 0.05$ ) by the 120 days of infection.

**Conclusions.** It is shown that the B0/W148 cluster, known as the most virulent, has a similar level of virulence with the NK strain. Overall, the obtained data indicate that strains of the Beijing genotype demonstrate a different spectrum of phenotypic virulence.

This work was partially supported by 17-15-01412 grant of the Russian Science Foundation.

### ВЛИЯНИЕ ПЕРЕПЛАЗМАТИЧЕСКИХ ШАПЕРОНОВ НА УСТОЙЧИВОСТЬ NEISSERIA GONORRHOEAЕ К АНТИБИОТИКАМ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

Бодоев И.Н., Малахова М.В., Побегуц О.В., Бутенко И.О., Манолов А.И., Алтухов И., Згода В.Г., Ильина Е.Н., Говорун В.М.

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, Москва, Россия

В ходе исследования периплазматических шаперонов (ПШ) *Neisseria gonorrhoeae* нами был отобран штамм i19.05 с аминокислотными заменами в ПШ SurA (V61A, N105S, A230T) и белке Omp85 (L568R), ответственных за биогенез белков внешней мембраны. Отметим, что данные мутации уникальны и находятся непосредственно в доменной структуре белков, что может влиять на корректность их работы, приводя к изменению белкового состава и свойств клеточной оболочки.

**Цель исследования** – определение влияния мутаций в генах *surA* и *omp85* на свойства штамма i19.05

**Материалы и методы.** Объектом исследования был клинический изолят гонококка i19.05 с мутациями в генах *surA* и *omp85*. Данный изолят не содержал известных детерминант устойчивости, кроме мутантного белка PenA (Asp345a). В качестве контроля и реципиента в опытах по трансформации использовали штамм n01.08, чувствительный ко всем применяемым в терапии гонорее антибиотикам. Для каждого штамма был выделен пул белков клеточной оболочки с последующим хромато-масс-спектрометрическим (LC-MS/MS) анализом. Для валидации результатов применяли более точный направленный (таргетный) масс-спектрометрический метод анализа (MRM).

**Результаты.** Был получен трансформант NG05 с использованием спот-трансформации штамма реципиента n01.08 фрагментами ДНК донора i19.05. Опыты по определению МИК свидетельствуют о сниженной чувствительности к пенициллину (MIC=0,5 mg/L), тетрациклину (MIC=0,5 mg/L) и азитромицину (MIC=1,0 mg/L) у мутантных штаммов (i19.05 и NG05).

Сравнительный LC-MS/MS анализ белков клеточных оболочек штамма-реципиента n01.08, изолята i19.05 и трансформанта NG05 показал многократное увеличение в исследуемом изоляте i19.05 и полученном трансформанте другого ПШ – Skp. MRM анализ белков исследуемых штаммов подтвердил увеличение количества Skp и выявил четырехкратное увеличение количества третьего ПШ, FkpA, у мутантных штаммов.

**Выводы.** Исследуемые замены в *SurA* и *Omp85* приводят к увеличению предствленности других ПШ и формированию устойчивости к антибиотикам широкого спектра действия.

### EFFECTS OF PERIPLASMIC CHAPERONS ON THE NEISSERIA GONORRHOEAЕ RESISTANCE TO A BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTICS

Bodoev I.N., Malakhova M.V., Pobeguts O.V., Butenko I.O., Manolov A.I., Altuhov I., Zgoda V.G., Ilina E.N., Govorun V.M.

Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

In the course of studying the periplasmic chaperones (PC) of *Neisseria gonorrhoeae*, we found strain i19.05 with amino acid polymorphisms in PC SurA (V61A, N105S, A230T) and protein Omp85 (L568R), which are responsible for the biogenesis of outer membrane proteins. It is worth noting that this set of mutations can influence the adjustment of their work, leading to changes in the protein composition and properties of the cell membrane.

**The purpose of the study** was to determine the effect of mutations in the *surA* and *omp85* genes on the properties of the i19.05 strain.

**Materials and methods.** The object of the study was the clinical isolate of gonococcus i19.05 with mutations in the *surA* and *omp85* genes. It should be noted that this isolate did not contain the known resistance determinants, with the exception of the mutant protein PenA (Asp345a). The pan susceptible n01.08 clinical isolate was involved as a control, as well as a recipient in transformation procedure. For each strain, a pool of cell envelope proteins was isolated and followed by chromatography-mass spectrometry analysis (LC-MS/MS). To verify the results, a more accurate method of directional (target) mass spectrometry analysis (MRM) was used.

**Results.** We obtained a transformant NG05 by spot-transformation of a recipient (n01.08) isolate by fragments of donor (i19.05) DNA. Susceptibility testing to antibiotics indicates reduced sensitivity to penicillin (MIC=0,5 mg/L), tetracycline (MIC=0,5 mg/L) and azithromycin (MIC=1,0 mg/L) in mutant strains (i19.05 and NG05).

The comparative LC-MS/MS analysis of cell membrane proteins of the recipient strain n01.08, isolate i19.05 and transformant NG05 showed a multiple increase of another PC (Skp) in i19.05 and NG05. MRM analysis of proteins of the studied strains confirmed an increase in the amount of Skp and revealed a 4-fold increase in the quantity of the third PC, FkpA, in the mutant strains.

**Conclusion.** Mutations in *SurA* and *Omp85* lead to an increase in the representation of other PCs and the formation of resistance to broad-spectrum antibiotics.

### МИКРОБИОТА ЭКСУДАТА ФЛЕГМОНЫ ЛИЦА И ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

Боев И.А., Штраубе Г.И., Годовалов А.П.

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

**Цель исследования** – оценка проявлений эндогенной интоксикации в зависимости от состава микробиоты отделяемого флегмоны лица.

**Материалы и методы.** Проведено микробиологическое исследование отделяемого флегмоны лица 127 пациентов. Первую группу составили больные, у которых были выделены преимущественно грамположительные микроорганизмы ( $n=91$ ), вторую – лица с преобладанием грамотрицательных бактерий ( $n=10$ ), третью – пациенты с обнаружением анаэробных микроорганизмов ( $n=26$ ). Всем больным был выполнен общеклинический анализ крови и рассчитаны индексы эндогенной интоксикации (Боев и соавт., 2018).

**Результаты.** Показано, что в случае выделения грамположительных кокковых микроорганизмов лабораторные проявления воспаления и эндогенной интоксикации (ЭИ) наименее выражены. Так, уровень СОЭ составил  $28,1 \pm 1,2$  мм/ч, число лейкоцитов –  $(18,1 \pm 1,3) \cdot 10^9$  в 1 л, лейкоцитарный индекс интоксикации –  $3,7 \pm 0,4$ . В случае преобладания в отделяемом флегмоны лица грамотрицательных микроорганизмов (*Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Neisseria* spp.) показатели воспаления и ЭИ существенно увеличивались. Наиболее тяжелую ситуацию наблюдали в третьей группе у пациентов с обнаружением анаэробных микроорганизмов в отделяемом флегмоны. У таких больных СОЭ возрастала до  $45,6 \pm 2,3$  мм/ч ( $p < 0,05$  к показателям 1 и 2 группы), количество лейкоцитов –  $(22,0 \pm 1,2) \cdot 10^9$  в 1 л ( $p < 0,05$  к показателям 1 и 2 группы) и лейкоцитарный индекс интоксикации –  $8,5 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$  к показателям 1 и 2 группы). Кроме этого, у лиц 2 и 3 групп существенно снижались индекс резистентности организма, что свидетельствует о высоком риске осложнений.

**Заключение.** У пациентов с флегмоной лица прослежена зависимость выраженности эндогенной интоксикации от преобладающей микробиоты. Наиболее существенные изменения лабораторных показателей воспаления и эндогенной интоксикации отмечены, когда этиологическим агентом флегмоны лица выступают грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы.

### ENDOGENOUS INTOXICATION AND MICROBIOTA OF EXUDAT UNDER FACIAL PHLEGMON

Boev I.A., Straube G.I., Godovalov A.P.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**The purpose of the study** was to assess the manifestations of endogenous intoxication depending on the composition of the microbiota of the facial phlegmon.

**Materials and methods.** A microbiological study of facial phlegmon was carried out in 127 patients. The first group consisted of patients in which predominantly gram-positive microorganisms were isolated ( $n=91$ ), the second – patients with a predominance of gram-negative bacteria ( $n=10$ ), and in the third group included individuals with the detection of anaerobic microorganisms ( $n=26$ ). All patients underwent general blood analysis and indices of endogenous intoxication were calculated (Boev et al., 2018).

**Results.** It was shown that in the case of the release of gram-positive coccil microorganisms, laboratory manifestations of inflammation and endogenous intoxication (EI) are less pronounced. Thus, the ESR level was  $28,1 \pm 1,2$  mm/h, the number of leukocytes was  $(18,1 \pm 1,3) \cdot 10^9$  per 1 l, and the leukocyte index of intoxication was  $3,7 \pm 0,4$ . In the case of the prevalence of gram-negative microorganisms (*Acinetobacter* spp., *E. coli*, *Neisseria* spp.) in the discharge of phlegmon the inflammation and EI significantly increased. The most severe situation was observed in the third group in patients in whom anaerobic microorganisms were found in the discharge of phlegmon. In such patients, the ESR increased to  $45,6 \pm 2,3$  mm/h ( $p < 0,05$  to the indicators of group 1 and 2), the number of leukocytes was  $(22,0 \pm 1,2) \cdot 10^9$  in 1 l ( $p < 0,05$  to indicators 1 and 2 groups) and leukocyte index of intoxication –  $8,5 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$  to indicators 1 and 2 groups). In addition, in patients of groups 2 and 3, the body resistance index significantly decreased, which indicates a high risk of complications in these patients.

**Conclusion.** Thus, in patients with facial phlegmon the dependence of the severity of endogenous intoxication on the prevailing microbiota was traced. The most significant changes in laboratory indicators of inflammation and endogenous intoxication are observed when Gram-negative and anaerobic microorganisms act as the etiological agent of a phlegmon.

### НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЭТИОЛОГИИ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Божкова С.А., Касимова А.Р., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В.

Российский НИИ травматологии и ортопедии им. П.П. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – анализ динамики спектра и резистентности к антибиотикам ведущих возбудителей ортопедической инфекции за период 2012-2017 гг.

**Материалы и методы.** Ретроспективно за 2012-2017 г. проанализировали структуру возбудителей, выделенных из очага инфекции от 2774 пациентов с перипротезной инфекцией и хроническим остеомиелитом. Изучили резистентность к антибиотикам (в соответствии с критериями EUCAST) патогенов, занимающих в видовой структуре более 4%. Изменения спектра возбудителей и их резистентности анализировали по периодам 2012-2013, 2014-2015 и 2016-2017 гг. Эпидемиологический анализ выполняли в программе «Система микробиологического мониторинга «Микроб-2»; статистическую обработку – с применением Z-критерия.

**Результаты.** От 2774 пациентов было выделено 4359 штаммов, в структуре которых около 73,5% занимали *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. и представители сем. *Enterobacteriaceae*. В 19,4% случаев выделены микробные ассоциации. Выявлено значимое снижение частоты обнаружения *S. aureus* ( $p < 0,05$ ) и возрастание – *S. epidermidis* ( $p < 0,05$ ). Отмечено увеличение ( $p < 0,05$ ) доли представителей сем. *Enterobacteriaceae* за счет *Klebsiella pneumoniae* на фоне снижения частоты выделения *Acinetobacter* sp. и *P. aeruginosa*. Уровень резистентности MSSA к исследуемым антибиотикам колебался от 0,1 до 8,8%, для MSSE разброс составил от 1,9 до 16,7%. Доля MRSA снизилась с 22,9 до 16,5% ( $p < 0,05$ ), в то время как частота выделения MRSE возросла с 56,6 до 63,3% ( $p > 0,05$ ). Установлено негатив-



ная динамика роста резистентности *K. pneumoniae* и неферментирующих бактерий. При этом штаммы *Acinetobacter* sp. демонстрировали большую устойчивость к тестируемым антибиотикам в сравнении с *P. aeruginosa*.

**Заключение.** Установлено увеличение роли *S. epidermidis* и *K. pneumoniae* в этиологии ортопедической инфекции. Выявленный рост устойчивости патогенов к большинству тестируемых антибиотиков следует учитывать при назначении эмпирической антибактериальной терапии. Наиболее активными в отношении наиболее вероятных возбудителей являются комбинации ванкомицина или линезолида, или фосфомицина с карбапенемами.

#### ADVERSE TRENDS IN THE ETIOLOGY OF ORTHOPEDIC INFECTION

Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V.

Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to analyze the dynamics of the spectrum and antibiotic resistance of the orthopedic infection leading pathogens for the period from 2012 to 2017.

**Materials and methods.** The structure of pathogens isolated from the focus of infection from 2774 patients with periprosthetic infection and chronic osteomyelitis was retrospectively analyzed. Antibiotic resistance of the leading pathogens (according to the EUCAST criteria) that occupied more than 4% in the species structure was studied. The comparative analysis of changes in the spectrum of pathogens and antibiotic resistance was carried out for the periods 2012-2013, 2014-2015 and 2016-2017. The epidemiological analysis was performed in the program «Microbiological monitoring system «Microbe-2»». Statistical processing of the data was carried out using the Z-criterion.

**Results.** From 2774 patients with orthopedic infection 4359 strains were isolated, the structure of which were 73.5% occupied by *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. representatives of the family Enterobacteriaceae. Microbial associations were identified in 19.4% of the cases. In the structure of the leading Gram(+) pathogens, a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in the incidence of *S. aureus* was detected, while the share of *S. epidermidis* increased ( $p < 0.05$ ). Among the leading Gram(-) microorganisms, a significant increase ( $p < 0.05$ ) in the proportion of representatives of the fam. Enterobacteriaceae due to *K. pneumoniae* was found, against the background of a decrease in the share of *Acinetobacter* sp. and *P. aeruginosa*. The level of resistance of MSSA to the studied antibiotics ranged from 0.1 to 8.8%, for MSSe the spread was from 1.9 to 16.7%. The frequency of MRSA isolation significantly decreased from 22.9 to 16.5% ( $p < 0.05$ ) over the observation period, while for MRSE a trend of this indicator increase from 56.6 up to 63.3% ( $p > 0.05$ ) was detected. Negative dynamics of increase in *K. pneumoniae* and non-fermenting bacteria resistance is established. The strains of *Acinetobacter* sp. demonstrated greater resistance to tested antibiotics in comparison with *P. aeruginosa*.

**Conclusion.** An increase in the role of *S. epidermidis* and *K. pneumoniae* in the etiology of orthopedic infection was established. The revealed increase in the resistance of microbial pathogens to most tested and used antibiotics should be taken into account in the appointment of empirical antibiotic therapy. The most active against the most likely pathogens are combinations of vancomycin or linezolid or fosfomicin with carbapenems (meropenem or imipenem/cilastatin).

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАКТЕРИОФАГА PA5 ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕПСИСА И ИНФЕКЦИИ БЕДРА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ PSEUDOMONS AERUGINOSA, У МЫШЕЙ

Борзилов А.И., Коробова О.В., Комбаров Т.И., Мьякина В.П., Верёвкин В.В., Красильникова В.М., Воложанцев Н.В.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Россия

*Pseudomonas aeruginosa* является одной из основных причин внутрибольничных инфекций как локализованных, так и системных, включая ожоговые инфекции, пневмонию, абдоминальные инфекции, хронические язвы и сепсис. Особую опасность вызывают штаммы *P. aeruginosa*, обладающие высоким уровнем устойчивости к нескольким антибиотикам. Использование литических бактериофагов в клинической практике способно преодолеть проблему лекарственной устойчивости *P. aeruginosa* и повысить эффективность лечения синегнойной инфекции.

**Цель работы** – сравнительная оценка эффективности бактериофага PA5 на примере лечения у мышей летального сепсиса и инфекции мягких тканей бедра, обусловленных различными штаммами *P. aeruginosa*.

**Материалы и методы.** Острый сепсис и инфекцию мягких тканей бедра моделировали на мышах линии BALB/c с индуцированным иммунодефицитом. В первом случае животных заражали внутрибрюшинно культурами *P. aeruginosa* PAO1 или *P. aeruginosa* B1304 в дозе  $10^8$  ЛД<sub>50</sub>, во втором – в/м в дозе  $30$  ЛД<sub>50</sub>. Фаг PA5 вводили животным в режиме профилактики (в/б, однократно,  $1 \cdot 10^8$  БОЕ, за час до заражения) и лечения (через 1,5 часа после заражения, дважды в день, 5 сут.). Равноценные группы мышей, инфицированных различными способами, получали полимиксин В (PmB) в дозе  $10$  мг/кг дважды в сутки в течение 5 дней.

**Результаты.** Установлено, что фаготерапия острого сепсиса в режиме профилактики защищала от гибели 100% мышей. Лечение обеспечивало выживаемость 70-80% экспериментальных животных. Все леченные мыши, выжившие после заражения *P. aeruginosa* B1304, и 50% мышей после заражения PAO1 были свободны от патогена. Профилактика и лечение синегнойной инфекции мягких тканей бедра бактериофагом оказались неэффективными. Использование PmB приводило к 100% лечебному эффекту (выживаемость, санация) в обоих моделях синегнойной инфекции.

**Выводы.** Лечебная эффективность бактериофага PA5 зависит от формы экспериментальной синегнойной инфекции. Фаг проявляет высокую антибактериальную активность – на уровне антибиотика полимиксина В – при профилактике и лечении острого сепсиса у мышей, но не даёт положительного результата в случае инфекции мягких тканей бедра.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### EFFICACY OF PA5 BACTERIOPHAGE IN THE TREATMENT OF SEPSIS AND HIGH INFECTION CAUSED BY PSEUDOMONS AERUGINOSA IN MICE

Borzilov A.I., Kombarova T.I., Korobova O.V., Myakinina V.P., Verevkin V.V., Volozhantsev N.V.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

*Pseudomonas aeruginosa* is one of the main causes of nosocomial infections, including burn infections, pneumonia, abdominal infections, chronic ulcers and sepsis. *P. aeruginosa* strains with a high level of resistance to several antibiotics are the most dangerous. The use of lytic bacteriophages in clinical practice is able to solve the problem of *P. aeruginosa* drug resistance and increase the effectiveness of treatment of *Pseudomonas* infections.

**The purpose of the study** is a comparative evaluation of the effectiveness of the PA5 bacteriophage in treating lethal sepsis and thigh soft tissue infection caused by *P. aeruginosa* strains in mice.

**Materials and methods.** Acute sepsis and thigh soft tissue infection were reproduced on BALB/c mice with induced immunodeficiency. In the first case, the animals were infected intraperitoneally with cultures of *P. aeruginosa* strains PAO1 or B1304 at a dose of  $10$  LD<sub>50</sub>. In the second case, the mice were infected intramuscularly at a dose of  $30$  LD<sub>50</sub>. PA5 phage was administered to animals in prophylaxis (i.p., single dose,  $1 \cdot 10^8$  PFU, one hour before infection) and treatment (1.5 hours after infection, twice a day, 5 days) modes. Equivalent groups of mice infected with various methods received polymyxin B (PmB) at a dose of  $10$  mg/kg twice a day for 5 days.

**Results.** As result of the experiments, we have established that phage therapy of acute sepsis in the prevention regimen protected 100% of mice from death. The treatment scheme ensured the survival of 70-80% of experimental animals. All treated mice that survived after *P. aeruginosa* B1304 infection and 50% of mice after *P. aeruginosa* PAO1 infection were free of the pathogen. Prevention and treatment of the thigh soft tissue infection with bacteriophage have proved to be ineffective. The use of PmB resulted in a 100% survival and sanitation of mice in both models of *P. aeruginosa* infections.

**Conclusion.** The therapeutic efficacy of bacteriophage PA5 depends on the form of experimental *Pseudomonas* infection. The phage exhibits high antibacterial activity at the level of the antibiotic polymyxin B in the prevention and treatment of acute sepsis in mice, but it does not give a positive result in case of thigh soft tissue infection.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

#### АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Борзова Ю.В., Козлова Я.И., Суслова И.Е., Богомолова Т.С., Аак О.В., Спиридонова В.А., Степаненко Т.С., Орлов А.В., Клишко Н.Н., Васильева Н.В.

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; \*Городская многопрофильная больница №2; \*Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – изучение частоты и осложнений, обусловленных грибами рода *Aspergillus*, у больных муковисцидозом.

Нарушение мукоцилиарного клиренса как основное проявление муковисцидоза (МВ) вследствие мутации гена CFTR, кодирующего аминокислотную последовательность молекулы трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза, приводит к нарушению элиминации инфекционных агентов из дыхательных путей, сохранению спор грибов на поверхности дыхательных путей и их дальнейшему прорастанию. Необходимость постоянной массивной антибактериальной терапии также повышает риск колонизации дыхательных путей мицелиальными и дрожжевыми грибами.

Наиболее распространенными микромицетами, вызывающими заболевания у больных муковисцидозом, являются *Aspergillus* spp., которые могут колонизировать дыхательные пути, вызывать микогенную сенсibilизацию, аллергический бронхолегочный аспергиллез и инвазивный аспергиллез.

Частота выделения *Aspergillus* spp. из респираторного тракта больных муковисцидозом варьирует от 9% до 60%; сенсibilизация к микромицетам достигает 66%.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) – возникающее у больных муковисцидозом заболевание легких, связанное с гиперчувствительностью к антигенам *Aspergillus* spp. и характеризующееся плохо контролируемым течением основного заболевания и нарастающим дыхательной недостаточности. Частота АБЛА среди пациентов с муковисцидозом составляет от 2 до 15%.

Хронический аспергиллез легких (ХАЛ) характеризуется прогрессирующей инвазией микромицетами окружающих тканей в результате продолжительной колонизации дыхательных путей. Инвазивный аспергиллез развивается преимущественно у реципиентов трансплантатов органов на фоне выраженной иммуносупрессии.

Распространенность грибковых осложнений больных МВ изучена недостаточно.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включили 190 больного муковисцидозом в возрасте от 1 до 37 лет (медиана – 14 лет), мужчин – 96, женщин – 94.

Для выявления микогенной сенсibilизации пациентам проводили специфическое аллергологическое обследование, которое включало кожное тестирование с 6 грибковыми аллергенами: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Candida* («Allergopharma», Германия, разрешение этического комитета СЗГМУ им. И.И. Мечникова от 24.06.2014). Методом иммуноферментного анализа определен уровень общего иммуноглобулина Е – IgE (ОО «Полигност», Россия) и специфических IgE (sIgE) к грибковым (панель биотинилированных аллергенов «Алкор Био», Россия) в сыворотке крови. У всех больных выявлен уровень IgG к *A. fumigatus* с помощью иммуноферментной системы «Аспергилл-IgG-ИФА-Бест (ЗА «Вектор Бест»). Микологическое исследование включило микроскопию, посев мокроты и бронхоальвеолярного лаважа. При подозрении на ХАЛ и АБЛА выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости.

Для выявления микогенной сенсibilизации использовали критерий, предложенный международными экспертами ISHAM: положительный кожный прик-тест ( $\geq 3$  мм) и/или выявление в сыворотке крови уровня специфического IgE к грибковому аллергену, соответствующему классу 1 и выше ( $\geq 0,35$  Ед/мл). Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев Stevens et al, 2003 г., при верификации хронического аспергиллеза легких использовали критерии D. Denning, 2016 г.

**Результаты.** Микогенную сенсibilизацию по положительным результатам

кожных прик-тестов и/или выявлению специфических IgE к аллергенам плесневых грибов в сыворотке крови выявили у 57% больных, гиперчувствительность к *Aspergillus* spp. – у 27%. Частота сенсибилизации к остальным плесневым микросцистам составила: *Candida* spp. – 73%, *Alternaria* spp. – 34%, *Rhizopus* spp. – 20%, *Penicillium* spp. – 10%, *Cladosporium* spp. – 6%.

Уровень общего IgE превышал 500 МЕ/мл у 5,3% пациентов. Сывороточные преципитины (IgG) против *A. fumigatus* отмечали в 57,3% случаев. При посеве мокроты рост *Aspergillus* spp. получен у 19% больных. Аллергический бронхолегочный аспергиллез установили в 5,7% случаев, ХАЛ – в 4,2%, у одного пациента развился инвазивный аспергиллез на фоне иммунодепрессивной терапии после пересадки печени (0,5%).

**Выводы.** Частота микогенной сенсибилизации у больных муковисцидозом – 57%. Развитие АБЛА отмечали у 5,7% пациентов, ХАЛ – у 4,2%, частота инвазивного аспергиллеза на фоне иммуносупрессивной терапии составила 0,5%. Большим муковисцидозом показано проведение скринингового обследования для выявления и лечения осложнений, обусловленных грибами рода *Aspergillus*.

#### APERGILLOSIS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

<sup>1</sup> Borzova Yu.V., <sup>1</sup> Kozlova Y.I., <sup>1</sup> Suslova I.E., <sup>1</sup> Bogomolova T.S., <sup>1</sup> Aak O.V., <sup>1</sup> Spiridonova V.A., <sup>2</sup> Stepanenko T.S., <sup>3</sup> Orlov A.V., <sup>3</sup> Klimko N.N., <sup>3</sup> Vasilyeva N.V.

<sup>1</sup>Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>City Hospital №2; <sup>3</sup>Children's City Hospital of Saint Olga, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to study the incidence of complications caused by fungi of the genus *Aspergillus* in patients with cystic fibrosis.

Violation of mucociliary clearance as the main manifestation of cystic fibrosis (CF) due to mutation of the CFTR gene encoding the amino acid sequence of the transmembrane regulatory protein cystic fibrosis molecule leads to disruption of elimination of infectious agents from the respiratory tract, preservation of fungal spores on the respiratory tract surface and their further germination. The need for continued massive antibiotic therapy also increases the risk of respiratory colonization with mycelial and yeast fungi.

The most common fungi causing disease in patients with cystic fibrosis are *Aspergillus* spp., which can colonize the respiratory tract, cause sensitization to fungi, allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) and invasive aspergillosis.

Frequency of isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract of patients with cystic fibrosis varies from 9% to 60%; sensitization to fungi is reaches 66%.

Allergic bronchopulmonary aspergillosis is a lung disease that occurs in patients with cystic fibrosis, associated with hypersensitivity to *Aspergillus* spp. antigens and characterized by a poorly controlled course of underlying disease and an increase in respiratory failure. The frequency of ABPA AMONG patients with cystic fibrosis is from 2 to 15%.

Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is characterized by progressive invasion by fungi of the surrounding tissues as a result of prolonged colonization of the respiratory tract. Invasive aspergillosis develops mainly in recipients of organ transplants on the background of severe immunosuppression.

The prevalence of fungal complications in patients with CF HAS not been studied enough.

**Materials and methods.** The prospective study included 190 patients with CF aged 1 to 37 years (median – 14 years), men – 96, women – 94.

To identify mycogenic sensitization, patients underwent a specific allergological examination, which included skin testing with 6 fungal allergens: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Candida* ("Allergopharma", Germany, permission of the ethical Committee of SPSMU I.I. Mechnikova from 24.06.2014). ELISA determined the level of total immunoglobulin E – IgE (ООО Полигност, Russia) and specific IgE (sIgE) against fungal (panel biotinylating allergens "Alkor Bio", Russia) in the serum. All patients showed IgG levels to *A. fumigatus* using immunoassay system "Aspergillus-IgG-IgA-best (JSC "Vector-best"). The mycological study included microscopy, sputum culture and bronchoalveolar lavage. In case of suspicion of CPA and ABLA, computed tomography (CT) of the thoracic cavity was performed.

To detect sensitization to fungi, the criterion proposed by ISHAM international experts was used: a positive skin prick test (≥3 mm) and/or detection of serum levels of specific IgE to a fungal allergen corresponding to class 1 and above (≥0,35 IU/ml). Diagnosis ABPA was established on the basis of criteria Stevens et al, 2003, when verifying chronic pulmonary aspergillosis used criteria D. Denning, 2016

**Results.** Mycogenic sensitization by positive results of skin prick tests and/or detection of specific IgE to fungal allergens in serum was revealed in 57% of patients, hypersensitivity to *Aspergillus* spp. – 27%. The frequency of sensitization to mold the rest of the micromycetes were: *Candida* spp. – 73%, *Alternaria* spp. – 34%, *Rhizopus* spp. – 20%, *Penicillium* spp. – 10%, *Cladosporium* spp. – 6%.

The level of total IgE exceeded 500 IU/ml in 5,3% of patients. Serum precipitins (IgG) versus *A. fumigatus* were observed in 57,3% of cases. When sputum culture growth of *Aspergillus* spp. obtained in 19% of patients. Allergic bronchopulmonary aspergillosis was established in 5,7% of cases, HAL – in 4,2%, one patient developed invasive aspergillosis against immunosuppressive therapy after liver transplantation (0,5%).

**Conclusion.** The frequency of mycogenic sensitivity in cystic fibrosis patients was 57.3%. The development of ABPA WAS noted in 5.7% of patients, CPA – in 4.2%, the frequency of invasive aspergillosis against immunosuppressive therapy was 0.5%. Patients with cystic fibrosis are shown to conduct a screening examination to identify and treat complications caused by fungi of the genus *Aspergillus*.

#### БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ CRISPR- СИСТЕМЫ И ПРОФИЛЕЙ ФАГОВЫХ РАС В ГЕНОМЕ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Борисенко А.Ю., Злобин В.И., Перетолчина Н.П., Джиоев Ю.П., Степаненко Л.А. Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

**Цель исследования** – разработка биоинформационного алгоритма анализа CRISPR/Cas-систем в геномах *Staphylococcus aureus* с последующей идентификацией бактериофагов.

**Материалы и методы.** Объектом изучения являлись полногеномные последовательности штаммов *S. aureus* из базы данных GenBank NCBI и расшифрованные последовательности CRISPR-кассет из клинических штаммов *S. aureus*. В работе использовали три группы методов: биоинформационные – для поиска локуса CRISPR/Cas-системы с последующим скринингом фагов из CRISPR-кассет, микробиологические – для накопления и выделения штаммов *S. aureus*,

молекулярно-генетические – с целью идентификации и выделения локусов CRISPR-кассет.

**Результаты.** В результате анализа 391 последовательности *S. aureus* из базы GenBank установили, что CRISPR-система бактерии относится к IIIA типу и присутствует не в каждом анализируемом геноме. При помощи отобранных биоинформационных программ удалось обнаружить гены CRISPR: 4 cas-гена (cas1, cas2, cas10, cas6) и 5 csm-гена (csm2, csm3, csm4, csm5, csm6) и получить их функциональные характеристики. На основании программных совпадений PILER-CR, CRISPI и CRISPRfinder были выявлены CRISPR- кассеты, состоящие из повторов и спейсеров в количестве от 2 до 14 и имеющих размеры от 17 до 35 н.о. Идентификация кассет позволила осуществить подбор праймеров для детекции CRISPR-кассет в геномах клинических штаммов стафилококка. Обнаружение спейсерных участков, соответствующих протоспейсерам бактериофагов, помогло определить и выявить видовую устойчивость штаммов к специфичным бактериофагам следующих родов: *Staphylococcus*, *Mycobacterium*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Gordonia*, *Arthrobacter*, *Streptomyces*.

**Заключение.** В работе впервые посредством разработанного программного алгоритма в геномах *S. aureus* выявлена CRISPR/Cas-система. Были типированы структуры и позиции cas-генов, установлен тип CRISPR/Cas-системы бактерии IIIA. Биоинформационный анализ спейсеров CRISPR-кассет позволил осуществить идентификацию фагов, когда-либо взаимодействующих с золотистым стафилококком. Полученная новая фундаментальная информация в перспективе поможет разработать технологию персонализированной фаговой терапии в отношении полирезистентных штаммов *S. aureus*.

Исследование выполнено в рамках научного проекта гранта РФФИ № 17-415-380005.

#### BIOINFORMATION ANALYSIS OF CRISPR- SYSTEMS AND PROFILES OF PHAGE RACES IN THE GENOME OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Борисенко А.Ю., Злобин В.И., Перетолчина Н.П., Джиоев Ю.П., Степаненко Л.А. Иркутск State Medical University, Irkutsk, Russia

**The purpose of the study.** Development of a bioinformatics algorithm for the search and analysis of CRISPR / Cas-systems in the genomes of the strains of *Staphylococcus aureus* with the subsequent identification of bacteriophages through spacers of CRISPR-cassettes.

**Materials and methods.** The object of the study was the full genomic sequences of *S. aureus* strains from the GenBank NCBI database and the decoded sequences of CRISPR-cassettes from clinical *S. aureus* strains. Three groups of methods were used in the work: bioinformatics - to search for the CRISPR / Cas-system locus, followed by screening phages from CRISPR cassettes; microbiological - for the accumulation and isolation of *S. aureus* strains; molecular genetic - in order to identify and isolate the CRISPR-cassette loci.

**Results.** As a result of the analysis of 391 *S. aureus* sequences from the GenBank database, it was found that the CRISPR-system of the bacterium is type IIIA and is not present in every genome to be analyzed. Using selected bioinformatics programs, the genes for the 4 CRISPR genes (cas1, cas2, cas10, cas6) and 5 csm genes (csm2, csm3, csm4, csm5, csm6) were detected and their functional characteristics were obtained. Based on the program matches of the PILER-CR, CRISPI and CRISPRfinder, CRISPR-cassettes were found, consisting of repeats and spacers in an amount of from 2 to 14 and measuring from 17 to 35 n. The identification of the cassettes allowed selecting primers for the detection of CRISPR cassettes in the genomes of *staphylococcus* clinical strains. The detection of spacer sites corresponding to the bacteriophage protospacers made it possible to determine and identify the species resistance of strains to specific bacteriophages of the following genera: *Staphylococcus*, *Mycobacterium*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Gordonia*, *Arthrobacter*, *Streptomyces*.

**Conclusion.** For the first time, a CRISPR / Cas system was detected in the *S. aureus* genomes using the developed software algorithm. The structures and positions of cas-genes were typed, the type of bacteria-IIIa CRISPR/Cas-system was established. Bioinformatic analysis of CRISPR-cassette spacers allowed identification of phages ever interacting with *Staphylococcus aureus*. The obtained new fundamental information in the future will allow developing the technology of personalized phage therapy in relation to multi-resistant strains of *S. aureus*.

The study was carried out as part of the research project of the Russian Foundation for Basic Research grant No. 17-415-380005

#### АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ДИАРЕЕГЕННЫХ ESCHERICHIA COLI, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ДЕТЕЙ С ДИСБИОТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Борисова О.Н., Петрова В.В., Оганесян Э.Г., Оришак Е.А., Нилова Л.Ю. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – определение антибиотикорезистентности штаммов *Escherichia coli*, выделенных от детей с дисбиотическими нарушениями.

**Материалы и методы.** Объектом изучения служили фекалии детей в возрасте 9-17 лет, отправленные в лабораторию для исследования на дисбиоз кишечника. Идентифицирован 31 штамм *E. coli* с типичными свойствами. Выявляли специфические геномные последовательности ETEC, EPEC, EHEC, EAEGC и EIEC в ПЦР в режиме реального времени с использованием комплекта реагентов «Амплисенс-Эшерихиозы-fl» и анализатора CFX 96 (BioRad, США). Чувствительность к антибактериальным препаратам выявляли в соответствии с EUCAST 9.1 диско-диффузионным методом.

**Результаты.** С помощью ПЦР 17 штаммов были отнесены к патогруппам: EAEGC, EPEC, EIEC, у остальных 14 – гены патогенности не обнаружены. При достоверности различий  $p=0,05$  среди пенициллинов наибольшую резистентность *E. coli* проявляли к амоксициллину/клавуланату (52,9% патогенных и 35,71% непатогенных), ампициллину (29,41% патогенных и 35,71% непатогенных). Цефалоспорины III поколения показали достоверно большую активность в отношении патогенных штаммов *E. coli* (11,76% резистентных штаммов), чем непатогенных (20%),  $p=0,05$ . В группе фторхинолонов наиболее активным препаратом являлся норфлоксацин: резистентными были 5,88% патогенных и 21,43% непатогенных штаммов,  $p=0,05$ . К аминогликозидам резистентность достоверно проявляли 11,76% патогенных штаммов и 7,14% непатогенных,  $p=0,05$ . К ко-тримоксазолу достоверно нечувствительными были 58,8% патогенных и 28,7% непатогенных штаммов. При  $p<0,05$  относительно высокая чувствительность *E. coli* сохранялась к ампициллину/сульбактаму: 17,65% резистентных патогенных и 14,29% непатогенных штаммов. В группе цефалоспоринов наибольшая резистентность



формировалась к представителям II поколения (35,29% патогенных и 42,86% непатогенных). Цефалоспорины IV поколения цефепим, по сравнению с цефалоспорином III поколения, оказался менее активен в отношении патогенных штаммов *E. coli* (17,65% резистентных штаммов), но более активен в отношении непатогенных (14,29% резистентных штаммов),  $p < 0,05$ .

**Выводы.** Полученные данные указывают на необходимость расшифровки эшерихиозов с поиском генов, кодирующих факторы вирулентности, для назначения адекватной антибактериальной терапии во избежание бесконтрольного применения антибактериальных препаратов и распространения антибиотикорезистентности.

#### ANTIBIOTIC RESISTANCE OF DIARRHEAGENETIC *ESCHERICHIA COLI* STRAINS FROM CHILDREN WITH DYSBIOTIC DISORDERS

Borisova O.N., Petrova V.V., Oganessian E.G., Orishak E.A., Nilova L.Yu.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To determine the antibiotic resistance of strains of *E. coli* isolated from the children with dysbiotic disorders.

**Materials and methods:** The isolates from the children aged 9-17 years, who were laboratory checked for intestinal dysbiosis were submitted as the objects of the study. The 31 strains of *E. coli* with typical phenotypic features were identified. Specific gene sequences of ETEC, EPEC, EHEC, EAHEC and EIEC were found by real-time PCR (CFX 96, BioRad, USA) with the reagent set "Amplisens-Escherichioses" (Russia). The antimicrobial susceptibility testing was carried out according to EUCAST 9.1 disco diffusion method.

**Results.** Within the study with the use of PCR, 17 strains of *E. coli* were assigned to the following pathogenetic groups: EAHEC, EPEC, EIEC. The remaining 14 strains revealed no pathogenic genes. With  $p < 0,05$  credibility, within penicillin drugs *E. coli* strains were most resistant to amoxicillin / clavulanate (52,9% pathogenic and 35,71% non-pathogenic strains) and ampicillin (29,41% pathogenic and 35,71% non-pathogenic strains). Third-generation cephalosporins demonstrated increased activity against pathogenic *E. coli* strains (11,76% of resistant strains) than non-pathogenic (20%),  $p < 0,05$ . In fluoroquinolones most of the active drug was norfloxacin: 5,88% pathogenic and 21,43% non-pathogenic strains were susceptible,  $p = 0,05$ . Aminoglycoside resistance (11,76% of pathogenic and 7,14% of non-pathogenic strains), high Cotrimoxazole resistance (58,8% of pathogenic and 28,7% non-pathogenic) were also exhibited. With  $p < 0,05$  credibility, *E. coli* strains preserved high susceptibility to ampicillin/sulbactam (17,65% of resistant pathogenic and 14,29% of non-pathogenic strains). Among the cephalosporines, second-generation drugs remained the most resistant (35,29% pathogenic and 42,86% non-pathogenic strains). Cefepime as cephalosporin IV compared with III cephalosporins was less active against pathogenic *E. coli* strains (17,65% of resistant strains), but more active against non-pathogenic (14,29% resistant strains),  $p < 0,05$ .

**Conclusion.** The obtained data indicates the need to examine escherichioses for genes, encoding virulence factors, in order to prescribe adequate antibiotic therapy, to avoid the uncontrolled use of antimicrobial drugs and the spread of antibiotic resistance.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВИДОВОГО РАЗНООБРАЗИЯ ЛАКТОБАЦИЛЛ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ СЕВЕРОКАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Боровкова Е.А.<sup>1</sup>, Алиева Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кисловодская городская больница, Кисловодск; <sup>2</sup>Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

**Цель исследования** – сравнение биохимического и молекулярно-генетического методов идентификации индигенных лактобацилл толстого кишечника.

**Материалы и методы.** Объектом изучения были 159 штаммов лактобацилл пациентов в возрасте от года до 60 лет. Выделение лактобацилл проводили по общепринятым в микробиологии методикам. Для биохимической видовой идентификации использовали тест-систему API 50 CH bioMérieux (Франция). Генетическую идентификацию осуществляли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (М-ПЦР) с родо- и видоспецифическими праймерами. ДНК лактобацилл выделяли с помощью набора ДНК-Экспресс (НПФ «Литех», Россия). Температурный профиль М-ПЦР включал 40 циклов: денатурация (94 °C), отжиг праймеров (52-53 °C), элонгация (72 °C). ПЦР смесь: деионизованная вода, Taq-полимераза, 10x ПЦР буфер Mg<sup>2+</sup>, дезоксирибонуклеотиды («СибЭнзим», Россия). Детекция результатов ПЦР выполняли с помощью электрофореза в 1% агарозном геле с 0,5 мкг/мл бромистого этидия в TAE буфере. Результаты визуализировали с применением системы гель-документирования VersaDoc (Bio-Rad, США).

**Результаты.** Видовую идентификацию лактобацилл с помощью биохимической тест-системы API 50 CH проводили для 40 из 159 штаммов. Выявлено, что 18 штаммов относились к виду *L. rhamnosus*, 15 – к *L. plantarum*, 5 – к *L. paracasei* и по 1 штамму – к *L. brevis* и *L. fermentum*. Методом М-ПЦР были идентифицированы все штаммы лактобацилл ( $n=159$ ), в результате чего для 4 из 40 штаммов (11,1%), идентифицированных с помощью тест-системы API 50 CH, видовая принадлежность изменилась, а для 36 (88,9%) – подтвердилась. Таким образом, видовое разнообразие 159 штаммов лактобацилл толстого кишечника пациентов СКФО, определенное методами биохимической и молекулярно-генетической идентификации, представлено: *L. rhamnosus* – 85 штаммов (53,5%), *L. plantarum* – 54 (33,9%), *L. paracasei* – 15 (9,6%), *L. fermentum* – 4 (2,4%), *L. brevis* – 1 (0,6%).

**Заключение.** Использование классического биохимического метода идентификации, наряду с современным методом М-ПЦР, является целесообразным, т.к. даёт невысокий процент ошибок, связанный с близкородственностью исследуемых видов лактобацилл.

#### THE STUDY OF SPECIFIC DIVERSITY OF COLON LACTOBACILLI ALLOCATED ON NORTH CAUCASUS FEDERAL DISTRICT

Borovkova E.A.<sup>1</sup>, Alieva E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kislovodskaya City Hospital, Kislovodsk; <sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

**The purpose of the study** is comparison of biochemical and molecular-genetic methods of identification of large intestine indigenous lactobacilli.

**Materials and methods.** The object of the study was 159 strains of lactobacilli of patients aged one to 60 years. Isolation of lactobacilli was carried out according to generally accepted methods in Microbiology. API 50 CH bioMérieux test system

(France) was used for biochemical species identification. Genetic identification was performed by multiplex polymerase chain reaction (MPCR) with rhodo- and species-specific primers. DNA of lactobacilli was isolated using a set of DNA Express (SPF "Litex", Russia). The temperature profile of MPCR included 40 cycles: denaturation (94 °C), annealing of primers (52-53 °C), elongation (72 °C). PCR mixture consisted of deionized water, Taq polymerase, 10x PCR buffer Mg<sup>2+</sup>, deoxyribonucleotides (Sibenzim, Russia). PCR results were detected by electrophoresis in 1% agarose gel with 0.5 µg/µl of ethidium bromide in the TAE buffer. The results were visualized using VersaDoc gel documentation system (Bio-Rad, USA).

**Results.** Species lactobacilli identification was performed for 40 of 159 strains using the biochemical test system API 50 CH. It was found that 18 strains belong to the species *L. rhamnosus*, 15 strains to *L. plantarum*, 5 strains to *L. paracasei* and 1 strain to *L. brevis* and *L. fermentum*. All lactobacilli strains ( $n=159$ ) were identified by M-PCR. As a result, for 4 out of 40 strains (11,1%) identified using API 50 CH test system, the species has changed, and for 36 strains (88,9%) was confirmed. Thus, the species diversity of 159 strains of large intestine lactobacilli determined by biochemical and molecular genetic identification methods is represented by: *L. rhamnosus* – 85 strains (53,5%), *L. plantarum* – 54 strains (33,9%), *L. paracasei* – 15 strains (9,6%), *L. fermentum* – 4 strains (2,4%), *L. brevis* – 1 strain (0,6%).

**Conclusion.** Using the classical biochemical method with modern M-PCR method of identification is expedient, because it gives a low percentage of errors associated with the closeness of the studied species of lactobacilli.

#### ДИАГНОСТИКА БАКТЕРИЕМИИ И СЕПСИСА У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Боронина Л.Г., Блинова С.М., Саматова Е.В.

Уральский государственный медицинский университет; Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

**Цель исследования** – выявление возбудителей бактериемии и сепсиса у детей с онкогематологическими заболеваниями в стадии интенсивного лечения.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов посева крови у больных, находившихся на лечении в онкогематологическом центре ОДКБ в 2018 г. Всего поступило 806 проб крови, взятых преимущественно через центральный венозный катетер (ЦВК – 61,3%), от 364 пациентов. При посеве крови использовали флаконы для автоматического анализатора гемокультур «BACTEC™ FX»: Peds Plus/F, Mycosis IC/F («Becton Dickinson», США). Идентификацию выделенных микроорганизмов и определение антибиотикочувствительности проводили как классическим бактериологическим методом, так и на полуавтоматических – SENSITITRE (TREC Diagnostic Systems, США/Великобритания), ATB Expression (bioMérieux, Франция) и автоматическом MicroScan WalkAway 96 (Siemens, США) анализаторах.

**Результаты.** Доля положительных проб составила 3,1% ( $n=25$ ), все – в монокультуре. Преимущественно обнаружены коагулазоотрицательные стафилококки (КОС – 48%): *Staphylococcus epidermidis* ( $n=8$ ), *S. haemolyticus* ( $n=3$ ), *S. hominis* ( $n=1$ ), *S. aureus* – 1 штамм. Энтеробактерии (20%) включали следующие виды: *Escherichia coli* ( $n=2$ ), *Pantoea* sp. ( $n=2$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n=1$ ); по одному изоляту: *Neisseria* sp., *Streptococcus oralis*, *Streptococcus viridans*, *Micrococcus* sp. *Candida guilliermondii* ( $n=3$ ) выделяли трехкратно у пациентки К. (9 лет) с диагнозом «острый лейкоз» как из крови забранной, через ЦВК, так из интактной вены, все пробы взяты в один день. МПК (мкг/мл) к *C. guilliermondii* составила амфотерицина В ≤ 0,12, анидулафунгина – 1, вориконазола – 0,06, итраконазола – 0,25, каспифунгина – 0,25, микафунгина – 0,5, позаконазола – 0,25, флуконазола – 2. Результаты посевов других биоматериалов этой пациентки: ЦВК – рост микроорганизмов и грибов не обнаружен; количественное исследование на грибах: моча – 10<sup>3</sup> КОЕ/мл *C. guilliermondii* и 10<sup>3</sup> КОЕ/мл *Candida glabrata*, отделяемое афты – *C. guilliermondii* <10<sup>2</sup> КОЕ/тампон, отделяемое зева – *C. guilliermondii* – 10<sup>2</sup> КОЕ/тампон, что свидетельствует о генерализации инфекции.

**Заключение.** КОС и представители порядка *Enterobacteriales* по-прежнему лидируют при диагностике бактериемии и сепсиса. Обнаружение КОС при посеве крови из катетера не исключает контаминации. Из микромицетов *C. guilliermondii* явился причиной сепсиса.

#### DIAGNOSTICS OF BACTERIEMIA AND SEPSIS IN CHILDREN WITH ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

Boronina L.G., Blinova S.M., Samatova E.V.

Ural State Medical University; Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

**The purpose of the study.** To identify the pathogens of bacteremia and sepsis in the children with oncohematological diseases in the stage of intensive treatment.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the results of blood seeding in the patients treated at the Regional Children's Clinical Hospital oncohematological center in 2018 was conducted. In total, 806 blood samples were taken, mainly through the central venous catheter (CVC – 61,3%), from 364 patients. When seeding blood, bottles were used for an automatic hemoculture analyzer «BACTEC™ FX»: Peds Plus /F, Mycosis IC/F (Becton Dickinson, USA). Identification of the isolated microorganisms and determination of antibiotic susceptibility were carried out both by the classical bacteriological method and on semi-automatic SENSITITRE (TREC Diagnostic Systems, USA/UK), ATB Expression (bioMérieux, France) and automatic MicroScan WalkAway 96 (Siemens, USA) – analyzers.

**Results.** The share of positive samples is 3,1% ( $n=25$ ), all – in monoculture. Coagulase-negative staphylococci (CNS – 48%) were predominantly found: *S. epidermidis* ( $n=8$ ), *S. haemolyticus* ( $n=3$ ), *S. hominis* ( $n=1$ ); *S. aureus* – 1 strain. *Enterobacteria* (20%) included the following species: *Escherichia coli* ( $n=2$ ), *Pantoea* sp. ( $n=2$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n=1$ ); one-time isolate: *Neisseria* sp., *Streptococcus oralis*, *Streptococcus viridans*, *Micrococcus* sp. *Candida guilliermondii* ( $n=3$ ) was identified in patient K., 9 years old diagnosed with acute leukemia, both from the blood collected, through the CVC, and from the intact vein – all taken on the same day. MIC (µg/ml) *C. guilliermondii* compounded amphotericin B ≤ 0,12, anidulafungin – 1, voriconazole – 0,06, itraconazole – 0,25, caspofungin – 0,25, micafungin – 0,5, posaconazole – 0,25, fluconazole – 2. The results of sowing other biomaterials of this patient: CVC – the growth of microorganisms and fungi was not detected; quantitative research on the fungi: urine 10<sup>3</sup> CFU/ml *C. guilliermondii* and 10<sup>3</sup> CFU/ml *Candida glabrata*, detachable aphthae – *C. guilliermondii* < 10<sup>2</sup> CFU/tampon, discharge of the pharynx – *C. guilliermondii* 10<sup>2</sup> CFU/tampon, indicating a generalization of the infection.

**Conclusion.** CNS and representatives of the *Enterobacteriales* are still prevailing in the diagnosis of bacteremia and sepsis. Detection of CNS when blood is sown from

a catheter does not exclude contamination. Among micromycetes *C. guilliermondii* was the cause of sepsis.

#### АНАЛИЗ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АУТОПСИЙ

Бунова Д.В. (Руководители темы: Шадринова О.В., Погромская М.Н.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – ретроспективный анализ инвазивных микозов (ИМ) у ВИЧ-инфицированных пациентов по результатам аутопсий.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 18 ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИД, госпитализированных в 2018 г. в ГБУЗ КИБ им. С. П. Боткина; медиана возраста – 38 лет (28-67 лет), мужчины – 83%.

**Результаты.** ИМ развился на фоне впервые диагностированной ВИЧ-инфекции до начала антиретровирусной терапии (АРВТ) у 28% больных. Продолжительность ВИЧ-инфекции до развития ИМ более 10 лет – 44%, 5-10 лет – 17%, до 5 лет – 11%. Сопутствующие инфекционные заболевания: вирусный гепатит – 56%, туберкулез легких – 11%, токсоплазмозный энцефалит – 11%. Другие инфекции: вирусная (цитомегаловирусная, Эпштейн-Барр, Herpes zoster) – 61%, бактериальная – 44% (пневмония – 88%, сепсис – 12%). Сопутствующая соматическая патология: хроническая почечная недостаточность – 33%.

Факторы риска развития ИМ: снижение CD3+CD4+ менее 200 кл/мкл выявили у 100% больных; длительная > 21 дня терапия системными глюкокортикостероидами – 17% (медиана – 29 дней); пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – 67%, снижение массы тела более 10% установили у 94,4% пациентов.

Структура ИМ, подтвержденных исследованием аутопсийного материала: пневмоцистная пневмония (ПП) – 67%, криптококкоз – 28%, сочетание ПП и криптококкового менингита – 5%.

Криптококкоз диагностировали прижизненно у 83% больных, посмертно – у 17%. Адекватную антимикотическую терапию амфотерицином В 50 мг/сут получили 67% пациентов, длительность применения от 1 до 9 дней, медиана – 3,5. Флуконазол 600 – 800 мг/сут в качестве стартовой терапии получали 23% больных. В большинстве случаев (77%) ПП диагностировали по клиническим и рентгенологическим признакам, у 23% диагноз установлен посмертно. В лечении прижизненно диагностированной ПП использовали терапевтические дозы ко-тримоксазола – 60%, низкие дозы – 40%.

Общая выживаемость больных ИМ в течение 14 дней составила 39%, 30 дней – 28%, 12 недель – 5,5%.

**Выводы.** По результатам аутопсий пневмоцистная пневмония установлена у 67% пациентов, криптококкоз – у 28%, сочетание ПП и криптококкового менингита – у 5%. Основным фактором риска развития ИМ является снижение CD3+CD4+ менее 200 кл/мкл (100%). Общая выживаемость больных ИМ в течение 12 недель составила 5,5%.

#### ANALYSIS OF INVASIVE MYCOSES IN HIV-INFECTED PATIENTS BY AUTOPSY RESULTS

Bubnova D., Shadrivova O., Pogromskaya M. I.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Retrospective analysis of invasive mycoses (IM) in HIV-infected patients, according to the autopsy results.

**Materials and methods.** The data of 18 HIV-infected patients at the AIDS stage, who were hospitalized in the Clinical Infectious Hospital named after S. P. Botkin in 2018, were analyzed. The median age of patients is 38 years (28-67 years), men 83%.

**Results.** IM developed in the association to newly diagnosed HIV-infection prior to initiating antiretroviral therapy (ART) in 28% of patients. The duration of HIV infection before the IM development over 10 years is 44%, 5-10 years is 17%, and up to 5 years is 11%. Concomitant infectious diseases were viral hepatitis in 56%, pulmonary tuberculosis – 11%, toxoplasmic encephalitis – 11%, other infections (cytomegalovirus, Epstein-Barr and Herpes zoster) – 61%, bacterial diseases – 44% (pneumonia in 88%, sepsis in 12%). Comorbid somatic pathology was a chronic renal failure in 33% of patients. The main risk factors of the IM development were a decrease of CD3+ CD4+ < 200 cells/mcl – 100%; glucocorticosteroid therapy more than 21 days – 17% (median – 29 days); staying in the intensive care unit (ICU) – 67%. Based on the autopsy results pneumocystis pneumonia (PP) was diagnosed in 67%, cryptococcosis in 28%, a combination of PP and cryptococcal meningitis in 5% of the patients. Cryptococcosis was diagnosed intravitaly in 83% of the patients, post mortem in 17%. Adequate antifungal therapy with amphotericin B 50 mg daily was administered to 67% of the patients; the duration of use was from 1 to 9 days (median – 3,5 days). Fluconazole 600-800 mg daily as a starting therapy was used in 23% of cases. In most cases (77%), PP was diagnosed according to clinical and radiological signs, and 23% of cases the diagnosis was established post mortem. In 60% of PP patients the treatment using therapeutic doses of co-trimoxazole was performed, 40% of patients received low doses. The overall survival rate in patients with IM within 14 days was 39%, 30 days – 28%, 12 weeks – 5,5%.

**Conclusions.** The main risk factor of IM is a decrease of CD3 + CD4 + less than 200 cells/mcl (100%). The overall 12-weeks survival rate in patients with IM was 5,5%.

#### ИЗУЧЕНИЕ АНТИФУНГАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Буланова А.С., Ананьева Е.П., Яковлев И.П.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – сравнительное изучение антифунгальной активности соединений из группы азолов и соединений, содержащих пиридиновый цикл.

**Материалы и методы.** Применяли метод серийных разведений в жидкой среде Сабуро с дальнейшим высевом из пробирок с отсутствием видимого роста на плотную среду Сабуро для выявления минимальной фунгицидной концентрации. В качестве тест-культуры использовали дрожжи *Candida albicans* ATCC 10231, а в качестве препарата сравнения – флуконазол – широко используемый антимикотик группы азолов.

**Результаты.** На кафедре органической химии СПбХФУ были получены: тиادي- и дитиадиазол (1 и 2 соответственно) и два соединения с пиридином (3, 4): 1 – 3-(2-цианоэтил)-2-((Z)-[3-(2-цианоэтил)-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илден]-

метил)-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-3-иум хлорид; 2 – 3-(2-изоцианоэтил)-5-фенил-3H-1,2,3,4-дитадиазол-2-оксид; 3 – 2-(пиридин-2-илано)-2-тиоксоацетамид; 4 – (1Z)-2-амино-2-оксо-N-(пиридин-2-ил)-этанамидотиоловая кислота. Так как препараты на основе азолов уже зарекомендовали себя как эффективные антимикотики, мы решили рассмотреть антифунгальную активность соединений с шестичленными гетероциклами. Этим обусловлен выбор веществ с пиридином. Состав и строение соединений подтверждены элементным анализом, ЯМР 1H и 13C-спектроскопией, масс-спектроскопией высокого разрешения и рентгено-структурным анализом.

При изучении противогрибкового действия наиболее активными оказались соединения 3 и 4 с пиридиновым циклом. Значения минимальных фунгицидных концентраций для соединений 3 и 4 были сопоставимы с действием флуконазола (МФК = 15,6 и 31,3 мкг/мл соответственно). Умеренной противогрибковой активностью обладало соединение 1 из группы тиадиазолов со значением МФК=62,5 мкг/мл. Вещество 2 – дитиадиазол имело слабое антифунгальное действие МФК=125 мкг/мл.

**Заключение.** Доказано наличие антифунгального действия у новых гетероциклических соединений в отношении *C. albicans*. Вещества с пиридиновым циклом обладают противогрибковым действием, сопоставимым с активностью флуконазола. Таким образом, соединения, содержащие пиридин, могут быть перспективными для дальнейшего поиска новых противогрибковых соединений.

#### THE STUDYING OF THE ANTIFUNGAL ACTION OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Bulanova A.S., Ananyeva E.P., Yakovlev I.P.

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to conduct a comparative study of the antifungal activity of compounds from the group of azoles and compounds containing the pyridine cycle.

**Materials and methods.** The method of serial dilutions in liquid Sabouraud medium was used in the work with further seeding from tubes with no visible growth on the dense medium Sabouraud to identify the minimum fungicidal concentration. *Candida albicans* yeast ATCC 10231 was used as a test culture, and fluconazole, a widely used antimycotic of the azole group, was used as a reference drug.

**Results.** The compounds were obtained at the Department of Organic Chemistry of SPCPU: thiadi- and dithiadiazole (1 and 2, respectively) and two compounds with pyridine (3, 4): 1 – 3-(2-cyanoethyl)-2-((Z)-[3-(2-cyanoethyl)-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-ylidene]-methyl)-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-3-ium chloride; 2 – 3-(2-isocyanoethyl)-5-phenyl-3H-1,2,3,4-dithiadiazole-2-oxide; 3 – 2-(pyridin-2-ylamino)-2-thioxoacetamide; 4 – (1Z)-2-amino-2-oxo-N-(pyridin-2-yl)-ethanimidothioic acid. Since azole-based preparations have already proven to be effective antimycotics, we decided to consider the antifungal activity of compounds with six-membered heterocycles. This is due to the choice of substances with pyridine. The composition and structure of the compounds were confirmed by elemental analysis, high resolution mass spectroscopy and X-ray structural analysis.

When studying antifungal action, compounds 3 and 4 with the pyridine cycle proved to be the most active. The values of the minimum fungicidal concentrations for compounds 3 and 4 turned out to be comparable with the effect of fluconazole (15.6 and 31.3 µg/ml, respectively). Compound 1 from the group of thiadiazoles has moderate antifungal activity (62.5 µg/ml). Substance 2 – dithiadiazole has a weak antifungal effect (125 µg/ml).

**Conclusion.** The presence of antifungal activity in new heterocyclic compounds against *Candida albicans* has been proven. Substances with the pyridine cycle have antifungal action comparable to the activity of fluconazole. Thus, compounds containing pyridine may be promising for the further search for new antifungal compounds.

#### ДЕЙСТВИЕ ВИДИМОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПОДВИЖНОСТЬ ESCHERICHIA COLI

<sup>1</sup>Быкова Л.П., <sup>2,3</sup>Ременникова М.В.

<sup>1</sup>Пермский государственный университет им. акад. Е.А. Вагнера;

<sup>2</sup>Пермская научно-производственная приборостроительная компания; <sup>3</sup>Пермский федеральный исследовательский центр, Пермь, Россия

**Цель исследования** – изучение действия видимого красного лазерного излучения на подвижность *Escherichia coli*.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служили суточные клинические культуры *E. coli*. Для создания потока излучения использован диодный медицинский лазер ЛФДТ нового образца Пермской научно-производственной компании. Облучение бактериальных суспензий проводили в течение двух минут при разных величинах мощности от 3 до 28,5 Вт и длине волны 650 нм. Определение длительности сохранения подвижности бактерий осуществляли в нативных препаратах «висячая капля» в иммерсионном микроскопе в условиях затемнённого поля зрения микроскопа. Время сохранения подвижности фиксировали в секундах. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью парного варианта t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Необлученная контрольная часть микробной культуры сохраняла подвижность в течение 1432,70±117,07 сек. При облучении мощностью 3 Вт двигательная активность сохранялась 953,70±98,19 сек (p<0,05 к 0 Вт). При мощности 9,4 Вт бактерии двигались 532,60±62,30 сек (p<0,05 к 0 Вт). Облучение мощностью 12 Вт значительно сократило срок двигательной активности до 387,80±76,49 сек (p<0,05 к 0 Вт). Облучение мощностью 22,7 Вт сократило время подвижности до 197,70±53,45 сек (p<0,05 к 0 Вт). Максимальная мощность излучения прибора – 28,9 Вт вызвала наибольшее сокращение времени движения до 114,10±40,49 сек (p<0,05 к 0 Вт). Время сохранения подвижности культуры уменьшалось по мере увеличения мощности облучения. Двигательная активность бактерий не прекратилась даже при максимальной мощности воздействия на них лазерных лучей, возможно, этот эффект связан с наличием активно делящихся клеток.

**Заключение.** Лазерное излучение низкой интенсивности изменяет функциональное состояние клеток прокариотов. Действие лазера в зависимости от величины мощности позволяет воздействовать на физиологические процессы, вызываемая у бактериальных клеток изменение двигательной активности.



**ACTION OF VISIBLE LASER RADIATION ON THE MOBILITY OF ESCHERICHIA COLI**Bykova L.P., <sup>2,3</sup>Remennikova M.V.<sup>1</sup>Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University; <sup>2</sup>Perm Scientific-Production Instrument-Making Company; <sup>3</sup>Perm Federal Research Center, Perm, Russia**The purpose of the study** is to study the effect of visible red laser radiation on the mobility of *E. coli*.**Materials and methods.** The object of the study was the daily clinical cultures of *E. coli*. To create a radiation flux, a diode medical LFDT laser of a new type by the Perm Research and Production Company was used. Irradiation of bacterial suspensions was carried out for two minutes at different values of power from 3 to 28.5 W and a wavelength of 650 nm. Determination of the duration of the preservation of the mobility of bacteria in native preparations "hanging drop" in an immersion microscope under darkened field of view of the microscope was prepared. Mobility time was recorded in seconds. Statistical processing of the results was performed using the paired variant of Student's *t*-test.**Results.** The study revealed that the non-irradiated control of the microbial culture retained mobility for 1432,70±117,07 seconds. When irradiated with a power of 3 W, the motor activity remained 953,70±98,19 seconds ( $p < 0,05$  to 0 W). At a power of 9,4 W, bacteria moved 532,60±62,30 seconds ( $p < 0,05$  to 0 W). Irradiation with a power of 12 W significantly reduced the duration of motor activity to 387,80±76,49 sec ( $p < 0,05$  to 0 W). Irradiation with a power of 22,7 W reduced the mobility time to 197,70±53,45 sec ( $p < 0,05$  to 0 W). The maximum radiation power of the device 28,9 W caused the greatest shortening of the movement time to 114,10±40,49 s ( $p < 0,05$  to 0 W). The time to maintain the mobility of the culture decreased with increasing radiation power. The motor activity of bacteria has not stopped even at the maximum power of exposure to laser beams, perhaps this effect is associated with the presence of actively dividing cells.**Conclusion.** Thus, low-intensity laser radiation changes the functional state of prokaryotic cells. The action of the laser, depending on the magnitude of the power, makes it possible to influence the physiological processes, causing a change in motor activity in bacterial cells.**ВИРУЛЕНТНОСТЬ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, ПЕРСИСТИРУЮЩИХ У ДЕТЕЙ – БАКТЕРИОНОСИТЕЛЕЙ**Валиева Р.И.<sup>1,2</sup>, Зарипова А.З.<sup>1,2</sup>, Турин Ю.А.<sup>1,2</sup>, Баязитова Л.Т.<sup>1,2</sup>, Тюпкина О.Ф.<sup>1</sup>, Чазова Т.А.<sup>1</sup>, Исаева Г.Ш.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии; <sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, РоссияОдним из наиболее распространенных возбудителей респираторных бактериальных инфекций у детей является *Streptococcus pneumoniae*. От выраженности факторов патогенности возбудителя зависит активность вкворум-зависимых процессов и инициация инфекционного процесса – пневмококковой инфекции.**Цель работы** – изучение активности IgA1-протеиназ и антибиотикорезистентности пневмококков, выделенных от детей-носителей.**Материалы и методы.** В период с 2015 по 2018 гг. обследовано 585 организованных детей (1,5-7 лет). Для культивирования использовали Columbia agar Base с 5% бараньей крови. Фенотипическую идентификацию *S. pneumoniae* проводили на основании морфологических, культуральных данных. Серотиповую принадлежность выявляли методом М-ПЦР. Определение IgA-протеиназной активности лизатов *S. pneumoniae* осуществляли иммуноферментным методом по способности лизатов расщеплять субстрат (human IgA; Sigma).**Результаты.** Распространенность носителей пневмококков составила 21,9%-35,1% в зависимости от возраста. У 55,8% детей выделены вакцинные серотипы 14, 19F, 23F; в 19% случаев – невакцинные штаммы. IgA-протеиназная активность обнаружена у 45 (86,5%) штаммов. Высокая активность протеаз отмечена у серотипов 14, 19F, 7F, 23F, 16F. Пневмококки серотипов 12F, Sg18 не обладали протеолитической активностью. Результаты антибиотикорезистентности назофарингеальных пневмококков: чувствительность к β-лактамам препаратам варьировала от 96% до 90,8% в зависимости от периода выделения изолята. Показана достаточно высокая антипневмококковая активность макролидов: 83,7%-3,4%). Отмечено снижение активности фторинолонов – 61,6%-87,2%.**Заключение.** Учитывая суммарный вирулентный потенциал и антибиотикорезистентность циркулирующих у детей-бактерионосителей штаммов пневмококков, нельзя недооценивать роль носительства *S. pneumoniae*.**VIRULENCE AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, PERSISTENT IN CHILDREN – BACTERIA CARRIERS**Valieva R.I.<sup>1,2</sup>, Zaripova A. Z.<sup>1,2</sup>, Turin Y.A.<sup>1,2</sup>, Bayazitova L.T.<sup>1,2</sup>, Tyupkina O.F.<sup>1</sup>, Chazova T.A.<sup>1</sup>, Isaeva G.S.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Kazan Research Institute for Epidemiology and Mikrobiology; <sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, RussiaOne of the most common causative agents of respiratory bacterial infections in children is *Streptococcus pneumoniae*. The severity of pathogenicity factors of the pathogen depends on the activity of quorum-dependent processes and the initiation of an infectious process – pneumococcal infection.**The purpose of the study:** to study the activity of IgA1-proteinases and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from carrier children.**Materials and methods.** In the period from 2015 to 2018. 585 organized children from 1,5 to 7 years old were examined. For cultivation was used Columbia agar Base with 5% lamb blood. Phenotypic identification of *S. pneumoniae* was performed on the basis of morphological and cultural data. Serotype affiliation was determined by the method of M-PCR. The determination of the IgA-proteinase activity of *S. pneumoniae* lysates was carried out by enzyme immunoassay method on the ability of lysates to break down the substrate (human IgA; Sigma).**Results.** The prevalence of pneumococcal carriers was 21,9-35,1%, depending on age. In 55,8% of children, vaccine serotypes 14, 19F, 23F were isolated; in 19% of cases, non-vaccine strains were detected. IgA-proteinase activity was detected in 45 (86,5%) strains. High protease activity was observed in serotypes 14, 19F, 7F, 23F, 16F. *S. pneumoniae* serotypes 12F, Sg18 did not possess proteolytic activity. Results of antibiotic resistance of nasopharyngeal *S. pneumoniae*: sensitivity to β-lactam drugs varied from 96% to 90,8%, depending on the period of isolate isolation. A rather high against *S. pneumoniae* activity of macrolides was shown: 83,7% -93,4% and a decrease in the activity of fluoroquinolones – 61,6% -87,2%.**Conclusion.** Considering the total virulence potential and antibiotic resistance of strains of pneumococci circulating in bacterial carriers in children, the role of *S. pneumoniae* carriage cannot be underestimated.**ИЗУЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К БАКТЕРИОФАГАМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ, КОНТАМИНИРУЮЩИХ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**Валитова Р.К.<sup>1,2</sup>, Абдуллаева А.М.<sup>2</sup>, Блинова Л.П.<sup>1</sup>, Пахомов Ю.Д.<sup>1</sup><sup>1</sup>НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

В связи с необходимостью предохранения пищевой продукции животного происхождения от микробной контаминации актуальным является поиск эффективных безвредных ингибиторов. Опасность заражения таких продуктов микроорганизмами, перешедшими в жизнеспособное некультивируемое состояние (ЖНС), представляет особую опасность из-за возможности массовых отравлений, т.к. контроль на их контаминацию даёт ложноотрицательный результат (Блинова Л.П., Пахомов Ю.Д. 2016, 2019, Скорлупкина Н.Н. и др. 2017).

**Цель исследования** – изучение возможности подавления микробов в мясной продукции коммерческими бактериофагами.**Материалы и методы.** В экспериментах использовали штаммы-контаминанты *Escherichia coli*, *Salmonella enterica Typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. В качестве ингибиторов условно-патогенных микроорганизмов применяли коммерческие бактериофаги: Колипротейный, Интести, Стафилококковый, Пиобактериофаг. Оценку на наличие микробов проводили после добавления бактериофага в мясной субстрат. Активность фагов определяли на чувствительных бактериях спот-тестом или методом разведений. Воздействие бактериофага на микробные клетки оценивали в жидкой среде через 24 ч по изменению оптической плотности (ОП) культур-контаминантов.**Результаты и обсуждение.** Применение спот-тестов подтвердило специфическую активность фагов на наших культурах-контаминантах. Зараженные 1-млрд взвесью культур образцы фарша через 2 ч обрабатывали соответствующими фагами. После 24 ч воздействия фага оценивали ОП субстратов в разведениях. Для *E. coli* наблюдали падение ОП в 3-4 раза от исходной концентрации контаминанта после применения Интести и Колипротейного фага. Для *Salmonella enterica Typhimurium* ингибирование культур теми же фагами составляло от 2,8 до 5,3 раза. При действии Колипротейного фага на *P. vulgaris* обнаружено снижение концентрации микроба в 2,7 раза. Для стафилококка ингибирование Стафилофагом составляло от 2,86 до 3,5 раз. В отношении действия Пиобактериофага выявлено максимальное 2,5-кратное подавление роста синегнойной палочки. Результаты включают также сведения о наличии культур-контаминантов в ЖНС.**Заключение.** Полученные данные указывают на перспективность дальнейшего изучения возможности подавления микробов в мясной продукции коммерческими исследованными бактериофагами.**STUDY OF BACTERIOPHAGE SENSITIVITY OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS CONTAMINATING FOODSTUFFS OF ANIMAL ORIGIN**Valitova R.K.<sup>1,2</sup>, Abdullaeva A.M.<sup>2</sup>, Blinova L.P.<sup>1</sup>, Pakhomov Yu.D.<sup>1</sup><sup>1</sup>Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; <sup>2</sup>Moscow State University of Food Industry, Moscow, Russia

Due to necessity of protecting food products of animal origin against microbial contamination it is relevant to search for effective and harmless inhibitors. The danger such foods contamination with microbes that shifted into viable but nonculturable state (VBNC) poses a particular threat because control for their contamination gives false negative results (Blinova L.P., Pakhomov Yu.D. 2016, 2019; Skorlupkina N.N. et al., 2017).

**The purpose of the study** was to assess the possibility of microbe suppression in meat products with commercial bacteriophages.**Materials and methods.** In our experiments contaminant strains were used: *E. coli*, *Salmonella enterica Typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. As inhibitors of opportunistic microorganisms commercial bacteriophages were applied: Coliproteus, Intesti, Staphylophage, Pyobacteriophage. The evaluation of the microbial presence was performed after adding bacteriophage to the meat substrate. Activity of the phages was assessed on sensitive bacteria via spot-test or by dilutions. Impact of bacteriophages on microbial cells were estimated after 24 hours by changes in optical density (OD) of contaminating cultures.**Results and discussion.** Use of spot-tests confirmed specific activity of phages on the contaminating cultures. The samples of minced meat infected with 1 billion suspension of cultures were treated with appropriate phages after 2 hours. After 24 hours exposure to phage, OD of the substrates were evaluated at dilutions. For *E. coli*, drop of OD by 3-4 fold was observed compared to the initial concentration of contaminant after application of Intesti and Coliproteus phages. For *Salmonella enterica Typhimurium* inhibition by the same phages was 2,8-5,3 fold. When *P. vulgaris* was subjected to Coliproteus phage there was a 2,7 fold decrease of microbial concentration. For staphylococci the inhibition by Staphylophage was 2,86-3,5. Concerning Pyobacteriophage in relation to the action of Pyobacteriophage, a maximum 2,5-fold inhibition of the growth of the pyocyanic bacteria was revealed. The results also include the presence of contaminant cultures in VBNC.**Conclusion.** The obtained data indicate the prospects for further study of possible microbial suppression in meat products by commercially studied bacteriophages.**АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ KLEBSIELLA PNEUMONIAE**Варгасова В.С.<sup>1</sup>, Круготова Д.А.<sup>1</sup>, Смирнова М.В.<sup>2</sup>, Артемук С.Д.<sup>2</sup>, Белькова Е.И.<sup>2</sup>, Мельцер А.В.<sup>2</sup>, Козлова Н.С.<sup>1</sup><sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, <sup>2</sup>Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия**Цель** – определение уровня устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) штаммов *Klebsiella pneumoniae* в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга.**Материалы и методы.** В исследование включены 111 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара в 2018 г. Идентификацию бактерий проводили классическими методами. Согласно клиническим рекомендациям по определению чувствительности к антимикробным препаратам (2015), определяли чувствительность выделенных штаммов к 9 АМП – ампициллину (Ап), комбинациям амоксициллин/клавуланат (Ам/Сл) и це-

фоперазон/сульбактам (Cp/sb), цефотаксиму (Ctx), цефтазидиму (Czd), ципрофлоксацину (Cip), ампицину (Am), имипенему (Im) и меропенему (Mer).

**Результаты.** Все выделенные штаммы *K. pneumoniae* оказались устойчивыми не менее чем к трем АМП. Все культуры проявляли природную устойчивость к Ар. Подавляющее большинство изолятов были резистентны к Ам/Cl (98,2%), цефалоспорином (97,3%), фторхинолоном (95,5%) и комбинации Cp/sb (89,2%). Более двух третей штаммов были нечувствительны к Ак и почти половина (45,0%) – к карбапенемам. Большинство выделенных культур (97,3%) составили MDR штаммы. Почти половина изолятов была резистентна к девяти АМП (41,4%), 27,0% – к шести и 18,9% – к семи препаратам. Среди клецбиелл было выявлено 9 спектров антибиотикорезистентности. Фенотипом экстремальной резистентности (устойчивостью ко всем изученным АМП) обладала почти половина изолятов *K. pneumoniae* (41,4%), при этом такие штаммы выделялись у больных 12 различных отделений, однако половина их (45,7%) была обнаружена у пациентов хирургической реанимации. Следующими по распространенности оказались спектры одновременной резистентности к шести (ApAm/ClCtxCzdCp/sbCip) и семи (ApAm/ClCtxCzdCp/sbCipAk) АМП (21,6% и 18,9% соответственно). Спектры устойчивости к ApAm/ClCtxCzdCp/sbCipImMer и ApAm/ClCtxCzdCp/sbCipAk составили по 5,4%.

**Выводы.** Распространение в стационаре клецбиелл с фенотипом экстремальной резистентности является опасным прогностическим признаком, свидетельствующим о значительном сужении группы препаратов выбора для лечения инфекций, вызванных такими штаммами, которые ограничиваются в настоящее время, по данным ряда авторов, всего несколькими АМП, в частности, полимиксином, колистином и тигециклином.

#### KLEBSIELLA PNEUMONIAE ANTIBIOTIC RESISTANCE

Vargasova V.S.<sup>1</sup>, Kugotova D.A.<sup>1</sup>, Smirnova V.S.<sup>2</sup>, Artemuk S.D.<sup>2</sup>, Belkova E.I.<sup>2</sup>, Melzer A.V.<sup>2</sup>, Kozlova N.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, <sup>2</sup>City Mariinsky Hospital, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To identify antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*, isolated in multidisciplinary hospital.

**Materials and methods.** 111 strains of *K. pneumoniae*, isolated from blood of the patients in 2018 were studied. The bacteria were identified using classical methods; antibiotic resistance to nine antimicrobial drugs (ampicillin (Ap), combination of amoxicillin/sulbactam (Am/Cl) and cefoperazone/sulbactam (Cp/sb), cefotaxime (Ctx), ceftazidim (Czd), ciprofloxacin (Cip), amikacin (Ak), imipenem (Im) and meropenem (Mer)) was studied according to the Clinical guidelines for antimicrobial sensitivity determination, 2015.

**Results.** All the isolated strains were resistant at least to 3 antibiotics. Most of the *Klebsiella* cultures were resistant to Am/Cl (98,2%), cephalosporins (97,3%), fluoroquinolones (95,5%) and Cp/sb (89,2%). Two-thirds of strains were insusceptible to amikacin (70,3%), half of cultures were resistant to carbapenems (45,0%). 97,3% of isolated *K. pneumoniae* strains were multidrug resistant. 41,4% of strains were resistant to nine antibiotics, 27,0% – to six ones and 18,9% – to seven ones. Extreme antibiotic resistance was observed in 41,4% of the isolates – they were resistant to all used antibiotics. Such strains were isolated from the patients of twelve hospital departments, but half of them (45,7%) were isolated from the patients of surgical resuscitation unit. The next most prevalent spectra were spectrum of resistance to six (ApAm/ClCtxCzdCp/sbCip) and seven (ApAm/ClCtxCzdCp/sbCipAk) antibiotics (21,6% and 18,9%, respectively). Spectra of resistance to ApAm/ClCtxCzdCp/sbCipImMer and ApAm/ClCtxCzdCp/sbCipAk accounted for 5,4% each.

**Conclusion.** The spread of extreme resistant *Klebsiella pneumoniae* strains is a dangerous sign of the significant decrease in carbapenems efficacy towards infections caused by *K. pneumoniae* and confirm the necessity of antimicrobial resistance monitoring in the hospitals strains.

#### СРАВНЕНИЕ ИММУНОГЕННЫХ СВОЙСТВ ВАКЦИННЫХ ШТАММОВ ВИРУСОВ ГРИППА ГРАФИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Васильева А.А., Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Тимошечева Т.А., Амосова И.В., Кузнецова Е.В., Никоноров И.Ю., Марченко В.А.

НИИ гриппа им. А.А. Смородиной, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – графическое представление формирования иммунного статуса у лиц, привитых современными отечественными тривакцинами, содержащими одинаковый штамм вируса гриппа А/Калифорния/07/09 (H1N1)pdm09.

**Материалы и методы.** Исследовали парные сыворотки от волонтеров, привитых в 2015-16 гг. инактивированными гриппозными вакцинами с одинаковой и разной антигенной нагрузкой. 2 группы по 100 добровольцев были привиты вакцинами, содержащими по 5 мкг геммаглобинулина (ГА) штамма вируса гриппа А/Калифорния/07/09 в дозе, еще 100 – расщепленной вакциной с 15 мкг ГА того же штамма в дозе. Помимо традиционных критериев оценки иммуногенности гриппозных вакцин (кратность нарастания среднего геометрического титра антител (АТ), процент сероконверсий, процент лиц с защитным титром АТ во 2-й сыворотке), использовали графический метод, предложенный авторами. График иммуногенности строили на показателях кратности нарастания АТ (КрН), т.к. процентное содержание сывороток в группах привитых с одинаковой КрН позволяет судить об интенсивности иммунного процесса.

**Результаты.** Сравнение графиков одинаковых по антигенной нагрузке вакцин (5 мкг ГА А(H1N1)pdm09 в дозе) позволило выявить группы «молчащих волонтеров» в 8-10% случаев, при этом почти в 2 раза отличались кратности нарастания АТ между этими вакцинами. Увеличение количества антигена до 15 мкг ГА на дозу в сплит-вакцине усилило иммунный ответ по КрН антител до 16 раз, при этом исчезла группа волонтеров, не ответивших на вакцинацию. Средняя кратность прироста АТ (СКрП) была наибольшей при вакцинации сплит-вакциной с максимальной антигенной нагрузкой и прирост АТ прослеживался до группы привитых с титром 1:40. При этом данные графиков иммуногенности четко коррелировали с традиционными показателями сероконверсии и серопротекции вакцинных штаммов, и все 3 вакцины удовлетворяли международным критериям иммуногенности.

**Выводы.** Построение графиков иммуногенности позволяет видеть процесс антителообразования в динамике, а показатели СКрП – оценить возможности вакцинных штаммов преодолевать существующий уровень противовирусных АТ.

#### GRAPHIC COMPARISON OF IMMUNOGENIC PROPERTIES OF INFLUENZA VIRUSES VACCINE STRAINS

Vasilyeva A.A., Voytsehovskaya E.M., Vakin V.S., Timoshicheva T.A., Amosova I.V., Kuznetsova E.V., Nikonorov I.Y., Marchenko V.A.

Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** A method of graphical evaluation of the influenza viruses immunogenicity in contemporary vaccine was introduced.

**Materials and methods.** About 300 paired sera of volunteers vaccinated in 2015-2016 were examined. In addition to traditional tests of immunogenicity evaluation of influenza vaccine (GMT, percent of seroconversions) immune response of vaccinated people was assessed by graphs of immunogenicity. The method of graphical evaluation of the influenza virus vaccine strains immunogenicity was used for comparing inactivated and split vaccines with the same or different antigenic load. The graphs show fold increase antibodies (FIA) and average fold increase (AFIA) antibodies in sera for several groups vaccinated. Test vaccines were assessed and compared by immunographs for the total antigenic component A(H1N1)pdm09 as the most relevant in a given period of time.

**Results.** Comparison of vaccine graphs with the same antigenic load (5 µg of hemagglutinin A(H1N1)pdm09 per dose) allowed us to identify groups of "silent volunteers" in 8-10% of cases with differences in the FIA almost 2 times between inactivated vaccines. Increasing the hemagglutinin A(H1N1)pdm09 antigen load to 15 µg per dose in a split vaccine led to an increase in this index up to 16 times, while the group of the volunteers who did not respond to vaccination disappeared.

The average fold increase antibodies was highest during vaccination with a split vaccine with a maximum antigenic load (15 µg) and the antibody increase was traced to the group vaccinated with a titer of 1:40.

**Conclusions.** Immunogenicity graphs clearly correlated with traditional indicators of seroconversion and seroprotection of vaccine strains. Graphical presentation of immunogenicity of influenza vaccine strains can be a useful addition to traditional methods of their evaluation.

#### МИКРОБИОТА КОЖНЫХ ПОКРОВОВ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

Васильева Е.А., Русак Ю.Э., Ефанова Е.Н.

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель исследования** – изучение видового состава микробиоты кожных покровов и слизистых оболочек при атопическом дерматите в условиях Севера.

**Материалы и методы.** Проведено бактериологическое исследование микробиоты кожных покровов (кожа предплечья), слизистых оболочек носа и зева у 34 пациентов с верифицированным диагнозом «атопический дерматит». В группу сравнения (ГС, n=34) вошли студенты медицинского института, не имеющие клинических проявлений атопии и отягощенного анамнеза.

**Результаты.** В группе пациентов с атопическим дерматитом наблюдали повышенное (в 3 раза, чем в группе сравнения) выделение микроорганизмов рода *Staphylococcus* spp. на слизистых оболочках и кожных покровах. В группе больных выявление *S. aureus* со слизистой оболочки носа составляло 49,8±8,8% (P<0,05), что было значительно выше (в 3,6-3,7 раза), чем в группе сравнения – 13,1±5,0%.

Выделение *S. aureus* со слизистой оболочки зева в группе сравнения составило 8,7±4,3%, в группе больных – 51,0±8,8% (P<0,05). При этом наблюдали и значительное увеличение частоты выделения *S. aureus* в количестве более 3lg, которое составило 31,7±7,2% случаев (P<0,05).

В группе больных отмечали значительное увеличение частоты выделения со слизистых оболочек носа и зева *S. epidermidis* гем\* с плотностью микроорганизмов КОЕ/мл более 3lg (37,5±8,6%; P<0,05).

При обследовании кожных покровов предплечья в группе пациентов с атопическим дерматитом *S. aureus* обнаружили в 76% случаев, а в группе сравнения – 13,1±5,1%. Также в группе больных выявили значительное увеличение частоты выделения *S. aureus* в количестве более 3lg, которое составило 49,1±8,8%.

**Выводы.** При изучении видового состава кожи и слизистых оболочек при атопическом дерматите в условиях Севера отмечено увеличение числа случаев с повышенным содержанием *Staphylococcus* spp. Установлено значительное увеличение частоты выделения *S. aureus* u *S. epidermidis* с гемолитической активностью и высокой плотностью КОЕ/мл более 3lg.

#### THE MICROBIOTA OF THE SKIN AND MUCOUS MEMBRANES IN ATOPIC DERMATITIS IN THE NORTH

Vasilyeva E.A., Rusak Y.E., Efanova E.N.

Surgut State University, Surgut, Russia

**Objective:** to study the species composition of the microbiota of the skin and mucous membranes in atopic dermatitis in the North.

**Materials and methods:** bacteriological examination of the microbiota of the skin (forearm skin), nasal mucosa and pharynx was carried out in 34 patients with a verified diagnosis of atopic dermatitis. The comparison group (GS, n=34) included students of the medical institute who do not have clinical manifestations of atopic dermatitis and who do not have burdened allergic anamnesis.

**Results.** In the group of patients with atopic dermatitis, an increased release of microorganisms of the genus *Staphylococcus* spp. on the mucous membranes and skin 3 times, rather than in the comparison group. In the group of patients, *S. aureus* excretion from the nasal mucosa was 49,8±8,8% (P<0,05), significantly higher (3,6-3,7 times) than in the comparison group – 13,1±5,0%.

Isolation of *S. aureus* from the pharyngeal mucosa in the comparison group was 8,7±4,3%. In the group of patients, the rate of *S. aureus* excretion is much higher and was 51,0±8,8% (P<0,05). At the same time, a significant increase in the frequency of *S. aureus* release in an amount of more than 3 lg was observed, which amounted to 31,7±7,2% of cases (P<0,05).

Both on the mucous membrane of the nose and the pharyngeal mucosa in the group of patients, there was a significant increase in the frequency of *S. epidermidis* hem + excretion with a density of microorganisms CFU/ml more than 3 lg (37,5±8,6%; P<0,05).

When examining the skin of the forearm in the group of patients with atopic dermatitis *S. aureus* was detected in 76% of cases, and in the comparison group 13,1±5,1%, and also in the group of patients there was a significant increase in the frequency of *S. aureus* in more 3lg, which amounted to 49,1±8,8%.

**Conclusion.** When studying the species composition of the skin and mucous



membranes in atopic dermatitis in the North, there has been an increase in the number of cases with an increased content of microorganisms of the genus *Staphylococcus* spp. There is a significant increase in the frequency of *S. aureus* and *S. epidermidis* release with hemolytic activity and high CFU/ml density of more than 3lg.

#### ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ *CANDIDA AURIS* SATON&MAKIMURA

<sup>1</sup>Васильева Н.В., <sup>1</sup>Степанова А.А., <sup>2</sup>Круглов А.Н., <sup>2</sup>Генералова О.К., <sup>3</sup>Орлова О.Е., <sup>3</sup>Митрохин С.Д., <sup>3</sup>Шкода А.С., <sup>3</sup>Чилина Г.А., <sup>3</sup>Босак И.А., <sup>3</sup>Выборнова И.В.

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Национальное агентство клинической фармакологии и фармации, Москва; <sup>3</sup>Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Россия

**Цель работы** – апробация окрашивания фосфорно-вольфрамовой кислотой (ФВК) для негативного контрастирования интактных клеток *Candida auris* в целях детального изучения морфологических особенностей строения клеток.

**Материал и методы.** Культуры четырех штаммов *C. auris* (РКПГУ-1821, 320559, 320569, 320573) выращивали 10 суток на среде Сабуро при 37 °С. Морфологию культур изучали в стереомикроскопе Zeiss Stem 2000. Строение клеток исследовали в световом микроскопе Axio-images.Z1 (Carl Zeiss) с использованием оптики Номарского. Метод подготовки образцов для ТЭМ был описан ранее [Степанова, Сеницкая, 2004].

**Результаты.** Применение метода негативного контрастирования ФВК показало, что специфической особенностью тонкого строения зрелых дрожжевых клеток изученных культур *C. auris* было присутствие светлого внеклеточного липидного «гало» или капсулы варьирующей толщины у различных типов клеток разных штаммов. У клеток штаммов РКПГУ-1821, РКПГУ-320559 и РКПГУ-320569 отложения внеклеточных липидов были развиты намного лучше, чем у клеток культур штамма РКПГУ-3320573. Ранее на примере зрелых дрожжевых клеток штамма РКПГУ-1821 мы выявили уникальный механизм вторичного использования внутреннего запаса липидного включения для производства наружного липидного «гало» [Васильева с соавт., 2018], который, по нашему мнению, важен для: 1) защиты клеток; 2) увеличения адгезивных способностей клеток при формировании биопленок и в целом их устойчивости; 3) противостояния клеткам иммунной системы хозяина. По нашим наблюдениям, у *C. auris* внеклеточное липидное «гало» формировалось на поверхности разных типов клеток (зрелые и почкующиеся дрожжевые клетки, хламидоспоры, прорастающие клетки).

**Заключение.** Данные настоящей работы показали, что светлое липидное внеклеточное «гало» – характерная особенность *C. auris*, которая, по нашему мнению, является причиной его мультирезистентности.

#### CYTOLOGICAL INVESTIGATIONS OF *CANDIDA AURIS* SATON&MAKIMURA

<sup>1</sup>Vasilyeva N.V., <sup>1</sup>Stepanova A.A., <sup>2</sup>Kruglov A.N., <sup>2</sup>Generalova O.K., <sup>3</sup>Orlova O.E., <sup>3</sup>Mitrochin C.D., <sup>3</sup>Chkoda A.C., <sup>3</sup>Chilina G.A., <sup>3</sup>Bosak I.A., <sup>3</sup>Vybornova I.V.

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Kashkin Research Institute of Medical Mycology, Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup>National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Municipal clinical hospital № 67 of L.A. Vorokhobov, Moscow, Russia

**The purpose of the study** is to approve the method of negative coloring by the using the phosphorus-tungsten acid (PTA) for negative contrasting of the intact cells of *C. auris* for the aim of detailed studying of their morphological features.

**Material and methods.** The four *C. auris* strains (РКПГУ-1821, 320559, 320569, 320573) were cultivated for 10 days in Sabouraud's medium at 37 °C. The morphology of cultures was investigated on stereoscopic microscope Zeiss Stem 2000. The cells structure was observed on Leica DMLB and Axio-images.Z1 (Carl Zeiss) light microscopes with Nomarskiy optics. The method of preparation of samples for TEM was described earlier [Stepanova, Senitskaya, 2004].

**Results.** The specific peculiarity of the fine structure of the mature yeast cells of *C. auris* of all investigated four strains cultures were the presence of light extracellular lipids "halo" or capsules with variable thickness in different cell types and cells of different strains. In the cells of strains РКПГУ-1821, РКПГУ-320559 and РКПГУ-320569 the deposition of extracellular lipids were more developed than in cells of strain РКПГУ-3320573. Before on the example of the mature yeast cells of strain РКПГУ-1821 we revealed the unique mechanism of secondary using the internal storage lipid inclusion for external lipids "halo" production [Vasilyeva с соавт., 2018] which in our opinion may be very important for the: 1) protection of cells; 2) increasing the adherent properties of fungal cells during the biofilm formation and in a whole biofilm resistance; 3) oppositions to the cells of the host immune system. According our observations the extracellular light lipid "halo" in *C. auris* developed on the surfaces of different type of cells (mature and budding yeast cells, chlamydospores, germinating cells).

**Conclusion.** The data of present work demonstrates that light lipids extracellular "halo" was the characteristic feature of *C. auris*, which according our opinion caused its multiresistance.

#### БАКТЕРИОФАГИ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ПАТОГЕННЫХ ЭШЕРИХИЙ

Веревкин В.В., Кисличкина А.А., Красильникова В.М., Мякина В.П., Денисенко Е.А., Светоч Э.А., Воложанцев Н.В.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Россия

**Цель исследования** – выделение и изучение биологических и молекулярно-генетических свойств новых бактериофагов, активных против энтеротоксигенных, энтеропатогенных и шига-токсин продуцирующих *Escherichia coli* разных серогрупп.

**Материалы и методы.** Бактериофаги выделяли методом обогащения. Специфичность и спектр действия фагов исследовали в спот-тестах и методом титрования по Граци с использованием 150 штаммов *E. coli*, выделенных в различных регионах России, а также полученных из Европейской референс лаборатории по изучению патогенных эшерихий (Рим, Италия). Секвенирование фаговых геномов проводили в системе Ion Torrent PGM.

**Результаты.** Выделены и изучены 12 бактериофагов, лизирующих *E. coli* разных серо- и патогрупп. Определена специфичность, спектр действия бактериофагов, частота формирования фагоустойчивых мутантов. Секвенированы и проанализированы геномы 10 бактериофагов. По результатам геномного анализа определено таксономическое положение фагов, выявлены белки, определя-

ющие морфотип фагов и характер их взаимодействия с бактериальной клеткой. На основании полученных данных сформирован «фаговый коктейль», включающий пять бактериофагов: VЕc055а (44530 bp, Siphoviridae), VЕc74 (165800 bp, Myoviridae), VЕc3 (44591 bp, Podoviridae), VЕc32 (87875 bp, Myoviridae) и VЕc33 (108619 bp, Siphoviridae), взаимодополняющих друг друга по спектру антибактериального действия, но отличающихся по специфичности, морфотипу и структуре генома. Включенные в состав фаговой смеси бактериофаги лизируют *E. coli* серогрупп O157, O55, O126, O103, O128 и O26, среди которых наиболее часто встречаются шига-токсин продуцирующие штаммы – возбудители геморрагического колита и гемолитико-уремического синдрома и энтеротоксигенные штаммы, вызывающие энтериты и энтероколиты и представляющие наибольшую опасность для детей младшего возраста.

**Заключение.** Выделены и охарактеризованы новые бактериофаги, активные против *E. coli* разных пато- и серогрупп. Пять бактериофагов, взаимодополняющих друг друга по спектру антибактериального действия, включены в состав «фагового коктейля» – потенциального препарата для профилактики носительства и распространения патогенных *E. coli*, а также деконтаминации пищевого сырья и продуктов питания.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### BACTERIOPHAGES, ACTIVE AGAINST PATHOGENIC *ESCHERICHIA*

Verevkin V.V., Kislichkina A.A., Krasilnikova V.M., Myakinina V.P., Denisenko E.A., Svetoch E.A., Volozhantsev N.V.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study** is to isolate and study the biological and molecular genetic properties of new bacteriophages active against enterotoxigenic, enteropathogenic and Shiga-toxin producing *Escherichia coli* of different serogroups.

**Materials and methods.** Bacteriophages were isolated by the enrichment method. The specificity and spectrum of phages were studied in spot tests and Gratia titration methods by using 150 *E. coli* strains isolated in various regions of Russia, as well as obtained from the European Union Reference Laboratory (EU-RL) for *Escherichia coli*, including Verotoxigenic *E. coli* (Rome, Italy). Phage genomes were sequenced by using the Ion Torrent PGM system.

**Results.** Twelve bacteriophages lytic for *E. coli* different serovars and pathogroups have been isolated and studied. The specificity, the lytic activity spectrum of bacteriophages, the frequency of formation of phage-resistant mutants were determined. The genomes of 10 bacteriophages were sequenced and analyzed. Based on the results of the genomic analysis, the taxonomic position of phages was determined. Proteins that determine the morphotype of phages and the nature of their interaction with the bacterial cell were predicted. Based on the data obtained, a "phage cocktail" was formed. It contains five phages complementary to each other in the spectrum of antibacterial activity, but differing in specificity, morphotype and genome structure: VЕc055а (44530 bp, Siphoviridae), VЕc74 (165800 bp, Myoviridae), VЕc3 (44591 bp, Podoviridae), VЕc32 (87875 bp, Myoviridae) and VЕc33 (108619 bp, Siphoviridae). The bacteriophages included in the phage mixture lyse *E. coli* serogroups O157, O55, O126, O103, O128, and O26. Shiga-toxin-producing strains that cause hemorrhagic colitis and hemolytic-uremic syndrome, and enterotoxigenic strains that cause enteritis and enterocolitis in young children, are often found among these groups.

**Conclusion.** New bacteriophages active against *E. coli* of different patho- and serogroups have been isolated and characterized. Five bacteriophages that complement each other in the spectrum of antibacterial activity are included in the "phage cocktail" being a potential means for the prevention of carriage and the spread of pathogenic *E. coli*, as well as for decontamination of food and food raw materials.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

#### ПРОБЛЕМЫ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МАЛЯРИИ

Видманова М.В.

Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области, Самара, Россия

Результаты исследований крови на малярию из первичных лабораторий подтверждаются в территориальных центрах гигиены и эпидемиологии. Это необходимо для повышения точности лабораторных результатов. Особенностью данной работы являлась дополнительная детальная оценка качества проведения преаналитического и аналитического этапов микроскопического метода (ММ) лабораторной диагностики малярии.

**Цель работы** – оценка эффективности ММ лабораторной диагностики малярии в лечебных-профилактических учреждениях (ЛПУ) Самарской области (СО).

**Материалы и методы.** Микропрепараты крови «толстая капля» и «тонкий мазок» из ЛПУ СО за период 2006-2016 гг. общим количеством 1371 проба были подвергнуты контрольной микроскопии и детальной оценке качества микропрепаратов. По общеизвестной формуле рассчитаны показатели чувствительность (Ч), специфичность (С), точность (Т) результатов ММ исследования крови на малярию.

**Результаты.** 297 проб (22% всей совокупности микропрепаратов) оценены как непригодные, они исключены из расчета Ч и С, даны рекомендации о повторном исследовании. Согласно расчетам были получены следующие характеристики ММ: Ч=93,3%, С=93,1%. Показатель Т рассчитывали с учётом группы непригодных микропрепаратов, он составил 72,9%. В группе непригодных микропрепаратов установлены наиболее распространенные дефекты выполнения преаналитического этапа (отклонение pH рабочего раствора краски Романовского-Giemsa от оптимального – 30,4%, «толстые капли» аутофиксированы – 26,3%).

**Выводы.** Низкая точность результатов исследования крови на малярию рутинным ММ может быть обусловлена высокой повседневной нагрузкой и несовершенством внутрилабораторного контроля. Показатель Т необходимо учитывать при массовых исследованиях в рамках противоэпидемических мероприятий. Детализация оценки качества микропрепаратов позволяет повысить эффективность внешнелабораторного контроля ММ.

#### PROBLEMS OF RELIABILITY OF RESULTS OF LABORATORY DIAGNOSIS OF MALARIA

Vidmanova M.V.

Hygienic and Epidemiological Centre in the Samara region, Samara, Russia

Primary results of laboratory diagnosis of malaria are confirmed in Hygienic and Epidemiological Centres in the territories. This is necessary to improve the accuracy of

the laboratory results. Additional detailed assessment of the quality of preanalytical and analytical stages of microscopic method (MM) is the feature of this work.

**The purpose of the study.** Evaluation of the effectiveness of laboratory diagnosis of malaria in hospitals in the Samara region.

**Materials and methods.** Blood films "thick film" and "thin film" from hospitals of the Samara region for the period 2006-2016 a total of 1371 samples had been checked. Samples' quality had been assessed in detail. Indicators sensitivity (S), specificity (Sp), accuracy (A) were calculated according to the well-known formulas.

**Results.** 297 samples (22% the whole blood films' collection) were estimated as unfit. They had been excluded from calculation of indicators S and Sp. It was recommended to repeat the examinations. Method characteristics: S=93,3%, Sp=93,1%. Indicator A was calculated for whole collection with unfit blood films. A=72,9%. The most common defects of preanalytical stage MM in this group are pH deviation of Giemsa working stain – 30,4% and auto-fixed slides – 26,3%.

**Conclusion.** Indicator A=72,9%. Low accuracy in routine examination of blood films may be due to high workload or to defects of internal quality management system. Indicator A should be taken into account at mass antiepidemic measures. Samples' quality must be assessed in detail to increase efficiency of external quality management system.

#### МОНИТОРИНГ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К КОКЛЮШУ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ МЕТОДОМ ИФА

Видманова М.В., Оверченко О.Н., Вандышева Т.В., Щелокова В.Г.

Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области, Самара, Россия

**Цель исследования** – оценка формирования базисного иммунитета к коклюшу у детей «индикаторной группы» в Самарской области за 2017 г. и сравнение с аналогичными результатами за период 2015-2016 гг.

**Материалы и методы.** В Самарской области для мониторинга поствакцинального иммунитета к коклюшу с 2015 г. применяется набор реагентов «Ridascreen Bordetella IgG» производства Германии. Оценку иммунитета к *Bordetella pertussis* проводили по критериям, рекомендованным производителем набора. Содержание IgG >18 Ед/мл оценивали как наличие поствакцинальной защиты к возбудителю коклюша. Исследования выполняли в соответствии с МУ 3.1.2943-11 в «индикаторной» группе – дети 3-4 лет с документально подтвержденным прививочным анамнезом, давность последней вакцинации – 3 месяца и более. В 2017 г. обследовано 268 детей (n=268).

Дети 3-4 лет, привитые клеточными вакцинами (АКДС и «Бубо-Кок»), составили 96,3% (группа 1, n=258), привитые по индивидуальной схеме с введением клеточных и бесклеточных вакцин – 2,2% (группа 2, n=6), привитые только бесклеточными вакцинами – 1,5% (группа 3, n=4).

**Результаты.** В группе 1 выявили 67,4% серонегативных детей, 32,6% имели поствакцинальную защиту к коклюшу, в группе 2 серонегативных и серопозитивных было по 50%, в группе 3: серонегативных – 25%, серопозитивных – 75%. Данные за 2017 г. по «индикаторной» группе привитых клеточными вакцинами были проанализированы в сравнении с аналогичными данными за период 2015-2016 гг. Зафиксировано увеличение доли серонегативных к коклюшу детей в 2017 г. на 5,6%.

**Выводы.** У 66,4% привитых детей 3-4 лет сохраняется риск заболевания коклюшем, что объясняет потребность дополнительной вакцинации в дошкольном возрасте. Необходимо детализировать критерии оценки противококлюшного иммунитета у привитых клеточными вакцинами. Следует продолжать мониторинг поствакцинального иммунитета к коклюшу у привитых бесклеточными вакцинами и со смешанной вакцинацией методом ИФА.

#### MONITORING POSVACCINE IMMUNITY TO PERTUSSIS IN THE SAMARA REGION BY ELISA

Vidmanova M.V., Overchenko O.N., Vandysheva T.V., Shchelokova V.G.

Hygienic and Epidemiological Centre in the Samara region, Samara, Russia

**The purpose of the study** is to evaluate the formation of basic postvaccine immunity to pertussis in the children of the «indicator group» in the Samara region in 2017; to compare the results with similar data for the period of 2015-2016.

**Materials and methods.** We have been applying ELISA set «Ridascreen Bordetella IgG» (Germany) for monitoring postvaccine immunity to pertussis in the Samara region since 2015. The immunity evaluation was assessed according to the manufacturer's instructions: IgG content of blood serum >18 IU/ml was evaluated as presence of postvaccine protection. The study was conducted according to current regulatory document (methodical guidelines 3.1.2943-11). The children aged 3-4 years with documented vaccine anamnesis were examined («indicator group») in 2017. All of them (n=268) were vaccinated 3 months or more before the examination.

96,3% of the children vaccinated with whole-cell pertussis vaccines (wP) such as Vaccinum pertussis-diphtherico-tetanicum aluminio hydroxydato adsorptum and BUBO-KOK (diphtheria, tetanus, pertussis and hepatitis B (rDNA) adsorbed vaccine), were included in group 1 (n=258). 2,2% of the children individually vaccinated with wP and acellular pertussis vaccines (aP) were included in group 2 (n=6). The rest of the children (1,5%) vaccinated with aP have been included in group 3 (n=4).

**Results.** Negative (unprotected) to positive (protected) children ratio was 67,4% to 32,6% in the first group. In the second group it was 50% to 50%, and in the third group – 25% to 75%, respectively. The data on the children vaccinated with wP-vaccine in 2017 were compared with the similar data for the period of 2015-2016. In comparison with the 2015-2016 period, the proportion of negative (unprotected to pertussis) children increased by 5,6%.

**Conclusion.** Our studies have shown that the children aged 3-4 years with documented vaccine anamnesis in 66,4% of cases are at increased risk of pertussis. This fact justifies the need of additional vaccination of preschool children. It's necessary to specify the criteria for evaluating the immunity to pertussis (IgG level) in wP-vaccinated children. The monitoring of postvaccine immunity to pertussis should be continued also in aP-vaccinated and in mix-vaccinated children.

#### ПУТИ НАКОПЛЕНИЯ И РАССЕЛЕНИЯ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРОМИЦЕТОВ В РАЙОНАХ ПОЛЯРНЫХ ПОСЕЛЕНИЙ

Власов Д.Ю.<sup>1,3</sup>, Кирсидели И.Ю.<sup>1</sup>, Панин А.Л.<sup>2</sup>, Краева Л.А.<sup>2</sup>, Зеленская М.С.<sup>3</sup>, Рабушева Ю.В.<sup>3</sup>, Горбунов Г.А.<sup>4</sup>, Тешебаев Ш.Б.<sup>4</sup>, Баранцевич Е.П.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ботанический институт им. В.Л. Комарова; <sup>2</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет; <sup>4</sup>Арктический и антарктический НИИ; <sup>5</sup>Медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ микобиоты антропогенных материалов для оценки распространения инвазивных видов и выявления условно-патогенных микромицетов в районах полярных поселений.

**Материалы и методы.** Материал был собран в ходе работ Российской антарктической экспедиции и ряда арктических экспедиций. Исследовали образцы антропогенных материалов с признаками биоповреждений. Выделение микромицетов проводили стандартными методами посевов на среды Чапека и Сабуро. Пробы воздушной среды отбирали при помощи устройств ПУ-1Б. Идентификацию осуществляли по культурально-морфологическим признакам и молекулярными методами (секвенирование ITS1 и ITS2).

**Результаты.** В районах полярных поселений выявлены места накопления условно-патогенных микромицетов. В Антарктике на станции «Прогресс» на привнесенных материалах обнаружен 31 вид микромицетов, станции Мирный – 42 вида, станции Беллингаузен – 41 вид. Сходные показатели были получены для арктических поселений (остров Визе, пос. Тикси, арх. Северная Земля). Отмечено значительное сходство состава грибов на антропогенных материалах и в аэромикоте обследованных объектов. В поселке Баренцбург (арх. Шпицберген) открытый обильный рост колоний грибов наблюдали на различных материалах в старых зданиях, эксплуатация которых прекращена десятки лет назад. Здесь выявлено 24 вида микромицетов, а в аэромикоте – 46 видов. Преобладающими видами на антропогенных субстратах во всех районах исследования оказались известные деструкторы материалов и условные патогены человека.

**Заключение.** Появление и расселение микромицетов в районах полярных поселений носит, вероятно, инвазивный характер. Видовой состав микромицетов на объектах в Арктике и Антарктике оказался довольно близким, а доля условно-патогенных микромицетов была высокой.

Исследования поддержаны РФФИ (проект № 18-04-00900) и Программой развития СПбГУ (Мероприятие 1. Проект «Урбанизированные экосистемы Арктического пояса РФ»).

#### WAYS OF ACCUMULATION AND DISSEMINATION OF POTENTIALLY PATHOGENIC MICROMYCETES IN THE AREAS OF POLAR SETTLEMENTS

Vlasov D.Yu.<sup>1,3</sup>, Kirsideli I.Yu.<sup>1</sup>, Panin A.L.<sup>2</sup>, Kraeva L.A.<sup>2</sup>, Zelenskaya M.S.<sup>3</sup>, Ryabusheva Yu.V.<sup>3</sup>, Gorbunov G.A.<sup>4</sup>, Teshebaev Sh.B.<sup>4</sup>, Barantsevich E.P.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Komarov Botanical Institute; <sup>2</sup>St. Petersburg Pasteur Institute; <sup>3</sup>St. Petersburg State University; <sup>4</sup>Arctic and Antarctic Research Institute; <sup>5</sup>Almazov Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is mycobiota analysis of anthropogenic materials for assessing of the dissemination of invasive and potentially pathogenic micromycetes in areas of polar settlements.

**Materials and methods.** The material was collected during the work of the Russian Antarctic expedition and the Arctic expeditions. The samples of damaged anthropogenic materials were studied. Isolation of micromycetes was carried out by standard methods (on agar Chapek and Sabouraud). Air samples were collected by PU-1B device. Identification of micromycetes was carried out according to cultural characteristics and by molecular methods (sequencing of ITS1 and ITS2).

**Results.** Specific sites for accumulation of potentially pathogenic micromycetes in polar settlements area were revealed. Many species of micromycetes were identified on the introduced (anthropogenic) materials in the Antarctic polar stations («Progress» – 35 species, «Mimya» – 42 species, «Bellingshauzen» – 41 species). Similar indicators were obtained for the Arctic settlements (Vize Island, Tiksi, Severnaya Zemlya). There was a significant similarity of the species composition on anthropogenic materials and in the aeromycota of the examined objects. In the settlement Barentsburg (Spitsbergen archipelago) open growth of fungal colonies was observed on various materials in old buildings (exploitation was discontinued decades ago). As a result of mycological study 24 species of micromycetes on anthropogenic materials and 46 species in aeromycota of Barentsburg were identified. The predominant species on anthropogenic substrates in all examined areas were known destructors of materials and potentially human pathogens.

**Conclusion.** The appearance of micromycetes in abandoned buildings near the Arctic and Antarctic polar stations is probably invasive. The species composition of micromycetes on the anthropogenic substrates in the Arctic and Antarctic were quite similar. The proportion of potentially pathogenic species was high.

The research was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No. 18-04-00900) and the St. Petersburg State University (The project "Urban Ecosystems of the Russian Arctic").

#### KLEBSIELLA PNEUMONIAE С ГИПЕРМУКОИДНЫМ ФЕНОТИПОМ В МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА

Войтенкова Е.В., Сужаева Л.В.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

*Klebsiella pneumoniae* – широко распространенный в природе представитель семейства *Enterobacteriaceae* и возбудитель внутрибольничных инфекций, часто характеризующийся широким спектром антибиотикорезистентности. Особую опасность в последнее время вызывает появление гипервирулентных штаммов гипермукоидного фенотипа, способных вызывать тяжелые заболевания с высокой летальностью, такие как метастазирующие абсцессы печени, не только у пациентов с ослабленным иммунитетом, но и у здоровых лиц, особенно в странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Уровень носительства *K. pneumoniae* в желудочно-кишечном тракте здоровых людей в Европе варьирует от 19,4% до 38%, в некоторых странах азиатского региона достигает 75%.

**Цель** – определение распространенности *K. pneumoniae* в микробиоте кишечника жителей Санкт-Петербурга.

**Материалы и методы.** Классическим бактериологическим методом исследованы пробы испражнений 493 здоровых жителей города, из них 138 детей в возрасте до 1 года. Диско-диффузионным методом определена чувствительность штаммов *K. pneumoniae* к 7 группам антибиотических препаратов (АМП): за-



щественные пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, нитрофураны, левомицетин, тетрациклин, фторхинолоны.

**Результаты.** Бактерии рода *Klebsiella* были обнаружены в 33,6% исследуемых проб. В пробах фекалий детей в возрасте до 1 года они выявлены в 66,6% случаев, у обследованных старшей возрастной группы – в 20,8%. В обеих группах преобладала *K. pneumoniae*: у детей до года – 49,2%, у взрослых – 14,4%. *K. oxytoca* была выделена в 17,4% и 6,5% случаев соответственно. 20% штаммов *K. pneumoniae* обладали множественной (к 3 и более группам АМП) резистентностью к антибиотикам. В пяти пробах обнаружены *K. pneumoniae* с гипермукоидным фенотипом, одна из которых – от ребенка в возрасте 9 месяцев. 4 штамма из 5 были чувствительны ко всем исследуемым АМП, а один, выделенный от ребенка, обладал резистентностью к амоксициклину, цефалоспорином III-IV поколения и аминогликозидам.

**Выводы.** Почти у половины детей в возрасте до 1 года и у 14% взрослых в микробиоте кишечника обнаружена *K. pneumoniae*. Пятая часть выделенных штаммов обладала множественной резистентностью к АМП. 1% исследованных штаммов имели гипермукоидный фенотип. Роль *K. pneumoniae*, обнаруживаемой в микробиоте кишечника здоровых людей, в возникновении заболеваний требует дальнейшего изучения.

#### KLEBSIELLA PNEUMONIAE WITH A HYPERMUCOID PHENOTYPE IN THE GUT MICROBIOTA

Voitenkova E.V., Suzhaeva L.V.

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

*Klebsiella pneumoniae* is a widespread in nature representative of the family *Enterobacteriaceae* and the causative agent of nosocomial infections, often characterized by a wide range of antibiotic resistance. Of particular concern in recent years is the emergence of hypervirulent strains of hypermucoid phenotype capable of causing severe diseases with high mortality, such as metastatic liver abscesses, not only in patients with weakened immunity, but also in healthy individuals, especially in the Asia-Pacific region. The level of carriage *K. pneumoniae* in the gastrointestinal tract of healthy people in Europe varies from 19,4% to 38%, in some countries of the Asian region it reaches 75%.

**The purpose of the study:** To determine the prevalence of *K. pneumoniae* in the intestinal microbiota of St. Petersburg residents.

**Materials and methods.** The classical bacteriological method was used to study samples of 493 healthy city residents, including 138 children under the age of 1 year. The sensitivity of *K. pneumoniae* strains to 7 groups of antimicrobials (AMP): protected penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, nitrofurans, levomycetin, tetracycline, fluoroquinolones was determined by the disco diffusion method.

**Results.** *Klebsiella* species were found in 33,6% of the samples. In the samples of faeces of children under the age of 1 year, they were detected in 66,6% of cases, in the surveyed older age group in 20,8%. In both groups dominated *K. pneumoniae*: among children – 49,2%, among adults – 14,4%. *K. oxytoca* was isolated in 17,4% and 6,5% of cases, respectively. 20% of *K. pneumoniae* strains had multiple antibiotic resistance (to 3 and more AMP groups). In five samples *K. pneumoniae* with hypermucoid phenotype, were isolated one of which is from a child aged 9 months. 4 strains out of 5 were sensitive to all investigated AMP, and one isolated from the child had resistance to amoxiclavine, cephalosporins of III-IV generation and aminoglycosides.

**Conclusion.** *K. pneumoniae* in gut microbiota were isolated with frequency of 49,2% among children and in 14% of samples from adults. One fifth of the isolated strains had multiple resistance to AMP. 1% of studied strains had a hypermucoid phenotype. The role of *K. pneumoniae*, found in the gut microbiota of healthy people requires further study.

#### ФАГОВЫЕ ПОЛИСАХАРИД-ДЕПОЛИМЕРАЗЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС НОВЫХ, НЕТРАДИЦИОННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Воложанцев Н.В., Борзилов А.И., Соловьева Е.В., Красильникова В.М.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

Многие патогенные бактерии окружены толстым полисахаридным слоем – капсулой, являющейся одним из важных факторов вирулентности, препятствующих распознаванию иммуногенных компонентов клеточной стенки бактерий иммунной системой макроорганизма. В процессе коэволюции вирусы бактерий (бактериофаги) приобрели способность расщеплять капсульные полисахариды (ПС) благодаря наличию ПС-деполимеризующих ферментов, ассоциированных с вирионом. Фаговые деполимеразы – привлекательное и перспективное средство борьбы с патогенными бактериями, основным фактором вирулентности которых является ярко выраженная полисахаридная капсула.

**Цель исследований** – изучение терапевтического потенциала рекомбинантных ПС-деполимераз фагов *Klebsiella pneumoniae* с разной капсульной специфичностью на моделях летального клебсиеллезного сепсиса и инфекции мягких тканей бедра) у мышей.

**Материалы и методы.** В экспериментах применяли рекомбинантные ПС-деполимеразы, полученные при клонировании и экспрессии соответствующих генов бактериофагов, специфичных для *K. pneumoniae* капсульных типов K2 и K57. Для воспроизведения летального клебсиеллезного сепсиса и инфекции мягких тканей использовали белых аутбредных мышей.

**Результаты.** Выделены и очищены ПС-деполимеразы (K-специфичные гликозидазы) Dep\_kpv767 и Dep\_kpv79, расщепляющие капсульные полисахариды *K. pneumoniae* K57-типа, и Dep\_kpv74, деполимеризующая K2-полисахариды. На двух экспериментальных мышинных моделях летальной *K. pneumoniae*-инфекции показано, что однократная инъекция каждой из выделенных ПС-деполимераз (внутрибрюшинно, 40-50 мкг/мышь, через 0,5 часа после инфицирования) обеспечивает выживание 80-95% особей при полной эрадикации возбудителя из организма животных. Установлено, что одним из механизмов, обеспечивающих «бактерицидный» эффект ПС-деполимераз, является снижение устойчивости клеток *K. pneumoniae*, декапсулированных под воздействием фермента, к бактерицидному действию компонента сыворотки крови.

**Заключение.** На двух моделях летального клебсиеллеза мышей получены убедительные экспериментальные данные о терапевтической эффективности фаговых полисахарид-деполимераз (гликозидаз), расщепляющих капсулы *K. pneumoniae* K2- и K57-типов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-00058П).

#### PHAGE POLYSACCHARIDE DEPOLYMERASES ARE A PROMISING CLASS OF NEW AND NON-TRADITIONAL ANTIBACTERIALS

Volozhantsev N.V., Borzilov A.I., Solovieva E.V., Krasilnikova V.M.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

A thick polysaccharide layer, a capsule, surrounding many pathogenic bacteria, is one of the important virulence factors that prevents the recognition of the immunogenic components of the bacterial cell wall by the immune system. In the process of coevolution, bacterial viruses (bacteriophages) acquired the ability to break down capsular polysaccharides (PS) that are due to the presence of PS-depolymerase enzymes associated with the virion. Phage depolymerases are an attractive and promising means to control pathogenic bacteria, whose main virulence factor is a pronounced polysaccharide capsule.

**The purpose of the study** is to evaluate the therapeutic potential of recombinant PS-depolymerases of *Klebsiella pneumoniae* phages with different capsular specificity in mouse lethal klebsiellosis models (primary sepsis and hip soft tissue infection).

**Materials and methods.** Recombinant PS depolymerases obtained by cloning and expression of the corresponding genes of bacteriophages specific for *K. pneumoniae* capsular types K2 and K57 were used. White outbred mice were used to reproduce lethal *Klebsiella* sepsis and hip soft tissue infection.

**Results.** PS-depolymerases (K-specific glycosidases) Dep\_kpv767, and Dep\_kpv79 breaking down *K. pneumoniae* K57-type capsular polysaccharides and Dep\_kpv74 depolymerizing K2-polysaccharides were isolated and purified. In two experimental mouse models of lethal *K. pneumoniae* infection, it was shown that a single injection of each of the isolated PS depolymerases (intraperitoneally, 40-50 µg / mouse, 0.5 hours after infection) ensures the survival of 80 - 95% mice with complete eradication of the pathogen from the animals. It has been established that one of the mechanisms that ensure the "bactericidal" effect of PS depolymerases is a decrease in the resistance of *K. pneumoniae* cells decapsulated by the enzyme to the bactericidal effect of serum complement.

**Conclusion.** Convincing experimental data on the therapeutic efficacy of phage polysaccharide depolymerases (glycosidases) that break down *Klebsiella pneumoniae* capsules of the K2 and K57 types were obtained in two mouse lethal klebsiellosis models (primary sepsis and hip soft tissue infection).

The work was supported by the Russian Science Foundation (grant 15-15-00058P).

#### ОСОБЕННОСТИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Воропаев А.Д., Екатеринбург Д.А., Филина Ю.С., Несвижский Ю.В., Воропаева Е.А.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

**Цель исследования** – проведение видовой идентификации, определение чувствительности к антибактериальным и противогрибковым препаратам и изучение особенностей оппортунистических микроорганизмов, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Материалы и методы.** Выполнено микробиологическое исследование штаммов оппортунистических микроорганизмов, выделенных от ВИЧ-инфицированных лиц. Использовали культуральные, биохимические и молекулярно-генетические методы идентификации. Чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам оценивали диско-диффузионным методом. Наличие генов устойчивости OXA48 и KPC у бактерий выявляли методом ПЦР.

**Результаты.** Получено 64 изолята грибов рода *Candida*: *C. albicans* – 48,4%, *C. glabrata* – 31,3%, *C. tropicalis* – 10,9%, *C. krusei* – 9,4%. 70% штаммов были устойчивы к флуконазолу. Также выявлено 62 штамма энтеробактерий: *Klebsiella pneumoniae* – 18,2%, *Escherichia coli* – 35,2%, *Enterobacter aerogenes* – 32,3%, *Enterobacter cloacae* – 5,3%, *Proteus mirabilis* – 5,8%, *Klebsiella oxytoca* – 3,2%, из которых 34 штамма (55%) обладали резистентностью как минимум к 2 препаратам, 5 изолятов обладали полирезистентностью. Наибольшая устойчивость отмечена к амоксициллину – 74%, гентамицину – 44% и ципрофлоксацину – 35%. Среди полирезистентных штаммов 40% приходилось на *K. pneumoniae*. Ген KPC был выявлен у одного штамма *E. cloacae*, а OXA48 – у 2 штаммов *K. pneumoniae* и у одного штамма *E. aerogenes*. Кроме того, обнаружено 30 штаммов *Staphylococcus* spp., из которых 50% – *S. aureus*. Среди *S. aureus* 53,3% обладали резистентностью к оксалиллину и азитромицину, а у коагулазо-отрицательных стафилококков резистентность к данным препаратам составила 60%.

**Заключение.** В данной выборке ВИЧ-инфицированных пациентов свойства и видовой состав оппортунистических микроорганизмов является нетипичными. Так, среди грибов рода *Candida* распространены non-*albicans* виды, выявлена устойчивость к азолам. Среди энтеробактерий и стафилококков также наблюдали высокий уровень резистентности к антибактериальным препаратам. Отмечено наличие генов бета-лактамаз KPC и OXA48 у энтеробактерий.

#### FEATURES OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS ISOLATED FROM HIV-INFECTED PATIENTS

Voropaev A.D., Ekaterinchev D.A., Filina Y.S., Nesvizhsky Y.V., Voropaeva E.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

**The purpose of the research** is to carry out species identification, to determine the sensitivity to antibacterial and antifungal drugs and to study the features of opportunistic microorganisms isolated from HIV-infected patients.

**Materials and methods.** Microbiological study of strains of opportunistic microorganisms isolated from HIV-infected patients was carried out. Cultural, biochemical and molecular genetic methods of identification were used. Sensitivity to antibacterial and antifungal agents was evaluated by disc diffusion method. The presence of resistance genes OXA48 and KPC in bacteria was revealed by PCR.

**Results.** 64 isolates of *Candida* fungi were obtained: *C. albicans* – 48,4%, *C. glabrata* – 31,3%, *C. tropicalis* – 10,9%, *C. krusei* – 9,4%. 70% of the strains were resistant to fluconazole. Also, 62 strains of enterobacteria of species: *Klebsiella pneumoniae* – 18,2%, *E. coli* – 35,2%, *Enterobacter aerogenes* – 32,3%, *Enterobacter cloacae* – 5,3%, *Proteus mirabilis* – 5,8%, *Klebsiella oxytoca* – 3,2% of which 34 strains (55%) had resistance to at least 2 drugs, 5 isolates had revealed multiple resistance. The highest resistance observed for amoxicillin – 74%, gentamicin – 44%, and ciprofloxacin – 35%. Among multidrug resistant strains 40% was accounted for

*K. pneumoniae*. The KPC gene was detected in one *E. cloacae* strain and OXA48 – in 2 *K. pneumoniae* strains and one *E. aerogenes* strain. In addition, 30 strains of *Staphylococcus* spp. were detected, of which 50% – *S. aureus*. Among *S. aureus*, 53.3% had developed resistance to oxacillin and azithromycin, and coagulase-negative staphylococci resistance to these drugs was 60%.

**Conclusion.** In this sample of HIV-infected patients, the properties and species composition of opportunistic microorganisms are atypical. Thus, among the fungi of the genus *Candida*, non-*albicans* species are common, resistance to azoles is notable. Among *Enterobacteriaceae* and staphylococci, high level of resistance to antibacterial drugs also was observed. The presence of beta-lactamases KPC and OXA48 genes among *Enterobacteriaceae* was detected.

#### ГЕНОМНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПОПУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ

Вязовая А.А.<sup>1</sup>, Прошина Е.Э.<sup>2</sup>, Тоинова С.В.<sup>2</sup>, Авадений И.<sup>3</sup>, Герасимова А.А.<sup>1</sup>, Соловьева Н.С.<sup>3</sup>, Журалев В.Ю.<sup>3</sup>, Нарвская О.В.<sup>1,3</sup>, Мокроусов И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Республиканский противотуберкулезный диспансер, Республика Коми; <sup>3</sup>НИИ фтизиатрии, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – генотипирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, izolovannykh ot bolnykh tuberkulezom, zhivayushchikh v Respublike Komii.

**Материалы и методы.** Изучен 131 штамм *M. tuberculosis*; изоляты выделены от вновь диагностированных больных туберкулезом легких в 2017 г. Культивирование и определение лекарственной чувствительности изолятов *M. tuberculosis* к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводили стандартным непрямым методом абсолютных концентраций и BACTEC MGIT 960. Штаммы были отнесены к генотипу Beijing, Beijing B0-cluster и Beijing 94-32-cluster на основе анализа специфических маркеров: *dnaA-dna*: IS6110, *Rv2664-Rv2665*: IS6110 и *sigE98* SNP соответственно. Штаммы других групп (non-Beijing) были сполитипированы; сполитип и генетическое семейство определяли согласно базе данных SITVT2.

**Результаты.** Около половины (67/131) изученных штаммов *M. tuberculosis* были устойчивы к ПТП, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) выявлена у 41 изолята. К генотипу Beijing принадлежали 74 штамма, из них 24 (18,3%) и 45 (34,4%) отнесены к кластерам B0/W148 и 94-32. Доли МЛУ штаммов двух основных кластеров Beijing существенно различались, составляя 83,3% и 28,9% соответственно ( $p=0,0001$ , OR=12,3 [3,51; 43,05]). У 57 штаммов non-Beijing (МЛУ=5 штаммов) выявлены генотипы: T (19), LAM (16), Ural (9) и Haarlem (5); у семи штаммов принадлежность к генотипу не установлена. Наиболее распространенными сполитипами были SIT53/T (9), SIT42/LAM (6) и новый сполитип семейства Ural (4), ранее не зарегистрированный в SITVT2.

**Выводы.** Популяция *M. tuberculosis* в Республике Коми генетически неоднородна и представлена штаммами глобально распространенных генетических групп – T (14,5%), LAM (12,2%), Ural (6,9%) и Haarlem (3,8%), среди которых доминирует Beijing (56,5%). Штаммы *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 играют основную роль в распространении возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Благодарность: Российский Научный Фонд, грант 19-15-00028.

#### GENOME POLYMORPHISM OF THE TUBERCULOSIS PATHOGEN POPULATION IN THE KOMI REPUBLIC

Vyazovaya A.A.<sup>1</sup>, Proshina E.E.<sup>2</sup>, Toinova S.V.<sup>2</sup>, Avadeniy I.<sup>3</sup>, Gerasimova A.A.<sup>1</sup>, Solovieva N.S.<sup>3</sup>, Narvskaya O.V.<sup>1,3</sup>, Zhuravlev V.Yu.<sup>3</sup>, Mokrousov I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg; <sup>2</sup>Republican Anti-Tuberculosis Dispensary, Syktyvkar, Komi Republic; <sup>3</sup>Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to genotype *Mycobacterium tuberculosis* isolates from tuberculosis (TB) patients obtained in the Komi Republic.

**Materials and methods.** A total of 131 *M. tuberculosis* isolates recovered in 2017 from newly diagnosed pulmonary TB patients were studied. *M. tuberculosis* culture and DST were performed using a method of absolute concentrations and BACTEC MGIT 960. The isolates were assigned to the Beijing genotype, Beijing B0-cluster and Beijing 94-32-cluster based on analysis of the specific markers: *dnaA-dna*: IS6110, *Rv2664-Rv2665*: IS6110 and *sigE98* SNP, respectively. Non-Beijing isolates were subjected to spoliotyping followed by comparison to the SITVT2 online database.

**Results.** About half of the studied *M. tuberculosis* strains were drug resistant (67/131) whereas MDR were identified in 41 cases. Beijing genotype was detected in 74 isolates of which 24 (18,3% of all strains) and 45 (34,4%) were assigned to the B0/W148 and 94-32-clusters, respectively. These two major Beijing clusters differed significantly in the MDR rate: 83,3% and 28,9% ( $p = 0,0001$ , OR = 12,3 [3,51; 43,05]). 57 strains of the non-Beijing genotype (5 were MDR) were represented by the T (n=19), LAM (n=16), Ural (n=9) and Haarlem (n=5) families; family status was 'unknown' in 7 isolates. The largest non-Beijing spoliotypes were SIT53/T (n=9), SIT42/ LAM (n=6) and Ural type (n=4) not present in SITVT2.

**Conclusions.** *M. tuberculosis* population in the Komi Republic is dominated by the Beijing genotype (56,5%). MDR was associated with Beijing B0/W148-cluster ( $p = 0,0001$ ). The main non-Beijing families were represented by T (14,5%), LAM (12,2%), Ural (6,9%) and Haarlem (3,8%).

Acknowledgement: Russian Science Foundation, grant 19-15-00028.

#### ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ MICROSPORIUM CANIS

Габбасов А.З.<sup>1</sup>, Титова А.А.<sup>1</sup>, Глазутдинова Л.Р.<sup>1</sup>, Хабирова А.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

**Цель исследования** – разработка эффективного способа идентификации атипичных культур патогенных грибов *Microsporium canis* с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Материалы и методы.** Проанализировано 93 клинических штамма грибов – возбудителей дерматомикозов животных и человека. Идентификацию выделенных культур проводили по морфологическим признакам колоний, микроморфологии гриба. Для определения видовой принадлежности использовали определяющий патогенных и условно-патогенных грибов Саттона, 2001. ПЦР-исследования выполняли по конечной точке. Подбор праймеров осуществляли в квариабельном участке (ITS1, ITS2), с помощью пакета компьютерных программ PrimerSelect из

пакета Lasergene (DNASTAR, Inc., USA) и данных международного банка Национального Центра Биотехнологической Информации США (GenBank NCBI USA) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), соответствующих *M. canis* (AJ000618).

**Результаты.** При анализе видовой принадлежности установлены относительно характерные признаки, которые позволили отнести культуры дерматомицетов к виду *M. canis*. Так, в 76 (82,4%) случаях культуры имели характерную для этого вида морфологию. Однако в 17 (17,6%) случаях культуры были фенотипически различны, колонии имели ряд нехарактерных для данного вида признаков. Использование для идентификации дерматомицетов ПЦР помогло выявить генетический материал *M. canis* в 90 образцах (97%). При этом положительные результаты ПЦР получены и в культурах, имевших характерную для этого вида морфологию, и в культурах с рядом нехарактерных для данного вида признаков.

**Выводы.** Применение молекулярно-генетических технологий на основе ПЦР способствует видоспецифичной идентификации атипичных культур дерматомицетов, что позволяет улучшить диагностику микроsporии, обусловленной *M. canis*.

#### APPLICATION OF A POLYMERIC CHAIN REACTION METHOD FOR MICROSPORIUM CANIS IDENTIFICATION

Gabbasov A.Z.<sup>1</sup>, Titova A.A.<sup>1</sup>, Glazutdinova L.R.<sup>1</sup>, Habirova A.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University; <sup>2</sup>Bashkir State University, Ufa, Russia

**The purpose of the study** was to develop an effective method for identifying atypical cultures of pathogenic fungi *Microsporium canis* using the polymerase chain reaction (PCR).

**Materials and methods.** The study analyzed 93 clinical fungi strains, the causative agents of animal and human dermatomycosis. The isolated cultures were identified according to the morphological features of the colonies, the micromorphology of the fungus. We used the Guide to Clinically Significant Fungi by D. Sutton, 2001 to determine the species. PCR studies were performed by the end-point detection. The primers were selected for variable regions (ITS1, ITS2) using the PrimerSelect software package from the Lasergene package (DNASTAR, Inc., USA) and data from the international bank of the National Center for Biotechnology Information USA (GenBank NCBI USA) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) corresponding to *M. canis* (AJ000618).

**Results.** During the analysis of the species, relatively characteristic features were established, which allowed the culture of dermatomycetes to be attributed to the species *M. canis*. Thus, in 76 (82,4%) cases, the cultures had a morphology characteristic of this species. However, in 17 (17,6%) cases, the cultures were phenotypically different, the colonies had a number of uncharacteristic traits. The use of PCR for identifying dermatomycetes revealed *M. canis* genetic material in 90 samples (97%). At the same time, positive results of PCR were obtained in the cultures that had characteristic morphology for this species, and cultures that had a number of uncharacteristic characters.

**Conclusion.** Consequently, the application of molecular-genetic technologies based on PCR contributes to the species-specific identification of atypical cultures of dermatomycetes which will improve the diagnosis of microsporiosis caused by *M. canis*.

#### ПРОФИЛАКТИКА ПОЗДНИХ ФОРМ СИФИЛИСА В ДАГЕСТАНЕ

Гаджимурадов М.Н., Абуамриа Ала Нуман А., Набигулаева З.М., Абдулжалилов А.И.

Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, Россия

**Цель исследования** – установка факторов, определяющих высокий удельный вес поздних форм сифилиса в Республике Дагестан.

**Материалы и методы.** Изучено распространение сифилиса среди возрастных групп в Республике Дагестан, Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) и Российской Федерации (РФ) на основании отчетных форм федерального государственного статистического наблюдения №9 и №34. Был проведен анализ 53 амбулаторных карт пациентов, находящихся на диспансерном учете на 01.01.2019 г. в ГБУ РД РКВД и КВД г. Кизляр, Хасавюрта, Буйнакска, Дербента и кожно-венерологическом отделении ЦГБ г. Кизилюрта с пролеченным диагнозом «поздний скрытый сифилис».

**Результаты.** В Республике Дагестан «вассерманизация» декретированного контингента определяет «львиную долю» показателя заболеваемости сифилисом. В то же время специалистами АПУ всех профилей, кроме дерматовенерологов, в Дагестане выявлено 13,2%, что ниже среднероссийских и окружного показателей (17,6% и 16,8% соответственно). В этом направлении есть потенциал, и необходимо активизировать работу всех АПУ, пациентов которых составляют группы риска по заболеваемости. Удельный вес больных сифилисом, выявленных при различных видах медицинских осмотров в СКФО и Дагестане, приблизительно одинаковый (18,7% и 21,3% соответственно) к числу пациентов с вновь установленным диагнозом. Но статистические показатели существенно разнятся в зависимости от видов медицинских осмотров. Отмечены нулевые показатели нашего региона в сравнении с РФ (12,7%) и СКФО (6,9%) в графе «при профилактических осмотрах».

**Выводы.** В целях снижения удельного веса позднего скрытого сифилиса из числа больных с вновь установленным диагнозом сифилиса в Республике Дагестан необходимо: оптимизировать методы вторичной профилактики ранних форм сифилиса; восстановить (реанимировать) методы активного выявления инфицированного сифилисом населения Дагестана при профилактических осмотрах; в одной из районных медицинских организаций апробировать формы профилактической работы с акцентом на целевые медицинские и периодические осмотры.

#### PREVENTION OF LATE SYPHILIS FORMS IN DAGHESTAN

Gadzhimuradov M.N., Abuamriah Ala Numan A., Nabigulaeva Z.M., Abdalzhililov A.I.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia

**The purpose of the study** was to establish the factors determining the high proportion of late forms of syphilis in the Republic of Dagestan.

**Materials and methods.** The distribution of syphilis among age groups in the Republic of Dagestan, the North Caucasus Federal District and the Russian Federation was studied on the basis of reporting forms of the federal state statistical observation №9 and №34. The analysis of 53 outpatient cards of the patients diagnosed with and treated late latent syphilis as of 01 of January 2019, registered as inpatients in the state medical institution, state budgetary institution of the Republic of Dagestan Republican dermatovenerologic dispensary and Kizlyarsky dermatovenerologic dispensary of Kizlyar city, Khasavyurt, Buynaksk, Derbent and dermatovenerologic department of the



Central hospital of Kizilyurt.

**Results.** The "vassermanization" of the decreed contingent determines the highest rate of the syphilis incidence in the Republic of Dagestan. At the same time, outpatient-polyclinic institution specialists of all profiles except dermatovenerologists in Dagestan found 13.2%, which is lower than the average Russian and regional indicators (17.6% and 16.8%, respectively). There is a potential in this direction and it is necessary to intensify the work of all outpatient-polyclinic institutions whose patients constitute a risk group for the incidence of syphilis. The number of patients with syphilis identified during various types of medical examinations in the North Caucasus Federal District and Dagestan is approximately the same (18.7% and 21.3%, respectively) among the patients with a newly established diagnosis. However, the statistics varies significantly depending on the types of medical examinations. There are zero indicators of our region in comparison with the Russian Federation (12.7%) and the North Caucasus Federal District (6.9%) in the column "during preventive examinations."

**Conclusion.** In order to reduce the proportion of late latent syphilis among patients with a newly established diagnosis of syphilis in the Republic of Dagestan, the following actions must be taken: optimize the methods of secondary prevention of early forms of syphilis; to restore the methods of active detection of the population of Dagestan infected with syphilis during preventive examinations; in one of the district medical organizations to test forms of preventive work with an emphasis on targeted medical and periodic examinations.

## СЛУЧАИ БОРОДАВЧАТОГО НЕВУСА

Гаджимурадов М.Н., Алиева М.Г., Гаджимурадова К.М., Гунашева А.А.

Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, Россия

**Цель исследования** – демонстрация медицинскому сообществу особенностей клиники редкой формы невуса, проявляющейся значительным косметическим дефектом.

**Материалы и методы.** Приведены 2 клинических случая бородавчатого невуса, сопровождавшегося болевым симптомом, у женщин 17 и 22 лет.

**Результаты.** 1 случай: больная С., 17 лет, с жалобами на бородавчатые разрастания в области правого бедренного сустава, которые впервые появились в 10 лет. В течение последнего года ощущала значительную болезненность в очаге поражения, усиливавшуюся при давлении на папулы, а также появление боли в правой нижней конечности. У пациентки наблюдали множественные папилломатозные разрастания с широким основанием, расположенные в области правого бедренного сустава. Большая часть эфлоресценций желтовато-красного цвета, что может быть связано с постоянной травматизацией стягивающей резинкой нижнего белья. В нижней части очага поражения выявили элементы желтовато-серого цвета, некоторые – с сероватыми корочками. В зоне поражения обнаружили депигментированный атрофичный рубец. Диагноз: воспалительный веррукозный эпидермальный невус.

2 случай: больная Ш., 22 года. У пациентки в четырёхлетнем возрасте появились веррукозные разрастания на коже правой конечности. В последние годы отмечала болезненность при холодной погоде в очаге поражения, отдающую линейно в правую верхнюю конечность. Массивные бородавчатые бляшкоподобные элементы плотной эластичной консистенции линейно расположены на тыльной поверхности первого пальца правой кисти с переходом на пясть и запястье. Далее в виде лишённой пушковых волос (единичные волосы сохранены) атрофичной гипопигментированной полосы шириной 1,5-2 см процесс дугообразно огибает предплечье от запястья до локтевого сустава. Диагноз: множественный бородавчатый невус.

В наблюдениях продемонстрирован порок развития кожи, сопровождающийся выраженным болевым симптомом, а в одном случае – и его поздняя манифестация (в 10-летнем возрасте).

**Выводы.** Описанные выше случаи бородавчатого невуса – это редкое проявление порока развития кожи. Отметим, что в процесс вовлечены нервные окончания, о чем сигнализирует сопутствующий болевой симптом пациентов.

## CASES OF WARTY NEVUS

Gazhimuradov M.N., Alieva M.G., Gadzhimuradova K.M., Gunasheva A.A.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia

**The purpose of the study** was to demonstrate the medical features of a rare form of nevus manifested by a significant cosmetic defect.

**Materials and methods.** The observations of clinical cases of a verrucous nevus in women of 17 and 22 years old, which were accompanied by a painful symptom, are presented in the work.

**Results.** Case 1: patient S., 17 years old, complained of warty growths in the area of the right hip joint which first appeared in the age of 10. During the last year she has felt considerable soreness in the area of the lesion aggravated by pressure on the papules. She also had pain in the right lower extremity. The patient has multiple papillomatous growths with a wide base scattered around the right hip joint. Most of the efflorescences were yellowish-red which may be due to the constant traumatization by the elastic underwear. The lesions were yellowish-gray in the lower part of the lesion focus, some with grayish crusts. Depigmented atrophic scar was observed in the affected area. Diagnosis: inflammatory verrucous epidermal nevus.

Case 2: patient Sh, 22 years old. Verrucous growths appeared on the skin of the right limb at the age of 4. The patient noticed pain in the cold weather in the lesion for the last years which goes linear to the right upper limb. Massive warty plaques were tight elastic consistence and linearly located on the back surface of the right hand first finger extending to the wrist. And then, the process bended as arch around the forearm from the wrist to the elbow joint and looked like a hairless hypopigmented strip 1,5-2 cm wide (single hair saved). Diagnosis: multiple warty nevus.

The observations demonstrate a malformation of the skin accompanied by pain and in one case – its late manifestation (at the age of 10).

**Conclusion.** The above described cases of warty nevus are a rare manifestation of a malformation of the skin. The nerve endings are also involved in the process which is manifested by severe pain.

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ STAPHYLOCOCCUS AUREUS СРЕДИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

<sup>1</sup>Галеев Р.Р., <sup>1</sup>Галиева А.М., <sup>1,2</sup>Лисовская С.А.

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия

Специалисты ВОЗ разделяют по частоте бактерионосительства

*Staphylococcus aureus* всех людей на три категории: постоянные носители (20% здоровых лиц), постоянные «не носители» (10% здоровых лиц) и «перебегающие» носители (70% здоровых лиц). Количество заболеваний, связанных со стафилококком, неуклонно растет, что может быть сопряжено с появлением резистентных штаммов к антибиотикам, а также с ослаблением иммунитета людей в условиях современной экологии.

**Цель исследования** – изучение микробной обсемененности ротоглотки у «условно здоровых лиц», а также вирулентной активности штаммов и их чувствительности к антибиотикам и антисептическим средствам *in vitro*.

**Материалы и методы.** Объекты исследования – смывы со слизистой оболочки ротоглотки (60) у группы студентов 3 курса в отсутствии клинических проявлений. Посев проводили на селективные и хромогенные среды. Культуры выращивали на тиогликолевой среде, ЖСА, КА, агар Муллера-Хинтона. Коагулязный тест проводили на кроличьей сыворотке. Формирование биопленок осуществляли по методу Ramage et al. (2001). Количество сформированной биопленки оценивали колориметрическим способом. Оптическую плотность регистрировали с использованием светофильтров 620 нм и 540 нм. Оценку активности противомикробных препаратов выполняли диско-диффузионным методом (фирма Sigma).

**Результаты.** В исследуемой группе «условно здоровые лица» *S. aureus* в микробиологическом посеве выявляли в 56% случаев, причем 12% *S. aureus* выделяли с грибами *C. albicans*. 73% штаммов *S. aureus* являлись коагулазоположительными. Большинство выделенных штаммов оказались высокочувствительными к антибиотикам *in vitro*. Антибиотики линкомицин, ципрофлоксацин, амоксициллин оказывали активное бактерицидное действие. Тогда как оксациллин по отношению к *S. aureus* оказывал умеренное действие. В то же время данные штаммы проявили в основном умеренную чувствительность к действию антисептическими средствами. Наиболее эффективным оказался бензалконий хлорид и перекись водорода. Все штаммы обладали способностью образовывать биопленки. Однако пленки, сформированные коагулазоположительными стафилококками, образовывали плотную структуру, а коагулазоотрицательные штаммы – нестабильную, рыхлую структуру.

**Выводы.** В результате исследования подтвержден факт широкого распространения *S. aureus* у группы «условно» здоровых лиц. Анализ резистентности штаммов показал умеренную чувствительность штаммов к широко применяемым в клинической практике антибиотикам.

## THE INCIDENCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS AMONG HEALTHY PEOPLE

<sup>1</sup>Galeev R.R., <sup>1</sup>Galieva A.M., <sup>1,2</sup>Lisovskaya S.A.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University; <sup>2</sup>Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

WHO divide people into three categories according to the frequency of carrying *S. aureus*: permanent carriers (20% of healthy individuals), permanent "non-carriers" (10% of healthy individuals) and "intermittent" carriers (70% of healthy individuals). The number of diseases associated with staphylococcus is steadily increasing, which may be due to the emergence of resistant strains to antibiotics, as well as to the weakening of the immunity of people in the conditions of modern ecology.

**The purpose of the study.** The evaluate the microbial contamination of the oral cavity in "conditionally healthy people". To study the virulent activity of strains and their sensitivity to antibiotics and antiseptics *in vitro*.

**Materials and methods.** The objects of the study were swabs from the oral mucosa (60) in a group of 3rd year students in the absence of clinical manifestations. Sowing was performed on selective and chromogenic media. The cultures were grown on thioglycolic medium, JSA, KA, Muller-Hinton agar. Coagulase test was performed on rabbit serum. Biofilm formation was performed according to the method of Ramage et al. (2001). The amount of biofilm formed was evaluated by a colorimetric method. Optical density was recorded using 620 nm and 540 nm light filters. The evaluation of the activity of antimicrobial agents was performed by the disco-diffusion method (Sigma).

**Results.** In the study group "conditionally healthy people" *S. aureus* in microbiological seeding was detected in 56% of the cases. 12% *S. aureus* was sown with *C. albicans* fungi. 73% of the strains of *S. aureus* were coagulase-positive. Most of the isolated strains were highly sensitive to antibiotics *in vitro*. Antibiotics lincomycin, ciprofloxacin, amoxicillin had active bactericidal effect, whereas oxacillin in relation to *S. aureus* had a moderate effect. At the same time, these strains showed generally moderate sensitivity to the action of antiseptic agents. The most effective was benzalkonium chloride and hydrogen peroxide. All the strains had the ability to form biofilms. However, the films formed by coagula-positive staphylococci formed a dense structure, and the coagula-negative strains formed an unstable, friable structure.

**Conclusion.** The study confirms the fact that *S. aureus* is widespread in the group of "conditionally" healthy individuals. The analysis of the resistance of the strains showed a moderate sensitivity of the strains to the antibiotics widely used in clinical practice.

## ГЕНОТИП И ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS У БОЛЬНЫХ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Герасимова А.А.<sup>1</sup>, Вязовая А.А.<sup>1</sup>, Пантелеев А.М.<sup>2</sup>, Мокроусов И.В.<sup>1</sup>, Майская М.Ю.<sup>3</sup>, Нарвская О.В.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; <sup>2</sup>Городская туберкулезная больница №2; <sup>3</sup>Городское патологоанатомическое бюро; <sup>4</sup>НИИ фтизиатрической патологии, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ возможной связи между генотипом *Mycobacterium tuberculosis* и устойчивостью к противотуберкулезным препаратам у больных генерализованным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции.

**Материалы и методы.** Исследовано 35 изолятов *M. tuberculosis* от 35 больных с ВИЧ-инфекцией 4Б и 5 стадии и генерализованным туберкулезом. Выделение штаммов и определение лекарственной чувствительности проводили стандартными методами. Генотипирование осуществляли с помощью сплюгитилирования (все штаммы) и IS6110-RFLP-типирования (штаммы Beijing), полученные профили сравнивали с международной базой данных SITVIT\_WEB и собственной базой данных (Нарвская, 2003). Данные были подвергнуты статистической обработке.

**Результаты.** Из 35 культур в 6 случаях была выявлена чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам; в 1 случае была обнаружена монорезистентность к изониазиду и в 1 случае – полирезистентность. У 18 и 9 изолятов от-



мечали множественную и широкую лекарственную устойчивость соответственно. 23 штамма принадлежали к генетическому семейству Beijing. Среди них преобладали штаммы кластера A0 (7 из 23), также были выявлены 5 штаммов кластера B0, по 2 – M11 и B14 и 7 других. Среди 12 штаммов других генотипов 5 – принадлежали к семейству T, 4 – LAM, 2 – Ural и 2 – других. Из 23 штаммов генотипа Beijing 4 были чувствительны ко всем противотуберкулезным препаратам, 1 имел монорезистентность к изониазиду, 12 – множественную и 6 – широкую лекарственную устойчивость. Из 12 штаммов не-Beijing 2 были чувствительны ко всем препаратам, 1 – полирезистентный, 7 имели множественную и 2 – широкую лекарственную устойчивость. Достоверных различий в лекарственной устойчивости штаммов Beijing и не-Beijing не было.

**Выводы.** Не установлено связи между устойчивостью *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам и их принадлежностью к тому или иному генетическому семейству.

#### GENOTYPE AND DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

Gerasimova A.A.<sup>1</sup>, Vyazovaya A.A.<sup>1</sup>, Pantelev A.M.<sup>2</sup>, Mokrousov I.V.<sup>1</sup>, Mayskaya M.Yu.<sup>3</sup>, Narvskaya O.V.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Pasteur Institute; <sup>2</sup>City Tuberculosis Hospital №2; <sup>3</sup>City Pathoanatomical Bureau; <sup>4</sup>Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To analyze the possible relationship between the genotype of *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance in patients with generalized HIV1-associated tuberculosis.

**Materials and methods.** 35 isolates *M. tuberculosis* were recovered from patients with HIV infection of stage 4B or 5 and generalized tuberculosis were studied. *M. tuberculosis* culture and drug susceptibility testing were done using standard protocols. Genotyping was performed by spoligotyping (all strains) and IS6110-RFLP typing (strains of Beijing), the profiles were compared with the international database SITVIT-WEB and personal database (Narvskaya, 2003). The data were subjected to statistical analysis.

**Results.** Out of 35 strains, 6 were sensitive to all anti-TB drugs; 1 strain was monoresistant to isoniazide and 1 strain was polyresistant. 18 strains were multidrug resistant (MDR) and 9 strains were extensively drug resistant (XDR). Out of the 35 strains of *M. tuberculosis*, 23 belonged to the Beijing genotype; among them, A0 (7 of 23) dominated the cluster strains, 5 strains of cluster B0, 2 – M11 and B14 and 7 others were also isolated. The isolates of the non-Beijing genotypes belonged to T (5), LAM (4), Ural (2) families and for 2 isolates the family status was 'unknown'. Out of the 23 strains of the Beijing genotype, 4 were sensitive to all anti – TB drugs, 1 was monoresistant to isoniazid, 12 were MDR and 6 were XDR. Among the 12 non-Beijing strains, 2 were sensitive to all drugs, 1 was polyresistant, 7 were MDR and 2 were XDR. There were no statistically significant differences between the drug resistance in Beijing and non-Beijing strains.

**Conclusions.** We did not find a relationship between the *M. tuberculosis* genotype and drug resistance in the patients with generalized HIV1-associated tuberculosis.

#### ОНИХОМИКОЗ И СОЧЕТАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ: КОМОРБИДНОСТЬ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Герасимчук Е.В.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Поликлиника «52 консультативно-диагностический центр», Москва, Россия

**Цель исследования** – оценка коморбидности микотического инфицирования и патологии, выявляемой при оказании медицинской помощи по профилю «дерматовенерология».

**Методы и средства.** За период 2015-2017 гг. (по данным медицинской документации) зав. кожно-венерологическим отделением Герасимчук Е.В. было обследовано 16514 человек, в том числе старше 65 лет – 12464. Все первичные больные с подтвержденным по данным прямой микроскопии диагнозом онихомикоза [B35.1] (n=512) были разделены на две подгруппы: от 65 до 74 лет (n=199, 38,9%; мужчины – 85%, женщины – 15%) и от 75 до 90 лет (n=313, 61,1%; мужчины – 79%, женщины – 21%). Протокол исследования утвержден локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.

**Результаты.** В целом значимую долю в структуре сочетанной кожной патологии занимали болезни сальных и потовых желез (31%), лекарственные токсидермии (13-19%), вирусные инфекции (17-18%), нарушение пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (11-16%), бактериальные инфекции (7-10%), фотодерматозы (1-2%), болезни соединительной ткани (1%). Дерматомикоз стоп [B35.3] был установлен в 100% случаев. При сравнении возрастных подгрупп выявили, что у больных старческого возраста (75-90), наряду с более тяжелой клинической картиной онихомикоза (p<0,05), достоверно чаще, чем у пожилых, отмечались сочетанные зудящие дерматозы (контактный дерматит, атопический дерматит, варикозная экзема, экзема истинная, себорейная экзема) (43 и 33,2%; p=0,025). Для пожилого возраста (65-74) были более характерны злокачественные новообразования кожи (16,1 и 9,3%; p=0,021), грибковые инфекции (отрубевидный лишай, поверхностный и генерализованный кандидоз) (16,1 и 6,1%; p<0,001).

**Заключение.** Геронтологический больной находится в группе повышенного риска развития коморбидных состояний, что требует точной и своевременной диагностики urgentных состояний, определяет приоритет безопасности при выборе методов и средств лечебного воздействия.

#### DERMATOLOGICAL COMORBIDITY IN ONYCHOMYCOSIS: AN UPDATE

Gerasimchuk E.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 52 Consultative and Diagnostic Center, Moscow, Russia

**The purpose of the study.** To determine the dermatological comorbidity in onychomycosis

**Materials and methods.** Data was collected from the medical records of patients treated by the head of the Dermatology and Venereology Unit from 2015 to 2017 (n=16514), including those who are 65 or older (n=12464). The patients who have contracted onychomycosis for the first time (n=512) were divided into two subgroups: aged 65-74 yr (n=199, 38.9%; men – 85%, women – 15%) and ≥75 yr (n=313, 61.1%; men – 79%, women – 21%). Diagnosis "onychomycosis" [35.1; ICD-10] was confirmed

with direct microscopy. This study was approved by the ethics committee of the Sechenov University.

**Results.** Such skin lesions as sebaceous and sweat gland disorders (31%), drug toxicity (13-19%), viral infections (17-18%), impaired differentiation and proliferation (11-16%), bacterial infections (7-10%), photodermatoses (1-2%), connective tissue diseases (1%) was often diagnosed in both subgroups. Dermatomycosis of the feet [B35.3] affected all patients. Group of elderly patients (75-90) with more severe cases of onychomycosis (p<0,05) had itching dermatoses (contact eczema, atopic dermatitis, varicose eczema, seborrheic eczema) significantly more often than their younger counterparts (43 and 33.2%; p = 0,025). Malignant neoplasms (16.1 and 9.3%; p=0,021) and fungal infections (tinea (pityriasis) versicolor, superficial and generalized candidiasis) (16,1 and 6,1%; p<0,001) were more common amongst the young-old group.

**Conclusion.** Older people are at an increased risk of developing comorbid conditions. This group required close scrutiny, rapid and accurate detection of urgent conditions, when choosing methods of treatment safety should be in priority.

#### МИКРОБИОТА ЭРОЗИЙ И РАН КОЖИ ДЕТЕЙ С БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Гехт М.А., Корнищева В.Г.

Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Буллезный эпидермолиз – это группа генетически и клинически гетерогенных заболеваний, характеризующихся в ответ на малейшую травму кожи образованием пузырей, эрозий, ран. В зависимости от уровня образования пузыря буллезный эпидермолиз делится на 3 основных группы: простой, порограничный и дистрофический.

**Цель исследования** – определение микробиоты эрозий и раневой поверхности кожи пациентов, страдающих простым генерализованным буллезным эпидермолизом.

**Материалы и методы.** Обследованы 25 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет (средний возраст – 5,52±4,5), 9 мальчиков и 16 девочек. С эрозий и ран проводили бактериологический посев отделяемого на среду с обогащением.

**Результаты.** При бактериологическом исследовании эрозий и ран у 11 детей (44%) получен рост *Staphylococcus aureus*, у 9 (36%) – *Streptococcus hemolyticus*, у 1 (4%) – *Staphylococcus hominis*, у 4 (16%) детей – *Staphylococcus epidermididis* в среднем титре 2·10<sup>8</sup>. При посеве отделяемого с эрозий площадью более 30 см<sup>2</sup> выявляли бактериальную обсемененность *S. aureus* больше, чем с эрозий меньшей площади (p>0,05). С эрозий чаще высевали *S. aureus*, с раневой поверхности – *S. hemolyticus*.

**Выводы.** В 44% случаев основным представителем патогенной микробиоты в очагах поражения у детей с буллезным эпидермолизом был *S. aureus* в среднем титре 2·10<sup>8</sup>. При простом генерализованном типе буллезного эпидермолиза преобладающей микробиотой эрозий был *S. aureus*, с поверхности ран – *S. hemolyticus*.

#### MICROBIOTA OF EROSIONS AND WOUNDS ON THE SKIN OF CHILDREN WITH BULLOSA EPIDERMOLYSIS

Gekht M.A., Kornysheva V.G.

North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Epidermolysis bullosa is a group of genetically and clinically heterogeneous diseases characterized by response to the slightest trauma of the skin by the formation of blisters, erosions, wounds. Depending on the level of blisters formation, epidermolysis bullosa is divided into 4 main groups: simple, junctional, dystrophic and Kindler syndrome.

**The purpose of the study.** To determine the microbiota of erosion and wound surface on the skin of the patients suffering from epidermolysis bullosa simplex, generalized.

**Materials and methods.** 25 children aged 6 months to 15 years (mean age 5,52±4,5) were examined, including 9 boys and 16 girls. Bacteriological medium inoculation of the discharge taken from the erosions and wounds was performed.

**Results.** The bacteriological study of erosions and wounds in 25 children – 11 (44%) obtained growth of *Staphylococcus aureus*, in 9 (36%) patients – *Streptococcus haemolyticus*, in 1 (4%) – *Staphylococcus hominis*, in 4 (16%) children – *Staphylococcus epidermididis* in the middle tier 2·10<sup>8</sup>. From the erosion area of more than 30cm<sup>2</sup> the bacterial contamination with *S. aureus* was higher, than from the erosions of the smaller size (p>0,05). The erosions more often revealed *S. aureus*, the wound surface – *S. haemolyticus*.

**Conclusion.** In 44% of cases, the main representative of pathogenic microbiota in lesions in the children with epidermolysis bullosa was *S. aureus* with an average titer of 2·10<sup>8</sup>.

The prevailing microbiota of erosion in epidermolysis bullosa simplex, generalized was *S. aureus*; of the surface of the wounds – *S. haemolyticus*.

#### БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УРОПАТОГЕННЫХ ESCHERICHIA COLI

Гизатуллина Ю.С.<sup>1</sup>, Кузнецова М.В.<sup>1</sup>, Starčić Erjavac M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал Пермского федерального исследовательского центра, Пермь, Россия; <sup>2</sup>Университет Любляны, Любляна, Словения

**Цель** – изучение биологических свойств уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей.

**Материалы и методы.** В работе использовали 33 штамма UPEC с индивидуальным генетическим профилем, согласно RAPD-ПЦР. Филогенетическую группу определяли по Clermont et al. (2013), биопленкообразующую способность – по Merretti et al. (2011). Устойчивость к бактериоцинам и бактериоциногенную оценивали методом «двойного слоя» с контрольным штаммом *E. coli* DH5α. Гены, кодирующие факторы вирулентности и участки плазмид, детектировали наборами соответствующих праймеров, согласно рекомендации авторов. Чувствительность к антибиотикам выявляли диско-диффузионным методом.

**Результаты.** Большинство изученных культур принадлежали к группе B2 (36,36%), которая ассоциируется с высоким вирулентным потенциалом *E. coli*, второй по распространенности была группа A (18,18%). Биомасса биопленок штаммов UPEC варьировала от 0,099±0,019 до 0,551±0,053 ед. ОП (ОП<sub>570</sub>). Продукция бактериоцинов обнаружена у пятнадцати штаммов (45,45%). Тридцать

штаммов (90,91%) были устойчивыми более чем к десяти колицинам, из них семь – устойчивыми к двадцати бактериоцинам. Связи между бактериоциногенной и филогруппой B2 или биопленкообразованием штамма не выявлено. Среди UPEC наибольший уровень резистентности зафиксирован к цефотаксиму (44,83%), а также к ципрофлоксацину (58,62%) и левофлоксацину (41,38%). Множественная резистентность к антибиотическим агентам не была связана с филогруппой B2, продукцией бактериоцинов или высокой биопленкообразующей способностью. Гены адгезии и инвазии *papC*, *sfaDE*, *afal/draBC* и *ibeA* обнаружены у одиннадцати, шести, шести и одной культуры соответственно. Гены клеточного некротического фактора *cnfI* и гемолизина *hlyA* имели семь штаммов, *iroN* – девять штаммов. Гены, кодирующие в плазмиде области переноса (TraJ, 9 штаммов) и репликативные регионы (RepFIA, 14 штаммов и RepFIB, 18 штаммов), также были детектированы у исследуемых *E. coli*.

**Заключение.** Клинические UPEC часто принадлежат к филогруппе B2, продуцируют бактериоцины, проявляют устойчивость к широкому спектру колицинов и применяемым в урологии антибиотикам. Кроме того, присутствие конъюгативных плазмид в большинстве штаммов свидетельствует о возможности горизонтального переноса генов вирулентности и резистентности, что формирует высокий патогенный потенциал данной группы бактерий.

Исследования выполнены в рамках проекта BI-RU/16-18-047.

## BIOLOGICAL PROPERTIES OF UROPATHOGENIC ESCHERICHIA COLI

Zigatullina J.S.<sup>1</sup>, Kuznetsova M.V.<sup>1</sup>, Starčić Erjavac M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm, Russia; <sup>2</sup>University of Ljubljana, Biotechnical Faculty, Department of Biology, Ljubljana, Slovenia

**The purpose of the study.** Study biological properties of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from patients with urinary tract infection.

**Materials and methods.** Thirty-three UPEC strains with individual genetic profile (according RAPD-PCR) were used. Phylogenetic groups were identified using method Clermont et al. (2013) and biofilm formation ability was estimated according Merretti et al. (2011). Resistance to bacteriocins, and bacteriocins production were studied with "double layer" method using *E. coli* DH5α as a control strain. Genes coded virulent factors and plasmid's parts were detected with primers sets according author's recommendations. Sensitivity to antibiotics was studied with disk-diffusion method.

**Results.** Most strains belonged to phylogroup B2 (36,36%) associated with high virulent potential of *E. coli*, second most common was group A (18,18%). A biofilm biomass of strains varied from 0,099±0,019 to 0,551±0,053 (OD<sub>570</sub>). Bacteriocins production was detected in fifteen strains (45,45%). Thirty strains (90,91%) were resistant to more than ten colicins and seven of them were resistant to twenty colicins. Correlation between bacteriocins production and phylogroup B2 or biofilm formation was not detected. Among UPEC strains the highest level of antibiotic resistance was detected for ceftaxime (44,83% of strains), ciprofloxacin (58,62% of strains) and levofloxacin (41,38% of strains). Multidrug resistance was not connected with phylogroup B2, bacteriocins production or biofilm formation ability of strains. Genes of adhesion and invasion *papC*, *sfaDE*, *afal/draBC* and *ibeA* were detected in eleven, six, six and one strain respectively. Genes of cell necrotic factor *cnfI* and hemolysine *hlyA* were detected in seven strains, gene *iroN* presented in nine strains. Genes coded plasmid's parts of transfer region (TraJ, 9 strains) and replicative regions (RepFIA, 14 strains and RepFIB, 18 strains) also were detected in under study *E. coli*.

**Conclusion.** Clinical strains UPEC often belong to phylogroup B2, produce bacteriocins, show resistance to wide amount of colicins and antibiotics used in urological practice. In addition, presence of conjugative plasmids in most strains testifies to possibility of horizontal transfer of virulent genes (include gene of resistance to antibiotics) forming high pathogenic potential this bacterial group.

The research was supported by the grant BI-RU/16-18-047.

## ОСОБЕННОСТИ ВИДОВОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С НАЧАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ОСТЕОАРТРОЗА

Гладкова Е.В., Бабушкина И.В., Определенцева С.В.

НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

**Цель исследования** – изучение особенностей микробиоценоза кишечника и показателей гуморального иммунитета у пациентов с начальными стадиями первичного и посттравматического остеоартроза.

**Материалы и методы.** Изучен видовой состав микробиоценоза толстого кишечника у 32 (27 женщин и 5 мужчин) лиц первой опытной группы с начальными проявлениями (0-I ст.) согласно критериям J. Kallgren и J. Lawrence (1952) первичного остеоартроза (ОА) и у 12 пациентов (9 женщин и 3 мужчин) второй основной группы с 0-I ст. посттравматического (ОА) в возрасте 47,2±7,6. В группу сравнения вошли 23 человека (20 женщин и 3 мужчины) без заболеваний опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, иммунных нарушений и других состояний, влияющих на изучаемые показатели. Видовой состав определяли по системе Берджи (1997). Работы выполнены на основании МУК № 10-11/31(1986) и приказа МЗ РФ № 231 от 09.06.2003 г. Микробная биота установлена на BBL Cristal (BD) наборами: BBL Crystal Anaerobe ID Kit, BBL Crystal Gram-Positive ID Kit, BBL Crystal RS/E ID Kit и BBL Crystal E/NF ID Kit. Идентификация анаэробных форм проведена с применением Anaerostest 23 (Чехия). Ig A, M, G определены «Sapphire-400» и наборами «DiaSys». Результаты обработаны с использованием MS Excel (AtteStat) Statistica 6.0.

**Результаты.** У большинства лиц (порядка 80%) первой основной группы отмечали снижение количества бифидобактерий (до 10<sup>5</sup> КОЕ/г) и лактобактерий (до 10<sup>6</sup> КОЕ/г). Отмечали изменения биохимических свойств как гемолитических, так и лактозонегативных штаммов *Escherichia coli*. Высеваемость *Candida albicans* составила 28,9%, а их количество составило 3,4·10<sup>4</sup> КОЕ. У 51,5% пациентов выявлены *Staphylococcus* spp., в 23,9% – *Streptococcus* spp., в 17,3% – *Proteus* spp. Отмечали единичные случаи высеваемости *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*. В данной группе уровень IgG повышался до 13,95±0,12 (г/л) в отличие от нормальных значений – 11,8±0,16 (г/л).

**Выводы.** У пациентов с ранними проявлениями первичного ОА имеются существенные нарушения видовой состава и количественных характеристик микробиоценоза толстого кишечника, что сопровождается избыточной продукцией IgG, что может свидетельствовать о нарушении гуморально-клеточных механизмов регуляции гомеостаза.

## SPECIFIC FEATURES OF COLON MICROBIOCENOSIS SPECIES AND QUANTITATIVE COMPOSITION AND INDICES OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH EARLY STAGES OF OSTEOARTHRITIS

Gladkova E.V., Babushkina I.V., Opredelentseva S.V.

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

**The purpose of the study.** To investigate the specific features of intestinal microbiocenosis and indicators of humoral immunity in patients with early stages of primary and post-traumatic osteoarthritis.

**Materials and methods.** The species composition of the colon microbiocenosis has been studied in 32 patients (27 women and 5 men) of the first test group with initial symptoms (0-I st.) according to J. Kallgren and J. Lawrence's criteria (1952) for primary osteoarthritis (OA) and 12 patients (9 women and 3 men) of the second main group with 0-I st. of post-traumatic osteoarthritis (OA) aged 47.2±7.6. The control group composed of 23 persons (20 women and 3 men) affected by diseases of musculoskeletal system and gastro-intestinal tract, immune disorders and other conditions influencing the studied indications. The species composition was determined using the Bergey's system (1997). The investigations were carried out with reference to Methodical Guidelines #10-11/31 (1986) and the Russian Federation Ministry of Health directive #231 dated June 09, 2003. The microbial biota was specified using BBL Cristal (BD) with kits BBL Crystal Anaerobe ID Kit, BBL Crystal Gram-Positive ID Kit, BBL Crystal RS/E ID Kit and BBL Crystal E/NF ID Kit. Anaerobic forms were identified using Anaerostest 23 (Czech Republic). Ig A, M, G were specified with Sapphire-400 and DiaSys kits. The results were processed using MS Excel (AtteStat) and Statistica 6.0.

**Results.** In most patients (as many as 80%) from the first main group the reduction of bifidobacterium quantity (to 10<sup>5</sup> CFU/gm) and lactobacterium quantity (to 10<sup>6</sup> CFU/gm) was observed. The changes in biochemical properties of both hemolytic and lactose negative strains of *E. coli* was noted. *Candida albicans* isolation rate was 28.9% and their number reached 3,4·10<sup>4</sup> CFU. In 51.5% of patients *Staphylococcus* spp. was found and 17.3% had *Proteus* spp. There were single cases of *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* inoculation. In this group the level of IgG grew as high as 13,95±0,12 (g/l) with the normal value being 11,8±0,16 (g/l).

**Conclusion.** The patients with early evidences of primary OA have significant disturbances of colon microbiocenosis species composition and quantity characteristics, being accompanied by IgG excess production that may be an indicator of disorders in homeostasis regulatory humoral and cellular mechanisms.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФРАКЦИЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА SINORHIZOBIUM MELILOTI НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Глазутдинова Л.Р.<sup>1</sup>, Габдрахманова А.Р.<sup>1</sup>, Саньчков Д.В.<sup>1</sup>, Габбасов А.З.<sup>1</sup>, Хабирова А.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

**Цель** – исследование воздействия фракций липополисахарида (ЛПС) *Sinorhizobium meliloti* на показатели системы кроветворения лабораторных крыс с индуцированным иммунодефицитом.

**Материалы и методы.** Изучение проводили на 60 беспородных крысах-самцах (235±27,3 г). Животных разделили на 6 опытных групп (n=10). Иммунодефицит вызывали однократной внутрибрюшинной инъекцией циклофосфамида в дозе 50 мг/кг за 24 часа до эксперимента. Первые три группы получали внутрибрюшинно инъекцию трех различных фракций ЛПС *S. meliloti* в дозировке 0,1 мг/кг. В качестве контроля исследовали группу интактных крыс и крыс с индуцированным иммунодефицитом без дальнейшего лечения. Препаратом сравнения явился ликопид в дозировке в 0,2 мг/кг. На 22 сутки эксперимента проводили забор крови из хвостовой вены в объеме 0,2 мл с последующим анализом на ветеринарном геманализаторе Exigo 19 (Vet Exigo, Sweden).

**Результаты.** При экспериментальном индуцированном иммунодефиците у крыс статистически значимо снижалось абсолютное количество лимфоцитов – на 23%, повышалось процентное количество моноцитов – на 27%. При введении фракции ЛПС-1 увеличилась средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах на 5%. Фракция ЛПС-2 стимулировала увеличение ширины распределения эритроцитов по объему в процентах на 6%. Введение фракции ЛПС-3 стимулировало увеличение таких показателей крови, как средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах на 6,8% (p<0,05). Противовоспалительная активность ЛПС-3 в наибольшей степени выразилось в статистически значимом снижении количества лейкоцитов на 26%, моноцитов – на 35,7% и гранулоцитов – на 30,8% до нормальных показателей.

**Выводы.** Все фракции липополисахарида *S. meliloti* обладают противовоспалительной активностью, что подтверждает необходимость дальнейшего исследования структуры ЛПС и их влияния на живой объект.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере по программе «УМНИК ХЕЛСНЕТ НТИ»-2017, Москва.

## THE ASSESSMENT OF THE IMPACT OF SINORHIZOBIUM MELILOTI LIPOPOLYSACCHARIDE FRACTIONS ON HEMATOPOIETIC SYSTEM PARAMETERS IN EXPERIMENT

Glazutdinova L.R.<sup>1</sup>, Gabdrakhmanova A.R.<sup>1</sup>, Sanchokov D.V.<sup>1</sup>, Gabbasov A.Z.<sup>1</sup>, Habirova A.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University; <sup>2</sup>Bashkir State University, Ufa, Russia

**The purpose of the study** was to investigate lipopolysaccharide (LPS) fractions of *Sinorhizobium meliloti* and their influence on hematopoietic system.

**Materials and methods.** The experiments were performed on 60 white mongrel male rats, average weight 235±27,3 g. All animals were divided into 6 experimental groups (n=10). Immunodeficiency was caused by a single intraperitoneal injection of cyclophosphamide at a dose of 50 mg/kg 24 hours before the experiment. The first three groups received an intraperitoneal injection of three different LPS fractions of *S. meliloti* at a dosage of 0,1 mg/kg. The control groups included intact rats and immunodeficiency rats without further treatment. The reference drug was licopid at a dosage of 0,2 mg/kg. Blood sampling was performed from the tail vein on the 22th day of the experiment in a volume of 0,2 ml followed by analysis on an veterinary hematology analyzer Exigo 19 (Vet Exigo, Sweden).

**Results.** Experimental induced immunodeficiency of rats there was a decrease in the absolute number of lymphocytes – by 23%, an increase in the percentage of



monocytes by 27%. With the injection of the LPS-1 fraction the average hemoglobin concentration in erythrocytes increased by 5%. The LPS-2 fraction stimulated an increase in the width of the distribution of erythrocytes by volume by 6%. The intraperitoneal injection of the LPS-3 fraction stimulated an increase of blood values such as the average hemoglobin concentration in the erythrocytes by 6.8% ( $p < 0.05$ ). The anti-inflammatory activity of LPS-3 was most responded in a statistically significant decrease of the number of leukocytes by 26%, monocytes by 35.7% and granulocytes by 30.8% to normal values.

**Conclusion.** All lipopolysaccharide fractions of *S. melioli* have anti-inflammatory activities which confirms the need for further research on the structure of LPS and their influence on a living object.

The study was funded by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in science and technology program "UMNIK HealthNet STI"-2017, Moscow.

#### ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *TRICHOPHYTON RUBRUM*

<sup>1</sup>Глушко Н.И., <sup>2</sup>Халдеева Е.В., <sup>3</sup>Хайдарова Г.Г., <sup>1,2</sup>Лисовская С.А.

<sup>1</sup>Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии; <sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Дерматомицеты, в частности *Trichophyton rubrum*, являются возбудителями заболеваний гладкой кожи, ногтей, кожи головы человека и животных. Несмотря на широкую распространенность этих заболеваний, механизмы патогенеза дерматомикозов до сих пор остаются неясными. Одним из таких вопросов остается роль гемолизина – экзотоксинов, способных лизировать эритроциты. Известно, что гемолизины играют важную роль в патогенезе некоторых бактерий, также гемолитическая активность наблюдается у патогенных грибов, таких как *Aspergillus*, *Candida* spp., дерматомицеты. Гемолизины являются важными факторами вирулентности, которые опосредуют тяжесть инфекционных заболеваний, и потеря их активности часто приводит к авирулентности.

**Цель работы** – оценка гемолитической активности клинических изолятов *T. rubrum*.

**Материалы и методы.** Тестировали 28 клинических изолятов *T. rubrum*, выделенных с поверхности гладкой кожи и ногтей, а также контрольный штамм *T. rubrum* ATCC 28188. Для проведения исследования из выращенных на среде Сабуро в течение 10 суток колоний грибов лабораторным сверлом вырезали диск диаметром 5 мм, который помещали на поверхность синтетической питательной среды с добавлением 2,5% гемоглобина. Посевы инкубировали в течение 3-5 суток при 30±2 °С, ежедневно контролируя рост и появление зон просветления вокруг колоний.

**Результаты.** Установлено наличие гемолитической активности у 71,4% клинических изолятов *T. rubrum*. При этом у 10,7% выявлена высокая, у 21,4% – умеренная, у 39,3% – низкая гемолитическая активность. Контрольный штамм *T. rubrum* ATCC 28188 проявлял низкую гемолитическую активность. Выявили, что величина гемолитической активности не зависела от места локализации, состава сопутствующей микробиоты, остроты и длительности заболевания и проводимой противогрибковой терапии.

**Заключение.** Гемолитическая активность может играть важную роль в патогенности и адаптации дерматомицетов к организму человека. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования характеристик этих токсинов и роли, которую гемолизины играют во взаимодействии хозяина и микроорганизма.

#### HAEMOLYTIC ACTIVITY OF CLINICAL ISOLATES OF *TRICHOPHYTON RUBRUM*

<sup>1</sup>Glushko N.I., <sup>2</sup>Khaldeeva E.V., <sup>3</sup>Khaidarova G.G., <sup>1,2</sup>Lisovskaya S.A.

<sup>1</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; <sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Dermatocytetes, in particular *Trichophyton rubrum*, are the causative agents of diseases of smooth skin, nails, scalp of humans and animals. Despite the prevalence of these diseases, the mechanisms of the pathogenesis are still unclear. One of these questions is the role of hemolysins – exotoxins capable to lyse red blood cells. It is known that hemolysins play an important role in the pathogenesis of some bacteria, also hemolytic activity is observed in pathogenic fungi, such as *Aspergillus*, *Candida* spp., Dermatocytetes. Hemolysins are important virulence factors that mediate the severity of infectious diseases, and the loss of their activity often leads to avirulence.

**The purpose of the study.** To assess the hemolytic activity of *T. rubrum* clinical isolates.

**Materials and methods.** We tested 28 clinical strains of *T. rubrum* isolated from the surface of smooth skin and nails, as well as the control strain *T. rubrum* ATCC 28188.

For the research, a disk with a diameter of 5 mm was cut out with a laboratory drill of the fungal colonies grown on Sabouraud agar medium for 10 days and placed on the surface of a synthetic nutrient medium supplemented with 2.5% hemoglobin. The culture plates were incubated for 3-5 days at 30±2 °C, daily controlling the growth and appearance of zones of enlightenment around the colonies.

**Results.** The presence of hemolytic activity was detected in 71.4% of the clinical isolates of *T. rubrum*. At the same time, 10.7% of strains showed high, 21.4% moderate, and 39.3% low hemolytic activity. The control strain *T. rubrum* ATCC 28188 showed low hemolytic activity. It should be noted that the value of hemolytic activity did not depend on the site of localization, the composition of the accompanying microbiota, the severity and duration of the disease and the antifungal therapy carried out.

**Conclusion.** Hemolytic activity may play an important role in the pathogenicity and adaptation of dermatocytetes to the human host. Therefore, further research of the characteristics of these toxins and the role that hemolysins play in the interaction of the host and the microorganism is needed.

#### ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ МИКРООРГАНИЗМАМИ РОДА *LACTOBACILLUS*

Годовалов А.П., Карпунина Т.И.

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

**Цель исследования** – оценка особенностей продукции молочной кислоты штаммами *Lactobacillus* spp. в динамике их роста.

**Материалы и методы.** Штаммы лактобактерий изолировали из отделяемого заднего свода влагалища на лактобаккаре (Оболенск). Кинетику роста на среде МРС изучали путем регистрации оптической плотности проб каждый час при длине волны 580 нм на планшетном спектрофотометре PowerWave X (Bio-Tek). Куль-

тивирование осуществляли в течение 72 ч при 37 °С. Концентрацию молочной кислоты в среде определяли каждые 12 ч при помощи набора «Молочная кислота – Ольвекс» (Россия) согласно инструкции.

**Результаты.** Показано, что все штаммы *Lactobacillus* spp. по продукции молочной кислоты можно отнести к двум группам. 44% штаммов, находящихся в лаг-фазе к 72 ч культивирования, практически не синтезировали этот метаболит. Другая часть штаммов в период с 12 до 24 ч перешли в фазу экспоненциального роста. Среди них одни не продуцировали молочную кислоту, другие – с каждым часом наращивали продукцию лактата. Часть штаммов к 36 ч вышла на пик продукции кислоты, и к 72 ч наблюдали некоторый спад синтетической активности. Штаммы с короткой лаг-фазой, быстрым накоплением биомассы и максимальной продукцией молочной кислоты выделяли, как правило, из вагинального биотопа, в котором хотя и детектировали *S. aureus*, *E. coli* и микроорганизмы-возбудители бактериального вагиноза в избыточном количестве, клинических признаков патологического процесса не отмечали. В целом вторжение значительного количества условно-патогенных микроорганизмов с широким набором факторов патогенности и выраженной вирулентностью служит триггером интенсификации антагонистической активности облигатной биоты, в связи с чем быстро увеличиваются численность *Lactobacillus* spp. и продукция молочной кислоты. В другой ситуации, у пациенток с длительным вялотекущим воспалительным процессом, обусловленным продолжительным персистированием в биотопе условно-патогенных микроорганизмов или вирусов, лактобактерии теряют свои преимущества, что *in vitro* проявляется в удлинении периода адаптации, медленном накоплении биомассы и отсутствии продукции ключевых метаболитов.

**Заключение.** Кинетика роста и продукция молочной кислоты *Lactobacillus* spp. проявляется по-разному, что может быть обусловлено факторами микроокружения.

#### FEATURES OF LACTIC ACID PRODUCTION BY MICROORGANISMS OF THE GENUS *LACTOBACILLUS*

Godovalov A.P., Karpunina T.I.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**The purpose of the study.** To assess the peculiarities of lactic acid production by *Lactobacillus* spp. in the dynamics of their growth.

**Materials and methods.** The strains of lactobacilli were isolated from the detachable posterior vaginal fornix on lactobacagar (Obolensk). The kinetics of growth on the MRS medium was studied by recording the optical density of samples every hour at a wavelength of 580 nm on a PowerWave X (Bio-Tek) plate spectrophotometer. Cultivation was carried out for 72 hours at 37 °C. The concentration of lactic acid in the medium was determined every 12 hours using the "Lactic Acid – Olvex" kit (Russia), according to the instructions.

**Results.** It was shown that all strains of *Lactobacillus* spp. can be divided in two groups, according to the production of lactic acid. 44% of the strains that are in the lag-phase to 72 h of cultivation, practically did not synthesize this metabolite. Another part of the strains in the period from 12 to 24 h went into a phase of exponential growth. Among them, some did not produce lactic acid, others increased their lactate production with each passing hour. Some of the strains reached peak production of acid by 36 hours and by 72 hours some decline in synthetic activity was observed. Strains with a short lag phase, rapid biomass accumulation and maximum lactic acid production were isolated, as a rule, from the vaginal biotope, in which, although *S. aureus*, *E. coli* and bacterial vaginosis microorganisms were detected in excess, clinical signs of the pathological process not observed. In general, the invasion of a significant number of conditionally pathogenic microorganisms with a wide range of pathogenicity factors and pronounced virulence serves as a trigger for intensifying the antagonistic activity of obligate biota, and therefore the number of *Lactobacillus* spp. and lactic acid production. In another situation, in patients with a prolonged sluggish inflammatory process caused by prolonged persistence of conditionally pathogenic microorganisms or viruses in a biotope, lactobacilli lose their advantages, which *in vitro* manifests itself in a lengthening of the adaptation period, slow accumulation of biomass and lack of production of key metabolites.

**Conclusion.** Thus, the growth kinetics and production of lactic acid by *Lactobacillus* spp. manifests itself in different ways, which may be due to factors of the microenvironment.

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО И КУЛЬТУРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭЯКУЛЯТА

Годовалов А.П., Карпунина Т.И., Ракина Ю.В.

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

**Цель исследования** – сравнительный анализ результатов метагеномного и культурального исследований эякулята.

**Материалы и методы.** Метагеномное секвенирование 16S рибосомной РНК образцов эякулята осуществлено на платформе Illumina MiSeq с использованием набора MiSeq Reagent Kits v3 (600-Cycle Kit) в соответствии с рекомендациями производителя. Библиотеки для секвенирования участков V3-V4 гена 16S рибосомной РНК были приготовлены согласно 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation Illumina. При биоинформационной оценке применяли программное обеспечение для метагеномного анализа – Kraken Metagenomics version 2.0.0, используя стандартную базу данных. Для культурального исследования применяли кровяной агар, среды Эндо и Сабуро, МРС.

**Результаты.** При культуральном исследовании проб эякулята рост микроорганизмов установлен в 86,7%. При метагеномном анализе тех же проб генетический материал микроорганизмов обнаружили во всех из них, он составил в среднем 72,0±7,4% от общего количества ДНК. При посевах эякулята трехкомпонентные ассоциации выделены в 6,7% проб, двух – в 33,3%, а в 46,7% – регистрировали моноварианты. При молекулярно-генетическом исследовании выявили не менее 10 видов микроорганизмов в каждой пробе. Примечательно, что те виды, которые высевали при культивировании, детектированы и при метагеномном исследовании, но в минимальных количествах и наоборот. В 53,3% проб результаты культурального и молекулярно-генетического исследований не совпали. Среди причин неудач культурального метода можно выделить предшествующее антагонистическое действие ассоциантов в биотопе, бактерицидное влияние компонентов секретов, недостаточность состава питательных сред и т.п.

**Заключение.** Необходимо с осторожностью подходить к интерпретации результатов, учитывая корреляции клинических признаков и микробиологических данных.



### COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF EJACULATE MOLECULAR-GENETIC AND CULTURE-BASED RESEARCH

Godovalov A.P., Karpunina T.I., Raktina Yu.V.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**The purpose of the study.** Comparative analysis of the results of ejaculate metagenomic and culture-based studies.

**Materials and methods.** Metagenomic sequencing of 16S ribosomal RNA ejaculate samples was performed on the Illumina MiSeq platform using the MiSeq Reagent Kits v3 kit (600-Cycle Kit) as recommended by the manufacturer. Libraries for sequencing plots of the V3-V4 gene of the 16S ribosomal RNA were prepared according to the 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation Illumina. In bioinformatic evaluation, Kraken Metagenomics version 2.0.0 software for metagenomic analysis was used using a standard database. Blood culture agar, Endo and Sabouraud media, and MRS were used for the culture-based research.

**Results.** The culture-based research revealed a 86.7% growth of the microorganisms in the ejaculate. In a metagenomic study of the same samples, the genetic material of microorganisms was found in all of them and averaged 72.0±7.4% of the total amount of DNA. During ejaculate seeding, three-component associations were identified in 6.7% of the samples, two – in 33.3%, and in 46.7% – monovariants. In a molecular genetic study, at least 10 species of microorganisms were found in each sample. It is noteworthy that those species that were seeded during cultivation were also detected during the metagenomic study, but in minimal quantities and vice versa. In 53.3% of the samples, the results of culture-based and molecular genetic studies did not coincide. Among the reasons for the failure of the culture-based method, we can distinguish the previous antagonistic effect of associates in a biotope, the bactericidal effect of the secretions components, insufficiency of nutrient media, and others.

**Conclusion.** It is necessary to be careful in interpreting the results, taking into account the correlation of clinical signs and microbiological data.

### ЦИТОКИНОВЫЕ РЕАКЦИИ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ ПРИ ГРИППЕ И ДРУГИХ ОРВИ

Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Тимонина В.С., Гончар В.В., Осидак Л.В.

НИИ гриппа им. А.А. Смородиной, Санкт-Петербург, Россия

В результате многолетнего изучения цитокинового профиля при гриппе и других ОРВИ у пациентов разного возраста выявили зависимость клинического течения заболевания не только от начального содержания в сыворотке крови интерферонов I и II типов, но и от соотношения противовоспалительных цитокинов к интерферону гамма.

**Цель исследования** – определение прогностических критериев развития вторичного синдрома обструкции при гриппе и других ОРВИ у пациентов разного возраста для оптимизации терапии.

**Материалы и методы.** Исследовали показатели интерферонов и интерлейкинов IL-4 и IL-8 в сыворотке крови и материала из носа методом ИФА с использованием стандартных тест-систем (Санкт-Петербург). Обследованы 1900 детей разного возраста и 690 взрослых с лабораторно подтвержденной этиологией в разные эпидемические сезоны. Рассчитывали коэффициенты соотношения интерлейкинов 4 и 8 к интерферону гамма, названные коэффициентами поляризации (КП).

**Результаты.** При гриппе средней тяжести при КП=IL-4/IFN-γ в пределах 1,0±0,2 отмечали преобладающий Th1 тип иммунного ответа (ИО) в 66,3% случаев у детей и в 72,0% – у взрослых. Вместе с тем, у детей до 6-ти лет, а также у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом, КП был в 2 раза выше, чем у других за счет повышения содержания IL-4, что было показателем преимущественной дифференцировки Т0-лимфоцитов по Th2 типу. При увеличении соотношения КП=IL-4/IFN-γ более чем в три раза на вторые-третьи сутки заболевания прогнозировали рецидив стеноза гортани и/или более продолжительное сохранение бронхообструкции. Показано, что у пациентов с Th2 типом иммунного ответа применение индукторов интерферона, в частности Кагоцела с 3-х лет, способствовало активации Th1 типа ИО, что приводило к сокращению продолжительности заболевания и сокращению числа осложнений.

**Заключение.** Прогностическим критерием развития рецидивов синдрома обструкции дыхательных путей и других осложнений у детей и взрослых является увеличение соотношения цитокинов IL-4 и IL-8 к интерферону гамма, что определяет необходимость включения в терапию индукторов интерферона.

### CYTOKINE REACTIONS IN IMMUNE RESPONSE IN FLU AND OTHER ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Golovacheva E.G., Afanaseva O.I., Timonina V.S., Gonchar V.V., Osidak L.V.

Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

The long-term study of the cytokine profile in influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in patients of different ages revealed the dependence of the clinical course of the disease not only on the initial serum levels of interferons I and II types, but also on the ratio of anti-inflammatory cytokines to interferon gamma.

**The purpose of the study** was to determine the prognostic criteria for the development of recurrent obstruction syndrome in influenza and other ARVI in patients of different ages for optimizing treatment therapy.

**Material and methods.** The study of interferon and interleukin parameters IL-4 and IL-8 in serum by ELISA using standard test systems (St. Petersburg). 1900 children of different ages and 690 adults with laboratory-confirmed influenza in different epidemic seasons were examined. The coefficients of the ratio of interleukins 4 and 8 to interferon gamma called polarization coefficients (KP) were calculated.

**Results.** In flu of average severity with KP=IL-4/IFN-γ in the range 1,0±0,2 there was a predominant Th1 type of immune response (IR) in 66,3% of cases in children and 72,0% in adults. At the same time, it was noted that in children under 6 years old as well as in patients with an aggravated allergic history, KP was 2 times higher than in others due to an increase in the content of IL-4, which was an indicator of the predominant differentiation of T0 lymphocytes by Th2 type.

With an increase in the ratio of KP=IL-4/IFN-γ and IL-8/IFN-γ by more than three times on the second-third day of the disease, recurrence of laryngeal stenosis and/or longer preservation of bronchial obstruction was predicted. It is shown that in patients with Th2 type of immune response, the use of interferon inducers, in particular Kagocel from 3 years, contributed to the activation of Th1 type IO, which led to a reduction in the duration of the disease and a reduction in the number of complications.

**Conclusion.** Thus, the prognostic criterion for the development of recurrent respiratory obstruction syndrome and other complications in children and adults is an

increase in the ratio of IL-4 and IL-8 cytokines to interferon gamma which determines the need for the inclusion of interferon inducers in therapy.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В СТАЦИОНАРЕ

Голошва Е.В.<sup>1</sup>, Маркова К.Г.<sup>1</sup>, Алешкина А.В.<sup>1</sup>, Алешкина И.С.<sup>1</sup>, Твердохлебова Т.И.<sup>1</sup>, Будник Н.В.<sup>2</sup>, Ефименко Т.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> РостовНИИ микробиологии и паразитологии; <sup>2</sup> Госпиталь ветеранов войн, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель исследования** – изучение эффективности современных дезинфицирующих средств в отношении бактерий, выделенных в ходе планового бактериологического забора материала с инвентаря и оборудования госпиталя.

**Материалы и методы.** Исследовали штаммы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, выделенные с оборудования и инвентаря в различных отделениях стационара, дезинфицирующие средства (ДС), применяемые в отделениях госпиталя: хирургическое отделение – 0,5% Лизарин, 1,5% 3D-Септ, ОАР – 0,5% Форэкс-хлор комплит; оперблок – 1% Стопсептик, 1,5% Триосепт; урология – 1% Стопсептик, 0,75% Лизарин, дезинфицирующие Лизаксин-салфетки, Лизаксин-спрей, Диаспрей, Форэкс-хлор ультра 1% а.х. спрей для быстрой дезинфекции.

Из изолятов бактерий приготавливали микробные взвеси (0,5 МФ), которые инкубировали совместно с ДС, взятыми в рабочих разведениях, с последующим высевом на плотную питательную среду для подсчета выросших колоний. Время инкубации определяли по инструкции к ДС.

**Результаты.** В ходе планового забора материала с инвентаря и оборудования в различных отделениях госпиталя выделены грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus* spp.) и грамотрицательные (*Pseudomonas putida*, *P. montellii*, *Acinetobacter Iwoffii*, *A. schindleri*, *Alcaligenes faecalis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Arthrobacter ramosus*, *Enterobacter asburiae*) бактерии в количестве (от 10<sup>3</sup> КОЕ/дм<sup>2</sup> и до 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> КОЕ/дм<sup>2</sup>).

При совместной инкубации взвесей микроорганизмов в рабочей концентрации ДС грамотрицательные и грамположительные штаммы были полностью инактивированы. Интерес представляла эффективность спреев для быстрой дезинфекции. Имитация ситуации с нанесением микроорганизмов на поверхность с последующей обработкой и контрольным высевом микробов на плотную питательную среду показал 100% эффективность данных спреев в отношении тестируемых изолятов.

**Заключение.** Современные дезинфекционные средства, применяемые в стационаре, показали высокую эффективность в отношении микроорганизмов различных таксономических групп, выделенных с оборудования и инвентаря.

### THE EFFECTIVENESS OF MODERN DISINFECTANTS USED IN HOSPITALS

Goloshva E.V.<sup>1</sup>, Markova K.G.<sup>1</sup>, Aleshkina A.V.<sup>1</sup>, Aleshkina I.S.<sup>1</sup>, Tverdokhlebova T.I.<sup>1</sup>, Budnik N.V.<sup>2</sup>, Efimenko T.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology; <sup>2</sup> Hospital of Veterans of Wars, Rostov-on-Don, Russia

**The purpose of the study** was to evaluate the effectiveness of modern disinfectants against bacteria isolated during the planned bacteriological collection of material from the inventory and equipment of the hospital.

**Materials and methods.** Strains of gram-positive and gram-negative microorganisms isolated from the equipment and inventory in various department, disinfectants used in the hospital: Surgery – 0.5% Lizarin, 1.5% of the 3D Sept; Department of anesthesia and reanimation – 0.5% Foreks-chloro komplit; Surgery block – 1% Topcapan, A 1.5% Trisept; Urology – 1% Topcapan, 0.75% of Linarin, Libexin disinfecting-wipes, Libexin spray, Diaspra, Forex-chlor ultra 1% x. spray for rapid disinfection.

Microbial suspensions (0.5 MF) were prepared from bacterial isolates, which were incubated together with disinfectants taken in working dilutions, followed by sowing on a dense nutrient medium for counting the grown colonies. Incubation time was determined according to the instructions to the disinfectant.

**Results.** During the planned collection of material from the inventory and equipment in various departments of the hospital, we identified gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus* spp.) and gram-negative (*Pseudomonas putida*, *P. montellii*, *Acinetobacter Iwoffii*, *A. schindleri*, *Alcaligenes faecalis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Arthrobacter ramosus*, *Enterobacter asburiae*) bacteria in the amount (from 10<sup>3</sup> CFU/dm<sup>2</sup> and up to 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> CFU/dm<sup>2</sup>).

With the joint incubation of microbial suspensions in the working concentration of disinfectants, gram-negative and gram-positive strains were completely inactivated. Of interest was the effectiveness of sprays for rapid disinfection. The simulation of the situation with applying microorganisms to the surface with subsequent processing and control seeding of microbes on a dense nutrient medium showed 100% effectiveness of these sprays against the tested isolates.

**Conclusion.** Modern disinfectants used in the hospital have shown high efficiency against microorganisms of various taxonomic groups isolated from the equipment and inventory.

### АДГЕЗИВНО-ИНВАЗИВНЫЕ СВОЙСТВА ESCHERICHIA COLI, АССОЦИИРОВАННЫХ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Гордичнев Р.Б., Куриленко Н.С., Манолов А.И., Шитиков Е.А.

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, Москва, Россия

Болезнь Крона – это многофакторное заболевание, патогенез которого включает факторы генетической восприимчивости, неспецифического иммунного ответа и нарушения микробиоты кишечника.

**Цель исследования** – оценка вирулентных свойств *Escherichia coli*, высеянных из кала пациента с диагностированной болезнью Крона, на модели эпителиальных клеток CaCo2 и локализация факторов вирулентности в геноме.

**Материалы и методы.** Изоляты *E. coli* были протестированы на способность к адгезии и инвазии на модели эпителиальных клеток кишечника человека CaCo2 по стандартной методике (Darfeuille-Michaud, 2004) с высевом на агаризованную среду LB и подсчетом КОЕ/мл. Также изоляты были протестированы на подвижность в среде, содержащей 0.3% агар.

**Результаты.** Ранее были получены метабеномные данные о микробиоте ки-

шечника пациента в острой фазе заболевания. Дополнительно, *E. coli* из образцов кала были выделены и отсекарованы. Согласно результатам, *E. coli* доминировали в метагеноме и были представлены двумя филогенетически разными популяциями, имеющими также различную композицию плазмид внутри пула штаммов одной филогруппы. Для исследования способности к адгезии, инвазии и подвижности были выбраны штаммы, имеющие генетические различия: филогенетические и в наборе плазмид. Все штаммы показали низкую способность к инвазии. По способности к адгезии различия были как между филогенетически различающимися штаммами, так и внутри пула штаммов, различающихся композицией плазмид. Штаммы филогенетически близкие к лабораторному штамму K12 обладали более низкой способностью к адгезии, по сравнению со штаммами филогенетически близкими к уропатогенным *E. coli*, которые, однако, и внутри своей группы имели заметные различия в способности к адгезии. При этом прямой связи между композицией плазмид и проявляемыми адгезивными свойствами не обнаружили. Отметим, что штаммы с высокой адгезией также обладали высокой подвижностью в среде, содержащей 0,3% агар, что, вероятно, может быть связано с высокой представленностью флагелл.

**Заключение.** Было показано, что в общем пуле *E. coli* присутствуют различные штаммы, отличающиеся друг от друга по своим вирулентным свойствам, лишь часть из которых имеет прямое генетическое объяснение. Для полного понимания механизмов проявления вирулентных свойств, вероятно, стоит учитывать, что вирулентность этих штаммов может быть связана с SNPs и регуляцией экспрессии факторов вирулентности.

#### ADHESIVE-INVASIVE PROPERTIES OF *ESCHERICHIA COLI* ASSOCIATED WITH CROHN'S DISEASE

gorodnichev R.B., Kurilenco N.S., Manolov A.I., Shitikov E.A.

Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

Crohn's disease is highly multifactorial and includes genetic susceptibility factors, priming by the enteric microbiota and immune-mediated intestinal injury.

**The purpose of the research** was to evaluate the virulent properties of *E. coli* obtained from the feces of a patient with Crohn's disease on a model of CaCo2 epithelial cells and localize the virulence factors in the genome.

**Materials and methods.** *E. coli* isolates were tested for adhesion and invasion on a model of human intestinal epithelial cells CaCo2 according to standard methods (Darfeuille-Michaud, 2004) with planting on LB agar medium and counting CFU/ml. Also, isolates were tested for mobility in medium containing 0,3% agar.

**Results.** Previously, metagenomic data on the patient's intestinal microbiota in the acute phase of the disease were obtained. Additionally, *E. coli* isolates from feces samples were isolated and sequenced. According to the results, *E. coli* dominated in the metagenome and were represented by two phylogenetically different populations, both of them also had different plasmid compositions within the pool of strains of the same phylogroup. To study the ability of adhesion, invasion and mobility, strains from different phylogroups and with different plasmids within the group were selected. All studied strains showed a low capacity to invasion. In terms of their ability to adhere, the differences were both between phylogenetically different strains and within the pool of strains differing in the composition of the plasmids. Strains phylogenetically close to the laboratory strain K12 had a lower ability to adhere, compared with strains related to uropathogenic *E. coli*, which, however, had noticeable differences in their ability to adhere. In this case, a direct correlation between the composition of the plasmids and the adhesive properties was not detected. It should be noted that strains with high adhesion also possessed a high mobility in the medium containing 0,3% agar, which probably can be associated with the high representation of flagellas.

**Conclusion.** It was shown that different strains could be defined in the general pool of *E. coli* and their virulent properties can only be partially explained by genomic data. For a fully understanding of the mechanisms of manifestation of virulence properties, it is probably worth considering that the virulence of these strains may be associated with SNPs and regulation of the expression of virulence factors.

#### ОСОБЕННОСТИ МИКОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Грачева А.Н., Панова А.Е., Ловачева О.В., Васильева И.А.

Национальный медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

По данным Глобального фонда противодействия грибковым инфекциям (Gaffi), туберкулез часто осложняется хроническим аспергиллезом легких, чему способствует длительная химиотерапия и наличие полостей в легких.

**Цель работы** – изучение спектра плесневых грибов у больных туберкулезом легких.

**Методы.** Исследовали жидкость бронхоальвеолярного лаважа от 104 больных. Для каждого образца жидкости БАЛ была выполнена флуоресцентная микроскопия с использованием люминесцентного красителя «Calcofluor White» с «Evans blue» (Fluka, США) и культурные исследования на агаре Czapek Dox (Liofilchem, Италия). Чашки с посевами инкубировали при 25 °C и 35 °C в течение 10 дней. При получении роста плесневых грибов их идентификацию проводили на основании микро- и макроморфологических признаков.

**Результаты.** Рост плесневых грибов был получен у 35 (33,6%) из 104 больных. Среди культур преобладали грибы рода *Aspergillus* (33 штамма, 94,2%). Рост грибов *Acremonium* spp. и *Lichtheimia corymbifera* отмечен у двоих пациентов (1,9%). Среди грибов рода *Aspergillus* преобладал рост *A. fumigatus* (20 штаммов, 57,1%) и *A. niger* (7 штаммов, 25,9%). Другие виды *Aspergillus* такие, как *A. flavus*, *A. versicolor*, *A. terreus*, *A. candidus*, *A. oryzae*, *A. niveus*, выявляли в единичных случаях (всего 6 из 33 штаммов, 18,1%). Из одного образца был получен рост смешанной культуры – *A. fumigatus* и *A. niger* (3,7%).

**Выводы.** Плесневые грибы рода *Aspergillus* преобладали среди других грибов, выделенных от больных туберкулезом легких. Среди изолированных штаммов преобладали *A. fumigatus* и *A. niger*.

#### FEATURES OF MYCOLOGICAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY TUBERCULOSIS

Gracheva A.N., Panova A.E., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A.

National Medical Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

According to the Global Fund of counteraction to fungal infections (Gaffi), tuberculosis is often complicated by aspergillosis of lungs, which is facilitated by long-

term chemotherapy and presence of cavities.

**The purpose of the research:** To study the incidence of mycoses in patients with pulmonary tuberculosis, to assess species spectrum of fungi.

**Methods.** To detect a fungal infection, 104 patients with chronic pulmonary tuberculosis were examined. The liquid of bronchoalveolar lavage was studied. Fluorescence microscopy was performed using Calcofluor white with Evans blue and cultural studies on Chapek DOX agar at 25 °C and 35 °C for 10 days. In obtaining the growth of fungi, their identification was carried out by micro- and macro-morphological characteristics.

**Results.** Growth of mold fungi was obtained in 35 (33.6%) of 104 patients. Fungi of the genus *Aspergillus* predominated (33 strains, 94.2%). The growth of *Acremonium* spp. and *Lichtheimia corymbifera* was obtained in two patients (1.9%). *A. fumigatus* (20 strains, 57.1%) and *A. niger* (7 strains, 25.9%) were most common fungi of genus *Aspergillus*. Other species of *Aspergillus* such as *A. flavus*, *A. versicolor*, *A. terreus*, *A. candidus*, *A. oryzae*, *A. niveus* were found in isolated cases (6 out of 33 strains, 18.1%). Growth of mixed culture was obtained from one sample: *A. fumigatus* and *A. niger* (3.7%).

**Conclusion.** High frequency was detected of fungi of genus *Aspergillus* in patients with chronic pulmonary tuberculosis. Moulds *A. fumigatus* and *A. niger* prevailed.

#### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРОМИЦЕТОВ КОЖИ РУК К АНТИСЕПТИКАМ ПОВСЕДНЕВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Григорьев Н.В., Ивин Г.В., Пунченко О.Е.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение чувствительности к антисептикам микромицетов, выделенных с кожи рук здоровых лиц и пациентов с проявлениями грибковой инфекции.

**Материалы и методы.** Исследовали микромицеты, выделенные и идентифицированные с кожи рук 50 пациентов городской поликлиники с отсутствием кожных инфекций и от больных с проявлениями грибковой инфекции, находящихся на лечении в стационаре. Для определения чувствительности к антисептикам применяли методику, изложенную в учебном пособии К.Г. Косяковой «Методы определения чувствительности микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам». Грибы выращивали параллельно на двух средах – Сабуро и хромогенном агаре. Антисептики использовали в виде геля, условно разделив их на две группы – содержащие спирт и бесспиртовые.

**Результаты.** Согласно проведенному анкетированию, 13% опрошенных пациентов поликлиники пользуются ежедневно кожными антисептиками. Среди идентифицированных грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*) доминировали *C. albicans*, у которых и определяли чувствительность. Без разведения самым активным оказался антисептик с этиловым спиртом (99% проб с отсутствием роста колоний), менее активным – на основе изопропилового спирта (99% проб – единичные колонии), наименее активным – на основе бензилового спирта (20% проб с отсутствием роста колоний, 80% – многочисленные колонии). Однако, попадая на кожу, антисептик вступает в реакцию с биологическими жидкостями, что приводит к его естественному разбавлению. *C. albicans* оказалась наиболее устойчивой (из исследованных) к спиртовым антисептикам, взятым в разведении 1 к 10. К разведенным антисептикам на основе изопропилового и бензилового спирта были устойчивы все три вида. При этом штаммы, выделенные от пациентов поликлиники без кожных заболеваний, не отличались по чувствительности от штаммов, изолированных от больных с грибковой инфекцией кожи.

**Выводы.** Антисептики в виде геля на основе этилового спирта, используемые в быту, эффективны в отношении грибов *C. glabrata*, *C. tropicalis*, однако практически не действуют на *C. albicans*, преобладающую среди грибов кожной микрофлоры.

#### THE SENSITIVITY OF HANDS SKINMICROMYCETES TO ANTISEPTICS OF EVERYDAY USE

Grigoryev N.V., Ivin G.V., Punchenko O.E.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to study the sensitivity to antiseptics of micromycetes, isolated from the skin of hands of healthy people and patients with manifestations of fungal infection.

**Materials and methods.** Micromycetes, isolated and identified from the skin of hands of 50 patients of the city polyclinic with the absence of skin infections and from patients treated in the hospital with manifestations of a fungal infection. To determine the sensitivity to antiseptics, we used the method described in the K.G. Kosyakova study guide "Methods for determining the sensitivity of microorganisms to disinfectants and antiseptics". Fungus were grown in parallel on two media: Sabouraud and chromogenic agar. Antiseptics were used in the form of a gel, conventionally dividing them into two groups – containing alcohol and alcohol-free.

**Results.** According to the survey, 13% of surveyed polyclinic patients use skin antiseptics daily. Among the identified fungi of the genus *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*) dominated *C. albicans*, which sensitivity we determined. Without dilution, the most effective was antiseptic with ethyl alcohol (99% of samples with no growth of colonies), less active – based on isopropyl alcohol (99% of samples – single colonies), less active – based on benzyl alcohol (20% of samples with no growth of colonies, 80% – numerous colonies). However, on the skin, the antiseptic reacts with biological fluids, which leads to its natural dilution. *C. albicans* turned out to be the most resistant to alcohol antiseptics, taken at a dilution of 1 to 10. All three species were resistant to the diluted antiseptics based on isopropyl and benzyl alcohol. At the same time, the fungus strains, isolated from the clinic patients without skin diseases, did not differ in sensitivity from the fungus strains, isolated from patients with a fungal infection of the skin.

**Conclusion.** Antiseptics in the form of a gel based on ethyl alcohol, used in everyday life, are effective against fungi *C. tropicalis*, *C. glabrata*, however, they practically have no effect on *Candida albicans*, which prevails among skin microbiota fungi.



**ЭНТЕРОБАКТЕРИИ, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ КАРБАПЕНЕМАЗЫ / МЕТАЛ-В-ЛАКТАМАЗЫ И ВЫЗЫВАЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Григорьевская З.В.<sup>1</sup>, Петухова И.Н.<sup>1</sup>, Эдельштейн М.В.<sup>2</sup>, Багирова Н.С.<sup>1</sup>, Терешченко И.В.<sup>1</sup>, Агинова В.В.<sup>3</sup>, Шейк Е.А.<sup>2</sup>, Скленова Е.Ю.<sup>2</sup>, Дмитриева Н.В.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва; <sup>2</sup>НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск; <sup>3</sup>Медицинский колледж №1, Москва, Россия

**ENTEROBACTERIALES, PRODUCING CARBAPENEMASES/METAL-B-LACTAMASES AND CAUSING INFECTIONS IN CANCER PATIENTS**

Grigorievskaya Z.V.<sup>1</sup>, Petukhova I.N.<sup>1</sup>, Edelstein M.V.<sup>2</sup>, Bagirova N.S.<sup>1</sup>, Tereshchenko I.V.<sup>1</sup>, Aginova V.V.<sup>3</sup>, Sheek E.A.<sup>2</sup>, Skleenova E.Yu.<sup>2</sup>, Dmitrieva N.V.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow; <sup>2</sup>Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk; <sup>3</sup>Medical College №1, Moscow, Russia

Now more than 80% of *Klebsiella pneumoniae* strains in 1000-bed hospital of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia) produce carbapenemases OXA-48.

The purpose of the study was to eluate the rate and types of carbapenemases in other representatives of Enterobacteriales.

**Materials and method.** 22 strains of Enterobacteriales (excluding *K. pneumoniae*) isolated in January-September 2018 were analysed for carbapenemase/metal-β-lactamase production. Identification was carried out using MS MALDI-ToF, antimicrobial susceptibility testing was performed by means of WalkAway and VITEK-2 analyzers. Metal-β-lactamases (VIM, IMP, NDM) and carbapenemases OXA-48 and KPC were determined using real-time PCR.

**Results.** The study analyzed 22 carbapenem-resistant isolates of Enterobacteriales, including *Escherichia coli* (n=11), *Enterobacter cloacae* (n=5), *Enterobacter asburiae* (n=1), *Serratiamarscescens* (n=2), *Citrobacterfreundii* (n=1), *Hafnia alvei* (n=1) and *Proteus mirabilis* (n=1). They were isolated from blood/catheter (n=4), urine (n=6), wounds and drains from abdominal cavity (n=5), bile (n=4), sputum (n=1). 1/11 (9.1%) isolates of *E. coli* produced OXA-48 carbapenemases and none produced KPC and metal-β-lactamases. 2/5 (40.0%) of *E. cloacae* produced NDM metal-β-lactamases and none produced VIM, IMP metal-β-lactamases and OXA-48 and KPC-carbapenemases. *E. asburiae* (n=1, 100.0%) as well as *S. marscescens* (1 of 2, 50.0%) produced OXA-48 and didn't produce KPC and metal-β-lactamases. *C. freundii*, *P. mirabilis* and *H. alvei* (3 isolates in total) didn't produce carbapenemases/metal-β-lactamases.

**Conclusion.** Despite the production of carbapenemases/metal-β-lactamases in Enterobacteriales (excluding *K. pneumoniae*) is not high (3/22 [13.6%] isolates produced OXA-48, 2/22 [9.1%] produced NDM metal-β-lactamases), but determination of such producers is epidemiologically significant.

**ВИДОВОЙ СОСТАВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРОГО ПАРАПРОКТИТИСА У БОЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЯ КОЛОПРОКТОЛОГИИ ОКБ № 2 Г. ОРЕНБУРГА**

Григорян Д.В., Смоляр Я.В., Малицкая Е.В., Бачинская Ю.В., Бутин М.И.  
Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Острый парапроктит (воспаление окопоярмикишечной клетчатки) – распространенное заболевание, оперативное лечение которого в практике неотложной колопроктологии занимает 1 место. Неблагоприятный прогноз может наблюдаться у больных острым парапроктитом анаэробной этиологии.

**Цель исследования** – оценка видовой состава возбудителей острого парапроктита у больных отделения колопроктологии ОКБ № 2 г. Оренбурга.

**Материалы и методы.** Обследовано 96 пациентов с острым парапроктитом, находившихся на стационарном лечении в отделении колопроктологии ОКБ № 2 г. Оренбурга в 2018 г. Из биологического материала, взятого во время операции, выделено 92 штамма микроорганизмов, у которых изучали морфологию при окраске мазков по Граму. Бактериологическое исследование чистых культур возбудителей проводили по классическим бактериологическим методикам. Для определения видовой принадлежности использовали диагностические биохимические тест-системы MikroLaTest («Lachema», Чехия).

**Результаты.** От больных с острым парапроктитом выделено 92 штамма микроорганизмов, из которых аэробная микрофлора составила 88%, анаэробная – 12%. Среди возбудителей аэробной микрофлоры были представители семейства Enterobacteriaceae – 71 штамм (77%), из них: *Escherichia coli* – 68 штаммов (73,8%), *Enterobacter* – 1 (1,1%), *Klebsiella pneumoniae* – 2 (2,1%), *Staphylococcus aureus* – 6 (6,5%). У 2 больных наблюдали ассоциации грамположительных кокков с грамотрицательными палочками – *S. aureus* и *E. coli* (1 случай) и *E. coli* и *Staphylococcus epidermidis* (1). В 11 случаях (12%) выделена анаэробная микрофлора: *Bacteroides fragilis* – 8 штаммов (8,7%) и *Fusobacterium* – 3 (3,3%).

**Выводы.** Основным возбудителем острого парапроктита пациентов отделения колопроктологии ОКБ № 2 является энтеральная микрофлора, аэробные микроорганизмы составили 88% (в основном это *E. coli* – 73,8%); анаэробная микрофлора составила 12% (в основном *Bacteroides fragilis* – 8,7%).

**SPECIES COMPOSITION OF ACUTE PARAPROCTITIS INFECTIOUS AGENTS IN PATIENTS OF THE DEPARTMENT OF COLOPROCTOLOGY, THE REGIONAL CLINICAL HOSPITAL № 2, ORENBURG**

Grigoryan D.V., Smolyar Ya.V., Malitskaya E.V., Bachinskaya Yu.V., Butin M.I.  
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Acute paraproctitis is an inflammation of the peri-rectal cellular tissue; surgical treatment of acute paraproctitis ranks the first in the practice of emergency coloproctology. An unfavorable prognosis can be observed in patients with acute paraproctitis of anaerobic etiology.

**The purpose of the study.** To evaluate the species composition of causative agents of acute paraproctitis in the patients of the Department of Coloproctology of the Regional Clinical Hospital №2, Orenburg.

**Materials and methods.** The study examined 96 patients with acute paraproctitis who were hospitalized at the Department of Coloproctology of the Regional Clinical Hospital №2, Orenburg in 2018. From the biological material taken during the operation, 92 strains of microorganisms were isolated, from which morphology was studied when staining smears according to Gram. Bacteriological examination of pure cultures of pathogens was performed according to the standard bacteriological methods. To

determine the species, diagnostic biochemical test systems MikroLaTest (Lachema, Czech Republic) were used.

**Results.** When analyzing the species composition, it was established that 92 strains of microorganisms were isolated from the patients with acute paraproctitis, including aerobic microbiota – 88%, anaerobic microbiota – 12%. Among the causative agents of aerobic microbiota there were representatives of the family Enterobacteriaceae – 71 strains (77%), of which *E. coli* – 68 strains (73,8%), *Enterobacter* – 1 strain (1,1%), *Klebsiella pneumoniae* – 2 strains (2,1%), *Staphylococcus aureus* occurred in 6 cases (6,5%). In 2 patients, an association of gram-positive cocci with gram-negative bacilli was observed – *S. aureus* and *E. coli* (1 case) and *E. coli* and *Staphylococcus epidermidis* (1 case). In 11 cases (12%), anaerobic microbiota was isolated: *Bacteroides fragilis* – 8 strains (8,7%) and *Fusobacterium* – 3 strains (3,3%).

**Conclusion.** The main causative agent of acute paraproctitis of the patients of the Coloproctology department of the Regional Clinical Hospital №2 is enteral microbiota, aerobic microorganisms accounted for 88%, mainly *E. coli* (73,8%); anaerobic microbiota was 12%, mainly *Bacteroides fragilis* (8,7%).

**СПЕКТР МИКОМИЦЕТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**

Давлетгареева Д.В., Суслова И.Е., Богомолова Т.С., Борзова Ю.В., Васильева Н.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

Нарушение мукоцилиарного клиренса, местные нарушения иммунного ответа, хроническая бактериальная инфекция дыхательных путей, продолжительная ингаляционная и системная антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия являются предрасполагающими факторами к персистенции микромикетов на слизистой оболочке дыхательных путей больных муковисцидозом (МВ).

Частота выделения микромикетов из респираторных биосубстратов больных МВ достигает 75% и включает более 20 родов разнообразных дрожжевых и мицелиальных микромикетов.

**Цель** – оценка спектра микромикетов, выделяемых из респираторных биосубстратов больных муковисцидозом.

**Методы.** Лабораторную диагностику проводили с помощью микроскопического (включая люминесцентную микроскопию с калькофлюором белым) и культурального исследований респираторных биосубстратов.

**Результаты.** В период с 2014 по 2018 г. было обследовано 190 пациентов с диагнозом «муковисцидоз», микромикеты в респираторных биосубстратах выявлены у 76%.

Наибольшее клиническое значение имеет выделение у больных муковисцидозом грибов рода *Aspergillus*: у 52% пациентов обнаружили грибы рода *Aspergillus*, в том числе: *A. fumigatus* – у 45%, *A. niger* – у 7%, *A. flavus* – у 7%, *A. terreus* – у 2%, *A. nidulans* – у 0,8%. При этом различные варианты микозов, обусловленных грибами рода *Aspergillus*, мы наблюдали у 9,2% обследованных лиц. Грибы рода *Candida* выделяли в 51% случаев, в том числе: *Candida* spp. (44%), *C. albicans* (10%), *C. dubliniensis* (1,5%), *C. kruzei* (0,8%), *C. parapsilosis* (0,8%), *C. blankii* (0,8%).

В последнее десятилетие возросла частота обнаружения других микромикетов в респираторных биосубстратах больных МВ. У наших пациентов мы выявляли *Exophiala dermatitidis* (1,5%), *Penicillium* (2,3%), *Scedosporium* spp. (0,8%), *Trichosporon* spp. (0,8%).

**Вывод.** Спектр микромикетов, выделяемых из респираторных биосубстратов больных МВ, весьма разнообразен. Всем больным муковисцидозом показано проведение микологического обследования для своевременного выявления и лечения осложнений, обусловленного микромикетами.

**SPECTRUM OF MICROMYCETES ISOLATED FROM PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS**

Davletgareeva D. V., Suslova I.E., Bogomolova T.S., Borzova Yu.V., Vasilyeva N.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

Violation of mucociliary clearance, local immune response disorders, chronic bacterial infection of the respiratory tract, prolonged inhalation and systemic antibacterial and glucocorticosteroid therapy are the predisposing factors to the persistence of micromycetes on the mucous membrane of the respiratory tract of patients with cystic fibrosis (CF).

Frequency of micromycetes isolation from respiratory biological substrates of patients with CF reaches 75% and includes more than 20 diverse genera of yeast and filamentous micromycetes.

**The aim** was to evaluate the spectrum of micromycetes isolated from respiratory biosubstrates in patients with cystic fibrosis.

**Methods.** Laboratory diagnostics was performed using microscopic (including luminescent microscopy with white calcofluor) and cultural studies of respiratory biosubstrates.

**Results.** In the period from 2014 to 2018, 190 patients with a diagnosis of cystic fibrosis were examined, micromycetes in respiratory biosubstrates were detected in 76%.

The greatest clinical significance is the isolation of fungi of the genus *Aspergillus* in patients with cystic fibrosis: in 52% of patients fungi of the genus *Aspergillus* were found, including: *A. fumigatus* – 45%, *A. niger* – 7%, *A. flavus* – 7%, *A. terreus* – 2%, *A. nidulans* – 0,8%. At the same time, various variants of mycoses caused by fungi of the genus *Aspergillus* were observed in 9,2% of the examined patients. Fungi of the genus *Candida* were isolated in 51% of cases, including: *Candida* spp. (44%), *C. albicans* (10%), *C. dubliniensis* (1,5%), *C. kruzei* (0,8%), *C. parapsilosis* (0,8%), *C. blankii* (0,8%).

In the last decade, the frequency of detection of other micromycetes in respiratory biosubstrates of patients with CF has increased. In our patients we detected *Exophiala dermatitidis* (1,5%), *Penicillium* (2,3%), *Scedosporium* spp. (0,8%), *Trichosporon* spp. (0,8%).

**Conclusion.** Spectrum of micromycetes allocated from respiratory biosubstrates of patients with CF, very diverse. All patients with cystic fibrosis required mycological examination for timely detection and treatment of complications caused by micromycetes.



## ВИДОВОЙ СОСТАВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ В СТАЦИОНАРЕ

Данилова К.С.<sup>1</sup>, Мильгунова Т.С.<sup>1</sup>, Коркуновская Н.Д.<sup>1</sup>, Гоик В.Г.<sup>2</sup>, Суслова В.В.<sup>2</sup>, Козлова Н.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Городская больница №26, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ видового состава возбудителей гнойно-септических инфекций (ГСИ) в стационаре Санкт-Петербурга.

**Материалы и методы.** В 2016 г. в многопрофильной больнице Санкт-Петербурга из различного материала от пациентов были выделены 9668 штаммов бактерий, идентификацию которых проводили фенотипически. Определение чувствительности стафилококков к цефокситину осуществляли методом диффузии в агар согласно МУК 4.2.1890-04, 2004.

**Результаты.** В 2016 г. в стационаре было исследовано 16437 проб, среди которых преобладали пробы мочи (49,0%) и мокроты (22,1%). Среди выделенных микроорганизмов чаще всего обнаруживали грамотрицательные бактерии, составившие более половины выделенных культур (57,0%). Удельный вес грамположительных бактерий был почти в два раза ниже (34,2%), значительно реже выделялись дрожжеподобные грибы рода *Candida* (8,7%). Более половины грамположительных бактерий составили стафилококки (58,5%), энтерококки выявлялись почти в два раза реже (31,0%), удельный вес стрептококков был значительно ниже (10,5%). Стафилококки были представлены *Staphylococcus aureus* (47,1%) и *Staphylococcus epidermidis* (52,9%). Почти треть изолятов *S. aureus* (29,3%) и половина *S. epidermidis* (41,6%) оказались метициллинорезистентными. Среди грамотрицательных бактерий преобладали энтеробактерии (80,0%), преимущественно *Klebsiella pneumoniae* (40,6% от числа энтеробактерий) и *Escherichia coli* (34,3% от числа энтеробактерий), меньше была доля представителей рода *Proteus* (13,2%). Удельный вес других энтеробактерий (энтеробактера, цитробактера, серрации и др.) был низким (4,5% и ниже). Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) более половины (67,4%) составили ацинетобактерии, преимущественно *Acinetobacter baumannii* (99,2%), остальные НГОБ были представлены *Pseudomonas aeruginosa* (32,6%).

**Выводы.** Среди возбудителей ГСИ в стационаре преобладали энтеробактерии (41,7%), преимущественно *K. pneumoniae* (18,5%) и *E. coli* (15,7%), стафилококки составили 20,0%. При этом более трети из них (35,9%) оказались метициллинорезистентными. Удельный вес НГОБ и энтерококков был ниже и составил 11,4% и 10,6% соответственно. Таким образом, ведущими возбудителями ГСИ в стационаре являлись *K. pneumoniae*, *E. coli* и *S. epidermidis* (10,6%).

## SPECIES COMPOSITION OF PURULENT-SEPTIC PATHOGENS IN HOSPITAL

Daniilova K.S.<sup>1</sup>, Milgunova T.S.<sup>1</sup>, Korkunovskaya N.D.<sup>1</sup>, Goik V.G.<sup>2</sup>, Suslova V.V.<sup>2</sup>, Kozlova N.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>Hospital №26, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was analyzing the species composition of purulent-septic pathogens in the hospitals of Saint-Petersburg.

**Materials and methods.** In 2016, in a multidisciplinary hospital of St. Petersburg 9668 bacterial strains were isolated from various materials of the patients; the identification of these strains was carried phenotypically. Cefoxitin-sensitivity test for staphylococci was carried using the agar diffusion method according to the methodological instructive regulations 4.21890-04, 2004.

**Results.** In 2016, 16437 samples were studied in the hospital including urine (49,0%) and sputum (22,1%) samples which were prevailing. Among the isolated microorganisms, gram-negative bacteria prevailed accounting for more than half of the isolated cultures (57,0%). Specific gravity of gram-positive bacteria was almost half as large and amounted to 34,2%. The yeast-like fungi of spp. *Candida* were significantly less common (8,7%). More than half of gram-positive bacteria were staphylococci (58,5%), enterococci were isolated almost 2 times less (31,0%), specific gravity of streptococci was essentially lower (10,5%). Staphylococci were presented by *Staphylococcus aureus* (47,1%) and *Staphylococcus epidermidis* (52,9%). About a third part of *S. aureus* isolates (29,3%) and about a half part of *S. epidermidis* (41,6%) turned out to be methicillin-resistant. Enterobacteriaceae prevailed among gram-negative bacteria (80,0%) – mostly *Klebsiella pneumoniae* (40,6% of Enterobacteriaceae quantity) and *Escherichia coli* (34,3% of Enterobacteriaceae quantity) – and the next were representatives of *Proteus* species (13,2%). Specific gravity of the other Enterobacteriaceae (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. and others) was low (4,5% or less). More than half of gram-negative nonfermentable bacteria were *Acinetobacters* (67,4%) – mostly *Acinetobacter baumannii* (99,2%) – the rest were representatives of *Pseudomonas aeruginosa* (32,6%).

**Conclusion.** Enterobacteriaceae prevailed among the purulent-septic pathogens in hospitals (41,7%) – mostly *K. pneumoniae* (18,5%) and *E. coli* (15,7%). Staphylococci amounted to 20,0%, more than 1/3 of them (35,9%) turned out to be methicillin-resistant. Specific gravities of gram-negative nonfermentable bacteria and enterococci were lower and amounted to 11,4% and 10,6%, respectively. Thus, *K. pneumoniae*, *E. coli* and *S. epidermidis* were prevailing suppurative-septic pathogens in the hospitals (10,6%).

## ОЦЕНКА СОХРАНЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ СПОР *BACILLUS ANTHRACIS* ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ХРАНЕНИИ С ПОМОЩЬЮ УСКОРЕННОГО ТЕСТА ТЕРМОСТАБИЛЬНОСТИ

Детушев К.В., Благодатских С.А., Миронова Р.И.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

Стабильность свойств и сохранение жизнеспособности бактериальных культур являются важнейшими характеристиками при выборе метода их длительного хранения.

**Цель исследования** – оценка стабильности спор *Bacillus anthracis* при их длительном хранении в 30% водном растворе глицерина и при температуре 4±2 °С.

**Материалы и методы.** В работе использовали ускоренный тест термостабильности, позволяющий прогнозировать активность и срок сохранности культуры при предполагаемой температуре ее хранения. Из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов «ГКПМ-Оболensk» были получены три штамма *B. anthracis*. Культуры до спорообразования культивировали на «Голодном»

агаре при температуре 30±2 °С, процесс спорообразования контролировали методом световой микроскопии. Затем споры смывали с поверхности агара 30% водным раствором глицерина, полученную суспензию разливали по 0,5 мл во флаконы, закрывали резиновыми и завальцовывали алюминиевыми колпачками. Флаконы помещали в термостаты при 40, 45, 50 °С. Выемки флаконов при всех температурах производили в количестве 3 штук через 1, 2, 3, 5 и 8 недель. Из суспензии готовили 10-кратные разведения и высевали по 0,1 мл суспензии на чашки с плотной питательной средой в количестве трех чашек из каждого разведения. После инкубации подсчитывали количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в каждой чашке для каждого разведения и вычисляли среднее значение КОЕ, которое принимали за активность в данный момент времени при данной температуре. Расчеты проводили согласно методике, описанной в рекомендациях «Определение стабильности Отраслевых Стандартных Образцов (ОСО) и других МИБП ускоренным методом», НИИ СКМБП им. Л.А. Тарасевича.

**Результаты.** Суспензия спор *B. anthracis* в 30% водном растворе глицерина и при температуре хранения 4±2 °С потеряет 10% от первоначальной концентрации через 55-60 лет хранения.

**Выводы.** При использовании данного метода ускоренного старения можно моделировать условия длительного хранения микроорганизмов для изучения возможных изменений, происходящих с культурой в процессе длительного хранения. 30% водный раствор глицерина обеспечивает длительное хранение спор *B. anthracis* без применения специального оборудования при температуре 4±2 °С.

## EVALUATION OF THE PRESERVATION OF VIABILITY OF A *BACILLUS ANTHRACIS* DURING LONGER STORAGE WITH THE HELP OF AN ACCELERATED THERMAL STABILITY TEST

Detushev K.V., Blagodatskikh S.A., Mironova R.I.

State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology, Obolensk, Russia

The stability of the properties and the preservation of the viability of bacterial cultures are the most important characteristics when choosing a method for their long-term storage.

**The purpose of the study.** To assess the stability of the spores of *Bacillus anthracis* during their long-term storage in a 30% aqueous solution of glycerin and at a temperature of 4±20 °C.

**Materials and methods.** An accelerated thermostability test was used in the work, which makes it possible to predict the activity and shelf life of the culture at the intended storage temperature. Three strains of *B. anthracis* were obtained from the State collection of pathogenic microorganisms GKPM-Obolensk. Prior to sporulation, cultures were cultured on "Golodnom" agar at a temperature of 30±20 °C, and the sporulation process was monitored by light microscopy. Then the spores were washed from the surface of the agar with a 30% aqueous solution of glycerin, the resulting suspension was poured into 0,5 ml vials, sealed with rubber and rolled with aluminum caps. The bottles were placed in thermostats at temperatures of 40, 45, 50 °C. The removal of the vials at all temperatures produced, in the amount of 3 pieces, after 1, 2, 3, 5 and 8 weeks. Ten-fold dilutions were prepared from the suspension, and 0,1 ml of the suspension was sown on plates with a dense nutrient medium in the amount of three cups from each dilution. After incubation, the number of colony forming units (CFU) in each plate was calculated for each dilution, and the average value of CFU was calculated, which was taken as activity at a given time at a given temperature. The calculations were carried out according to the method described in the methodological recommendations "Determination of the stability of Industry Standard Samples (CCA) and other MIBP by the accelerated method", SRI SKMBP them. L.A. Tarasevich.

**Results.** The suspension of spores of *B. anthracis* in 30% aqueous glycerin solution and at a storage temperature of 4±20 °C, will lose 10% of the initial concentration after 55-60 years of storage.

**Conclusion.** When using this method of accelerated aging, it is possible to simulate the conditions of long-term storage of microorganisms to study possible changes that occur with the culture during long-term storage. 30% aqueous solution of glycerin provides long-term storage of spores of *B. anthracis* without the use of special equipment at a temperature of 4±20 °C.

## ВИДОВОЙ СОСТАВ ПРИ ОНИХОМИКОЗАХ В ТАШКЕНТСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2016-2018 ГГ.

Джумаев Н.Д., Имамов О.С., Дадакузиева Л.Т., Икрамова Н.Д.

Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

**Цель работы** – изучение частоты встречаемости и спектра возбудителей онихомикозов по материалам, полученным за период с 2016 по 2018 гг.

**Материалы и методы.** Работа выполнена в микологической лаборатории Ташкентского областного кожно-венерологического диспансера. Материалом для исследования служили соскобы с ногтей пластинок стоп и кистей больных. Культуральную диагностику проводили с использованием среды Сабуро, с инкубацией при 28-29 °С в течение 15-22 дней.

**Результаты.** За исследуемый период времени (2016-2018 гг.) в микологической лаборатории ТашОКВД обследовали 235 пациентов, страдающих онихомикозами. У 144 больных онихомикозами проведено культуральное исследование из ногтей пластин. В 94 (65,3%) случаях получен рост культуры гриба. В 76,6% (72) случаях доминирующим возбудителем онихомикозов был *Trichophyton rubrum*. На втором месте по частоте был *T. mentagrophytes* (*T. interdigitale*), который получен в 19% (18) случаях, на третьем – *Candida* spp., изолированные в 4,4% (4) случаях.

**Выводы.** Основным возбудителем онихомикозов является *T. rubrum*. Вторым по выявляемости возбудителем онихомикозов является *T. mentagrophytes* (*T. interdigitale*).

## SPECIFIC COMPOSITION WITH ONICOMYCOSIS IN THE TASHKENT REGION FOR 2016-2018 YY

Djumaev N.D., Imamov O.S., Dadakuzieva L.T., Ikramova N.D.

Tashkent Regional Dermatovenerologic Healyh Center; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

**The purpose of the study** is to study the frequency of occurrence and the spectrum of pathogens of onychomycosis based on the materials obtained for the period from 2016 to 2018.

**Materials and methods.** The work was performed in the mycological laboratory of the Tashkent Regional Dermatovenereologic Health Center. The material for the study was scrapings from the nail plates of the feet and hands of the patients. Culture diagnostics was performed using the Sabouraud medium, with incubation at 28–29 °C for 15–22 days.

**Results.** During the period of the study (2016–2018), 235 patients suffering from onychomycosis were examined in the Mycological Laboratory of the TRDVHC. In 144 patients with onychomycosis, a culture study was performed from the nail plates. In 94 (65,3%) cases, the growth of the fungus culture was obtained. In 76,6% (72) cases, *Trichophyton rubrum* was the dominant causative agent of onychomycosis. *T. mentagrophytes* (*T. interdigitale*), which obtained in 19% (18) cases was in the second place. In the third place by frequency were *Candida* spp detected one in 4,4% (4) cases.

**Conclusions.** The main causative agent of onychomycosis is *T. rubrum*. The second place in the frequency of occurrence of the causative agent of onychomycosis is *T. mentagrophytes* (*T. interdigitale*).

#### ПАЦИЕНТЫ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ – РЕЗЕРВУАР ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В ПОПУЛЯЦИИ?

Дмитренко О.А.<sup>1</sup>, Альховский С.В.<sup>1</sup>, Балбуцкая А.А.<sup>2</sup>, Тихомиров Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; <sup>2</sup> Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Ю. Р. Коваленко, Москва, Россия

**Цель** – проведение геномного анализа и определение патогенного потенциала *Staphylococcus aureus*, выделенных от детей с тяжелой формой атопического дерматита.

**Материал и методы.** Полногеномное секвенирование 6 штаммов *S. aureus* выполняли на платформе Illumina HiSeq. Сборку геномов и последующую аннотацию осуществляли с использованием ресурсов CLC Genomic WorkBench 7.0, PGAP, CGE.

**Результаты.** Исследованные штаммы *S. aureus* принадлежали к сиквенс-типам ST1, ST7, ST8, ST15, ST97, ST101, содержали гены цитолитических токсинов нескольких типов, включая гены гемолизина, лейкоцитоксина, фенол-растворимых модулинов. Гены токсинов со свойствами суперантигенов обнаружены только в штаммах нескольких сиквенс-типов (ST101 – sep, ST1 – seh, ST 97 – sed). Выявлены гены, кодирующие энтеротоксин-подобные протеины семейства SSL (1–14), которые подавляют активацию системы комплемента, различные этапы хемотаксиса нейтрофилов и фагоцитоза. Идентифицированы гены, кодирующие адгезины, капсульные протеины, клеточно-ассоциированные протеины вирулентности семейства Sas, Sdr, а также гены, продукты которых участвуют в формировании биопленок. Результаты биоинформационного анализа показали, что штаммы сиквенс-типов ST1, ST7, ST8, ST15, ST97 принадлежат к превалярующему генотипу золотистого стафилококка, способного вызывать бактериемию, по данным недавних европейских исследований. Геномные последовательности штаммов *S. aureus* внесены в базу данных DDBJ/ENA/GenBank.

**Заключение.** Штаммы *S. aureus*, выделенные от пациентов с атопическим дерматитом в России, содержат широкий набор генов патогенности и способны вызывать как госпитальные, так и внебольничные инфекции. Полученные данные следует учитывать для совершенствования методов лечения пациентов с атопическим дерматитом, а также мер инфекционного контроля в стационарах хирургического профиля.

#### ARE PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS A RESERVOIR OF EPIDEMIC STRAINS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN THE POPULATION?

Dmitrenko O.A.<sup>1</sup>, Alkhovsky S.V.<sup>1</sup>, Balbutskaia A.A.<sup>2</sup>, Tikhomirov T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; <sup>2</sup>All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine Named after K.I. Skryabin and Yu.R. Kovalenko, Moscow, Russia

**The purpose of the research:** a genomic analysis of *S. aureus* strains, isolated from children with severe atopic dermatitis, and subsequent evaluation of their pathogenic traits.

**Material and methods.** Whole-genome sequencing of 6 strains of *S. aureus* was conducted on the Illumina HiSeq platform. Genome assembly and annotation were carried out by using CLC Genomic WorkBench 7.0, PGAP, and CGE software.

**Results.** The investigated *S. aureus* strains are belonged to the sequence types ST1, ST7, ST8, ST15, ST97, ST101, respectively. All strains carry several types of cytolytic toxin genes, including the hemolysin, leukotoxin, and phenol-soluble moduloin toxins. Superantigen toxin genes were detected only in *S. aureus* strains of the few sequence types (ST101- sep, ST1- seh, ST 97- sed). The genes for the enterotoxin-like proteins of the SSL family (1–14), that suppress the activation of the complement system, various stages of neutrophil chemotaxis, and phagocytosis were found in all analyzed strains. The genes, encoding adhesins, capsular proteins, cell-associated virulence proteins of the Sas and, Sdr families as well as, genes involved in the formation of biofilms were also identified. Results of bioinformatics analysis showed that the strains of the ST1, ST7, ST8, ST15, and ST97 sequence types belong to the predominant genotypes of *S. aureus*, that can cause bacteremia according to a recent European studies. Complete genetic sequences of the analyzed *S. aureus* strains have been listed in the DDBJ/ENA/GenBank database.

**Conclusion.** *S. aureus* strains, isolated from patients with atopic dermatitis in Russia, belong to the predominant epidemic genetic lineages of *S. aureus* contain and carry a wide range of virulence genes. These strains can cause both hospital and community-acquired infections. The obtained data should be taken into account in order to improve the treatment of patients with atopic dermatitis, as well as infection control measures in surgical hospitals.

#### ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И АНТИБИОТИКОУЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

<sup>1,2</sup>Дмитриев К.А., <sup>2</sup>Бадиков В.Д., <sup>2</sup>Насанович Н.Н.

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>АО «СИТИЛАБ», Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – изучение этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам препаратов наиболее значимых возбудителей инфекций мочевыводя-

щих путей (ИМП).

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты 643 бактериологических исследований средней порции мочи пациентов, сдавших анализы в клинико-диагностическую лабораторию АО «Ситилаб» в декабре 2018 – феврале 2019 г. Первичный посев образцов проводили на 5% колумбийский агар. Для видовой идентификации возбудителей использовали метод масс-спектрометрии. Чувствительность штаммов к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом на Мюллер-Хинтон агаре.

**Результаты.** Наиболее значимыми патогенами были *Escherichia coli* (36,1%), *Enterococcus faecalis* (22,7%), *Klebsiella pneumoniae* (12,1%), *Streptococcus agalactiae* (11,8%), *Staphylococcus aureus* (6,2%), *Proteus mirabilis* (2,8%). Выделенные штаммы *E. coli* были чувствительны к ампициллину (41,4% штаммов), амоксициллин/клавуланату (72,4%), цефуроксиму (60%), цефтазидиму (73,3%), амикацину (93,5%), норфлоксацину (85,8%), нитрофурантоину (84%), меропенему (100%). *E. faecalis* был в 90% чувствителен к ампициллину, в 80,8% – к норфлоксацину и нитрофурантоину, в 76,7% – к гентамицину, в 100% – к ванкомицину. Штаммы *K. pneumoniae* в 48,2% случаев были чувствительны к амоксициллину/клавуланату, в 55,4% – к цефуроксиму, в 60,2% – к цефтазидиму, в 75,9% – к амикацину, в 63,9% – к норфлоксацину, в 50,6% – к нитрофурантоину и в 95% – к меропенему. *S. agalactiae* был чувствителен к ванкомицину и нитрофурантоину (100%), эритромицину и клиндамицину (70%), пенициллину (85,5%), норфлоксацину (92%).

**Выводы.** *E. coli* продолжает оставаться ведущим возбудителем ИМП. Наибольшую активность в отношении данного возбудителя сохранили карбапенемы, амикацин, норфлоксацин и нитрофурантоин. По мнению экспертов Европейской ассоциации урологов, препараты, резистентность к которым у возбудителя превышает 20%, не следует назначать для лечения ИМП. Препараты, резистентность к которым составляет от 10 до 20%, можно рассматривать как альтернативные, но не как основные. Это свидетельствует о необходимости пересмотра существующих алгоритмов назначения эмпирической антибактериальной терапии, а также о проведении регулярного мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей ИМП.

#### ETIOLOGICAL STRUCTURE AND SENSITIVITY TO ANTIMICROBIAL DRUGS OF URINARY TRACT INFECTION PATHOGENS

<sup>1,2</sup>Dmitriev K.A., <sup>2</sup>Badikov V.D., <sup>2</sup>Nasanovich N.N.

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>AO CITILAB, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to investigate the etiological structure and sensitivity to antimicrobial drugs of the most significant causative agents of urinary tract infections (UTI).

**Materials and methods.** The study analysed the results of 643 bacteriological studies of the average portion of the urine of patients who had the tests in the clinical diagnostic laboratory of «Citilab» corporation in December 2018 – February 2019. Primary seeding of the samples was carried out on 5% Colombian agar. The method of mass spectrometry for specific identification of pathogens was used. The sensitivity of the strains to antimicrobial agents was determined by the disco-diffusion method on Mueller-Hinton agar.

**Results.** The analysis of the results showed that the most significant pathogens were *Escherichia coli* (36,1%), *Enterococcus faecalis* (22,7%), *Klebsiella pneumoniae* (12,1%), *Streptococcus agalactiae* (11,8%), *Staphylococcus aureus* (6,2%), *Proteus mirabilis* (2,8%). The isolated *E. coli* strains were sensitive to ampicillin (41,4% of strains), amoxicillin / clavulanate (72,4%), cefuroxime (60%), ceftazidime (73,3%), amikacin (93,5%), norfloxacin (85,8%), nitrofurantoin (84%), meropenem (100%). *E. faecalis* was sensitive to ampicillin (90% of strains), norfloxacin and nitrofurantoin (80,8% of strains), gentamicin (76,7% of strains), and vancomycin (100% of strains). *K. pneumoniae* was sensitive to amoxicillin / clavulanate in 48,2% of the cases, cefuroxime in 55,4% of the cases, ceftazidime in 60,2% of the cases, amikacin in 75,9% of the cases, norfloxacin in 63,9% of the cases, nitrofurantoin in 50,6% of the cases and meropenem in 95% of the cases. *S. agalactiae* was sensitive to vancomycin and nitrofurantoin (100%), erythromycin and clindamycin (70%), penicillin (85,5%), norfloxacin (92%).

**Conclusion.** *E. coli* continues to be the leading causative agent of UTI. Carbapenems, amikacin, norfloxacin and nitrofurantoin remained highly active against this pathogen. According to the experts of the European Association of Urology, drugs, the resistance to which is more than 20%, should not be prescribed for the treatment of UTI. Drugs, the resistance to which ranges from 10 to 20%, can be considered as alternative, but not as basic ones. This indicates the need to revise the existing algorithms for administering empirical antibiotic therapy, as well as to conduct regular monitoring of UTI pathogens antibiotic resistance.

#### ФЕНОТИП РЕЗИСТЕНТОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ ИЗ СЕМЕЙСТВА *ENTEROBACTERIACEAE*

<sup>1,2</sup>Дмитриев К.А., <sup>2,3</sup>Краева Л.А., <sup>2</sup>Ляпина Л.В.

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; <sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – изучение этиологической структуры и антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных пневмоний из семейства *Enterobacteriaceae*.

**Материалы и методы.** Из образцов мокроты и бронхоальвеолярного лавжа выделены и идентифицированы 326 штаммов бактерий из семейства *Enterobacteriaceae*. Определение антибиотикочувствительности осуществляли диско-диффузионным методом согласно МУК 4.12.1890-04 (Москва, 2004) и Методическим документам (EUCAST, 2018). Для контроля качества использовали штамм *Escherichia coli* ATCC 25922.

**Результаты.** Выделено 258 штаммов *Klebsiella pneumoniae* и 68 штаммов *E. coli*. Штаммы *K. pneumoniae* резистентны к амоксициллину/клавуланату в 86% случаев, что характерно для многих отделений реанимации в крупных стационарах Санкт-Петербурга и России в целом. В то же время штаммы *K. pneumoniae*, представленные в зарубежных коллекциях, резистентны к защищенному амоксициллину лишь в 16% случаев. К цефалоспориному III поколения резистентны 85% штаммов *K. pneumoniae*, к цефоперазону/сульбактаму – 37%, к амикацину – 55%, карбапенемам – до 40%, что на порядок выше, чем у зарубежных штаммов. Подобную тенденцию наблюдали при исследовании резистентности штаммов *E. coli*, 81% которых были устойчивы к ампициллину, 32% – к амоксициллину/



клавуланату, цефотаксиму, цефтазидиму, 9% – к амикацину, 28% – к ципрофлоксацину, 7% – к меропенему и имипенему, 3% – к цефоперазону/сульбактаму, что значительно выше зарубежных показателей. Все выделенные изоляты чувствительны к полимиксину.

**Выводы.** Отмечена высокая резистентность нозокомиальных штаммов представителей *Enterobacteriaceae* к большинству антибактериальных препаратов. Резистентность *K. pneumoniae* к амоксицилину/клавуланату и цефалоспорином III поколения (более 85%) исключает возможность их эмпирического применения для лечения внутрибольничных инфекций, вызванных *K. pneumoniae*. Нарастающее увеличение резистентности к карбапенемам требует ограничения их неоправданного использования и обязательный мониторинг устойчивости. Высокая частота сочетанной устойчивости штаммов *K. pneumoniae* к амикацину (55%) и ципрофлоксацину (66%) позволяет рекомендовать их только при подтвержденной чувствительности.

#### THE RESISTANCE PHENOTYPE OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA PATHOGENS FROM ENTEROBACTERIACEAE FAMILY

<sup>1</sup>Dmitriev K.A., <sup>2,3</sup>Kraeva L.A., <sup>2</sup>Lyalina L.V.

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup> St. Petersburg Pasteur institute; <sup>3</sup> Military medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to investigate the etiological structure and antibiotic resistance of the main causative agents of nosocomial pneumonia from the *Enterobacteriaceae* family.

**Materials and methods.** From sputum samples and bronchoalveolar lavage, 326 bacterial strains from the *Enterobacteriaceae* family were isolated and identified. The determination of antibiotic sensitivity was carried out by disco-diffusion method according to MUK 4.12.1890-04 (Moscow, 2004) and Methodological documents (EUCAST, 2018). For quality control a strain of *Escherichia coli* ATCC 25922 was used.

**Results.** 258 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 68 strains of *E. coli* were isolated. The strains of *K. pneumoniae* were resistant to amoxicillin/clavulanate in 86% of the cases, which is typical of many intensive care units in large hospitals of St. Petersburg and Russia as a whole. At the same time, *K. pneumoniae* strains, presented in foreign collections, were resistant to protected amoxicillin only in 16% of the cases. 85% of *K. pneumoniae* strains were resistant to third-generation cephalosporins, 37% – to ceftazidime/sulbactam, 55% – to amikacin, and up to 40% to carbapenems, which was much higher than in the foreign strains. A similar trend was observed in the study of the *E. coli* strains resistance, 81% of which were resistant to ampicillin, 32% – to amoxicillin/clavulanate, ceftaxime, ceftazidime, 9% – to amikacin, 28% – to ciprofloxacin, 7% – to meropenem and imipenem, 3% – to ceftazidime/sulbactam, which was significantly higher than the foreign indicators. All the isolates were sensitive to polymyxin.

**Conclusion.** There is a high resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* representatives to most antibacterial drugs. The resistance of *K. pneumoniae* to amoxicillin/clavulanate and third-generation cephalosporins (more than 85%) excludes the possibility of their empirical use for the treatment of nosocomial infections caused by *K. pneumoniae*. The cumulative growth in the resistance to carbapenems requires limiting their unjustified use and obligatory monitoring of the resistance. The high frequency of the combined resistance of *K. pneumoniae* strains to amikacin (55%) and ciprofloxacin (66%) makes it possible to recommend them only with confirmed sensitivity.

#### КАРБАПЕНЕМЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ ACINETOBACTER BAUMANNII, В НАЦИОНАЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н.БЛОХИНА (РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ)

Дмитриева Н.В.<sup>1</sup>, Григорьевская З.В.<sup>1</sup>, Эдельштейн М.В.<sup>2</sup>, Петухова И.Н.<sup>1</sup>, Агинова В.В.<sup>2</sup>, Багирова Н.С.<sup>1</sup>, Терещенко И.В.<sup>1</sup>, Шек Е.А.<sup>2</sup>, Скленова Е.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва; <sup>2</sup>НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск; <sup>3</sup>Медицинский колледж №1, Москва, Россия

#### CARBAPENEMASES PRODUCED BY ACINETOBACTER BAUMANNII IN N.N. BLOKHIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY (THE RUSSIAN FEDERATION)

Dmitrieva N.V.<sup>1</sup>, Grigorievskaya Z.V.<sup>1</sup>, Eidelstein M.V.<sup>2</sup>, Petukhova I.N.<sup>1</sup>, Aginova V.V.<sup>2</sup>, Bagirova N.S.<sup>1</sup>, Tereshchenko I.V.<sup>1</sup>, Shek E.A.<sup>2</sup>, Sklenova E.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow; <sup>2</sup>Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk; <sup>3</sup>Medical College №1, Moscow, Russia

**The purpose of the study.** To evaluate the rate of carbapenemase production and types of carbapenemases/metal-β-lactamases in *Acinetobacter baumannii* isolated from the patients receiving anticancer treatment in 1000-bed hospital of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Russia) in January-September 2018.

**Materials and methods.** 194 *A. baumannii* strains were isolated from the patients with nosocomial infections during 9 months. The identification was carried out using MSaldi-Tof, antimicrobial susceptibility testing by means of WalkAway and VITEK-2 analyzers. Metal-β-lactamases (VIM, IMP, NDM), as well as carbapenemases (OXA-23, OXA-40, OXA-58), were determined using real-time PCR.

**Results.** About 98% of 194 *A. baumannii* strains were multi- and extremely drug-resistant. 94% were carbapenem(imipenem)-resistant (Car-R). 36 Car-R strains of *A. baumannii*, isolated from sputum (11/36, 30.5%), wound discharge (9/36, 25.0%), blood (8/36, 22.2%), urine (6/36, 16.7%), bile (2/36, 5.6%) were analysed for production of metal-β-lactamases/carbapenemases. 35/36 (97.2%) Car-R *A. baumannii* produced OXA-23 carbapenemases, 1/36 (2.8%) isolates produced OXA-40 carbapenemase. All of the strains were negative for OXA-58 carbapenemase and group VIM, IMP and NDM metal-β-lactamase production.

**Conclusion.** All Car-R *A. baumannii* strains analyzed were carbapenemase-producers with 97.2% producing OXA-23, posing a great challenge in treating patients with infections caused by them. No metal-β-lactamase production was registered.

#### БЕЗМЕТНОЧНОЕ ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ДНК/РНК МАРКЕРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОСЕНСОРОВ НА ОСНОВЕ КНИТРАНСИСТОПОВ

Дмитриенко Е.В.<sup>1</sup>, Наумова О.В.<sup>2</sup>, Фомин Б.И.<sup>2</sup>, Порываева А.В.<sup>1</sup>, Купрюшкин М.С.<sup>1</sup>, Ломзов А.А.<sup>1</sup>, Пышная И.А.<sup>1</sup>, Пышный Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины; <sup>2</sup>Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова, Новосибирск, Россия

#### SURFACE MODIFICATION OF SOI BASED SENSORS FOR LABEL-FREE, HIGH SPECIFICITY DETECTION OF RNA/DNA MARKERS

Dmitrienko E.V.<sup>1</sup>, Naumova O.V.<sup>2</sup>, Fomin B.I.<sup>2</sup>, Poryvaeva A.V.<sup>1</sup>, Kupryushkin M.S.<sup>1</sup>, Pyshnaya I.A.<sup>1</sup>, Pyshnyi D.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine; <sup>2</sup>A.V. Rzhanov Institute of Semiconductor Physics, Novosibirsk, Russia

**The purpose of the study.** Nucleic acid-based markers (NA) are key players in the diagnosis of infectious diseases. As a result, label-free, rapid, and high sensitive detection for DNA/RNA markers in human blood is of great significance. On the other hand, it is well known that nanowire (NW) transistors on the base of silicon-on-insulator (SOI) substrates are the high sensitivity electrochemical transducers. They transform the interaction of the bio or chemical markers with the NW surface into the change of the NW conductivity. Surface modification and immobilization of probes are one of the key issues and factors that determine the selectivity and specificity of binding of the markers to sensors. Therefore, this study has developed a label-free and direct hybridization assay for ultrasensitive detection of NA markers using silicon nanowires device.

**Materials and methods.** Carbonyldiimidazole (CDI) or glycidoxypropyltrimethoxysilane (GOPS) were used as sensor-probe interface layers precursors, together with new nucleic acid analogues - phosphoryl guanidine oligo(2'-OMe)ribonucleotide (PGO) as probes for NA hybridization, and glycine for blocking the unspecific binding. Real-time NA detection by SOI-FET sensors and fluorescence analysis were applied.

**Results.** New type of surface modification of SOI based sensors for high specificity DNA/RNA markers detection was suggested. Oligonucleotide probes, which serve as receptors to recognize NA markers directly without labeling the target markers, were immobilized on the surface of the NW devices. As specific probes we used native oligonucleotides (ON) and new type of nucleic acid analogues with internucleotide phosphoryl guanidine groups (NooGen LLC). Such probes are noncharged, and the change of sensor conductivity was measured before and after hybridization correlates directly to concentrations of the hybridized target NA markers. We investigated the different protocols of SOI surface modification (including functionalization of surface by CDI or GOPS, for comparison). Highly specific response for 10<sup>-15</sup>-10<sup>-3</sup> M NA concentration was demonstrated for the CDI-PGO modified sensors.

**Conclusion.** The results showed that CDI-PGO-ON protocol of modification of the sensor surface is promising to increase the specificity of NA markers binding for different biomedical applications.

This study was supported by 0309-2016-0004, 0309-2018-0017.

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ГРИУ (GLOBAL PREVALENCE STUDY ON INFECTIONS IN UROLOGY) С ДАННЫМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ В УРОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Долгий А.А., Асланов Б.И., Калинина З.П.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – сравнительный анализ распространенности наиболее часто встречающихся нозологических форм ИМП (инфекций мочевыводящих путей) и изучение биологических свойств особо значимых возбудителей ИМП.

**Материалы и методы.** Данные о 6706 пациенте урологического профиля были получены из урологических стационаров 17 стран азиатского географического региона с 2004 по 2013 г. (Choe H., et al., 2017). В данном исследовании принял участие один из урологических стационаров Санкт-Петербурга. Данные собирали через WEB интерфейс базы данных GPIU по формам сбора данных, разработанным EAU (European Association of Urology).

**Результаты.** В рамках всего исследования ИМП была выявлена в 9,8% случаев (в 10,8% случаев – в Петербурге). У пациентов, участвовавших в исследовании GPIU, чаще всего отмечали следующие ИМП: пиелонефрит (30,7%), цистит (29,9%), асимптоматическую бактериурию (17,9%); в Петербурге – пиелонефрит (30,2%), простатит (17%), цистит (11,6%). Показатели удельного веса различных микроорганизмов в структуре возбудителей ИМП, по данным исследования GPIU, составили: *Escherichia coli* – 38,7%, *Klebsiella* spp. – 14,1%, *Enterococcus* spp. – 12,7%, *Pseudomonas* spp. – 10,4%, *Proteus* spp. – 3,6% и *Acinetobacter* spp. – 3,6%. В урологическом стационаре Санкт-Петербурга наблюдали другую этиологическую структуру: *Enterococcus faecalis* – 30%, *E. coli* – 26%, *Enterococcus* spp. – 7%, *Klebsiella pneumoniae* – 7%, *Enterococcus faecium* – 5%, *Enterococcus durans* – 4%, *Staphylococcus aureus* – 3%, *Morganella morganii* – 2%, *Pseudomonas aeruginosa* – 2%. Полученные в ходе исследования GPIU штаммы уропатогенов имели наибольшую устойчивость к триметоприму (58,8% штаммов), ампициллину (55%), ципрофлоксацину (54,9%), цефалоспорином (цефуроксим – 49,4%, цефотаксим – 42,5%, цефтазидим – 45,1%). Наименьший уровень устойчивости отметили к имипенему (11,3%). Наибольшие уровни устойчивости возбудителей ИМП из петербургского стационара обнаружили к тетрациклину (77,1%), кларитромицину (69,7%), эритромицину (69,1%), меропенему (66,6%), азлоциллину (62,7%), левофлоксацину (60,4%), амоксиклаву (56%) и ципрофлоксацину (48,2%). Наименьшую резистентность установили в отношении имипенема (4,6%), нитрофурантоина (11,3%), пиперациллина (15,6%) и ампициллина (16,6%).

**Выводы.** Возбудители ИМП характеризовались высоким уровнем устойчивости к антибиотикам различных классов. Изучение данных о нозологических формах ИИП и биологических свойствах возбудителей ИМП позволяет динамически оптимизировать терапию ИМП и предотвратить формирование госпитальных штаммов.



### COMPARATIVE ANALYSIS OF THE GPIU RESEARCH RESULTS (GLOBAL PREVALENCE STUDY ON INFECTIONS IN UROLOGY) WITH DATA OBTAINED FROM THE ST. PETERSBURG UROLOGICAL UNIT

Dolgij A.A., Aslanov B.I., Kalinina Z.P.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To conduct a comparative analysis of incidence of the most common UTIs (urinary tract infections) and to study biological properties of the most significant UTI pathogens.

**Materials and methods.** Data on 6,706 urological patients were obtained from urological hospitals in 17 countries of the Asian geographic region from 2004 to 2013 (Choe H., et al., 2017). One urological hospital in St. Petersburg took part in this study. The data was collected through the GPIU WEB interface using data collection forms developed by EAU (European Association of Urology).

**Results.** UTI was detected in 9.8% of patients within the whole GPIU study (10.8% – in St. Petersburg). The following UTIs were the most common among the patients who participated in the GPIU study: pyelonephritis (30.7%), cystitis (29.9%), asymptomatic bacteriuria (17.9%); (in St. Petersburg – pyelonephritis (30.2%), prostatitis (17%), cystitis (11.6%). According to the GPIU study proportion of various microorganisms in the structure of UTI pathogens was: *Escherichia coli* – 38.7%, *Klebsiella* spp. – 14.1%, *Enterococcus* spp. – 12.7%, *Pseudomonas* spp. – 10.4%, *Proteus* spp. – 3.6% и *Acinetobacter* spp. – 3.6%. Different etiological structure was observed in the urological hospital of St. Petersburg: *Enterococcus faecalis* – 30%, *E. coli* – 26%, *Enterococcus* spp. – 7%, *Klebsiella pneumoniae* – 7%, *Enterococcus faecium* – 5%, *Enterococcus durans* – 4%, *Staphylococcus aureus* – 3%, *Morganella morganii* – 2%, *Pseudomonas aeruginosa* – 2%.

The uropathogenic strains in the GPIU study had the highest resistance to trimethoprim (58.8% of strains), ampicillin (55%), ciprofloxacin (54.9%), cephalosporins (cefuroxime – 49.4%, cefotaxime – 42.5%, ceftazidime – 45.1%). The lowest level of resistance was to imipenem (11.3%). The UTI pathogens in St. Petersburg hospital had the highest resistance to tetracycline (77.1%), clarithromycin (69.7%), erythromycin (69.1%), meropenem (66.6%), azlocillin (62.7%), levofloxacin (60.4%), amoxicillin/clavulanate (56%) and ciprofloxacin (48.2%). The lowest resistance was to imipenem (4.6%), nitrofurantoin (11.3%), piperacillin (15.6%) and ampicillin (16.6%).

**Conclusion.** The causative agents of UTI had high levels of resistance to different antibiotics classes. The study results on the UTI forms and biological properties of UTI pathogens allow us to optimize UTI therapy dynamically and prevent the appearance of hospital epidemic strains.

### ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА, ОБУСЛОВЛЕННОГО РЕЗИСТЕНТНЫМИ К ФЛУКОНАЗОЛУ *IN VITRO* CANDIDA ALBICANS

Долго-Сабурова Ю.В., Жорж О.Н., Выборнова И.В., Шурпицкая О.А., Босак И.А., Богомолова Т.С., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Лечение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВВК), обусловленного резистентными к азоловым ЛС возбудителями, разработано недостаточно.

**Цель** – оценка эффективности лечения ХРВВК, обусловленного резистентными к флуконазолу *in vitro* (ФП) *Candida albicans*.

**Методы.** В проспективное исследование в 2018 г. включили 137 женщин с ХРВВК в возрасте от 18 до 48 лет (медиана – 31,4). Использовали международные критерии ХРВВК. Определение вида возбудителя проводили с применением тест-систем AUXACOLOR2 (BioRad, США) и MALDI-TOF MS. Определение чувствительности возбудителей к флуконазолу *in vitro* проводили диско-диффузионным методом CLSI M44-A. Бактериальный вагиноз диагностировали на основании критериев Амсея.

**Результаты.** *C. albicans* выявили у 94% больных ХРВВК, *C. glabrata* – у 3,6%, *C. krusei* – у 1,2%, *C. kefyr* – у 1,2%. Чувствительность *C. albicans* к флуконазолу в 2018-2019 гг. составила 70%, что существенно не отличается от данных 2017 г. – было выявлено 65% чувствительных к флуконазолу *C. albicans* (vs 98,5%, 99,1%, 91% в 2003-2006 гг., 2007-2012 гг. и 2012-2016 гг. соответственно ( $p < 0,05$ )). У 26% пациенток обнаружили ФР *C. albicans*, у 4% – умеренно-чувствительные к флуконазолу *C. albicans*.

Выделена группа больных ХРВВК, обусловленным ФР *C. albicans* (N=36). У 69% из них ХРВВК протекал на фоне бактериального вагиноза (БВ) (vs 78% в 2003-2016 гг., 67% в 2017 г.). В дальнейшее исследование включили 25 женщин с сочетанием ХРВВК и БВ. Для купирования рецидива назначали препарат, содержащий 100 мг миконазола и 500 мг метронидазола, по 1 вагинальной свече 2 раза в день 7 дней. Клинико-лабораторная эффективность через 7 дней после лечения составила 92%. Для профилактики рецидивов применяли 100 мг натамицина вагинально трехдневными курсами по 1 свече 1 раз в день с интервалами в 10 дней шесть месяцев. В промежутках между курсами антимикотической терапии пациентки использовали гель, содержащий комплекс полисахаридов 2QR (МультигинОАктигель), интравагинально по 2 мл 2 раза в день, три курса по 5 дней. Контрольное обследование проводили через 3 и 6 месяцев от начала лечения. Эффективность профилактики рецидива ХРВВК составила 100% (N=24). Общая клинико-лабораторная эффективность лечения составила 88%, при этом 38% пациенток оценили эффект от лечения как «отличный», 42% – как «хороший», 20% – как «удовлетворительный».

**Выводы.** В 2018-2019 гг. в Санкт-Петербурге возбудителями рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в 94% были *C. albicans*. Чувствительность *C. albicans* к флуконазолу *in vitro* составила 70%. Частота бактериального вагиноза при кандидозе, обусловленном флуконазол-резистентными *C. albicans*, составила 69%.

Применение комбинированных антимикробных препаратов для купирования рецидива эффективно и безопасно. Назначение профилактического лечения позволяет существенно улучшить качество жизни пациенток.

### TREATMENT OF CHRONIC RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS IN WOMEN CAUSED BY FLUCONAZOLE RESISTANT *C. ALBICANS*

Dolgo-Saburova Yu.V., Zhorzh O.N., Vybournova I.V., Shurpitskaya O.A., Bosak I.A., Bogomolova T.S., Vasileva N.V., Klimko N.N.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis (CRVC) caused by pathogens resistant toazole drugs has not been sufficiently developed. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of CRVC treatment caused by *in vitro* fluconazole resistant (FR) *C. albicans*.

**Methods.** In 2018 137 CRVC women aged 18-48 years (median – 31.4) were included in the prospective study. Sobel et al 2004 diagnostic criteria of CRVC were used. Determination of *Candida* species was made with AUXACOLOR 2 (BioRad, USA) and MALDI-TOF MS. CLSI M44-A disk-diffusion method was used for *in vitro* sensitivity testing to fluconazole. Bacterial vaginosis was diagnosed based on Amsel criteria.

**Results.** *C. albicans* were detected in 94% of patients with CRVC, *C. glabrata* – in 36%, *C. krusei* – 1.2% and *C. kefyr* – 1.2%. In 2018 r. *C. albicans in vitro* fluconazole susceptibility was 70% which is not significantly different from the data of 2017 – fluconazole-sensitive *C. albicans* were detected in 65% (vs 98.5%, 99.1%, 91% in 2003-2006, 2007-2012 and 2012-2016, respectively ( $p < 0,05$ )). Among 137 CRVC patients, FR *C. albicans* were detected in 26%, fluconazole dose dependent sensitive *C. albicans* in 4%.

The group of patients with CRVC due to FR *C. albicans* was identified (N = 36). In 69% of them CRVC combined with bacterial vaginosis (BV) (vs 78% in 2003-2016, 67% in 2017). In the study 25 women with a combination of CRVC and BV were included. To relieve recurrence, vaginal suppository with 100 mg of miconazole and 500 mg of metronidazole was administered twice a day for 7 days. In 7 days after treatment clinical and laboratory efficacy was 92%. For the prevention of recurrence, 100 mg of natamycin in vaginal suppositories per day were used in three-day courses every 10 days during six months. In the intervals between antimycotic therapy courses, the patients used a gel with a 2QR complex (Multi-GynO) *per vaginam* 2 ml twice a day, three five-day courses. Control tests were performed after 3 and 6 months from the beginning of the treatment. The effectiveness of the CRVC relapse prevention was 100% (N = 24). The overall clinical and laboratory efficacy of treatment was 88%, while 38% of patients rated the effect of treatment as "excellent", 42% as "good", and 20% as "satisfactory".

**Conclusion.** In 2018 in Saint-Petersburg chronic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *C. albicans* in 94%. *C. albicans in vitro* fluconazole susceptibility was 70%. The frequency of bacterial vaginosis in candidiasis caused by fluconazole-resistant *C. albicans* was 69%.

The use of combined antimicrobial drugs for relieving recurrence is effective and safe. The purpose of prophylactic treatment can significantly improve the patients' quality of life.

### СТАНДАРТИЗАЦИЯ КУЛЬТУРАЛЬНОГО МЕТОДА В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГНОЙНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ

Домотенко Л.В., Подкопаев Я.В., Морозова Т.П., Косилова И.С., Шепелин А.П.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболонск, Россия

Расшифровка этиологии гнойных бактериальных менингитов (ГБМ) представляет собой трудную задачу из-за большого разнообразия возбудителей болезни. Культуральный метод с посевом на питательные среды остается «золотым» стандартом при диагностике ГБМ, поскольку достоверно позволяет выявить как основные этиологические агенты ГБМ – *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, так и другие возбудители, удельный вес которых в структуре ГБМ в последние годы существенно вырос. Вместе с тем данный метод иногда оказывается недостаточно эффективным.

**Цель исследования** – определение возможных путей повышения эффективности культурального метода при диагностике ГБМ.

**Материалы и методы.** В работе использовали коммерческие питательные среды: ГБМ-агар, шоколадные агары производства ФБУН ГНЦ ПМБ и ВД и среды лабораторного изготовления с добавлением 5% гретой крови, а также музейные и клинические штаммы возбудителей ГБМ: *N. meningitidis* (серотипы А, В, С, W), *H. influenzae* (серотипы а, в и нетипируемый), *S. pneumoniae* (серотипы 5 и 19F) и образцы клинического материала.

**Результаты.** Эффективность культурального метода зависит от качества питательных сред и условий транспортировки клинического материала в лабораторию. Проведенные сравнительные испытания питательных сред показали, что наибольшей эффективностью обладали коммерческие питательные среды (ГБМ-агар и шоколадные агары) по сравнению со средами лабораторного изготовления.

Показана необходимость использования специальных транспортных сред типа Trans-Isolate medium для доставки и хранения клинических образцов, содержащих основные возбудители ГБМ, особенно *N. meningitidis*.

**Заключение.** Стандартизация процедуры лабораторного исследования на преаналитическом и на аналитическом этапах за счет использования стандартных высококачественных питательных и транспортных сред позволяет получить достоверные результаты и повысить эффективность культурального метода при диагностике бактериальных менингитов.

### STANDARDIZATION OF THE CULTURE METHOD IN LABORATORY DIAGNOSTICS OF PURULENT BACTERIAL MENINGITIS

Domotenko L.V., Podkopaev Ya.V., Morozova T.P., Kosilova I.S., Shepelin A.P.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

Deciphering the etiology of purulent bacterial meningitis (PBM) remains problematic due to the variety of the pathogens. The culture method implying cultivation on nutrient media remains the "gold" standard in the diagnosis of PBM since it reliably reveals both key etiological agents of PBM, such as *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*, and some others, a proportion of which in the structure of PBM has markedly increased in recent years. However, the method is sometimes not effective enough.

**The purpose of the study.** To identify potential ways to improve the effectiveness of the culture method for diagnosing PBM.

**Materials and Methods.** We used commercial nutrient media such as PBM-agar,

chocolate agars produced by Federal Budgetary Institution of Science "State Scientific Center for Applied Microbiology and Biotechnology" and BD and in-laboratory produced media supplemented with 5% warm blood. The study used the museum and clinical strains of PBM-causing *N. meningitidis* (serotypes A, B, C, W) and *H. influenzae* (serotypes a, b, and nontypeable one), *S. pneumoniae* (serotypes 5 and 19F) as well as clinical specimens.

**Results.** The effectiveness of the culture method depends on the culture medium quality and conditions of transporting the clinical specimens to the laboratory. The comparison of the nutrient media showed that commercial nutrient media (PBM-agar and chocolate agars) were the most efficient compared to the laboratory media.

The study demonstrated the necessity of using special transport media like the Trans-Isolate medium for delivery and storage of clinical samples carrying main PBM pathogens, especially *N. meningitidis*.

**Conclusion.** The standardization of the laboratory research procedure at the pre-analytical and analytical stages by using standard high-quality nutrient and transport media allows obtaining reliable results and improving the effectiveness of the culture method in diagnosing bacterial meningitis.

## МИКРОМИЦЕТЫ КАК ИНДИКАТОРНЫЕ ОРГАНИЗМЫ АНТРОПОГЕННО НАРУШЕННЫХ ПОЧВ

Донерьян Л.Г.

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Россия

**Цель исследования.** В связи с техногенной нагрузкой на окружающую среду растет интерес к организмам-биоиндикаторам, по реакции которых представляется возможным отслеживать токсическое действие загрязняющих веществ и даже прогнозировать с их помощью изменение качества окружающей среды. Особое место среди организмов-биоиндикаторов занимают микроскопические почвенные грибы (микромикеты), которые определенным образом реагируют на загрязнение почвы самыми разными токсикантами. Кроме того, внимание ученых-микологов и медиков все больше привлекает проблема связи почвенных микроскопических грибов и распространения микозов и аллергических заболеваний человека.

**Материалы и методы.** В модельных и натуральных исследованиях анализировали разные городские почвы, в которых оценивали численность и разнообразие микромикетного комплекса.

**Результаты.** Проведенные микробиологические исследования показали, что под воздействием нефти в комплексе микромикетов доминирующими становятся виды, малотипичные для подзолистых почв, относимые к условно-патогенным и патогенным: представители родов *Aspergillus* (*A. niger* и *A. versicolor*), *Paecilomyces* (*P. variotii* Bainer), *Trichoderma* (*T. hamatum*), фитопатогенов рода *Fusarium* (*F. oxysporum*), дематомикетов рода *Sporothrix* (*S. schenckii*) и темно-красные меланин-содержащие грибы семейства *Dematiaceae*. Это представители условно-патогенных микромикетов, которые могут вызывать спорадические микозы, алиментарные токсикозы, аллергические реакции типа бронхиальной астмы, сенной лихорадки, заболеваний кожи и подкожной клетчатки и т.п. Проведение натуральных исследований позволило подтвердить результаты модельных опытов и отметить, что обилие условно-патогенных видов почвенных грибов (*Aspergillus*, *Paecilomyces*, *Trichoderma*, *Fusarium*, *Dematiaceae* spp.) в микробиологическом сообществе городских почв увеличивалось в зависимости от содержания в них нефтяных углеводородов. Данный комплекс выделялся в основном из почв промышленных и в меньшей степени – сельских зон, на территориях которых и были отобраны образцы почв.

**Заключение.** Новым аспектом медицинской микологии может стать мониторинг токсигенных и условно-патогенных видов грибов, доминирующих в нефтезагрязненных почвах.

## MICROMYCETES AS INDICATORS OF OIL-CONTAMINATED SOILS

Doneryan L.G.

Center for Strategic Planning and Management Bio Medical Health Risks, Moscow, Russia

**The purpose of the study.** Due to the technogenic load on the environment, there is a growing interest in bioindicator organisms, which are responsible for monitoring the toxic effects of pollutants and predict changes in the quality of the environment. A special place among bioindicator organisms is occupied by microscopic soil fungi (micromycetes), which provide specific reaction on soil contamination with a variety of toxicants. In addition, mycologists and medical profession are interested in the problem of communication of soil microscopic fungi and the spread of mycoses and allergic human diseases.

**Materials and methods.** In model and field studies different urban soils were analyzed. In these soils the number and diversity of micromycete complex were evaluated.

**Results.** Microbiological studies have shown that under the influence of oil in the complex of micromycetes certain species become dominant – less typical of podzolic soils, attributed to the conditionally pathogenic and pathogenic: representatives of the genus *Aspergillus* (*A. niger* and *A. versicolor*), *Paecilomyces* (*P. variotii* Bainer), *Trichoderma* (*T. hamatum*), phytopathogens of the genus *Fusarium* (*F. oxysporum*), dematophytes of the genus *Sporothrix* (*S. schenckii*) and dark-colored melanin-containing fungi of the dematiaceae family. They are representatives of conditionally pathogenic micromycetes, which can cause sporadic infections, alimentary toxicosis, allergic reaction like asthma, hay fever, skin diseases and subcutaneous tissue, etc. Conduct field studies have allowed to confirm the results of model experiments and noted that the abundance of opportunistic species of soil fungi (*Spergillus*, *Paecilomyces*, *Trichoderma*, *Fusarium* spp., *Dematiaceae*) in the microbiological community of urban soils increased depending on the content of petroleum hydrocarbons. This complex was distinguished mainly from the soils of industrial and to a lesser extent residential areas, in the territories of which soil samples were selected.

**Conclusion.** Thus, monitoring of toxigenic and conditionally pathogenic fungi species dominating in oil-contaminated soils can be a new aspect of medical mycology.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОМА ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

Досова С.Ю., Стольников И.И., Червицец В.М., Червицец Ю.В.

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

**Цель исследования** – определение микробиома влагалища здоровых жен-

щин Тверского региона и выявление продукции простых сигнальных молекул у лактобацилл.

**Материалы и методы.** Для исследования брали мазки из влагалища у 33 здоровых женщин в возрасте 20-22 лет. Забор материала осуществляли стерильным тампоном на полистироловой палочке с площадью 1 см<sup>2</sup>, в течение 2 часов доставляли в лабораторию. Для выделения факультативно анаэробных и аэробных бактерий использовали среды: Эндо – для энтеробактерий, маннит-солевой агар (M118) – для стафилококков, для выявления лецитиназной активности – агар Барда-Паркера, М 304 – стрептококковый агар, МРС – лактоагар, HiCrome, Сабуро декстроза агар, Колумбия кровяной агар. Для культивирования анаэробов применяли среды бифидоагар и кровяной Шедлер агар. Анаэробные условия создавали в анаэростатах при помощи газогенераторных пакетов BBL. Культивирование проводили при температуре 37 °С в течение 24-48 часов. Количество колоний выражали в lg КОЕ/см<sup>2</sup> или lg КОЕ/мл.

**Результаты.** Газовые сигнальные молекулы изучали во флаконе над жидкой питательной средой лактобульон после суточного культивирования лактобацилл с помощью газового хроматографа Хроматек Кристал 5000. Было выделено 33 штамма различных видов рода *Lactobacillus* (*Lactobacillus* 56,57 *rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. 344/1*, *L. 321/6*, *L. 344*, *L. 457*, *L. 14 buchneri*, *L. 106*, *L. 100*). Наиболее значимыми были результаты по трем газовым молекулам: CO<sub>2</sub>, CO и NO. За последние годы проведены многочисленные исследования, показывающие их чрезвычайно важную роль в организме человека. Так, NO способствует поддержанию гомеостаза сосудов, также секретируется фагоцитами в процессе иммунного ответа в качестве одного из свободных радикалов, и его повышение является маркером воспаления. CO модулирует функции ЦНС и сердечно-сосудистой системы, ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию. Углекислый газ – один из важнейших медиаторов ауторегуляции кровотока, также он оказывает влияние на деятельность иммунной системы.

**Выводы.** В результате проведенных исследований у молодых здоровых женщин были выделены различные штаммы лактобацилл. Среди выделяемых ими газовых молекул преобладали CO<sub>2</sub>, CO и NO. Учитывая их важную роль, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

## A STUDY OF THE VAGINAL MICROBIOME IN HEALTHY WOMEN

Dosova S. Yu., Stolnikova I. I., Chervinets V. M., Chervinets U. V.

Tver State Medical University, Tver, Russia

**The purpose of the study.** The definition of the microbiome of the vagina of healthy women of the Tver region and identify the products of simple signaling molecules of lactobacilli.

**Materials and methods.** For the study, vaginal smears were taken from 33 healthy women aged 20-22 years. The sampling of the material was done with a sterile swab on a polystyrene to highlight the facultative anaerobic and aerobic bacteria used environment – Endo for enterobacteria, mannitol salt agar (M118) for *Staphylococcus*, for identifying lecitinase activity – agar Baird-Parker, M 304 – strep agar, Mrs – lactoagar, HiCrome, Sabouraud dextrose agar, blood agar Columbia. For the cultivation of anaerobes environment bifidiae Sadler and blood agar was used. Anaerobic conditions were created to hold dishes by using BBL gas packs. Cultivation was carried out at a temperature of 37 °C for 24-48 hours. The number of colonies expressed in lg CFU/cm<sup>2</sup> or lg CFU/ml.tlick from the area of 1 cm<sup>2</sup>, within 2 hours it was delivered to the laboratory.

**Results.** Gas signaling molecules revealed in the vial above the liquid nutrient medium lactopole after the daily cultivation of lactobacilli by means of a gas chromatograph crystal 5000 Chromatic. 33 strains of different species of the genus *Lactobacillus* (*Lactobacillus* 56,57 *rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. 344/1*, *L. 321/6*, *L. 344*, *L. 457*, *L. 14 buchneri*, *L. 106*, *L. 100*) were isolated. The most significant results were for three gas molecules: CO<sub>2</sub>, CO and NO. In recent years, numerous studies have shown their extremely important role in the human body. Thus, NO contributes to the maintenance of vascular homeostasis, is also secreted by phagocytes during the immune response as one of the free radicals and its increase is a marker of inflammation. CO modulates the functions of the central nervous system and cardiovascular system, inhibits platelet aggregation and adhesion. Carbon dioxide is one of the most important mediators of blood flow auto-regulation, and it has an impact on the immune system.

**Conclusion.** As a result of the research, different strains of lactobacilli were isolated in young healthy women. Among their gas molecules, CO<sub>2</sub>, CO and NO predominated. Given their remarkable role, the issue requires further study.

## ФАГОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ STAPHYLOCOCCUS AUREUS, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ У МЕДПЕРСОНАЛА

<sup>1</sup>Дубинина А.Ю., <sup>2</sup>Мезина Е.Ю., <sup>3</sup>Каменева Н.С., <sup>4</sup>Морозова С.Е., <sup>5</sup>Каменева О.А., <sup>1</sup>Косьякова К.Г.

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.

Мечникова; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; <sup>3</sup>Детская городская больница № 22, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – оценка чувствительности штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных при носительстве у медицинского персонала детского стационара, к бактериофагам актуальных серий.

**Материалы и методы.** В 2018 г. исследовано 600 проб из носа и зева для выявления носительства *S. aureus* у сотрудников детского стационара. Идентификацию стафилококков проводили стандартными бактериологическими методами, оценку литической активности бактериофагов – методом «стерильного пятна» (spot-метод) с учетом результатов по пятибалльной шкале. Чувствительными считали культуры с интенсивностью лизиса 3-5 «+», слабочувствительными – «+», устойчивыми – с отсутствием лизиса.

**Результаты.** Среди 288 обследованных сотрудников частота носительства составила 11,8%. Выделено 46 штаммов *S. aureus*, у 9,4% человек – только из носа, у 2,4% – из носа и зева. После санации рекомендованными для этих целей антисептическими средствами элиминации *S. aureus* удалось достичь у 30 из 34 носителей (88,2%), у 2 человек после санации стафилококк выделялся повторно из носа и еще у 2 – повторно из носа и зева. Наибольшую активность в отношении выделенных изолятов проявили «Интестифаг» (Н39) – 95,7% чувствительных изолятов [95% ДИ 89,7–99,7], «Стафилококковый бактериофаг» (Н84) – 91,3% [95% ДИ 83,0–99,6%], «Стафилококковый бактериофаг» (П356) – 78,3% [95% ДИ 66,1–90,5%]. Чувствительность к другим бактериофагам была ниже и составила для препаратов «Секстафаг» (П887) 63,0% [95% ДИ 48,8–77,2%], «Интестифаг» (П123) – 58,7% [95% ДИ 44,2–73,2%]. Выявленные различия о большей



чувствительности изолятов являются статистически достоверными для бактериофагов производственной линии «Н».

**Вывод.** До 95,7% штаммов *S. aureus*, выделенных от носителей из числа медперсонала, являются чувствительными в отношении моновалентных и поливалентных бактериофагов, однако бактериофаги различных производственных линий проявляют различную активность в отношении *S. aureus*. Данный факт определяет целесообразность индивидуального подбора препаратов для санации носителей путем определения чувствительности *in vitro*, а также необходимость проведения регионального мониторинга фагорезистентности для актуализации состава коммерческих препаратов бактериофагов.

#### PHAGE RESISTANCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS ISOLATED FROM MEDICAL PERSONNEL

<sup>1</sup>Dubiniina A.Y., <sup>1</sup>Mezina E.Y., <sup>2</sup>Kameneva N.S., <sup>3</sup>Morozova S.E., <sup>3</sup>Kameneva O.A., <sup>1</sup>Kosyakova K.G.

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, <sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University; <sup>3</sup>Children's Hospital №22, St. Petersburg, Russia

The purpose of the study was to estimate susceptibility of the strains of *S. aureus* isolated from the medical personnel of a children's hospital to bacteriophages of relevant series.

**Materials and methods.** In 2018, 600 nose and pharynx samples of the children's hospital medical personnel were tested to estimate the prevalence of *S. aureus* carriage. The identification of staphylococci was performed by the standard bacteriological methods, lytic activity of bacteriophages was estimated by the method of «sterile spots» with the results counted according to a five-point scale. Sensitive cultures were considered the ones with the intensity of the lysis 3-5 «+», weakly sensitive - «+», resistant - lysis absent.

**Results.** Among 288 examined patients the frequency of carriage was 11,8%. 46 strains of *S. aureus* were found, in 9,4% – only in the nose, in 2,4% – in the nose and the pharynx. After sanitation by the antiseptic agents recommended for these purposes the elimination of *S. aureus* was reached in 30 of 34 carriers (88,2%), in 2 people after sanitation *S. aureus* was found repeatedly in the nose and still in 2 – repeatedly in the nose and the pharynx. «Intestiphage» showed the greatest activity among the tested isolates (N39) – 95,7% sensitive isolates [95% of CI 89,7-99,7], «A staphylococcal bacteriophage» (N84) – 91,3% [95% of CI of 83,0-99,6%], «A staphylococcal bacteriophage» (P356) – 78,3% [95% of CI of 66,1-90,5%]. The sensitivity to other bacteriophages was lower and was 63,0% [95% of CI of 48,8-77,2%] for the drugs «Sekstaphage» (P887), «Intestiphage» (P123) – 58,7% [95% of CI of 44,2-73,2%]. The revealed distinctions about higher sensitivity of isolates are statistically reliable for bacteriophages of «N» production line.

**Conclusion.** Up to 95,7% of the strains of *S. aureus* isolated from the medical personnel were sensitive to monovalent and polyvalent bacteriophages. However, bacteriophages of various production lines show different activity concerning *S. aureus*. This fact determines the feasibility of individual selection of drugs for sanitation of carriers by determining the sensitivity *in vitro*, as well as the need for regional monitoring of a phage resistance for updating the composition of commercial drugs of bacteriophages.

#### ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Евстропов А.Н., Бурова Л.Г., Широких И.В., Захарова Л.Н., Громова М.А., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э.

Новосибирский государственный медицинский университет; Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, Новосибирск, Россия

**Цель исследования** – изучение способности производных пимарановых дитерпеноидов подавлять рост *Staphylococcus aureus in vitro*.

**Материалы и методы.** Исследовали антибактериальную активность 19 производных изопимаровой кислоты, синтезированных в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН, методом серийных разведений в жидкой питательной среде в отношении *S. aureus* 209P. При первичном скрининге использовали концентрации веществ 500 мкг/мл и 250 мкг/мл. Для проявивших антибактериальные свойства субстанций определяли минимальную бактерицидную (МБК) и минимальную ингибирующую (МИК) концентрации. Результаты обрабатывали с помощью программы Biostatistics.

**Результаты.** При внесении культуры *S. aureus* в количестве  $(1,72 \pm 0,32) \cdot 10^4$  колониеобразующих единиц (КОЕ) наибольшую активность проявила субстанция TM 001, показатель МБК для нее составил 12,5 мкг/мл и МИК – 6,25 мкг/мл при снижении роста культуры до  $(4,43 \pm 0,22) \cdot 10^3$  КОЕ/мл. Вещество TM 002 полностью подавляло рост культуры в концентрации 300 мкг/мл и задерживало до  $(3,63 \pm 0,55) \cdot 10^3$  КОЕ/мл в дозе 200 мкг/мл. Субстанция TM 003 подавляла рост *S. aureus* в дозе 500 мкг/мл и задерживало в дозе 350 мкг/мл до  $(7,60 \pm 0,19) \cdot 10^4$  КОЕ/мл. 4 вещества показали меньшую активность и снижали рост культуры только в концентрации 500 мкг/мл: TM 450.2 – до  $(1,58 \pm 0,85) \cdot 10^4$  КОЕ/мл, TM 434 – до  $(1,80 \pm 0,26) \cdot 10^4$  КОЕ/мл, TM 482 – до  $(1,38 \pm 0,43) \cdot 10^3$  КОЕ/мл, TM 484 – до  $(1,50 \pm 0,20) \cdot 10^4$  КОЕ/мл. 12 соединений: TM 569, TM 452.3, TM 494.2, TM 381, TM 461.2, TM 455, TM 299.1, TM 283.1, TM 515, TM 433, TM 449, TM 516 антибактериальных свойств не проявили.

**Заключение.** Была установлена способность изопимаровой кислоты и 6 ее синтезированных производных ингибировать рост золотистого стафилококка.

#### STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ISOPIMARIC ACID DERIVATIVES AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Evstropov A.N., Burova L.G., Shirokih I.V., Zacharova L.N., Gromova M.A., Kharitonov Y.V., Shults E.E.

Novosibirsk State Medical University; Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia

The purpose of the study. To evaluate the ability of diterpenoids of pimarane type to inhibit the growth of *Staphylococcus aureus in vitro*.

**Materials and methods.** The antibacterial activity of 19 isopimaric acid derivatives synthesized in the laboratory of medical chemistry of the Novosibirsk institute of organic chemistry of the Siberian Branch Russian Academy of Sciences was studied using the serial dilution method in a liquid nutrient medium with respect to *S. aureus* 209P. For the primary screening, concentrations of substances of 500 µg/ml and 250 µg/ml were used. For those who showed antibacterial properties, the minimum bactericidal

(MBC) and minimum inhibitory (MIC) concentrations were determined. The results were processed using the Biostatistics program.

**Results.** When introducing the culture of *S. aureus* in the amount of  $(1,72 \pm 0,32) \cdot 10^4$  colony forming units (CFU), the TM 001 substance exhibited the greatest activity, the MBC index for it was 12,5 µg/ml and the MIC – 6,25 µg/ml while reducing culture growth to  $(4,43 \pm 0,22) \cdot 10^3$  CFU/ml. The substance TM 002 completely suppressed culture growth at a concentration of 300 µg/ml and delayed up to  $(3,63 \pm 0,55) \cdot 10^3$  CFU/ml at a dose of 200 µg/ml. The TM 003 substance inhibited the growth of *S. aureus* at a dose of 500 µg/ml and delayed at a dose of 350 µg/ml to  $(7,60 \pm 0,19) \cdot 10^4$  CFU/ml. 4 substances showed lower activity and reduced culture growth only at a concentration of 500 µg/ml: TM 450.2 – to  $(1,58 \pm 0,85) \cdot 10^4$  CFU/ml, TM 434 – to  $(1,80 \pm 0,26) \cdot 10^4$  CFU/ml, TM 482 – to  $(1,38 \pm 0,43) \cdot 10^3$  CFU/ml, TM 484 – to  $(1,50 \pm 0,20) \cdot 10^4$  CFU/ml. 12 compounds: TM 569, TM 452.3, TM 494.2, TM 381, TM 461.2, TM 455, TM 299.1, TM 283.1, TM 515, TM 433, TM 449, TM 516 did not show any antibacterial properties.

**Conclusion.** The ability of isopimaric acid and 6 newly synthesized derivatives to inhibit the growth of *S. aureus* were established.

#### ОЦЕНКА УСТОЙЧИВОСТИ К ДЕЗСРЕДСТВАМ КУЛЬТУР STAPHYLOCOCCUS AUREUS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Еремеева Н.И.<sup>1</sup>, Голубева Л.А.<sup>1</sup>, Вахрушева Д.В.<sup>1</sup>, Ботева Т.Ю.<sup>1</sup>, Лавренчук Л.С.<sup>1,2</sup>, Яшная М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Уральский НИИ фтизиопульмонологии, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний;

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

**Цель исследования** – определение чувствительности культур *Staphylococcus aureus*, выделенных от медицинских работников, к воздействию дезинфицирующего средства (ДС), применяемого в медицинских организациях для генеральных уборок.

**Материалы и методы.** Чувствительность 16 культур *S. aureus*, выделенных от медицинских работников в ходе регулярных периодических профилактических осмотров, определяли к воздействию бактерицидных режимов применения ДС «БебиДез Ультра», рекомендованных Инструкцией по применению, в соответствии с руководством Р 4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности».

**Результаты.** Все культуры *S. aureus* оказались устойчивыми к воздействию бактерицидных режимов ДС «БебиДез Ультра», рекомендованных Инструкцией. Об этом свидетельствовало отсутствие подавления роста культур *S. aureus* после воздействия растворов ДС с концентрацией 0,2% (60 мин.), 0,4% (30 мин.) и 0,8% (15 мин.). Исследование устойчивости культур к более жестким режимам дезинфекции, предназначенным для дезинфекции при туберкулезе, позволило установить, что при воздействии 4,0%-го раствора ДС в течение 30 минут происходило снижение интенсивности роста на  $\log_{10}$  у 5-ти культур *S. aureus*, остальные испытанные культуры имели обильный рост. К воздействию 3,0%-го раствора ДС в течение 60 минут 7 культур проявили чувствительность, т.е. рост КОЕ не обнаружен. Однако 9 культур оказались устойчивыми к данному режиму дезинфекции, т.е. подавления роста не наблюдали.

**Заключение.** Культуры *S. aureus*, выделенные от медицинских работников, проявили устойчивость к бактерицидным и туберкулоцидным режимам применения ДС, разрешенного для использования в РФ. Степень устойчивости культур *S. aureus* к воздействию испытанных режимов ДС различается, что свидетельствует о неоднородности свойств испытанных 16-ти культур. Установлено, что для достижения бактерицидного эффекта в отношении *S. aureus* большее значение имеет длительность воздействия ДС, чем его концентрация.

#### DISINFECTION SENSITIVITY OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS CULTURES OBTAINED FROM HEALTHCARE PROFESSIONALS

Eremeeva N. I.<sup>1</sup>, Golubeva L. A.<sup>1</sup>, Vakhrusheva D. V.<sup>1</sup>, Boteva T. Yu.<sup>1</sup>, Lavrenchuk L. S.<sup>1,2</sup>, Yashnaya M. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, National Medical Research Institute of Phthisiopulmonology and Infections; <sup>2</sup> Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

The purpose of the study. The study was conducted to determine the sensitivity of *S. aureus* cultures to the disinfectant used for disinfection in the healthcare institution.

**Materials and methods.** The sensitivity to the disinfectant of 16 *S. aureus* cultures obtained from the professionals of healthcare was measured using the bactericidal regimes of the disinfectant based on hydrogen peroxide («BabyDesUltra») according to the product leaflet and the guideline Р 4.2.2643-10 Methods of Laboratory Analysis and Tests for Estimating the Efficacy and Safety of Disinfecting Agents.

**Results.** All the cultures were found to be resistant to the bactericidal regimes of «BabyDesUltra» recommended by the product leaflet. The growth of *S. aureus* cultures was not inhibited by the concentrations of 0,2% (60 min), 0,4% (30 min) or 0,8% (15 min). We also investigated the sensitivity of the cultures to higher concentrations, which are used for disinfection in tuberculosis environment. It was found that the growth rate of 5 *S. aureus* cultures was reduced by  $\log_{10}$  after an exposure to 4,0% of the disinfectant solution for 30 min, while the growth rate in other cultures remained high. After an exposure to 3,0% solution for 60 min, the sensitivity was recorded in 7 cultures (colony forming units were not found). However, 9 cultures were found to be resistant to this disinfection regime because colony forming units were found.

**Conclusions.** The *S. aureus* cultures obtained from the healthcare professionals were found to be resistant to the bactericidal and tuberculocidal regimes of the disinfectant based on hydrogen peroxide use approved in Russia. The resistance of *S. aureus* cultures to the regimes of disinfection can be different indicating the heterogeneity of the studied cultures. Our findings suggest that the bactericidal effect on *S. aureus* depends on the duration of disinfectant exposure to a greater extent than on the disinfectant concentration.

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ

Жеребцова Н.Ю., Чеботарева Т.Я., Ильина Т.М.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет; Управление Роспотребнадзора по Белгородской области, Белгород, Россия

**Цель исследования** – изучение этиологии и эпидемиологии гнойных бактериальных менингитов на территории Белгородской области за 2013-2017 гг.

**Материалы и методы.** Анализ заболеваемости проводили по статистиче-



ским данным и результатам эпидемиологического расследования очагов.

**Результаты.** За указанный период выявлено 127 случаев бактериальных менингитов. Этиологическая структура была представлена следующим образом: менингококки обусловили 33,9% заболевших, вторую позицию заняли пневмококки – 18,1%, на третьем месте – гемофильная палочка типа b (5,5%); 9,4% менингитов были представлены «прочими» возбудителями (клебсиеллы, стафилококки, энтерококки, энтеробактерии, стрептококки) и 33,1% остались нерасшифрованными. Средний возраст пациентов с менингитами неменингококковой этиологии – 29,5±26,5 лет, минимальный возраст – 2 недели, максимальный – 83 года. Самую большую долю составили дети до 5 лет – 33,7%, из них: 13,6% – дети до 1 года, школьники и подростки (6-17 лет) – 9,6%; лица 18-50 лет – 27,7%, 51-65 лет – 18,1% и старше 65 лет – 10,8%. Контингент наибольшего риска был представлен неорганизованными лицами (59%): пенсионеры, неработающие взрослые и непосещающие детские учреждения дети. Преобладали мужчины (60,1%). Летальность составила 24,1%. Средний возраст умерших – 56,6±15,1 лет, из них: 90% – пенсионеры и неработающие взрослые лица, 60% – мужчины. Причинами летальных исходов в 30% послужил пневмококк, по одному случаю (по 5%) обусловили клебсиелла и эпидермальный стрептококк, и в 60% случаев этиологию расшифровать не удалось.

В структуре заболеваемости пневмококковыми менингитами дети до 17 лет составили 34,8% (из них: дети до года – 13%), 18-50 лет – 17,4%, старше 50 лет – 47,8%. Средний возраст заболевших – 33,5±25,9 лет, преобладали мужчины (60,9%) и неорганизованные лица (65,2%). Летальность – 26,1%, средний возраст умерших – 59,2±8,6 лет. 69,6% случаев зарегистрированы с октября по март. Гемофильные менингиты встречались у детей до 5 лет, где: 42,9% – дети до 1 года, средний возраст – 2,8±1,8 лет, 71,4% – неорганизованные дети. Летальных исходов не было. 71,4% случаев отмечены в летние месяцы.

**Заключение.** 33,9% бактериальных менингитов были обусловлены менингококком и 33,1% – остались нерасшифрованными. В структуре пневмококковых менингитов лица старших возрастных групп составляли 47,8%, летальные случаи (26,1%) были только у лиц старше 50 лет. Гемофильные менингиты наблюдали только у детей до 5 лет, летальных исходов не было.

## ETIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY OF BACTERIAL MENINGITIS

Zherebtsova N.Yu., Chebotareva T.Ya., Iljina T.M.

Belgorod State University, Directorate of Rosпотребнадзор of Belgorod region, Belgorod, Russia

**The purpose of the study.** To investigate the etiology and the epidemiology of bacterial meningitis in Belgorod region between 2013 and 2017.

**Materials and methods.** 127 cards of epidemiological investigation of an infectious disease in patients with bacterial meningitis were analyzed.

**Results.** During this period, 127 cases of bacterial meningitis were detected. The etiological structure was the following: meningococci caused 33.9% of cases, pneumococci took the second position – 18.1%, and type B hemophilus bacterium (5.5%) ranked third; 9.4% of meningitis was represented by "other" pathogens (Klebsiella, staphylococcus, enterococci, enterobacteria, streptococci) and 33.1% remained undeciphered. The average age of patients with meningitis of non-meningococcal etiology is 29.5±26.5 years, the minimum age is 2 weeks, the maximum is 83 years. The largest share were children under 5 years old – 33.7%, of which: 13.6% were children under 1 year old, schoolchildren and teenagers (6-17 years old) – 9.6%; persons 18-50 years old – 27.7%, 51-65 years old – 18.1% and over 65 years old – 10.8%. The contingent of the highest risk was represented by unorganized people (59%): pensioners, non-working adults and children, not attending children's institutions. The number of men prevailed (60.1%). Mortality rate was 24.1%. The average age of the deceased is 56.6±15.1 years, of which: 90% are pensioners and non-working adults, 60% are men. The cause of deaths in 30% was pneumococcus, in one case (5% each), *Klebsiella* and epidermal streptococcus were caused, and in 60% of cases the etiology could not be deciphered.

In the structure of the incidence of pneumococcal meningitis, children under 17 years old accounted for 34.8% (of which: children under one year old – 13%), 18-50 years old – 17.4%, over 50 years old – 47.8%. The average age of the patients was 33.5±25.9 years, dominated by men (60.9%) and unorganized persons (65.2%). Mortality rate – 26.1%, the average age of the deceased is 59.2±8.6 years. 69.6% of cases are registered from October to March. Hemophilic meningitis was found in children under 5 years old, where: 42.9% are children under 1 year old, the average age is 2.8±1.8 years old, 71.4% are unorganized children. There were no lethal outcomes. 71.4% of cases are observed in the summer months.

**Conclusion.** *N. meningitidis* caused 33.9% of bacterial meningitis, and 33.1% of the cases were not laboratory-confirmed. A clear difference in the frequency of bacterial meningitis cases caused by the different agents was found. In the pneumococcal meningitis patterns of morbidity and mortality adults over 50 years of age had the most cases. *Haemophilus influenzae* caused bacterial meningitis only in children under 1-5 years of age.

## ВЫДЕЛЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА АНТИМИКРОБНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ШТАММА *PSEUDOMONAS CHLORORAPHIS* VSK-26A3

Жиглецова С.К., Дунайцев И.А., Клыккова М.В., Сомов А.Н., Буданова Н.Ю., Ариповский А.В.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

**Цель исследования** – поиск и изучение состава антимикробных метаболитов штамма *Pseudomonas chlororaphis* Vsk-26a3, выделенного нами из ризосферной почвы.

**Материалы и методы.** Выделение антимикробных метаболитов штамма Vsk-26a3 проводили с помощью эксклюзионной и тонкослойной хроматографии. Активную фракцию определяли методом лунок в отношении *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* и *Escherichia coli*. Все культуры получены из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболensk» ФБУН ГНЦ ГИМБ. Для выявления антимикробной активности разделенных компонентов применяли биоавтографический метод. Для определения состава антимикробных компонентов, выделенных с хроматографических пластин, изучали их силанизированные производные методом газовой хроматографии на хроматографе HP5890 (Hewlett-Packard, США) при использовании колонки с полидиметилсилоксановой фазой SPB-1 и пламенно-ионизационного детектора. Определение состава и структуры основного антимикробного компонента проводили на хромато-масс-спектрометре TSQ 8000EVO фирмы Thermo

Fisher Scientific (США) с газовым хроматографом Trace 1310 (Thermo Fisher Scientific, США), сканируемые массы 29-500 Да.

**Результаты.** При использовании биоавтографического метода была выявлена 1 зона активности. Зона подавления бактериальных тест-культур соответствовала пятну с R<sub>z</sub>=0,8 на пластине для ТСХ. Изучение этой активной фракции с помощью газовой хроматографии показало, что она содержит не менее трех компонентов. При исследовании с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии установили, что основным антимикробным компонентом, продуцируемым штаммом Vsk-26a3, является 1,1'-(2,4,6-тригидрокси-1,3-фенилен)-бис-этанон или, как его чаще называют, 2,4-диацетилфлороглюцин (2,4-ДАФГ). 2,4-ДАФГ известен как антибиотик, эффективный против грибов, бактерий, вирусов и нематод. 2,4-ДАФГ продуцируют некоторые виды псевдомонад, и содержание его в антимикробном комплексе может достигать 80%.

**Выводы.** Основным антимикробным метаболитом штамма *P. chlororaphis* Vsk-26a3 является 2,4-ДАФГ – антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый отдельными видами псевдомонад.

## ISOLATION AND STUDY OF ANTIMICROBIAL METABOLITE COMPOSITION OF THE STRAIN *PSEUDOMONAS CHLORORAPHIS* VSK-26A3

Zhigletsova S.K., Dunaytsev I.A., Klykova M.V., Somov A.N., Budanova N.Yu., Aripovskiy A.V.

State Research Center for applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study** is search and study of the composition of antimicrobial metabolites of the strain *Pseudomonas chlororaphis* Vsk-26a3, isolated from the rhizosphere soil.

**Materials and methods.** Isolation of the antimicrobial metabolites of the strain Vsk-26a3 was performed using size-exclusion and thin layer chromatography. The activity of the fractions was determined by agar diffusion assay against *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli*. All strains were obtained from the State collection of pathogenic microorganisms and cell cultures "GKPM-Obolensk". To identify the antimicrobial activity of the separated components the direct bioautographic technique was used. To determine the composition of antimicrobial components isolated from chromatographic plates, their silanized derivatives were studied by gas chromatography on an HP5890 chromatograph (Hewlett-Packard, USA) using a SPB-1 polydimethylsiloxane phase column and flame ionization detector. The composition and structure of the main antimicrobial component were determined on a TSQ 8000EVO chromatograph (Thermo Fisher Scientific, USA) with a Trace 1310 mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, USA) with a Trace 1310 gas chromatograph (Thermo Fisher Scientific, USA), scanned mass 29-500 kDa.

**Results.** When using the bioautographic assay, 1 inhibition zone was identified along the tracks on the plates after TLC. The zone of suppression of bacterial test cultures corresponded to the spot with R<sub>z</sub> = 0,8 on the TLC plate. The study of this active fraction using gas chromatography showed that it contains at least three components. Studies using gas chromatography-mass spectrometry revealed that the main antimicrobial component produced by the strain Vsk-26a3 is 1,1'-(2,4,6-trihydroxy-1,3-phenylene)-bis-ethanone or, as it is often called, 2,4-diacetyl-phloroglucin (2,4-DAPH). 2,4-DAPH is known as an antibiotic that is effective against fungi, bacteria, viruses and nematodes. 2,4-DAPH is produced by some types of pseudomonads and its content in the antimicrobial complex can reach 80%.

**Conclusion.** The main antimicrobial metabolite of *P. chlororaphis* Vsk-26a3 is 2,4-DAPH, a broad-spectrum antibiotic produced by certain types of pseudomonads.

## ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПНЕВМОКОККОВЫХ ВАКЦИН У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Жоголев С.Д., Куликов П.В., Жоголев К.Д., Аминев Р.М., Кузин А.А., Клецко Л.И., Жоголев Д.К., Шилицын К.С., Колесников В.В.

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – сравнение эпидемиологической эффективности пневмококковых конъюгированной и полисахаридных неконъюгированных вакцин для профилактики внебольничных пневмоний в воинских коллективах.

**Материалы и методы.** Исследование проводили в 3 группах военнослужащих по призыву. В первой группе 407 человек из 571 (71,3%) были вакцинированы пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13). Во второй группе 472 человека из 663 (71,2%) были вакцинированы пневмококковыми полисахаридными вакцинами (ППВ23). В третьей группе, служившей группой сравнения, никто из 493 человек не был привит пневмококковыми вакцинами. Военнослужащие всех трех групп являлись новобранцами одного возрастного состава (18-22 года) и находились в сопоставимых условиях службы и быта.

**Результаты.** В течение 5 месяцев после вакцинации заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) среди 407 привитых ПКВ13 составила 17,20%, среди 472 привитых ППВ23 – 27,54%, а среди 493 непривитых в группе сравнения – 77,08%. Таким образом, среди привитых ПКВ13 и ППВ23 заболеваемость ВП была меньше, чем в группе сравнения в 4,5 и 2,8 раза соответственно (p<0,001). Показатели эпидемиологической эффективности ПКВ13 и ППВ23 составили 77,7% и 64,3% соответственно. Различия между показателями заболеваемости среди привитых ПКВ13 и ППВ23 было незначимым (p>0,05).

В группах «ПКВ13» и «ППВ23» примерно по 29% личного состава не были привиты. Среди непривитых в группе «ПКВ13» заболеваемость ВП (30,49%) была в 2,5 раза ниже, чем в группе сравнения (77,08%) (p<0,05). Различия показателей заболеваемости ВП среди непривитых в группе «ППВ23» (68,06%) и в группе сравнения (77,08%) были незначимыми (p>0,05).

**Заключение.** 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина не уступает по эффективности 23-валентным пневмококковым полисахаридным вакцинам для профилактики внебольничных пневмоний у военнослужащих и при их отсутствии может применяться для вакцинации призывников за месяц до призыва на военную службу и вакцинации новобранцев, не охваченных прививками против пневмококковой инфекции перед призывом. Вакцинация ПКВ13 способствует формированию коллективного антипневмококкового иммунитета, препятствующего циркуляции пневмококков и уменьшающего риск инфицирования не только привитых, но и непривитых.

## EVALUATION OF THE EPIDEMIOLOGICAL EFFICIENCY OF PNEUMOCOCCAL VACCINES IN SERVICEMEN

Zhogolev S.D., Kulikov P.V., Zhogolev K.D., Aminev R.M., Kuzin A.A., Klits'ko L.I., Zhogolev K.D., Shipitsyn K.S., Kolesnikov V.V.

Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to compare the epidemiological effectiveness of pneumococcal conjugate and polysaccharide non-conjugate vaccines for the prevention of community-acquired pneumonia in military teams.

**Materials and methods.** The study was conducted in 3 groups of conscript servicemen. In the first group, 407 people out of 571 (71.3%) were vaccinated with pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). In the second group, 472 people out of 663 (71.2%) were vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccines (PPV 23). In the third group, which served as the comparison group, none of the 493 people were vaccinated with pneumococcal vaccines. The military personnel of all three groups were recruits of the same age group (18-22 years) and were in comparable conditions of service and life.

**Results.** Within 5 months after vaccination the incidence of community-acquired pneumonia (CAP) among 407 people vaccinated with PCV13 was 17.20%, among 472 people vaccinated with PPV23 – 27.54%, and among 493 unvaccinated people in the comparison group – 77.08%. Thus, among people vaccinated with PCV13 and PPV23, the incidence of CAP was lower than in the comparison group by 4.5 and 2.8 times, respectively ( $p < 0.001$ ). The indicators of epidemiological efficiency of PCV13 and PPV23 were of 77.7% and 64.3%, respectively. The difference between morbidity rates among vaccinated PCV13 and PPV23 was not significant ( $p > 0.05$ ).

In groups "PCV13" and "PPV23" approximately 29% of the personnel were not vaccinated in each group. Among the unvaccinated in the group "PCV13" the incidence of CAP (30.49%) was 2.5 times lower than in the comparison group (77.08%) ( $p < 0.05$ ). The differences in the incidence of CAP among non-vaccinated in the group "PPV23" (68.06%) and in the comparison group (77.08%) were not significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not inferior in efficiency to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccines for the prevention of community-acquired pneumonia in military personnel and in the absence of PPV23 PCV13 can be used to vaccinate recruits a month before conscription and to vaccinate soldiers, who were not covered by vaccination against pneumococcal infection before the call. PCV13 vaccination contributes to the formation of collective anti-pneumococcal immunity, which prevents the circulation of pneumococci and reduces the risk of infection not only among vaccinated people, but also among unvaccinated ones.

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДОСТОВЕРНОСТИ ИДЕНТИФИКАЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ ПРИ MALDI-TOF-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ МИЦЕЛИИ ASPERGILLUS SPP.

Жоля Я.С., Волонцевича А. (научный руководитель: Рябинин И.А.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – установка типа математического распределения показателей достоверности MALDI-масс-спектрометрической идентификации (ПДИ) для штаммов трех основных видов возбудителей аспергиллеза (*Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*).

**Материалы и методы.** Для исследования использован масс-спектрометрический банк НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, из которого выкопировали 234 масс-спектра штаммов *A. fumigatus*, 160 – для *A. niger*, 123 – для *A. flavus*. Репидентификацию штаммов провели в MALDI Biotyper OC 3.1 с библиотекой масс-спектро-профилей Fungi Library (Bruker Daltonik GmbH, Германия). В качестве ПДИ анализировали показатель «Score Value», ряды которого для каждого вида аспергиллов ранжировали по возрастанию и реконструировали тип распределения в LibreOfficeCalc, экстремумы функций распределения выявляли с помощью WolframAlpha.

**Результаты.** Установлено, что функция, описывающая распределение ПДИ для *Aspergillus* spp., является полиномиальным уравнением третьей степени следующего вида:  $f(x) = (a \cdot 10^{-7} \cdot x^3) - (b \cdot 10^{-7} \cdot x^2) + (c \cdot 10^{-2}) + d$ , где  $f(x)$  – значение ПДИ;  $a, b, c, d$  – числовые коэффициенты,  $x$  – аргумент (коэффициент аппроксимации составил  $R^2 = 0.97-0.99$ ). Числовые коэффициенты оказались для *A. fumigatus*  $a=1$ ;  $b=568$ ;  $c=1.05021$ ;  $d=1.2587753$ ; для *A. niger*  $a=9$ ;  $b=2253$ ;  $c=2.18097$ ;  $d=1.0858095$ ; для *A. flavus*  $a=15$ ;  $b=2923$ ;  $c=2.42538$ ;  $d=1.0642139$ . Данные функции удачно описывают распределение на значительном протяжении, исключая небольшую область, где  $f(x) < 1.5$ . Этот сегмент более точно вписывается в график функций типа арктангенса, но такие функции отличают здесь более низкими значениями коэффициента аппроксимации, кроме того, неверно отражают распределение высоких показателей ПДИ, соответствующих наиболее типичным штаммам в рабочей коллекции. Экстремумы найденные функции не имеют, но поскольку значение функции (ПДИ) варьирует в пределах от 0 («бесиковый» спектр) до 3 (сравнение спектра с собственным «отражением»), то для каждой функции существуют критические значения аргументов.

**Заключение.** ПДИ, в данном случае – Score Value – показатель, определяющий сходство оригинального масс-спектро-профиля с типовым, расчет которого встроено в растиражированный программный алгоритм идентификации. Здесь этот показатель представлен иным образом, так, что отражено влияние на него особенностей конкретного таксона уровня вида (индексы  $a, b, c, d$ ) и индивидуальных свойств штамма (аргумента  $x$ ).

## THE MATHEMATICAL DISTRIBUTION OF IDENTIFICATION CONFIDENCE INDICATORS DETERMINED BY MALDI-TOF-MASS-SPECTROMETRY OF EXTRACTS FROM THE ASPERGILLUS SPP. MYCELIUM

Jolya I.S., Volontsevich A. (Scientific supervisor: Riabinin I.A.)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to establish the type of mathematical distribution of the MALDI-mass-spectrometric identification confidence indicators (ICI) for the strains of the three main species of aspergillosis causative agents (*A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*).

**Materials and methods.** The Mass-Spectrometric Bank of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology was applied in this study, from which 234 mass-spectra of *A. fumigatus* strains were copied as well as 160 for *A. niger* and 123 for *A. flavus*. Re-identification of the strains (spectra) was carried out by MALDI Biotyper OC 3.1

with the Fungi Library database of main-spectral-profiles (Bruker Daltonik GmbH, Germany). The indicator «Score Value» was analyzed as ICI, the series of which for each *Aspergillus* species were ranked in ascending order and the type of distribution was reconstructed in LibreOfficeCalc. The extremes of the distribution's functions were calculated with WolframAlpha.

**Results.** As it turned out, the functions describing the distribution of ICI for *Aspergillus* spp. are third-degree polynomial equations of the following form:  $f(x) = (a \cdot 10^{-7} \cdot x^3) - (b \cdot 10^{-7} \cdot x^2) + (c \cdot 10^{-2}) + d$ , where  $f(x)$  is the ICI mean;  $a, b, c, d$  are numerical coefficients,  $x$  is an argument (the approximation's coefficient means were  $R^2 = 0.97-0.99$ ). The numerical coefficients turned out to be for *A. fumigatus* –  $a=1$ ;  $b=568$ ;  $c=1.05021$ ;  $d=1.2587753$ ; for *A. niger* –  $a=9$ ;  $b=2253$ ;  $c=2.18097$ ;  $d=1.0858095$ ; for *A. flavus* –  $a=15$ ;  $b=2923$ ;  $c=2.42538$ ;  $d=1.0642139$ .

These functions successfully describe the distribution over a considerable distance, excluding a small area where  $f(x) < 1.5$ . This segment fits more precisely into the graph of arctangent functions, but such functions here differ by lower values of the approximation's coefficient. Moreover, they incorrectly reflect the distribution of high values of ICI corresponding to the most typical strain in the working collection. There are no extremums of functions found, but since the value of the function (ICI) varies from 0 («flatline» spectrum) to 3 (comparison of the spectrum with its own reflection), then for each function there are critical argument values.

**Conclusion.** ICI, in this case – «Score Value» – an indicator that determines the similarity of the original main-spectral-profile with a typical one, the calculation of which is embedded in the widely replicated software algorithm of identification. Here, this indicator is presented in a different way, so that it reflects the influence on it of the features of a particular taxon of the species level (indices  $a, b, c, d$ ) and individual properties of the strain (argument  $x$ ).

## ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕННЫХ ШТАММОВ САЛЬМОНЕЛЛ С ПОМОЩЬЮ ГИС-ТЕХНОЛОГИЙ

Забровская А.В.<sup>1</sup>, Хахаев И.А.<sup>2</sup>, Кузьмин В.А.<sup>3</sup><sup>1</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»; <sup>3</sup> Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – демонстрация распространения по районам Ленинградской области штаммов сальмонелл, выделенных в 2004-2016 гг. от продуктивных животных, продукции животного происхождения и кормов.

**Материалы и методы.** Была сформирована база данных, включающая результаты изучения чувствительности к антимикробным препаратам 207 штаммов *Salmonella*, выделенных на территории Ленинградской области с 2004 по 2016 гг. от продуктивных животных, из продукции животноводства и кормов. Данные по выделению штаммов *Salmonella* с различной устойчивостью к антимикробным препаратам для районов Ленинградской области по годам были представлены в геоинформационной системе QGIS (версия 2.18). В легенде карты были обозначены чувствительные штаммы, резистентные к 1-2 группам антимикробных препаратов, полирезистентные, экстремально резистентные. В текстовом формате внесены данные для каждого района по чувствительности штаммов *Salmonella* с указанием серологического варианта и источника выделения.

**Результаты:** В период 2004-2006 гг. выделение резистентных к одной и двум группам антимикробных препаратов отмечали только в одном из районов Ленинградской области: в 2004 г. (в Ломоносовском) – S. Enteritidis, изолированные от птицы, в 2005 и в 2006 гг. (во Всеволожском) – S. Dublin, выделенные от крупного рогатого скота. В 2007 г. штаммы *Salmonella*, устойчивые к одной и двум группам антимикробных препаратов, были обнаружены на территории двух районов – Волосовского и Гатчинского. С 2009 г. происходило расширение географии изоляции устойчивых штаммов: в 2009, 2010 и 2013 годах их выявили на территории трех районов. В 2014 и 2015 гг. резистентные штаммы были изолированы на территории четырех районов, причем в Тосненском наблюдали выделение экстремально резистентных штаммов S. Typhimurium от свиней. В 2016 г. штаммы *Salmonella*, устойчивые к одной и двум группам и полирезистентные, были изолированы на территории пяти районов Ленинградской области.

**Заключение.** Визуализация обнаружения резистентных штаммов, особенно на протяжении нескольких лет, позволяет составить целостное представление о выделении устойчивых штаммов микроорганизмов и проследить тенденции их распространения, что дает возможность эффективнее проводить мониторинг резистентных штаммов.

## VISUALIZING THE ISOLATION OF ANTIMICROBIAL RESISTANT STRAINS OF SALMONELLA BY MEANS OF GIS TECHNOLOGIES

Zabrovskaya A.V.<sup>1</sup>, Khakhaev I.A.<sup>2</sup>, Kuzmin V.A.<sup>3</sup><sup>1</sup> St. Petersburg Pasteur Institute; <sup>2</sup> St. Petersburg Electrotechnical University "LETI"; <sup>3</sup> St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to show the distribution of *Salmonella* strains isolated from productive animals, animal products and feeding stuffs in the Leningrad region in 2004-2016.

**Materials and Methods.** A database was formed, including the results of antimicrobial susceptibility of 207 *Salmonella* strains isolated in the Leningrad region from 2004 to 2016 from productive animals, animal products and feeding stuffs. The study presented the data on the isolation of *Salmonella* strains with different resistance to antimicrobials, separately for each year showed on the map of the Leningrad region, divided into regions via the program QGIS (version 2.18). The legend of the map marked susceptible strains, resistant to 1-2 groups of antimicrobials multiresistant, extremely resistant. In the text format, data for each region on the susceptibility of *Salmonella* strains are entered, indicating the serological variant and the source of isolation.

**Results.** In the period of 2004-2006 the isolation of *Salmonella* strains resistant to one and two groups of antimicrobials was noted only in one of the districts of the Leningrad region: in 2004 (in Lomonosovskiy) – S. Enteritidis isolated from poultry, in 2005 and in 2006 (in Vsevolozhskiy) – S. Dublin isolated from cattle. In 2007, *Salmonella* strains resistant to one and two groups of antimicrobials were found on the territory of two regions – Volosovsky and Gatchinsky. Since 2009, the geography of isolation of resistant strains has expanded: in 2009, 2010 and 2013, their isolation was noted on the territory of three regions. In 2014 and 2015, resistant strains were isolated on the territory of four regions, and in Tosnensky, the isolation of extremely resistant strains of S. Typhimurium from pigs was noted. In 2016, *Salmonella* strains resistant to one and two groups if antimicrobials and multiresistant were isolated on the territory of



five districts of the Leningrad Region.

**Conclusion.** Thus, the visualization of the resistant strain detection, especially for several years, makes it possible to get a holistic view of the isolation of microorganism resistant strains and to trace the tendencies of their spread, which makes it possible to monitor resistant strains more effectively.

#### ПРИМЕНЕНИЕ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ И МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КАНДИДОЗНОГО КОЛЬПИТА

Затевалов А.М., Радугина Н.В., Жиленкова О.Г., Миронов А.Ю., Мехтиев Э.Р.  
Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

**Цель исследования** – определение биохимических маркеров кандидозного кольпита методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии и математического моделирования концентраций компонентов клеточной стенки микробиоценоза влагалища.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования служили вагинальный секрет и мазки со стенок влагалища и цервикального канала пациенток амбулаторного приема. Использовали микроскопическое и бактериологическое исследование, ПЦР в реальном времени, определение концентрации компонентов клеточной стенки микроорганизмов в вагинальном секрете проводили методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии (ГХ-МС).

**Результаты.** Изучен видовой состав микробиоценоза влагалища 167 пациенток амбулаторного приема консультативно-диагностического центра при МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. По данным бактериологического и молекулярно-генетического анализа, а также по результатам осмотра гинеколога были выделены группы «кандидоз» и «группа сравнения». Линейным дискриминантным анализом по результатам ГХ-МС была построена математическая модель, дифференцирующая кандидозный кольпит с прогностической точностью 85,7%, чувствительностью 88%, специфичностью 67%. Пошаговым алгоритмом исключения компонентов в модель были включены гептановая, пентадеценная и изопентадеценная кислоты. Наибольший вклад в дискриминацию вносит концентрация гептадеценной кислоты. Среднее значение коэффициента уникальности при определении ДНК грибов рода *Candida* в микробиоценозе влагалища и при выявлении колоний грибов в бактериологическом анализе составили 0,715 и 0,710, что не имеет достоверных отличий.

**Выводы.** Биохимические маркеры кандидозного кольпита, определяемые методом ГХ-МС и математическим моделированием, с высокой специфичностью, чувствительностью и прогностической точностью выявляют наличие *Candida* spp. Специфические изменения соотношений компонентов клеточной стенки не зависят от высеваемости грибов на агаризованных питательных средах.

#### APPLICATION OF GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY AND MATHEMATICAL MODELING FOR THE DIAGNOSTICS OF CANDIDUS COLPITIS

Zatevalov A.M., Radugina N.V., Zhilenkova O.G., Mironov A. Yu., Mekhtiev E.R.  
G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

**The purpose of the study.** To determine the biochemical markers of candidal colpitis by gas chromatography - mass spectrometry and mathematical modeling of the component concentrations of the vagina cell wall microbiocenosis.

**Materials and methods.** The material of the study was vaginal secretions and swabs from the vagina walls and the cervical canal in the patients of the outpatient department. A microscopic and bacteriological study was used, real-time PCR, determination of the concentration of microorganism cell wall components in vaginal secretions was performed by gas chromatography - mass spectrometry (GC-MS).

**Results.** The species composition of the vaginal microbiocenosis was studied in 167 patients of the outpatient department at the Consultative and Diagnostic Center at the Moscow Scientific and Practical Scientific and Educational Institute named after G.N. Gabrichevsky. According to the results of bacteriological and molecular genetic analysis, as well as the results of the examination by the gynecologist, the groups "Candida" and "Comparison Group" were identified. A linear discriminant analysis based on GC-MS results was used to build a mathematical model that differentiates candidal colpitis with a predictive accuracy of 85.7%, a sensitivity of 88%, a specificity of 67%. A step-by-step algorithm for the exclusion of components in the model included heptane, pentadecenoic and isopentadecenoic acids. The greatest contribution to discrimination is made by the concentration of heptadecenoic acid. The average value of the uniqueness coefficient in determining the DNA of fungi of the genus *Candida* in the microbiocenosis of the vagina and in the detection of fungi colonies in bacteriological analysis is 0.715 and 0.710 which has no significant differences.

**Conclusion.** Biochemical markers of candidal colpitis, determined by GC-MS and mathematical modeling with high specificity, sensitivity and prognostic accuracy reveal the presence of *Candida* fungi. Specific changes in the component ratio of the cell wall do not depend on the inoculation of fungi on agar nutrient media.

#### ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ С ПРЕВАЛИРОВАНИЕМ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНИКА КРЫСЫ СОПОСТАВИМО С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ *IN VITRO*

Захарова Л.Б.<sup>1</sup>, Парийская Е.Н.<sup>1</sup>, Ермоленко Е.И.<sup>1,2</sup>, Котылева М.П.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет; <sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – выявление особенностей влияния кишечного микробиоценоза на сократительную активность гладкомышечных клеток (ГМК) стенки прямой кишки крысы, используя модели экспериментального антибиотико-ассоциированного дисбиоза и прямого воздействия липополисахаридов (ЛПС) в системе *in vitro*.

**Материалы и методы.** Исследования проводили на крысах самцах (200-250 г). Дисбиоз индуцировали внутрижелудочным введением ампициллина и метронидозола, что приводило к чрезмерному росту энтеробактерий. Состав микробиоты кишечника оценивали при помощи бактериологического метода, полимеразной цепной реакции и метагеномного анализа (16S рННК). ЛПС – в нетоксических дозах (10 и 50 мкг/мл). Регистрацию сократительной активности (амплитуды) и частоты спонтанных фазных сокращений ГМК проводили на комплексе Biopac Systems, Inc (США).

**Результаты.** Воздействие антимикробными препаратами приводило к изменению в консистенции и частоты стула у животных (с преобладанием диарейного синдрома). Исследование микробиоты фекальных образцов показало резкое увеличение (до 90%) содержания представителей филума *Proteobacteria* (семейство *Enterobacteriaceae*) в толстой кишке, следовательно, массивному воздействию ЛПС, эндотоксина, являющегося обязательным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий. При действии ЛПС на фрагмент прямой кишки крыс в концентрациях 10 мкг/мл и 50 мкг/мл, амплитуда фазных сокращений стенки прямой кишки достоверно увеличилась с 3727,36±186,10 мГ до 4834,91±409,70 и до 6513,03±480,98 мГ соответственно (n=16, p<0,05). Частота сокращений значимо увеличилась с 0,30±0,09 до 0,54±0,07 в минуту (n=16, p<0,05) только при добавлении ЛПС в концентрации 50 мкг/мл.

**Заключение.** Изменения микробиоценоза приводили к изменению паттерна сократительной активности ГМК стенки прямой кишки крыс, что может быть связано с действием ЛПС. Это объясняет развитие диарейного синдрома у экспериментальных животных, степень проявления которого определяется массивностью экспансии условно-патогенных бактерий. Усиление моторики может быть связано с повышением проницаемости мембраны ГМК стенки кишки для ионов кальция. Нельзя исключить другие механизмы воздействия ЛПС в системах *in vitro* и *in vivo*.

#### THE EFFECT OF MICROBIOME WITH THE PREVALENCE OF ENTEROBACTERIA ON THE CONTRACTIVE ACTIVITY OF THE RAT INTESTINE IS COMPARABLE WITH THE INFLUENCE OF LIPOPOLYACCHARIDES *IN VITRO*

Zakharova L.B.<sup>1</sup>, Pariyskaya E.N.<sup>1</sup>, Ermolenko E.I.<sup>1,2</sup>, Kotyleva M.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State University; <sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To identify the effects of intestinal microbiocenosis on the contractile activity of smooth muscle cells (SMC) of the rat rectal wall using models of experimental antibiotic-associated dysbiosis and direct effects of lipopolysaccharides (LPS) in the *in vitro* system.

**Materials and methods.** The studies were performed on male rats (200-250 g). Dysbiosis was induced by intragastric administration of ampicillin and metronidazole, which resulted in excessive growth of enterobacteria. The composition of the intestinal microbiota was assessed using a bacteriological method, polymerase chain reaction and metagenomic analysis (16S rRNA). LPS – in non-toxic doses (10 and 50 µg/ml). Registration of contractile activity (amplitude and frequency of spontaneous phase contractions of MMC) was performed on the complex Biopac Systems, Inc. (USA).

**Results.** The exposure to antimicrobial drugs led to a change in the consistency and frequency of stool in the animals (with a predominance of diarrheal syndrome). The study of the faecal microbiota samples showed a sharp increase (up to 90%) in the content of *Proteobacteria* phylum (*Enterobacteriaceae* family) in the colon and thus, the massive effects of LPS, endotoxin, which is an essential component of the cell wall of gram-negative bacteria. Under the action of LPS on the rectal fragment of the rats at concentrations of 10 µg/ml and 50 µg/ml, the amplitude of phase contractions of the rectal wall significantly increased from 3727,36±186,10 mG to 4834,91±409,70 and to 6513,03±480,98 mG, respectively (n=16, p<0,05). The frequency of contractions increased significantly from 0,30±0,09 to 0,54±0,07 per minute (n=16, p<0,05) only with the addition of LPS at a concentration of 50 µg/ml.

**Conclusion.** The changes in the microbiocenosis resulted in the pattern change of contractile activity of the MMC of the rat rectal wall, which may be due to the action of LPS. This explains the development of diarrheal syndrome in the experimental animals, the degree of manifestation of which is determined by the massive expansion of opportunistic bacteria. Increased motility may be associated with an increase in the permeability of the MMC membrane of the intestinal wall to calcium ions. Other mechanisms of LPS influence the intestinal MMC wall in *in vitro* and *in vivo* systems cannot be excluded.

#### ОРГАНИЗАЦИЯ АКТИВНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ИНФЕКЦИЯМИ КРОВОТОКА В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Захарова А.С.<sup>1,2</sup>, Дарьина М.Г.<sup>1,2</sup>, Светличная Ю.С.<sup>1,2</sup>, Зуева Л.П.<sup>1</sup>, Асланов Б.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – оценка эпидемиологических особенностей катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) в рамках организации риск-ориентированных подходов к их профилактике в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с одновременным учетом показателей физического состояния пациента для раннего выявления признаков инфекции.

**Материалы и методы.** Проведен анализ заболеваемости катетер-ассоциированными инфекциями кровотока (КАИК) среди пациентов ОРИТ 47 стационаров Санкт-Петербурга за период с 2009 по 2018 гг. с учетом длительности использования сосудистых катетеров.

**Результат.** Частота внутрибольничных случаев КАИК в отделениях ОРИТ в 2018 г. составила 0,49 на 1000 катетеро-дней (2017 г. – 0,31, 2016 г. – 0,09, 2015 г. – 0,15, 2014 г. – 1,29, 2013 г. – 2,66, 2012 г. – 0,83, 2011 г. – 0,78, 2010 г. – 1,31, 2009 г. – 2,36). Несмотря на рост заболеваемости данной патологией среди пациентов ОРИТ в отдельные годы, очевидно, что данный показатель еще очень низкий и не соответствует действительности. Так, в Европейских странах, количество случаев КАИК варьирует в различных по структуре и профилю отделениях медицинских организаций и составляет по данным различных исследований от 2,9 случаев на 1000 дней катетеризации в специализированных ОРИТ до 7,7 случаев у пациентов общей реанимации.

**Выводы.** Существующая система сбора и обработки информации о случаях инфекций кровотока не соответствует современному уровню развития здравоохранения. Создание Регистра реанимационных больных будет способствовать раннему выявлению признаков инфекционных осложнений у данной категории больных и позволит фиксировать длительность экспозиции факторов риска КАИК, а также отслеживать в режиме on-line изменения состояния пациентов с целью оперативного влияния на состояние эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.



## BLOOD STREAM INFECTION SURVEILLANCE IN INTENSIVE CARE UNITS

Zakhvatova A.S.<sup>1,2</sup>, Daryina M.G.<sup>1,2</sup>, Svetlichnaya Y.S.<sup>1,2</sup>, Zueva L.P.<sup>1</sup>, Aslanov B.I.<sup>1</sup><sup>1</sup>Northwest State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>Medical Information and Analytical Center, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to assess epidemiological features of central line associated blood stream infections (CLBSI) in the frame of risk-based prevention technologies in ICU with evaluation of patient's physical condition for early detection of infections.

**Materials and methods.** Surveillance of CLBSI was performed taking into account duration of catheterization among ICU patients in 47 hospitals of St. Petersburg for the period from 2009 to 2018.

**Results.** The incidence of CLBSI in 2018 was 0,49 per 1000 catheter days, in 2017 - 0,31, 2016 - 0,09, 2015 - 0,15, 2014 - 1,29, 2013 - 2,66, 2012 - 0,83, 2011 - 0,78, 2010 - 1,31, 2009 - 2,36. Despite the increased incidence rates in some years, it is obvious that these numbers are still very low and does not correspond to real rates. Thus, in European countries, the incidence of CLBSI varies in different facilities from 2,9 in specialized ICUs up to 7,7 cases per 1000 catheterization days in general ICUs.

**Conclusion.** The current surveillance system for CLBSI with appropriate data collecting and analysis does not correspond to the modern healthcare development. The creation of specialized Register of ICU patients will contribute to the early detection of signs of infections and will allow to document the duration of exposures to risk factors and online monitor patient's status for the purpose of prompt response to deterioration of the situation with healthcare associated infections.

ОЦЕНКА ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА К АНТИГЕНАМ *BACILLUS ANTHRACIS* У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ЛЮДЕЙ

Зенинская Н.А., Силкина М.В., Карцева А.С., Калмантаева О.В., Марин М.А., Рябо А.К., Мунтян Я.О., Шахова А.С., Рогозин М.М., Фирстова В.В., Шемьякин И.Г.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

Анализ эффективности вакцинации против сибирской язвы затруднен в связи с отсутствием прямой корреляции между наличием титров антител к антигенам *Bacillus anthracis* и защитой от заражения. В экспериментах на морских свинках было показано, что защиты от инфекции могут обеспечивать и другие факторы иммунитета, не связанные с наличием антител к протективному антигену (ПА) или летальному фактору (ЛФ). После инфицирования в крови выявляются циркулирующие Т-клетки, реагирующие на оба антигена, что обеспечивает формирование специфических клеточных реакций.

**Цель исследования** – оценка гуморального и клеточного иммунитета к антигенам *B. anthracis* у людей, ежегодно вакцинирующихся по профилактическим показаниям против сибирской язвы.

**Материалы и методы.** Через 1-3 месяца после иммунизации вакциной сибирезавенной живой сухой в сыворотках крови доноров методом твердофазного ИФА определяли титры IgG к ПА и ЛФ. Токсин-нейтрализующую активность выявляли по способности сывороток нейтрализовать летальный токсин (ЛТ), о чем свидетельствовало выживание 50% клеток линии J774A.1 после добавления летальной дозы токсина. Для анализа активации Т-лимфоцитов гепаринизированную кровь инкубировали в присутствии ПА *in vitro* в дозе 10 мкг/мл в течение 24 ч при 37 °С. Фенотипирование клеток крови проводили с коммерческими моноклональными антителами CD3, CD69, CD19, меченными флуорохромами FITC, PerCP, APC в соответствии с инструкцией производителя. Анализ осуществляли на проточном цитометре FACSAria III.

**Результаты.** Титры антител к ПА и ЛФ в сыворотке вакцинированных доноров в среднем составили 1:400. У 25% доноров не обнаруживали антитела против ПА, у 33,34% – против ЛФ. Токсин-нейтрализующую активность выявляли у 35% серопозитивных доноров. У 55% вакцинированных доноров под влиянием ПА в реакции *in vitro* отмечали усиление экспрессии CD69 маркера на поверхности Т-лимфоцитов, что отражает появление антиген-специфических Т-лимфоцитов.

**Выводы.** После иммунизации вакциной сибирезавенной живой в крови доноров появляются антитела к ПА и ЛФ и/или антиген-специфические Т-лимфоциты. Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

EVALUATION OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY TO THE ANTIGENS OF *BACILLUS ANTHRACIS* IN VACCINATED PEOPLE

Zeninskaya N.A., Silkina M.V., Kartseva A.S., Kalmantaeva O.V., Marin M.A., Ryabko A.K., Muntian Ya.O., Shakhova A.S., Rogozin M.M., Firstova V.V., Shemyakin I.G.

State Research Center for Applied Microbiology &amp; Biotechnology, Obolensk, Russia

Analyzing efficiency of vaccination against anthrax is difficult due to the lack of a direct correlation between the presence of antibody titers to antigens of *Bacillus anthracis* and protection against infection. In experiments on guinea pigs it was shown that other immunity factors, which are not associated with the presence of antibodies to a protective antigen (PA) or lethal factor (LF) can provide protection against infection. After infection circulating T-cells are detected in the blood, reacting to both antigens, which ensures the formation of specific cellular reactions.

**The purpose of the study** was to assess the humoral and cellular immunity to *B. anthracis* antigens in people annually vaccinated against anthrax for preventive purposes.

**Materials and methods.** 1-3 months after immunization with a live anthrax vaccine in the blood serum of donors IgG titers to PA and LF were determined by solid-phase ELISA. Toxin-neutralizing activity was detected by the ability of sera to neutralize the lethal toxin (LT) as indicated by the survival of 50% of the J774A.1 cell line after the addition of a lethal dose of the toxin. To analyze the activation of T-lymphocytes heparinized blood was incubated in the presence of PA *in vitro* at a dose of 10 µg/ml for 24 hours at 37 °C. Phenotyping of blood cells was performed with commercial monoclonal antibodies CD3, CD69, CD19, labeled with fluorochromes FITC, PerCP, APC in accordance with the manufacturer's instructions. The assay was performed on a flow cytometer FACSAria III.

**Results.** Antibody titers to PA and LF in the serum of vaccinated donors was 1:400 on average. Antibodies against PA were not detected in 25% of donors, against LF – in 33.34%. Toxin-neutralizing activity was detected in 35% of seropositive donors. In 55% of vaccinated donors under the influence of PA in the reaction *in vitro* increased expression of the CD69 marker on the surface of T-lymphocytes was detected which reflects the appearance of specialized T-lymphocytes.

**Conclusion.** After immunization with a live anthrax vaccine, antibodies to PA and

LF and/or specialized T-lymphocytes appear in the blood of donors.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *MYCOPLASMA GENITALIUM*, ВЫДЕЛЕННЫХ У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА В СМОЛЕНСКОЙ И ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТЯХЗубарева Л.М.<sup>1</sup>, Эйдельштейн И.А.<sup>2</sup>, Руднева Н.С.<sup>3</sup>, Романов А.В.<sup>2</sup>, Кузьменков А.Ю.<sup>2</sup>, Трушин И.В.<sup>2</sup>, Суханова Л.Н.<sup>3</sup>, Ахмедова А.М.<sup>3</sup>, Евстафьев В.В.<sup>1</sup>, Козлов Р.С.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский кожно-венерологический диспансер, Смоленск; <sup>2</sup>НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск; <sup>3</sup>Тулский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Тула, Россия

**Цель** – определение частоты распространения и спектра мутаций резистентности *Mycoplasma genitalium* (MGE) к макролидам (МЛ) и фторхинолонам (ФХ) среди пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта Смоленска и Тулы за период с 2013 по 2018 гг.

**Материалы и методы.** Исследование выявленных методом ПЦР-РВ MGE-позитивных образцов из соскобов слизистой оболочки цервикального канала (n=431) на наличие мутаций в гене 23S рРНК MGE и в QRDR генов-мишеней (*gyrA* и *parC*) проводили мультиплексной ПЦР-РВ с последующим анализом кривых плавления зондов после проведения амплификации (патент РФ № 2010149524). Все положительные результаты подтверждали секвенированием и размещали на карте антибиотикорезистентности России (<http://AMRmap.ru>).

**Результаты.** За исследуемый период общий уровень резистентности MGE к МЛ составил 3,5% (15/431), а к ФХ – 4,4% (19/431). Преобладающие варианты однонуклеотидных замен: в гене 23S рРНК MGE – A2058G (10/15) и в QRDR *parC* – S80I (7/19). Тоталь в изолятах из Тулы (x2) присутствовала однонуклеотидная транзция, которая соответствует аминокислотной замене Met80→Ile в QRDR *gyrA*. Качественную и количественную характеристику мутаций в данных регионах можно оценить с использованием карты антибиотикорезистентности России (<http://amrmap.ru>).

**Выводы.** Несмотря на различное количество образцов в выборках в разные годы, общая частота мутаций к ФХ и МЛ не превышала 5%. Роста резистентности MGE к ФХ и МЛ за последние 6 лет не наблюдали. Изолятов, несущих одновременно два маркера резистентности (ФХ и МЛ), у женщин с данной патологией не выявлено.

LONG-TERM MONITORING RESULTS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *MYCOPLASMA GENITALIUM* ISOLATED FROM WOMEN WITH URINARY TRACT INFECTIONS IN THE SMOLENSK AND TULA REGIONSZubareva L.M.<sup>1</sup>, Eidelstein I.A.<sup>2</sup>, Rudneva N.S.<sup>3</sup>, Romanov A.V.<sup>2</sup>, Kuzmenkov A.Yu.<sup>2</sup>, Trushin I.V.<sup>2</sup>, Sukhanova L.N.<sup>3</sup>, Akhmedova A.M.<sup>3</sup>, Evstafev V.V.<sup>1</sup>, Kozlov R.S.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk Dermatovenerologic Dispensary, Smolensk; <sup>2</sup>Scientific Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk; <sup>3</sup>Tula Regional Dermatovenerologic Dispensary, Tula, Russia

**Purpose.** To determine the prevalence and mutation spectrum of macrolide and fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* (MGE) in the female patients with urinary tract infection in Smolensk and Tula between 2013 and 2018.

**Materials and Methods.** All MGE-positive specimens were obtained from cervicovaginal swabs (n=431) using real-time PCR and tested for mutations in the 23S rRNA gene and in the QRDR of the *gyrA* and the *parC* genes using multiplex real-time PCR and melting curve analysis after the amplification cycles (RU Patent №2010149524). All positive results were confirmed by sequencing and published at the AntiMicrobial Resistance Map (AMRmap) (<http://AMRmap.com>).

**Results.** During the study period, the overall prevalence rates of macrolide and fluoroquinolone resistance-associated mutations in MGE was 3,5% (15/431) and 4,4% (19/431), respectively. The most common single nucleotide substitutions were the A2058G (10/15) 23S rRNA MGE and the S80I (7/19) in the QRDR of *parC*. The Met-80→Ile substitution in the QRDR of the *gyrA* was detected in the specimens collected in Tula (x2) only. The qualitative and quantitative characteristics of mutations in these regions can be assessed using the AntiMicrobial Resistance Map (AMRmap) (<http://AMRmap.com>).

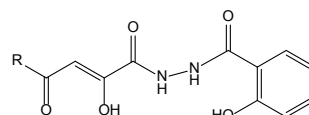
**Conclusion.** The overall prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-associated mutations does not exceed 5% despite unequal sample sizes in different years. There is no increase in the prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistant MGE strains over the past 6 years. Isolates carrying both macrolide and fluoroquinolone resistance-associated mutations were not detected in any of the specimens analyzed.

АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ N-4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОИЛ-2-ГИДРОКСИБЕНЗОГИДРАЗИДОВ *IN VITRO*

Зубов П.В., Новикова В.В., Игдов Н.М.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

**Цель исследования** – изучение антифунгальной активности соединений ряда N-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил-2-гидроксибензогидразидов общей формулы



R = Ph (I), 4-MePh (II), 4-BrPh (III), 4-ClPh (IV)

в отношении типового штамма и клинических изолятов *Candida* spp.

**Материалы и методы.** Противогрибковую активность 4 соединений изучали методом двукратных серийных разведений в жидкой среде (в 96-луночных планшетах) в отношении типового штамма *C. albicans* ATCC 885-653 в соответствии с требованиями Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2012 г.). Соединения, проявившие высокую антифунгальную активность, протестировали в отношении 6 кли-

нических изолятов *Candida* spp.: 2 штаммов *C. albicans*, 2 штаммов *C. krusei*, 1 штамма *C. glabrata*, 1 штамма *C. tropicalis*. Чувствительность каждого из штаммов определяли в двух повторах. Концентрация микробных клеток в опыте составила  $2.5 \cdot 10^4$  КОЕ/мл. Планшеты инкубировали в термостате при температуре 35 °C.

**Результаты.** Диапазон МПК в отношении типового штамма и клинических изолятов *Candida* spp. колебался от 1,0 до 250 мг/л. Установлено, что соединение I, не содержащее заместителя в ароматическом кольце, не оказывало выраженного антифунгального эффекта. Введение в пара-положение ароматического кольца метильной группы или атома хлора приводило к увеличению противогрибковой активности: соединения II и IV имели МПК 15,6 мг/л. Наиболее выраженную противогрибковую активность проявило соединение III, содержащее атом брома в ароматическом кольце: МПК в отношении *C. albicans* – 1,0-7,8 мг/л, *C. krusei* – 2,0-15,6 мг/л, *C. glabrata* – 1,0 мг/л, *C. tropicalis* – 32 мг/л.

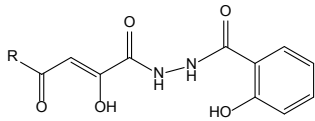
**Выводы.** Обнаружен новый ряд соединений с потенциальной противогрибковой активностью, установлены закономерности биологической активности от химической структуры соединений, которые могут быть использованы в дальнейшем целенаправленном синтезе производных ароилпирувоградных кислот, обладающих антифунгальной активностью.

#### ANTIFUNGAL ACTIVITY OF N-4-ARYL-2-HYDROXY-4-OXOBUT-2-ENOIL-2-HYDROXYBENZOHYDRAZIDE DERIVATIVES

Zubov P.V., Novikova V.V., Igidov N.M.

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

**The purpose of the study** is to investigate the antifungal activity of compounds of the N-4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoyl-2-hydroxybenzohydrazide derivatives with following formula:



R=Ph (I), 4-MePh (II), 4-BrPh(III), 4-ClPh (IV)

against type strain and clinical strains of *Candida* spp.

**Materials and methods:** Antifungal activity of 4 compounds was studied by the method of double serial dilutions in liquid medium (in 96-well plates), in accordance with the requirements of the Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances, 2012, in relation to a typical *C. albicans* strain ATCC 885-653. Compounds with high antifungal activity were tested against 6 clinical isolates of *Candida* spp.: 2 strains of *C. albicans*, 2 strains of *C. krusei*, 1 strain of *C. glabrata*, 1 strain of *C. tropicalis*. The sensitivity of each of the strains was determined in two replications. The concentration of microbial cells in the experiment was  $2.5 \cdot 10^4$  CFU/ml. The plates were incubated in a thermostat at a temperature of 35,0 °C.

**Results:** The range of MIC against the type strain and clinical isolates of *Candida* spp. ranged from 1,0 to 250 mg/l. It has been established that compound I, which does not contain a substituent in the aromatic ring, does not have a pronounced antifungal effect. Introduction to the para-position of the aromatic ring of a methyl group and a chlorine atom leads to an increase in antifungal activity: compounds II and IV had MIC 15,6 mg/l. The most pronounced antifungal activity was shown by compound III, that contain a bromine atom in the aromatic ring: MIC for *C. albicans* 1,0-7,8 mg/l, *C. krusei* – 2,0-15,6 mg/l, *C. glabrata* – 1,0 mg/l, *C. tropicalis* – 32 mg/l.

**Conclusion.** New series of compounds with potential antifungal activity were found, the relationship between biological activity and chemical structure of compounds was established, that can be used in further targeted synthesis of aroyl pyruvic acid derivatives with antifungal activity.

#### АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНЫХ ДИСПЕРСИЙ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ, В ОТНОШЕНИИ УРОПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ

<sup>1</sup>Зубова К.В., <sup>1</sup>Воробьева А.Д., <sup>1</sup>Глинская Е.В., <sup>2</sup>Нечаева О.В., <sup>3</sup>Шульгина Т.А.

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского; <sup>2</sup>Саратовский государственный технический университет им. Ю. А. Гагарина; <sup>3</sup>НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

**Цель исследования** – изучение антимикробной активности водных дисперсий наночастиц серебра в отношении стандартных штаммов уропатогенных бактерий.

**Материалы и методы.** В исследованиях использовали наночастицы серебра (ООО М9, Тольятти), стабилизированные природными и синтетическими полимерными соединениями: поливиниловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза, олеат натрия, полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами йода. В качестве экспериментальной модели применяли стандартные штаммы уропатогенных бактерий: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Serratia marcescens* ATCC 3880/220015, *Proteus mirabilis* ATCC 3177. Изучение проводили с концентрацией опытных образцов: 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%. Антимикробную активность оценивали по числу колониеобразующих единиц (КОЕ).

**Результаты.** Водные дисперсии наночастиц серебра характеризуются выраженной антимикробной активностью в отношении стандартных штаммов уропатогенных бактерий, которая носит дозозависимый характер и зависит от используемого стабилизатора. Чувствительность исследуемых штаммов *S. aureus* увеличивается в ряду: олеат натрия, поливиниловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза, полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами йода. Препараты наночастиц серебра, стабилизированные полиазолидинаммонием, демонстрируют бицидную активность в концентрациях 0,125–3,0%.

**Заключение.** Наиболее перспективными для дальнейших исследований являются наночастицы серебра, стабилизированные полиазолидинаммонием, модифицированным гидрат-ионами йода, обладающие высоким уровнем антимикробной активности.

#### ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF WATER DISPERSIONS OF SILVER NANOPARTICLES STABILIZED BY POLYMERIC COMPOUNDS WITH RESPECT TO UROPATHOGENIC BACTERIA STRAINS

<sup>1</sup>Zubova K.V., <sup>1</sup>Vorobieva A.D., <sup>1</sup>Glinskaya E.V., <sup>2</sup>Nechaeva O.V., <sup>3</sup>Shulgina T.A.

<sup>1</sup>Saratov National Research State University; <sup>2</sup>Saratov State Technical University; <sup>3</sup>Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University, Saratov, Russia

**The purpose of the study.** To evaluate the antimicrobial activity of water dispersions of silver nanoparticles with respect to standard strains of uropathogenic bacteria.

**Materials and methods.** Silver nanoparticles (ООО М9, Togliatti) stabilized by natural and synthetic polymeric compounds were used in the study: polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose, sodium oleate, polyazolidine ammonium, modified iodine hydrate ions. The experimental model used the standard strains of uropathogenic bacteria. The studies were performed with the concentration of test samples 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%. Microbial suspension of uropathogenic bacteria strains ( $10^4$  mk/ml) was applied in a volume of 100 µl. The cultures were incubated for 24 hours at 37 °C. Antimicrobial activity was assessed by the number of colony forming units (CFU).

**Results.** Water dispersions of silver nanoparticles are characterized by pronounced antimicrobial activity against standard strains of uropathogenic bacteria, which is dose-dependent in nature and depends of the used stabilizer. The sensitivity of the studied strains of uropathogenic bacteria increases in the range: sodium oleate, polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose, polyazolidine ammonium, modified iodine hydrate ions. Preparations of silver nanoparticles stabilized by polyazolidine ammonium exhibit biocidal activity in concentrations of 0,125–3,0%.

**Conclusions.** The most promising for further research are silver nanoparticles stabilized by polyazolidine ammonium, modified iodine hydrate ions with a high level of antimicrobial activity.

#### АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНЫХ ДИСПЕРСИЙ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ, В ОТНОШЕНИИ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

<sup>1</sup>Зубова К.В., <sup>1</sup>Глинская Е.В., <sup>2</sup>Нечаева О.В., <sup>3</sup>Шульгина Т.А.

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского; <sup>2</sup>Саратовский государственный технический университет им. Ю. А. Гагарина; <sup>3</sup>НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

**Цель исследования** – изучение антимикробной активности водных дисперсий наночастиц серебра в отношении стандартного и клинических штаммов *Staphylococcus aureus*.

**Материалы и методы.** В исследованиях использовали наночастицы серебра (ООО М9, Тольятти), стабилизированные природными и синтетическими полимерными соединениями: поливиниловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза, олеат натрия, полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами йода. В качестве экспериментальной модели использовали стандартный (209-Р) и клинические штаммы *S. aureus*. Исследования проводили с концентрацией опытных образцов: 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%. Микробную взвесь штаммов *S. aureus* ( $10^4$  м.к./мл) наносили в объеме 100 мкл. Посевы инкубировали в течение 24 часов при температуре 37 °C. Антимикробную активность оценивали по числу колониеобразующих единиц (КОЕ).

**Результаты.** Водные дисперсии наночастиц серебра характеризуются выраженной антимикробной активностью в отношении стандартного и клинических штаммов *S. aureus*, которая носит дозозависимый характер и зависит от используемого стабилизатора. Чувствительность исследуемых штаммов *S. aureus* увеличивается в ряду: олеат натрия, поливиниловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза, полиазолидинаммоний, модифицированный гидрат-ионами йода. Препараты наночастиц серебра, стабилизированные полиазолидинаммонием, демонстрируют бицидную активность в концентрациях 0,125–3,0%.

**Заключение.** Наиболее перспективными для дальнейших исследований являются наночастицы серебра, стабилизированные полиазолидинаммонием, модифицированным гидрат-ионами йода, обладающие высоким уровнем антимикробной активности.

#### ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF WATER DISPERSIONS OF SILVER NANOPARTICLES STABILIZED BY POLYMERIC COMPOUNDS, WITH RESPECT TO *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS

<sup>1</sup>Zubova K.V., <sup>1</sup>Glinskaya E.V., <sup>2</sup>Nechaeva O.V., <sup>3</sup>Shulgina T.A.

<sup>1</sup>Saratov National Research State University; <sup>2</sup>Saratov State Technical University; <sup>3</sup>Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University, Saratov, Russia

**The purpose of the study.** The study of the antimicrobial activity of water of dispersions of silver nanoparticles with respect to standard and clinical strains of *Staphylococcus aureus*.

**Materials and methods.** Silver nanoparticles (ООО М9, Togliatti) stabilized by natural and synthetic polymeric compounds were used in the studies: polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose, sodium oleate, polyazolidine ammonium, modified iodine hydrate ions. In experimental model were used the standard (209-P) and clinical strains of *S. aureus*. Studies were performed with the concentration of test samples: 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%. Microbial suspension of strains of *S. aureus* ( $10^4$  mk/ml) was applied in a volume of 100 µl. Crops were incubated for 24 hours at 37 °C. Antimicrobial activity was assessed by the number of colony forming units (CFU).

**Results.** Water dispersions of silver nanoparticles are characterized by pronounced antimicrobial activity against standard and clinical strains of *S. aureus*, which is dose-dependent in nature and depends of the used stabilizer. The sensitivity of the studied strains of *S. aureus* increases in the range: sodium oleate, polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose, polyazolidine ammonium, modified iodine hydrate ions. Preparations of silver nanoparticles stabilized by polyazolidine ammonium exhibit biocidal activity in concentrations of 0,125–3,0%.

**Conclusions.** The most promising for further research are silver nanoparticles stabilized by polyazolidine ammonium, modified iodine hydrate ions, with a high level of antimicrobial activity.



### ТИПИРОВАНИЕ ИЗОЛЯТА *LEPTOSPIRA SP.* МЕТОДОМ MALDI-TOF МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Зуева Е.В., Стоянова Н.А.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – использование MALDI-TOF масс-спектрометрического анализа для идентификации на уровне серовара изолята *Leptospira sp.*, выделенного из легких человека, погибшего от лептоспироза в 2018 г.

**Материалы и методы.** Для создания библиотеки спектров использовали 13 референсных штаммов *Leptospira sp.*, применяемых в серотипировании возбудителей лептоспироза. Штаммы культивировали в течение 14 дней в сывроточной среде при 28 °C, образцы клеток получали этанольно-муравьино-кислотной экстракцией. Дополнительно использовали метод прямого профилирования целых клеток. Циано-гидроксикоричную кислоту применяли в качестве матрицы. Спектры получали на масс-спектрометре «Microflex LRF» (Bruker Daltonik) в диапазоне  $m/z=2-20$  kDa. Сырые спектры предварительно перекалибровали в программе «FlexAnalysis», главные спектральные профили (MSP) референсных штаммов создавали в программе «Biotyper» 3.1. Идентификацию осуществляли путём сопоставления спектров образца изолята с данными MSP. Различие коэффициентов совпадения оценивали методом ANOVA по критерию Даннета.

**Результаты.** Наиболее высокий средний балл – 2,152 совпадения спектров исследуемого образца регистрировали с MSP *L. interrogans sv. copenhageni*. При этом отмечали статистически незначимое различие в средних оценках совпадения изолята с *L. interrogans sv. icterohaemorrhagiae*, *L. biflexa sv. patoc* и *L. interrogans sv. pomona*. Однако различие хорошо наблюдалось в спектрах, полученных от образцов целых клеток в диапазоне молекулярных масс  $m/z=3000-3500$  Da, где у всех штаммов присутствовали кластеры пиков характерные для линейных полисахаридов. Молекулярные массы вершин таких кластеров составили 3301 Da для *sv. patoc*, 3270 Da – для *sv. pomona*, а для изолята, *sv. copenhageni* и *sv. icterohaemorrhagiae* – 3209 Da. При этом спектр *sv. icterohaemorrhagiae* имел дискриминантный пик  $m/z=2958$  Da, отсутствующий у изолята и у *sv. copenhageni*.

**Выводы.** Применение созданной базы эталонных спектров *Leptospira sp.* с одновременным анализом кластерных пиков сахаридов позволило определить принадлежность изолята *Leptospira sp.* к серогруппе *icterohaemorrhagiae*, а также идентифицировать его с большой вероятностью на уровне серовара *copenhageni*.

### TYPING OF *LEPTOSPIRA SP.* ISOLATE BY MALDI-TOF MASS SPECTROMETRY

Зуева Е.В., Стоянова Н.А.

Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Using MALDI-TOF mass spectrometry analysis to identify, at the serovar level of *Leptospira sp.* isolate, isolated from the lungs of a human who died from leptospirosis in 2018.

**Materials and methods.** To create a library of spectra, 13 reference strains of *Leptospira sp.* were used in serotyping of leptospirosis pathogens. The strains were cultured for 14 days in serum medium at 28 °C and cell samples were obtained by ethanol-formic acid extraction. Additionally, the method of direct profiling of whole cells was used. Cyano-hydroxycinnamic acid was used as a matrix. The spectra were obtained on a Microflex LRF mass spectrometer (Bruker Daltonik) in the range  $m/z=2-20$  kDa. The raw spectra were pre-calibrated in the FlexAnalysis program and the main spectral profiles (MSP) of the reference strains were created in the Biotyper 3.1 program. Identification was performed by comparing the spectra of the isolate sample with the MSP data. The difference in the coincidence coefficients was evaluated using the ANOVA method using the Dunnett criterion.

**Results.** The highest average score (2,152) of the coincidence of the studied sample spectra was recorded with MSP *L. interrogans sv. copenhageni*. A statistically insignificant difference was noted in the mean estimates of the coincidence of the isolate with *L. interrogans sv. icterohaemorrhagiae*, *L. biflexa sv. patoc* and *L. interrogans sv. pomona*. However, the difference was well observed in the spectra obtained from samples of whole cells in the molecular mass range  $m/z=3000-3500$  Da, where all the strains had peak clusters characteristic of linear polysaccharides. The molecular weight of the highest point of such clusters was 3301 Da for *sv. patoc*, 3270 Da was for *sv. pomona*, for the isolate, *sv. copenhageni* and *sv. icterohaemorrhagiae* was 3209 Da. Herewith spectrum *sv. icterohaemorrhagiae* had a discriminant peak  $m/z=2958$  Da, which is absent in the isolate and in *sv. copenhageni*.

**Conclusion.** Applying of the created reference spectra base with additional analysis of cluster peaks of saccharides allowed to classify isolate *Leptospira sp.* in the serogroup *icterohaemorrhagiae*, as well as to identify it with high probability at the level of *copenhageni* serovar.

### ТАКТИКА И СТРАТЕГИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Зуева Л. П., Асланов Б. И., Васильев К. Д., Иванова Т. Г., Высоцкий В. С., Долгий А. А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Реорганизация в системе здравоохранения, приведшая к появлению дополнительных функций, выполняемых специалистами учреждений Роспотребнадзора и Минздрава, и выход новых стандартов (образовательного и профессионального) потребовали внесения корректировки в образовательный процесс и, в частности, в преподавание эпидемиологии.

Стратегия преподавания эпидемиологии в медицинском вузе обусловлена целью обучения.

**Цель обучения в вузе** – подготовка высококвалифицированных профессионалов, владеющих необходимыми компетенциями. В зависимости от предстоящего места работы подготовка будущих эпидемиологов осуществляется не только для работы в учреждениях Роспотребнадзора, но и в медицинских организациях Министерства здравоохранения (госпитальные эпидемиологи), научно-исследовательских институтах, в центрах здоровья и центрах по профилактике неинфекционных болезней.

Тактика преподавания данной дисциплины определяется современными требованиями, предъявляемыми к выпускникам. В настоящее время, по сравнению с предыдущими годами, значительно расширился спектр направлений в эпидемиологии и её содержание. Появились эпидемиология неинфекционных болезней, госпитальная, молекулярно-генетическая эпидемиология. В соответствии с этим, преподавателями кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфекто-

логии СЗГМУ им. И.И. Мечникова изданы новые учебные пособия, подготовлен и совершенствуется фонд оценочных средств. Оценка знаний, умений и навыков обучающихся осуществляется с помощью тестовых заданий, ответов на вопросы, при решении ситуационных задач, проведении ролевых (деловых) игр. Для контроля полученных знаний студентами по различным темам дисциплины путем тестирования используется система Moodle. В учебном плане предусмотрено также выполнение студентами научно-практической работы.

**Заключение.** Учитывая происходящие преобразования в обществе и здравоохранении, необходимо в образовательном процессе при подготовке компетентного специалиста использовать помимо традиционных технологий компьютерные технологии и дистанционные формы обучения.

### TACTICS AND STRATEGY OF TEACHING EPIDEMIOLOGY AT THE MEDICAL UNIVERSITY

Зуева Л.П., Асланов Б.И., Васильев К.Д., Иванова Т.Г., Высотский В.С., Долгий А.А.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

The health care system reorganization, which led to additional functions performed by the specialists of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing and the Ministry of Health institutions, as well as the release of new standards (educational and professional) required adjustment of the educational process and, in particular, the teaching process of epidemiology.

Epidemiology teaching strategy in a medical school is determined by the purpose of training. The purpose of training at the university is to prepare highly qualified professionals with the necessary competencies. Depending on their upcoming job, future epidemiologists are trained not only to work in the organizations of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, but also in medical facilities of the Ministry of Health (hospital epidemiologists), research institutions, health centers and centers for the prevention of noninfectious diseases.

Teaching tactics of this discipline is determined by the modern requirements to the graduates. At present, compared with the previous years, the range of trends in epidemiology and its content has expanded significantly. The epidemiology of noninfectious diseases, hospital epidemiology, molecular epidemiology have been introduced. In accordance with this, the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of the North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov has published new textbooks, prepared and improved the inventory of assessment tools. Assessment of knowledge, skills and abilities of students is carried out with test tasks, answers to questions, solving case studies, conducting role-playing (business) games. The Moodle system is used to control the students' knowledge on various topics of the discipline. The curriculum also includes conducting scientific work by students.

Considering the ongoing changes in the society and health care, in addition to traditional technologies, in order to train a competent specialist, it is necessary to use computer technologies and distance learning in the educational process.

### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ ТИПИРОВАНИЕ CA-MRSA, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ НОСИТЕЛЕЙ И ПРИ ИНФЕКЦИЯХ

Иванова К.А.<sup>1</sup>, Гостев В.В.<sup>2</sup>, Калиногорская О.С.<sup>2</sup>, Нестерова Е.В.<sup>3</sup>, Калисникова Е.Л.<sup>2</sup>, Сидоренко С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университет информационных технологий, механики и оптики; <sup>2</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней; <sup>3</sup> Кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – фенотипическая и генотипическая характеристика CA-MRSA, выделенных при носительстве и при инфекциях.

**Материалы и методы.** В работу включены 128 изолятов MRSA (*mecA+*), изолированных из зева у детей без признаков бактериальных инфекций (53%), от пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей (25%) и из зева от здоровых взрослых носителей (22%). Определение МПК антибиотиков проводили в соответствии с рекомендациями EUCAST (EUCAST, 2019). Для генотипирования использовали ПЦР и секвенирование по Сэнгеру.

**Результаты.** Установлено, что 15,6% изолятов имели BORSA фенотип (МПК оксациллина < 1 мг/мл). При этом МПК<sub>50</sub> цефокситина для всех изолятов был 32 мг/мл. Изоляты со сниженной чувствительностью к цефтаролину и ванкомицину (МПК = 2 мг/мл) составили 4,7% каждый. Отмечали высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину (71,1%) и гентамицину (65,6%), к другим антибиотикам уровень устойчивости не превышал 48,4%. У CA-MRSA изолятов были обнаружены гены вирулентности: *tst* (23,4%), *seb* (8,6%) и *PVL (lukSF)* – 5,5%. Всего было детектировано 34 *spa*-типов (наиболее распространенные из них – t223, t024, t1950, t008 и t321) и 4 основных типа SCCmec (I, III, IVa, IVc/e и V). Превалирующие генотипы среди CA-MRSA были: SCCmec IVc/e-t223 (*tst+*) – 20%, SCCmec IVc/e-t024 – 16,4% и SCCmec IVa-t321 – 6%.

**Заключение.** Цефокситин является более чувствительным маркером для детекции BORSA фенотипов. Среди CA-MRSA выявлена доминирующая генетическая линия *spa*-t223 (*tst+*), которая ранее была описана как «Газа клон», ассоциированный с колонизацией человека и распространенный на Ближнем Востоке (Biber A., et al 2012).

### ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY AND MOLECULAR TYPING OF CA-MRSA ISOLATED FROM CARRIERS AND PATIENTS

Иванова К.А.<sup>1</sup>, Гостев В.В.<sup>2</sup>, Kalinogorskaya O.S.<sup>2</sup>, Nesterova E.V.<sup>3</sup>, Kalisnikova E.L.<sup>2</sup>, Sidorenko S.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Information Technologies, Mechanics and Optics; <sup>2</sup> Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases; <sup>3</sup> Skin-Venereal Dispensary, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To identify the phenotypic and genotypic characteristics of CA-MRSA isolated during carriage and infections.

**Materials and methods.** This study included 128 MRSA isolates (*mecA+*) recovered from child patients with the absence of any clinical signs of staphylococcal infections (53%), the patients with skin and soft tissue infections (25%) and healthy carriers (22%). Minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibiotics were determined by the broth microdilution method according to the EUCAST guidelines (EUCAST, 2019). PCR and sequencing by Sanger have been used for genotyping.

**Results.** It has been discovered that 15.6% of the isolates have BORSA phenotype (oxacillin MIC < 1 µg/ml). At the same time, cefoxitin MIC<sub>50</sub> for all the isolates was 32 µg/ml. Among all MRSA, 4.7% had a reduced sensitivity to both ceftaroline and



vancomycin (MIC=2 µg/ml). A high level of resistance to ciprofloxacin (71,1%) and gentamicin (65,6%) was noted, and to other antibiotics, the level of resistance did not exceed 48,4%. According to the results of molecular typing, virulence genes were found in CA-MRSA isolates: *tst* (23,4%), *seb* (8,6%) and *PVL* (lukSF) – 5,5%. A total of 34 spa-types (the most common are t223, t024, t1950, t008 and t321) and 4 main types of SCCmec (I, III, IVa, IVc/e and V) were detected. The dominant genotypes were SCCmec IVc/e-t223 (tst+) – 20%, SCCmec IVc/e-t024 – 16,4% and SCCmec IVa-t321 – 6%.

**Conclusion.** Cefoxitin is a more sensitive marker for the detection of BORSA phenotypes. Among the CA-MRSA the dominant genetic line spa - t223 (tst +) was identified, which was previously described as the "Gaza clone" associated with human colonization and widespread in the Middle East (Biber A., et al 2012).

#### ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ЖЕНЩИН С ЭРОЗИВНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

Иванова С.Н., Полищук И.С., Алешукина А.В., Колпак Д.С.

Ростов НИИ микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель исследования** – изучение частоты встречаемости и типового разнообразия вируса папилломы человека у женщин с диагностированной эрозией шейки матки.

**Материалы и методы.** Обследовано 70 женщин, которые обратились в НИИ микробиологии и паразитологии для исследования на выявление вируса папилломы человека. В качестве биологического материала у женщин использовали мазки из цервикального канала. Для лабораторной диагностики данных применяли метод ПЦР Real-time с помощью наборов «АмплиСенс».

**Результаты.** Установлено, что частота определения ВПЧ методом ПЦР у женщин высока. ВПЧ обнаружен у 52 (74%) из 70 обследованных. При генотипировании наиболее часто у пациенток были выделены: 16 тип – 50%, одновременно идентифицированные 16 и 18 типы – 25%, 18 тип – 10%. Реже отмечали одновременно выделенные 16, 33 типы (8%), 16, 18, 33 типы (5%), 6 тип (2%). ВПЧ наблюдали у 74% обследованных женщин с диагностированной эрозией, отсутствовал – в 26% случаев.

**Заключение.** Чаще всего у женщин выявляли 16, 18 и 33 типы, которые относятся к вирусам высокого риска и обладают высокой онкогенностью.

Также у пациенток с эрозивными изменениями был выделен 6 тип ВПЧ, относящийся к группе вирусов низкого риска онкогенности. Высокая частота обнаружения ВПЧ при эрозиях объясняется внедрением инфекционных агентов в полость влагалища и матки при половом контакте. Кроме того, данное заболевание может появляться при употреблении антибиотиков, которые обязательно назначаются после осуществления прижигания эрозии или ее лечения, так как общий иммунитет организма ослаблен. Любое нарушение маточной полости или ее шейки ведет к формированию инфекционного процесса и сильно изменяет фон гормонов.

В целом ВПЧ был выявлен и мог расцениваться как этиологически значимый в 74% эрозивных процессов. Остальные 26% эрозий были связаны с другими этиологическими факторами.

#### FREQUENCY OF DETECTING HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN WOMEN WITH EROSIIVE CHANGES OF THE UTERINE CERVIX

Ivanova S.N. With, Polishchuk I., Alshukina A.V. Caps., Kolpakov D.S.

Rostov of Scientific Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia

**The purpose of the study** was identifying of frequency of occurrence and standard variety of a human papilloma virus in the women diagnosed with uterine cervix erosion.

**Materials and methods.** The study included 70 women who consulted the scientific research institute of microbiology and parasitology for detecting a human papilloma virus. The swabs from the cervical canal were used as biological material. The Real-time PCR method with the use of the «AmpliSens» («АмплиСенс») sets were used for laboratory diagnostics of the data.

**Results.** It was established that the frequency of identifying a HPV by real-time PCR method is high. It was so revealed that HPV is found in 74% (52) of women from 70 inspected. Most often the 16<sup>th</sup> HPV type was found in the women – 50%, at the same time the 16<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> type identified at the same time – in 25%, the 18<sup>th</sup> type – in 10%. Less often 16,33 types were identified simultaneously (8%), 16, 18, 33 types at the same time (5%) and the 6<sup>th</sup> type (2%). HPV was found in 74% of the inspected women with the diagnosed erosion; in 26% of cases it was absent.

**Conclusion.** Most often 16, 18 and 33 HPV types were identified in women; they belong to viruses of high risk and possess a high oncogenicity.

Also in women with erosive changes the 6<sup>th</sup> HPV type, relating to group of viruses of low risk of oncogenicity, was identified. High frequency of detection of HPV in case of erosions is explained by insertion of infectious agents in a vagina cavity and uterus during sexual contact. Besides, this disease can develop with the use of antibiotics which must be administered after cauterization of the erosion or its treatment because of impaired immune system. Any damage of the uterine cavity and its neck leads to development of the infectious process and changes the endocrine profile significantly.

In general, HPV was revealed and could be regarded as etiologically significant in 74% of the erosive processes. Other 26% of the erosions were connected with other etiological factors.

#### GFP-ПРОДУЦИРУЮЩИЕ ШТАММЫ ESCHERICHIA COLI В ДЕТЕКЦИИ ТРАНСЛОКАЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Ивачёв П.А., Аманова Д.Е., Лавриненко А.В., Канатчикова В.А., Тургунов Е.М.

Медицинский Университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан

**Цель исследования** – детекция транслокации GFP-продуцирующих штаммов *Escherichia coli* (GFP *E. coli*) на модели странгуляционной кишечной непроходимости (СКН) с реперфузией.

**Материалы и методы.** 36 крыс линии Вистар массой 250-280 г были разделены на 3 группы: 1 – срок СКН 2 ч и цикл реперфузии 6 ч (n=12); 2 – с длительностью СКН 1 час и 6 часовым периодом реперфузии (n=12); 3 – контрольная группа SHAM – лапаротомия без формирования модели с введением взвеси GFP *E. coli* (n=8). Для контроля стерильности была выделена группа интактных крыс (n=4). Общую анестезию проводили инъекцией кетамина (0,15 мг/л). Введение взвеси бактерий в тонкую кишку выполняли ороудоденальным зондом в количестве 1 мл (разведение 6.0 по MacFarland). Формирование модели СКН осуществ-

ляли аподактильно методом клипирования петли кишки и сосудов брыжейки. Восстановление кровотока достигалось путём снятия всех клипс. Гомогенизаты органов (печень, селезёнка, брыжейка, кишка) высеивали на транспортную среду и инкубировали в термостате 24 ч при t=37°. Микробиологическое исследование проводили методом пересева на среду LB. Положительные посевы были отобраны для люминесцентной микроскопии.

**Результаты.** Рост GFP *E. coli* в препаратах органов получен в 41,65% случаев в опытных группах, в группе SHAM рост GFP зафиксирован в кишке у всех животных, рост в остальных органах отсутствовал. В группе интактных крыс роста не было. Положительные посевы из всех органов зафиксированы в 1 группе, тогда как во 2 группе отмечен рост только из кишки и брыжейки (p<0,05). В 1 группе, в сравнении группой SHAM, выявили значимую разницу (p<0,05) в результатах посевов из печени и селезенки. Частота положительных посевов брыжейки в опытных группах была ниже (22,9%), однако среднее значение IgKOE выше, чем в посевах из внутренних органов (2,75 SD±4,25).

**Выводы.** GFP-продуцирующие штаммы *E. coli* могут быть использованы для детекции транслокации кишечной микробиоты на модели СКН. Наиболее эффективной моделью изучения транслокации бактериальной внутривисцеральной биоты является длительность периода странгуляции не менее 2 часов с циклом реперфузии 6 часов.

#### GFP-PRODUCING STRAINS OF ESCHERICHIA COLI IN DETECTION OF THE TRANSLOCATION OF INTESTINAL MICROBIOTA BY THE EXPERIMENTAL STRANGULATION INTESTINAL OBSTRUCTION

Ivachyov P.A., Amanova D.E., Lavrinenko A.V., Kanatichikova V.A., Turgunov Ye.M.

Medical University of Karaganda, Karaganda, Republic of Kazakhstan

**The purpose of the research.** Detection of the translocation of GFP-producing strains of *E. coli* (GFP *E. coli*) on model of the strangulation intestinal obstruction (SIO) with reperfusion.

**Materials and methods.** 36 male Wistar rats weighing 250-280g were divided into 3 groups: 1 – (n=12) the period of SIO is 2 h and a cycle of reperfusion of 6 h; 2 – (n=12) the period of SIO is 1 h, reperfusion – 6 h; 3 – SHAM group (n=8) – laparotomy without intestinal obstruction with the injection of a suspension of GFP *E. coli*. For control of sterility the group of intact rats (n=4) was allocated. The general anesthesia was provided by the ketamine injection (0,15 mg/g). The 1,0 ml of GFP-producing *E. coli* was injected in the rat's intestine by the oroduodenal catheter (in the standard 6.0 dilution by McFarland). The model of SIO was created by the application of plastic clips onto the intestinal loop and mesenteric vessel. Removal of all clips reached perfusion restoration. Organ homogenizers (liver, spleen, mesentery and intestine) were sewn on the transport medium and were incubated in the thermostat of 24 h at t=37°. The microbiological research was conducted by the method of a resowing on the LB medium. Positive crops were selected for luminescent microscopy.

**Results.** Growth of GFP *E. coli* in preparations of organs is received in 41,65% of cases in experimental groups, in the SHAM group growth of GFP is recorded in an intestine at all animals, growth in other organs is absent. In group of intact rats there is no growth. Positive crops from all organs are recorded in 1st group whereas in the 2nd group growth only from a intestine and a mesentery is noted (p<0,05). In 1st group in comparison by the SHAM group the significant difference (p<0,05) in results of crops from a liver and a spleen is noted. Frequency of positive crops of a mesentery in experimental groups is lower (22,9%), however, the average IgCFU value is higher, than in crops from internal organs (2,75 SD±4,25).

**Conclusion.** The GFP-producing strains of *E. coli* can be used for detection of a translocation of intestinal microbiota on the SIO model. The most effective model of studying of the translocation of bacterial intestinal biota is period of SIO duration not less than 2 hours with a cycle of reperfusion of 6 hours.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИНКА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ МИКОЗОМ СТОП И МЕТОД КОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Икрамова Н.Дж., Абидова З.М., Рахимов И.Р., Алимжанов Ж.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

**Цель исследования** – изучение содержания микроэлемента цинка в крови больных микозом стоп и разработка комплексного метода терапии этих пациентов.

**Материалы и методы.** В амбулаторных условиях обследованы 15 больных микозом стоп в возрасте от 30 до 65 лет (мужчин – 10, женщин – 5). У всех пациентов при микроскопическом анализе с очагов поражения найдены микелии грибов. В посевах во всех случаях получен род *Trichophyton rubrum*. Распространенный микоз гладкой кожи, кистей, стоп с онихомикозом выявлен у 3 человек, микоз стоп с онихомикозом – у 5, микоз стоп без поражения ногтевых пластинок – у 7. Длительность заболевания микозом – от 5 до 20 лет.

**Результаты.** Изучено содержание цинка в сыворотке крови у всех больных с микозом стоп и онихомикозом. Контрольную группу составили 8 здоровых лиц. Результаты исследований показали достоверное снижение уровня сывороточного цинка, что составило 0,105±0,022 ммоль/л (при 0,401±0,13 ммоль/л; P<0,05 в контроле), вне зависимости от распространенности патологического процесса и пола больных. Содержание цинка с длительностью течения микоза возрастало. Так, у пациентов с длительностью заболевания от 5 до 10 лет уровень цинка в сыворотке крови составил 0,074±0,023 ммоль/л, более 10 лет – 0,135±0,026 ммоль/л (P<0,05). В комплекс лечения был включен препарат Виталайн с цинком. Добавление в комплексную терапию препарата, содержащего цинк, позволило ускорить сроки выздоровления больных в среднем на 8-10 дней по сравнению с группой лиц, не получавших препарат цинка. После проведенного лечения отмечали достоверное повышение содержания цинка в сыворотке крови больных.

**Выводы.** Полученные результаты позволяют продолжить исследование по изучению содержания микроэлементов в крови больных микозом стоп и рекомендовать включение в комплексную терапию препаратов цинка.

#### THE RESULTS OF STUDYING ZINC IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH FOOT MYCOSIS AND METHOD CORRECTIVE THERAPY

Ikramova N.D., Abidova Z.M., Rakhimov I.R., Alimjanov J.A.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

**The purpose of the study** is to evaluate the zinc content in the blood of patients with foot mycosis as well as the development of a complex method of treating these

patients.

**Materials and methods.** We examined 15 patients with mycosis of the feet between the ages of 30 and 65 years on an outpatient basis (10 men, 5 women). The microscopic analysis of the lesions revealed the fungi mycelium in all the patients. In all the sowings the growth of *T. rubrum* was obtained. Common mycosis of smooth skin, hands, feet with onychomycosis was found in 3 patients, foot mycosis with onychomycosis – in 5 patients and foot mycosis without affecting the nail plates in 7 patients. The duration of mycosis was from 5 to 20 years.

**Results.** The serum zinc content in all patients with mycosis of the feet and onychomycosis was studied. The control group consisted of 8 healthy individuals. The results have shown a significant decrease in serum zinc level which was  $0,105 \pm 0,022$  mmol/l (at  $0,401 \pm 0,13$  mmol/l;  $P < 0,05$  in the control), regardless of the prevalence of the pathological process and the sex of the patients. The zinc content with the duration of the disease increased. Thus, in the patients with a disease duration from 5 to 10 years, the level of zinc in the serum was  $0,074 \pm 0,023$  mmol/l, and in the patients with a disease duration of more than 10 years, this figure was  $0,135 \pm 0,026$  mmol/l ( $P < 0,05$ ). *Vitaline* medication with zinc was included in the treatment complex, which allowed reducing the recovery time of the patients by an average of 8-10 days compared with the group of the patients who did not receive the zinc drug. After the treatment, there was an unreliable increase in the zinc content in the serum of patients.

**Conclusion.** The obtained results allow continuing the study of the microelement content in the blood of patients with foot mycosis and recommending the inclusion of zinc medication in the complex therapy.

### ПОТЕНЦИАЛЬНО-ПАТОГЕННЫЕ МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ГРИБЫ УГОЛЬНЫХ ОТВАЛОВ В УСЛОВИЯХ АРКТИКИ (НА ПРИМЕРЕ АРХИПЕЛАГА ШПИЦБЕРГЕН)

Илюшин В.А., Кирцидели И.Ю.

Ботанический институт им. В.Л. Комарова, Санкт-Петербург, Россия

При добыче каменного угля образуются огромные площади отвалов, которые характеризуются особым комплексом микромицетов. Выбросы пыли в атмосферу происходят при формировании отвала, выгрузке породы в отвал и при сдувании твердых частиц с поверхности отвала. Микроскопические грибы угольных отвалов, споры которых могут содержаться в пыли, могут быть причиной негативных воздействий на здоровье людей, живущих и работающих вблизи районов угледобычи. Особенно актуальным этот вопрос является в условиях Арктических поселений, где естественная рекультивация отвалов протекает крайне медленно, а угольные отвалы находятся в непосредственной близости к поселку.

**Цель исследования** – выявление потенциальных патогенов человека среди микобиоты угольных отвалов Арктики (Шпицберген).

**Материалы и методы.** Пробы грунта отбирали с угольных отвалов шахты разных возрастов: свежие отвалы, 10-ти, 30-ти и 50-ти летние. Грибы выделяли в чистую культуру на среде Чапека. Предварительную таксономическую принадлежность выявленных микромицетов определяли на основании культурально-морфологических признаков. В дальнейшем идентификация данных изолятов будет подтверждена молекулярными методами. Сравнение идентифицированных видов со списком в СП 1.3.2322-08 было проведено для обнаружения потенциальных патогенов.

**Результаты.** Всего из исследованных образцов было выделено 204 изолята, принадлежащих к 20 родам и 62 видам. Среди них выявлены микроскопические грибы IV группы патогенности, принадлежащие к 7 родам и 22 видам. Нами были обнаружены виды, являющиеся потенциальными источниками инфекционных заболеваний: 11 видов *Penicillium*, *Fusarium* sp., 3 вида *Scopulariopsis* и 4 вида *Trichoderma* могут быть источниками галогифомикоза, *Cladophialophora* sp. и *Beauveria* sp. могут вызывать феогифомикоз и *Mucor hiemalis* – зигомикоз.

**Заключение.** В результате исследования микобиоты угольных отвалов Шпицбергена были выявлены потенциальные патогены IV группы, которые составляют 35% от общего видового состава и могут являться дополнительным фактором риска для здоровья полярников.

### POTENTIALLY PATHOGENIC MICROSCOPIC FUNGI FROM COAL DUMPS IN ARCTIC CONDITIONS (ON THE EXAMPLE OF SVALBARD ARCHIPELAGO)

Iliushin V. A., Kirtsideli I. Yu.

Komarov Botanical Institute, St. Petersburg, Russia

When mining coal, huge dump areas are formed, which are characterized by a special complex of micromycetes. Dust emissions into the atmosphere occur during the formation of the blade, unloading of rock into the dump and when blowing solid particles from the surface of the blade. Microscopic fungi of coal heaps, spores of which may be contained in dust, can cause negative health effects for people living and working near coal mining areas. This issue is especially relevant in the conditions of Svalbard (Barentsburg), where the natural reclamation of dumps is extremely slow, and coal dumps are located in close proximity to the village.

**The purpose of the study** is identification of potential human pathogens among mycobiota coal dumps in the Arctic (Svalbard).

**Materials and methods.** Samples of soil from coal mine dumps were taken from coal dumps of different ages: fresh dumps, 10, 30 and 50 year olds. Fungi were isolated in pure culture on the environment of CZA. Preliminary taxonomic affiliation of isolated micromycetes was determined on the basis of cultural and morphological characters. In the future, the identification of these isolates will be confirmed by molecular methods. A comparison of the identified species with a list in SP 1.3.2322-08 was conducted to identify potential pathogens.

**Results.** In total, 204 isolates belonging to 20 genera and 62 species were isolated from the studied samples. Among them were found microscopic fungi of group IV pathogenicity, belonging to 7 genera and 22 species. We have identified species that are potential sources of infectious diseases: 11 species of *Penicillium*, *Fusarium* sp., 3 species of *Scopulariopsis*, and 4 species of *Trichoderma* can be sources of hyalophomycosis, *Cladophialophora* sp. and *Beauveria* sp. may cause feygomycosis and *Mucor hiemalis* – zygomycosis.

**Conclusion.** A study of the mycobiota coal dumps from Svalbard identified potential pathogens of group IV, which constitute 35% of the total species composition and may be an additional risk factor for the health of polar explorers.

### КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ДЕРМАТОМИКОЗАМИ

Имамов О.С., Рахимов И.Р., Икрамова Н.Д.

Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

**Цель исследования** – изучение эффективности комплексной терапии дерматомикозов с применением препарата рагосин.

**Материалы и методы.** Обследованы и пролечены 60 больных с дерматомикозами, находившихся на стационарном лечении в РСНПМЦДИВ МЗ РУз (36 – с трихофитией и 24 – с микроспорией), возраст – от 2 до 18 лет, дети до 14 лет – 71 (65,1%).

**Результаты и обсуждение.** В зависимости от проводимого лечения все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 30 человек, которые получали традиционную терапию с антимикотическим препаратом тербинафин (250 мг), во 2 группу – 30 больных, которым на фоне традиционной терапии и назначения противогрибкового препарата тербинафина для восстановления нарушений в иммунной системе был назначен препарат рагосин. Рагосин – индуктор синтеза интерферона, разработан институтом биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан, создан на основе полифенола из хлопчатника (госсипола и его производных). Рагосин назначали по 1 таб. (0,05 г) 1 раз в день по схеме: 3 дня приема – 3 дня перерыва, продолжительность курса – 21 день.

Критерии эффективности терапии: разрешение воспалительных явлений, микологическая негативация. Как показали наши клинические наблюдения, после лечения тербинафином у больных с поражением волосистой части головы разрешение воспалительных явлений в среднем происходило на  $20,5 \pm 0,26$  день лечения, с сочетанным поражением волосистой части головы и гладкой кожи – на  $21,1 \pm 0,28$ , гладкой кожи – на  $13,3 \pm 0,23$ , бровей, ресниц и пушковых волос – на  $15,5 \pm 0,76$  соответственно.

Микологическая негативация у пациентов с микозом волосистой части головы происходила на  $27,2 \pm 0,23$  день лечения, с сочетанным поражением волосистой части головы и гладкой кожи – на  $27,8 \pm 0,25$ , гладкой кожи – на  $16,0 \pm 0,26$ , бровей, ресниц и пушковых волос – на  $25,5 \pm 0,76$  соответственно.

У больных детей с поражением волосистой части головы, леченных на фоне традиционной терапии тербинафином и рагосином, разрешение воспалительных явлений в среднем происходило на  $16,3 \pm 0,32$  день, с сочетанным поражением волосистой части головы и гладкой кожи – на  $16,8 \pm 0,24$ , гладкой кожи – на  $11,9 \pm 0,31$ , бровей, ресниц и пушковых волос – на  $14,3 \pm 0,56$  соответственно. У пациентов данных групп на фоне проведенной терапии микологическая негативация происходила в среднем на  $27,0 \pm 0,29$ ,  $27,7 \pm 0,28$ ,  $18,4 \pm 0,25$  и  $23,5 \pm 0,72$  дни лечения соответственно.

**Выводы.** Анализ сроков клинического разрешения патологического процесса по группам наблюдения и их сопоставление с выраженностью иммунологических изменений показал, что у больных, получавших комплексную терапию с рагосином, отмечали более ранние сроки регресса воспалительных явлений в очагах по сравнению с группами без иммуномодулятора.

### COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH DERMATOMYCOSES

Imamov O.S., Rakhimov I.R., Ikramova N.D.

Tashkent Regional Dermatovenerologic Health Center, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

**The purpose of the study** is to evaluate the effectiveness of complex treatment of dermatomycoses with the use of the drug Ragosin.

**Materials and methods.** 60 patients with dermatomycoses hospitalized in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan were examined and treated (36 patients with trichophytia and 24 patients with microsporia). The age of patients ranged from 2 to 18 years. Children under 14 years old – 71 (65,1%) patients.

**Results and discussion.** Depending on the treatment, all patients were divided into 2 groups: the first group included 30 patients who received traditional therapy with the antifungal drug Terbinafine (250 mg). Group 2 consisted of 30 patients who against the background of traditional therapy and prescription of the antifungal drug Terbinafine, received Regosin to restore disorders in the immune system. Ragosin is an inducer of interferon synthesis developed by the Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan created on the basis of polyphenol from cotton (gossypol and its derivatives). Ragosin was prescribed 1 tab (0,05 g) 1 time per day according to the following schedule: 3 days of intake – 3 days off, the course duration – 21 days.

The criteria for the effectiveness of the therapy were the resolution of inflammatory events, mycological negativity. As shown by our clinical observations, after treatment with Terbinafine, in the patients with lesions of the scalp, the resolution of inflammatory events on average occurred at  $20,5 \pm 0,26$ , combined damage to the scalp and smooth skin – on  $21,1 \pm 0,28$ , smooth skin – on  $13,3 \pm 0,23$  and eyebrows, eyelashes and downy hair – on the  $15,5 \pm 0,76$  day of treatment, respectively.

Mycological negativity in patients with mycosis of the scalp occurred on the  $27,2 \pm 0,23$ , combined lesions of the scalp and smooth skin – on the  $27,8 \pm 0,25$ , smooth skin – on the  $16,0 \pm 0,26$  and eyebrows, eyelashes and hairs – on the  $25,5 \pm 0,76$  day of the treatment, respectively.

In sick children with damage to the scalp, treated with traditional therapy with Terbinafine and Ragosin, the resolution of inflammation occurred on average on the  $16,3 \pm 0,32$  day, in the patients with combined lesions of the scalp and smooth skin – on the  $16,8 \pm 0,24$  day, smooth skin – on  $11,9 \pm 0,31$  and eyebrows, eyelashes and hairs – on  $14,3 \pm 0,56$  days of treatment, respectively. In the patients of these groups, on the background of the therapy, mycological negativity occurred on average on the  $27,0 \pm 0,29$ ,  $27,7 \pm 0,28$ ,  $18,4 \pm 0,25$  and  $23,5 \pm 0,72$  day the of treatment, respectively.

**Conclusion.** The analysis of the clinical resolution of the pathological process by observation groups and their comparison with the severity of immunological changes showed that the patients who received complex therapy with Regosine had earlier periods of regression of inflammatory events in the lesions compared with the groups without an immunomodulator.



**ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ТРИХОФИТИЕЙ**

Имамов О.С., Халидова Х.Р., Икрамова Н.Д.

Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

**Цель исследования** – оценка цитокинового статуса больных трихофитией.**Материалы и методы.** Работа выполнена по материалам клинико-лабораторного обследования стационарных больных Ташкентского областного кожно-венерологического диспансера. Под наблюдением находились 250 пациентов с различными клиническими формами трихофитии: 102 – с поверхностно-пятнистой, 52 – с инфильтративной, 96 – с инфильтративно-нагноительной. При культуральном исследовании в 112 (44,8%) случаев получен рост грибов. Основной возбудитель – *Trichophyton verrucosum* (45,5%), затем – *T. rubrum* (28,6%), *T. gypsum* (13,4%), *T. violaceum* (12,5%).

Иммунологические исследования проведены у 90 больных трихофитией методом ИФА с использованием тест-систем Вектор-Бест (Россия, Новосибирск).

**Результаты и обсуждение.** При скрининге цитокин-продуцирующей активности иммунокомпетентных клеток наблюдали повышение концентрации IL-8, TNF- $\alpha$  и снижение показателей IL-2, IL-4 и IFN- $\gamma$ . Повышенная продукция этих цитокинов говорит об активизации врожденного иммунитета, обеспечивающего элиминацию возбудителя и выздоровление, низкая продукция IL-2 и IFN- $\gamma$  как цитокинов, опосредующих клеточный иммунитет (КИ), в некоторой степени нейтрализует этот благоприятный эффект.

Наблюдаемое при инфильтративно-нагноительной форме значительное повышение концентрации IL-8 как активного участника острой воспалительной реакции способствует и поддерживает иммунологические реакции клеточного типа, вовлекая практически все типы иммунных клеток в элиминацию патогена и восстановление целостности поврежденной ткани.

**Выводы.** Изменения цитокинового статуса у больных с трихофитией выражаются в дисбалансе изученных цитокинов с наиболее выраженными изменениями у больных с инфильтративно-нагноительной формой. Полученные данные позволяют заключить, что одним из ведущих факторов развития воспалительных явлений при трихофитии являются особенности иммунного реагирования на грибы-возбудители.**IMMUNO-CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH TRICHOPHYTOSIS**

Имамов О.С., Халидова Х.Р., Икрамова Н.Д.

Tashkent Regional Dermatovenereologic Health Center, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

**The purpose of the study** was to assess the immune-cytokine status of the patients with trichophytosis.**Materials and methods.** The research was carried out on the basis of clinical and laboratory examination of in-patient departments of the Tashkent Regional Dermatovenereologic Health center. 250 patients with various clinical forms of trichophytia were observed, including 102 patients with a superficial spotty form, an infiltrative form – 52, an infiltrative-suppurative – 96. A fungal growth was obtained in 112 (44,8%) cases. The main causative agent was *Trichophyton verrucosum* (45,5%), then *T. rubrum* (28,6%), *T. gypsum* (13,4%), *T. violaceum* (12,5%).

Immunological studies were performed in 90 patients with trichophytosis by IFA method using Vector-Best test systems (Russia, Novosibirsk).

**Results and discussion.** When screening cytokine-producing activity of immunocompetent cells, an increase in the concentration of IL-8, TNF-alpha and a decrease in IL-2, IL-4, and IFN-gamma were observed. The increased production of these cytokines indicates the activation of cell-mediated immunity, which ensures the elimination of the pathogen and recovery, low production of IL-2 and IFN-gamma as cytokines, which also mediates cellular immunity (CI) and to some extent neutralizes this beneficial effect.

The significant increase in the concentration of IL-8 as an active participant in the acute inflammatory reaction was observed in the infiltrative-suppurative form contributes to and maintains cell-type immunological reactions, involving almost all types of immune cells in the elimination of the pathogen and the restoration of the integrity of the damaged tissue.

**Findings.** Thus, changes in cytokine status in the patients with trichophytosis are expressed in the imbalance of the studied cytokines with the most pronounced changes in the patients with infiltrative suppurative form. The obtained data allow concluding that one of the leading factors in the development of inflammatory phenomena in trichophytia is the peculiarities of the immune response to pathogen fungi.**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО КАНДИДОЗА КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЯМИ ГЕНА AIRE И STAT1**

Исаева Н.В., Козлова О.П., Габруская Т. В., Фролова Е.В., Богомолова Т.С., Суслицын Е.Н., Климов Н.Н.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (ХККС) – это первичная иммунная недостаточность, сопровождающаяся рецидивирующей инфекцией, вызванной *Candida* spp. Причиной ХККС являются генетические мутации в различных генах, в том числе генах AIRE и STAT1. Количество публикаций, посвященных ХККС, ограничено.**Материалы и методы.** В проспективное исследование включили 11 пациентов с ХККС. Молекулярно-генетические исследования проводили с помощью мультигенного целевого секвенирования (MiSeq, Illumina, USA).**Результаты и обсуждение.** Медиана возраста пациентов – 7,5 лет (от 6 до 13 лет), мальчики – 92%. Молекулярно-генетическое исследование показало гетерозиготную мутацию в гене AIRE у 7, STAT1 – у 4 человек. Клинические проявления заболевания начинались в возрасте 2 месяцев – 4 лет (медиана – 2 года). Орофарингеальный кандидоз был у 100% больных, поражение кожи – у 64%, эзофагит – у 36%, онхомикоз – у 36%. Рецидивирующее течение ХККС (более 4 раз в год) отмечали у всех пациентов. У всех больных с мутацией AIRE выявили эндокринные нарушения (первичная недостаточность надпочечников – 71%, гипопаратиреоз – 71%, аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом – 29%) и аутоиммунные расстройства (аутоиммунный гастрит – 71%, алопеция – 29%, гемо-литическая анемия – 14%). У пациентов с нарушениями гена STAT1 выявили аутоиммунные нарушения (аутоиммунный гастрит – 29%), у 2 человек – лимфопению (медиана – CD3 + = 1,01·10<sup>9</sup>/л (n = 1,3-2,1·10<sup>9</sup>/л), CD4 + 0,4·10<sup>9</sup>/л (n = 0,7-1,1·10<sup>9</sup>/л), CD8 + = 0,6·10<sup>9</sup>/л (n = 0,6-0,95·10<sup>9</sup>/л)). *Candida albicans* выделены у всех больных, у одного – возбудитель был устойчив к флуконазолу и вориконазолу *in vitro*. 10 пациентов с обострением ХККС получали флуконазол 3 мг/кг/сут в течение 14 дней, затем 3 мг/кг/сут 1 раз в неделю в течение 2 месяцев. На фоне проводимой терапии мы отмечали исчезновение симптомов кандидоза. Пациент с устойчивым к азолам *C. albicans* получал флуконазол в дозе 6 мг/кг, с клиническим эффектом.**Выводы.** У больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек с мутациями в гене AIRE чаще встречаются эндокринные нарушения и аутоиммунные заболевания, что надо учитывать при обследовании. При лечении пациентов с устойчивыми к флуконазолу *in vitro* штаммами *C. albicans* увеличение дозы препарата может быть эффективным.**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC MUCOCUTANEOUS CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH MUTATIONS OF THE GENE AIRE AND STAT1**Isaeva N.<sup>1</sup>, Kozlova O.<sup>1</sup>, Frolova E.<sup>1</sup>, Yakovleva Y.<sup>1</sup>, Suspitsin E.<sup>2</sup>, Gabruskaia T.<sup>2</sup>, Klimko N.<sup>1</sup><sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia**The purpose of the study.** Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) is a primary immune deficiency accompanied by recurrent infection caused by *Candida* spp. The cause of CMC is genetic mutations in various genes, including the AIRE and STAT1 genes. The publications on AIRE and STAT1 gene mutations in children with chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) are limited.**Materials and methods.** Molecular genetic studies were performed with multigenic targeted sequencing (MiSeq, Illumina, USA).**Results.** The prospective single center study included 11 patients with CMC. The median age was 7.5 y. o., ranging from 6 to 13 y. o., males – 92%. Molecular genetic study has shown heterozygous mutation in the STAT1 gene in 4 patients and mutations in autoimmune regulator (AIRE) in 7 patients. CMC started between 2 months and 4 years (median – 2 years). The location of CMC was oral mucosa in 100% of cases, skin – 64%, esophagus – 36%, and nails – 36%. *Candida albicans* were isolated in all patients. Recurring CMC was diagnosed more than 4 times per year in all the patients. Endocrine disorders were present in the patients with AIRE syndrome: primary adrenal insufficiency – 71%, hypoparathyroidism – 71%, autoimmune thyroiditis with hypothyroidism – 29%; autoimmune disorders: autoimmune gastritis – 71%, alopecia – 29%, and hemolytic anemia – 14%. The patients with impaired STAT1 did not have endocrine disorders and autoimmune gastritis was found in one patient (29%).**Conclusion.** Patients with mutations in autoimmune regulator AIRE has endocrine system disorders and autoimmune diseases more often. When treating patients with fluconazole-resistant *in vitro* *C. albicans* strains, increasing the dose of the drug may be effective.

This work was supported by Russian Scientific Fund grant 18-15-00256

**ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ТЕРАПИИ**Исаков В.А.<sup>1</sup>, Исаков Д.В.<sup>2</sup>, Ермоленко Д.К.<sup>1</sup><sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Центр герпесвирусных инфекций и иммунореабилитации Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова; <sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия**Цель** – демонстрация преимуществ комплексной терапии рецидивирующей герпеса.**Материалы и методы.** Проведено клинико-иммунологическое, вирусологическое обследование 100 женщин с часто рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ), которые были разделены на 4 группы (по 25 человек в каждой) в зависимости от характера терапии: пациентки 1-ой группы получали перорально фамвир по 0,125 г 2 раза в сутки в течение 5 дней; 2-ой группы – фамвир+амиксин, 3-ей группы – фамвир+циклоферон (внутримышечно), 4-ой группы – фамвир+виферон (ректальные суппозитории по 1 млн МЕ IFN- $\alpha$ 2b).**Результаты.** Для лечения и профилактики рецидивов ГГ у данной категории больных нами предложена двухэтапная терапия: сочетание использования противовирусных средств и препаратов IFN и/или его индукторов (подготовительный этап) с последующей вакцинотерапией, которую проводили 40 пациенткам на фоне ремиссии противогерпетической культуральной сухой инактивированной вакциной «Витагерпавак» по аллометрической методике.Наиболее эффективными были комбинации фамвир+циклоферон либо фамвир+виферон: достоверно чаще наступала продолжительная клинико-иммунологическая ремиссия болезни, уменьшались тяжесть и частота рецидивов. На этом фоне облегчается реализация стимулирующего влияния IFN и их индукторов на иммунную систему больного, особенно у больных 3 и 4 групп. После вакцинации улучшались иммунологические показатели: достоверно возросли содержание естественных киллеров (CD16<sup>+</sup> клеток), функциональная активность лимфоцитов периферической крови в РБТЛ (спонтанная и индуцированная ФГА), способность лейкоцитов по синтезу эндогенных IFN- $\alpha$ /b (противовирусных) и IFN- $\gamma$  (иммунного IFN). Продукция IFN- $\gamma$  обеспечивает переключение иммунного ответа по Th1-типу, активируя клеточные реакции иммунитета.**Заключение.** Впервые предложенные нами изменения лечебно-профилактической тактики для больных РГГ с монотонным типом рецидивирования (2 этапа лечения) способствуют уменьшению частоты (в 2,5-3 раза) и сроков рецидивов заболевания, улучшению качества жизни и повышению уровня социальной адаптации у 85% пациентов.**HERPESVIRUS INFECTIONS: CHOOSING A BETTER THERAPY**Isakov V.A.<sup>1</sup>, Isakov D.V.<sup>2</sup>, Ermolenko D.K.<sup>1</sup><sup>1</sup>I.P. Pavlov the First St. Petersburg State Medical University, Center of Herpesvirus Infections and Immune Rehabilitation Clinical hospital № 122 them. L.G. Sokolov; <sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia**The purpose of the study** is to demonstrate advantages of choosing a combination therapy to treat recurrent genital herpesvirus infection.



**Materials and methods.** The study included 100 females suffering from recurrent genital herpesvirus (GH) infection, who underwent clinical, immunological, and virology examination. All subjects were divided into four treatment groups (each contains 25 subjects): Group 1 – treated orally with famvir (0.125 g tablets, twice a day, for 5 days); Group 2 – famvir + amixin; Group 3 – famvir + cycloferon (i.m.); Group 4 группа – famvir + viferon (1,000,000 ME human recombinant IFN- $\alpha$ 2b).

**Results.** A rationale for proposed two-stage therapeutic protocol for treating and preventing GH relapses was as follows: to combine antiviral drug together with type I IFN preparation and/or IFN inducer agent (a preparation stage) followed by applying inactivated lyophilized anti-HSV vaccine Vitaherpavac carried out in 40 females (remission), in accordance with allergometric scoring algorithm.

It was found that the most prominent therapeutic effect was shown in Group 3 (famvir + cycloferon) or Group 4 (famvir + viferon) with a prolonged clinical and immunological remission being significantly more frequent, decreased severity of GH infection as well as decreased recurrence rate. As a result, it facilitated stimulatory effects mediated by recombinant type I IFN / type I IFN inducer on immunity, especially in Group 3 & 4. HSV-specific vaccine was found to improve a number of immune parameters by significantly elevating the CD16<sup>+</sup> NK cells, count enhancing lymphocyte functional activity by blast transformation (spontaneous and PHA-induced) assay, production of endogenous IFN- $\alpha$ 1b and IFN- $\gamma$ . Importantly, the latter skews immune response from Th2- to Th1-mediated immune reactions, more favorable in antiviral protection.

**Conclusion.** For the first time we proposed to modify a routine therapeutic and preventive strategy for treating patients with recurrent genital herpesvirus infection with monotonous course (a two-stage therapeutic protocol) which contributes to decrease the recurrence rates (by 2.5-3-fold) and length of recurrence, improving quality of life and increasing social adaptation in 85% patients.

## СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ИНТЕРФЕРОПАТИЙ У ЧЕЛОВЕКА

Исаков Д.В.<sup>1</sup>, Исаков В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; <sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Центр герпесвирусных инфекций и иммунореабилитации Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – анализ литературных данных о роли конститутивно повышенного уровня интерферонов I типа в усилении противовирусной резистентности и обсуждение пути коррекции интерферопатий человека. Также мы приводим примеры применения препаратов рекомбинантных ИФН I типа и их индукторов для повышения эффективности противовирусной терапии инфекций у пациентов с неизменным интерфероновым статусом.

**Материалы и методы.** Был проведен анализ научных публикаций, включающих оригинальные статьи и обзоры, по молекулярным механизмам развития интерферопатий человека и способам их коррекции.

**Результаты.** Наряду с клеточными реакциями, гуморальные факторы защиты играют важную роль в противоинфекционном иммунитете. Однако конститутивно высокое содержание различных цитокинов *in vivo* может оказывать неблагоприятное воздействие как на противовирусную резистентность, так и на пре- и постнатальное развитие организма человека. К группе таких состояний относятся интерферопатии человека, развивающиеся из-за мутаций в генах белков, отвечающих за распознавание или утилизацию эндогенных и экзогенных нуклеиновых кислот, что приводит к постоянной ответной продукции интерферонов I типа (ИФН I типа). Расшифровка молекулярного патогенеза первичных иммунодефицитов, приводящих к повышенному или пониженному синтезу ИФН I типа, позволяет выработать новые подходы к их лечению, оценить благоприятный эффект повышенного содержания ИФН I типа для усиления противовирусного статуса и более благоприятного течения вирусных заболеваний, а также на основании этого очертить показания к применению препаратов рекомбинантных человеческих ИФН I типа и их индукторов в терапии инфекционных заболеваний человека.

Показано, что применение ингибиторов сигналов через рецептор ИФН I типа, а также противовоспалительных препаратов и других инновационных подходов, позволяет нормализовать неблагоприятные эффекты, связанные с гиперактивацией иммунитета при интерферопатиях человека. Более того, кратковременное, но не конститутивное, повышение содержания ИФН I типа имеет благоприятный эффект для усиления эффективности комбинирования лечения вирусных заболеваний. Анализ молекулярного патогенеза интерферопатий позволяет предложить новые способы их терапии, что также может иметь перспективы применения и при других гиперцитокинемиях, ассоциированных с тяжелым течением инфекционных и неинфекционных заболеваний. Это дает возможность обосновать рациональное применение препаратов рекомбинантных человеческих ИФН I типа и их индукторов в мажорной популяции при неизменном иммунитете.

**Заключение.** Проведенный анализ научных публикаций по расшифровке молекулярного патогенеза интерферопатий человека позволил предложить для их коррекции инновационные терапевтические подходы. Описанная при этом повышенная противовирусная резистентность помогла обосновать рациональное применение препаратов рекомбинантных человеческих ИФН I типа и их индукторов в мажорной популяции при неизменном иммунитете.

## APPROACHES TO TREAT HUMAN INTERFERONOPATHIES

Isakov D.V.<sup>1</sup>, Isakov V.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; <sup>2</sup> I.P. Pavlov the First St. Petersburg State Medical University, Center of Herpesvirus Infections and Immune Rehabilitation Clinical hospital № 122 them. L.G. Sokolov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to analyze the published data on the role of a constitutive high level of type I interferons in enhancing antiviral resistance and to discuss the ways to correct interferonopathies. We also give examples of using recombinant IFN type I drugs and their inducers to improve the effectiveness of antiviral therapy of infections in patients with unchanged interferon status.

**Materials and methods.** The research publications including original papers and reviews uncovering molecular pathogenesis in developing human interferonopathies as well as proposed therapeutic approaches for correction were analyzed.

**Results.** Along with cell-mediated reactions, humoral defense factors play an important role in anti-infectious immunity. However, constitutively elevated amount of various cytokines *in vivo* may affect both anti-infectious protection as well as pre- and post-natal body development. They include human interferonopathies resulting from

mutations in genes encoding proteins involved in sensing or degrading endogenous and exogenous nucleic acids that result in continuous elevated production of type I interferons (type I IFN). Unveiling the molecular pathogenesis behind primary immunodeficiencies giving rise to either elevated or lowered synthesis of type I IFNs allows proposing new therapeutic approaches as well as pinpoint indications for administering preparations containing human recombinant type I IFNs and their inducers for treating human infections.

It was demonstrated that use of drugs inhibiting signaling from type I IFN receptor, as well as anti-inflammatory agents and other innovative approaches allows normalize unfavorable effects related to overactivated immunity in human interferonopathies. Moreover, transient rather than constitutive elevated type I IFN level exhibits beneficial effects by enhancing efficacy of antiviral combination therapy. Analyzing molecular pathogenesis behind human interferonopathies allows proposing novel therapeutic means for correction, which may also be promising in treating other hypercytokinemia associated with severe infectious and non-infectious disorders. Thus, it allows outlining the rationale for using medications containing recombinant human IFNs and their inducers in patients with uncompromised immunity.

**Conclusion.** Analyzing molecular pathogenesis behind human interferonopathies allows proposing novel innovative therapeutic means for their correction. Moreover, uncovered antiviral resistance transiently enhanced in interferonopathies allows justifying a science-based use of medications containing recombinant human IFNs and their inducers in patients with uncompromised immunity.

## СТОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ МИКРОБИОЛОГОВ И ЭПИДЕМИОЛОГОВ В ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Ищенко О.В., Крушинская Т.Ю., Кременчужский Г.Н., Степанский Д.А.

Днепропетровская медицинская академия, Днепр, Украина

**Цель исследования** – выявление тенденций в подготовке медицинских микробиологов и эпидемиологов и определение перспективных направлений на современном этапе.

**Материалы и методы.** Провели ретроспективный анализ архивных материалов научной и педагогической деятельности кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и эпидемиологии Днепропетровской медицинской академии.

**Результаты.** Днепропетровская медицинская академия – государственный центр со своими оригинальными научными школами. Специалистов в области медицинской микробиологии готовят в аспирантуре, а эпидемиологов – в интернатуре. Этим процессом руководили ученые с мировым именем и заведующие кафедрой: Е. И. Демиковский, Л. В. Падлевский, С. Н. Минервин, Л. В. Громашевский, И. М. Гольштейн. За период наблюдения более 10 сотрудников защитили докторские и более 30 – кандидатские диссертации в области медицины. Среди них были ответственные работники МЗ бывшего УССР, руководители эпидемиологических и микробиологических подразделений ведущих учреждений современного практического здравоохранения. Сейчас студенты изучают микробиологию на II и III курсе, а эпидемиологию – на IV и V. В обучении используются мультимедийные и компьютерные технологии, интерактивные и проблемно-ориентированные методы, большое внимание уделяется практическим навыкам. Участие в студенческом научном сообществе – первая возможность для экспериментальной деятельности. До середины XX века кафедра занималась оптимизацией микробиологической диагностики по отдельным нозологиям. М. Л. Горбунова установила вектор научного поиска на изучение нормального микробиома организма человека и его практического применения. Сегодня кафедра активно расширяет связь с практическим здравоохранением через работу центра по инфекционному контролю и местного отделения Всеукраинской ассоциации по биобезопасности и биозащите.

**Заключение.** Микробиология и эпидемиология – базовые составляющие в подготовке врача. Научная деятельность кафедры отличается преемственностью, соответствием тенденциям в мировой медицине и тесной связью с подготовкой кадров. Наряду с изучением актуальных вопросов микробиологии и эпидемиологии, кафедра занимается разработкой прогрессивных методов обучения будущих медиков, изданием учебно-методической литературы.

## 100-YEAR EXPERIENCE IN PROFESSIONAL TRAINING OF MEDICAL MICROBIOLOGISTS AND EPIDEMIOLOGISTS IN THE DNEPROPETROVSK MEDICAL ACADEMY

Ishchenko O.V., Krushinskaya T.Y., Kremenchutskiy H.N., Stepankiy D.A.

Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

**The purpose of the study.** To reveal the trends in the training of medical microbiologists and epidemiologists and determine the main directions at the present time.

**Materials and methods.** The retrospective analysis of the archival materials of educational activities and research records of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology of the Dnepropetrovsk Medical Academy.

**Results.** Dnipropetrovsk Medical Academy is the state center with its original scientific schools. Specialists in the field of medical microbiology are trained in postgraduate courses, and epidemiologists – in internship. This process has been led by world-renowned scientists heading the Department over the years, namely Y. Demikhovskiy, L. Padlevskiy, S. Minervin, L. Gromashevskiy, I. Golstein. During the observation period more than ten doctoral candidates defended their thesis and about 30 received PhD in medicine. Senior officials of the Ministry of Health of the former Ukrainian SSR, heads of epidemiological and microbiological departments of leading institutions of modern practical public health got scientific degree at the Department. Now students study microbiology in the second and third years and epidemiology in the fourth and fifth. Multimedia and computer technologies, interactive and problem-oriented methods are used in learning process; great attention is paid to practical skills. Participation in the Student Research Society is the first opportunity for the experimental activity. Until the mid-XXs century, the Department carried out investigations in optimization of microbiological diagnostics of certain infections. M. Gorbunova set the vector of scientific research as the study of normal human microbiome and its implementation to applied medicine. Nowadays the Department expands collaboration with practical health care having organized the Infection Control Center and local branch of the All-Ukrainian Association for Biosafety and Biosecurity.

**Conclusion.** Microbiology and epidemiology are the basic components in the training of physicians. The scientific activity of the Department is characterized by continuity, compliance with world medicine trends and close linkage with training and professional development of the teaching staff. Along with the study of topical issues of

microbiology and epidemiology, the Department develops advanced teaching methods for future medical professionals by publishing textbooks and learning and teaching materials.

#### ТЕСТЫ НА ПРОКАЛЬЦИТОНИН И CD64 У ТЯЖЕЛОБОЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ: СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Слащева О.М.

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – сравнение результатов исследования количественного определения прокальцитонина (ПК) и экспрессии CD64 на нейтрофилах (nCD64), оценка взаимосвязи этих показателей с бактериемией и выраженностью органной дисфункции.

**Материалы и методы.** Обследованы пациенты (n=80) отделения реанимации и интенсивной терапии ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России с тяжелыми бактериальными инфекциями (n=24), бактериальным и микотическим сепсисом (n=56). Исследовали концентрацию ПК (VIDAS BRAHMS PCT, Biomerieux), относительное количество CD64+ нейтрофилов (антитела IgG1FITC, CD64FITC, CD16PC5, CD45APC-AF750) (Navios, Beckman-Coulter), проводили бактериологический посев крови (Bact/Alert 3D) (VITEK2, Biomerieux).

**Результаты.** Выявлена высокая корреляция между значениями ПК и относительным количеством nCD64 ( $p < 0,01$ ), допускающая применение метода определения nCD64 в тех случаях, когда частое определение ПК не представляется возможным. При сопоставлении результатов посева крови и значений ПК и nCD64 определена сильная взаимосвязь между бактериемией и значениями nCD64. При использовании cut-off 89% чувствительность метода составляет 0,92, специфичность – 0,73. Взаимосвязь между бактериемией и значениями ПК не установлена (в 4-х образцах из 16 при ПК < 0,5 нг/мл обнаружены возбудители родов *Candida*, *Staphylococcus*, в 6-ти образцах из 16 при ПК > 0,5-2 нг/мл – *Candida*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*). Выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью органной дисфункции (баллы по шкале SOFA) и значениями ПК ( $p < 0,01$ ), значениями nCD64 ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** nCD64 является показателем, тесно связанным с бактериемией, и может быть использован для ее диагностики, особенно при низких значениях прокальцитонина, и оценки эффективности антибиотикотерапии. Прокальцитонин не специфичен по отношению к бактериемии, более связан с выраженностью полиорганной дисфункции. Применение тестов на прокальцитонин и nCD64 в комплексе позволит улучшить качество обследования тяжелобольных пациентов.

#### ТЕСТЫ ДЛЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИН И CD64 В КРИТИЧНО БОЛЬНЫМИ ПАЦИЕНТАМИ: ПОХОДОБИЯ И РАЗЛИЧИЯ В ПОКАЗАТЕЛЯХ

Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Слащева О.М.

А. Никитинский Центр экстренной и радиационной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**The purpose of the study.** Comparison of the results of the study of the quantitative determination of procalcitonin (PC) and the expression of CD64 on neutrophils (nCD64), an assessment of the relationship of these indicators with bacteremia and severity of organ dysfunction.

**Materials and methods.** We observed 80 patients of the intensive care unit with severe bacterial infections (n=24), bacterial and mycotic sepsis (n=56). Laboratory studies included bacteriological cultures (Bact/Alert 3D) (VITEK2, Biomerieux), determination of PC (VIDAS BRAHMS PCT, Biomerieux), the relative number of CD64+ neutrophils (antibodies IgG1FITC, CD64FITC, CD16PC5, CD45APC-AF750) (Navios, Beckman-Coulter).

**Results.** A high correlation was found between PC values and the relative number nCD64 ( $p < 0,01$ ), allowing the use of the nCD64 method in cases where frequent PC detection is not possible. When comparing the results of blood culture and the values of PC and nCD64 determined a strong interrelation between bacteremia and nCD64 values. When using cut-off 89% of the sensitivity of 0,92 and specificity of 0,73. The interrelation between bacteremia and PC values is not defined (in 4 samples of 16 with PC < 0,5 ng/ml, pathogens of the *Candida*, *Staphylococcus* genus were detected, in 6 samples of 16 with PC > 0,5-2 ng/ml – *Candida*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*). A direct correlation was determined between the intensity of organ dysfunction (scores on the SOFA scale) and PC values ( $p < 0,01$ ), values of nCD64 ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** nCD 64 is an indicator closely associated with bacteremia and can be used to diagnose it, especially at low values of procalcitonin, and to evaluate the effectiveness of antibiotic therapy. Procalcitonin is not specific for bacteremia, more associated with the intensity of polyorgan dysfunction. The use of tests for procalcitonin and nCD64 in the complex will improve the quality of examination of critically ill patients.

#### ВИРУЛЕНТНЫЙ ПРОФИЛЬ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ НИЗКИХ ОБЕЗЬЯН

Калашникова В.А.

НИИ медицинской приматологии, Сочи, Россия

**Цель исследования** – определение вирулентного профиля штаммов *Staphylococcus aureus*, изолированных от низких обезьян.

**Материалы и методы.** 130 изолятов *S. aureus*, выделенных из различных органов погибших обезьян, исследовали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) со специфическими олигонуклеотидными праймерами, синтезированными фирмой ЗАО «Evrogen» (Россия) к некоторым генам вирулентности (sea, seb, sec, tsst, lukS/F, hla, hlb, clfA, clfB, fnBpA, fnBpB). Для ПЦР применяли готовые мастермиксы «ScreenMix-HS» (ЗАО «Evrogen»). Визуализацию продуктов амплификации осуществляли с помощью гель-электрофореза. Размер ампликонов определяли, используя ДНК-маркер 100-1200 н.п. (ЗАО «Evrogen»).

**Результаты.** Все изоляты были охарактеризованы по широкому спектру генетических детерминант, ответственных за вирулентность *S. aureus*. Детекция генов суперантигенов, кодирующих секрецию энтеротоксинов А, В, С и токсина синдрома токсического шока, показала сравнительно низкую частоту распространения генов sea (19%), seb (15%), tsst (9%), в то время как ген sec выявлен в 35%. Ген лейкоцидина Пантон-Валейтайна (lukS/F) обнаружен у 69% штаммов. Наблюдали различное сочетание генов вирулентности. В геноме 1,6% исследованных *S. aureus* обнаружили присутствие всех изученных генов вирулентности. Наиболее часто (30%) отмечали сочетание sec-lukS/F. Практически у всех изученных

штаммов детектировали наличие в геноме гены факторов слипания – clfA (96%) и clfB (94%), а также генов гемолизина А (94%) и гемолизина В (82%). Гены фибронектин-связывающих белков присутствовали почти у половины штаммов *S. aureus* – fnBpA (47%), fnBpB (49%). Наиболее распространенным было сочетание гемолизинов, фибронектин-связывающих белков и факторов слипания – hla, hlb, fnBpA/B, clfA/B (23,8%), а также гемолизинов и факторов слипания – hla, hlb, clfA/B (15,6%). Гены адгезинов часто обнаруживали в сочетании с генами токсинов суперантигенов, среди которых с наибольшей частотой детектировали сочетание hla, hlb, lukS/F, clfA/B (10,7%).

**Заключение.** Анализ распространенности генетических детерминант вирулентности подтверждает патогенность выделенных от обезьян изолятов *S. aureus*. Гены факторов вирулентности штаммов *S. aureus* выявляли с высокой частотой, в особенности гены адгезинов, играющие ключевую роль в инфекционном процессе. Также настораживает обнаружение у изолятов *S. aureus* генетических детерминант лейкоцидина, являющегося маркером тяжелого инфекционного процесса.

#### VIRULENCE PROFILE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS ISOLATED FROM MONKEYS

Kalashnikova V.A.

Scientific Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia

**The purpose of the study.** To determine the virulence profile of *Staphylococcus aureus* strains isolated from monkeys.

**Materials and methods.** 130 *S. aureus* isolates from various organs of the dead monkeys were investigated using the polymerase chain reaction (PCR) with specific oligonucleotide primers, synthesized by "Evrogen" Firm (Russia) to some virulence genes (sea, seb, sec, tsst, lukS/F, hla, hlb, clfA, clfB, fnBpA, fnBpB). For PCR ready-made Mastermix "ScreenMix-HS" ("Evrogen" Firm) were used. Visualization of amplification products was carried out using gel electrophoresis. The size of amplicons was determined using DNA marker 100-1200 n. p. ("Evrogen" Firm).

**Results.** All the isolates were characterized by a wide range of genetic determinants responsible for *S. aureus* virulence. Detection of superantigen genes encoding the secretion of enterotoxins A, B, C and toxin of toxic shock syndrome showed a relatively low incidence of sea genes (19%), seb (15%), tsst (9%), while the sec gene was detected in 35%. The Pantone-Valentine leukocidin gene (lukS/F) was found in 69% of the strains. A different combinations of virulence genes was observed. In the genome of 1.6% of the investigated *S. aureus* the presence of all studied virulence genes was found. The most frequent combination of sec-lukS/F (30%) was noted. In the majority of the studied genomes, the strains of clumping factors genes – clfA (96%) and clfB (94%) as well as hemolysin A (94%) and hemolysin B (82%) genes were detected. The genes of fibronectin-binding proteins were present in almost half of *S. aureus* strains – fnBpA (47%), fnBpB (49%). The most common combination was a combination of hemolysins, fibronectin-binding proteins and clumping factors – hla, hlb, fnBpA/B, clfA/B (23,8%); hemolysins and adhesion factors – hla, hlb, clfA/B (15,6%). The adhesion genes were often found in combination with the genes of superantigen toxins, among which the combination of hla, hlb, lukS/F, clfA/B (10,7%) was detected with the highest frequency.

**Conclusion.** The analysis of the genetic virulence determination prevalence confirms the pathogenicity of *S. aureus* strains isolated from the monkeys. The genes of virulence factors of *S. aureus* strains were found with high frequency, especially the genes of adhesion, which play a key role in the infectious process. Also, the alarming factor is the detection of genetic determinants of leukocidin in *S. aureus* isolates, which is a marker of a severe infectious process.

#### ОРГАНИЗАЦИЯ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА НАСЕЛЕНИЯ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Калинина З.П.<sup>1,2</sup>, Долгий А.А.<sup>1</sup>, Молчановская М.А.<sup>1</sup>, Петрова И.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова; <sup>2</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Заболееваемость гриппом населения Санкт-Петербурга ежегодно в 1,3-1,5 раза превышает такую же в стране.

**Цель** – изучение организации иммунизации против гриппа населения Санкт-Петербурга.

**Материалы и методы.** Обобщение материалов форм статистической отчетности ф. №5 и разработанных аналитических таблиц.

**Результаты.** Для иммунизации населения в рамках национального календаря профилактических прививок за счет средств бюджета Российской Федерации в 2018 г. было получено 2 380 000 доз гриппозных вакцин «Советгрипп», в том числе для вакцинации детей до 18 лет и беременных женщин – 450 000 доз. Дополнительно за счет средств городского бюджета и предприятий было закуплено 314 646 доз гриппозных вакцин. За ходом иммунизации населения и расходом вакцин был установлен мониторинг, результаты которого еженедельно обсуждали в Комитете по здравоохранению, на заседаниях глав администраций районов и города.

Для иммунизации взрослого населения в районах была организована работа прививочных бригад. Еженедельно на предприятиях и в организациях работало до 300 прививочных бригад, привиты 627 412 человек, что составило 32,5% от плана прививок взрослого населения. Большой популярностью у населения пользовались подвижные прививочные пункты, организованные у станций метрополитена, железнодорожных станций, зданий торговых центров, где было привито 172 946 человек. Особое внимание было уделено иммунизации лиц с хроническими заболеваниями: из их числа были привиты 426 500 человек. Охват прививками работников медицинских организаций составил 81,2%. Всего за время прививочной кампании было привито 2 684 646 человек, в том числе 433 280 детей, 12 000 беременных, 19 000 прививочников. Впервые в 2018 г. показатель охвата прививками против гриппа населения города составил 50,8%, что позволило отсрочить эпидемический подъем заболеваемости гриппом в осенний сезон 2018 г.

**Заключение.** Для успешной кампании иммунизации населения против гриппа необходима и в дальнейшем координация деятельности учреждений здравоохранения, продолжение практики проведения прививок в подвижных прививочных пунктах, повышение приверженности населения иммунизации против гриппа.



## THE ORGANIZATION OF IMMUNIZATION AGAINST THE FLU AMONG THE POPULATION OF ST. PETERSBURG

Kalinina Z.P.<sup>1,2</sup>, Dolgij A.A.<sup>1</sup>, Molchanovskaya M.A.<sup>1</sup>, Petrova I.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup> Botkin Clinical Hospital for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

The incidence of influenza in St. Petersburg's population annually is 1.3–1.5 times higher than the incidence of influenza in the country.

**The purpose of the study** is to evaluate the organization of immunization against the flu among the population of St. Petersburg.

**Materials and methods.** Generalization of the materials of statistical reporting forms f.Ne5 and developed analytical tables.

**Results.** 2 380 000 doses of Sovgripp flu vaccines were received for immunization of the population as part of the national immunization schedule from the budget of the Russian Federation in 2018, including 450 000 doses for vaccinating children under 18 years old and pregnant women. Additionally, at the expense of the city budget and enterprises, 314 646 doses of influenza vaccines were purchased. The immunization of the population and the use of vaccines were monitored, the results of which were discussed weekly in the Committee on Health, at meetings of the heads of administrations of districts and the city.

Vaccination teams were organized to immunize adults in the districts. Up to 300 vaccination teams worked weekly at enterprises and organizations, 627 412 people were vaccinated, which accounted for 32,5% of the plan for vaccination among the adult population.

Mobile vaccination stations, organized near metro stations, railway stations, and shopping center buildings, where 172 946 people were vaccinated, were very popular with the population. Special attention was paid to the immunization of people with chronic diseases: 426 500 of them were vaccinated. Vaccination coverage of health care workers was 81,2%. A total of 2 684 646 people were vaccinated during the vaccination campaign, including 433 280 children, 12 000 pregnant women, 19 000 conscript servicemen. For the first time in 2018, the rate of vaccination against the influenza population of the city was 50,8%, which allowed delaying the influenza epidemic rise in the autumn season of 2018.

**Conclusion.** For the successful campaign of immunization of the population against influenza, further coordination of the actions of health care institutions, continued practice of vaccination in mobile vaccination centers, and increased commitment of the population to immunization against influenza are needed.

## ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Каменева О.А., Казаков С.П., Эсауленко А.Н., Мельникова Г.С., Косьякова К.Г.

<sup>1</sup>Детская городская больница № 22, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва; <sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; <sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – сравнение видового состава и чувствительности к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных из крови пациентов двух стационаров.

**Материалы и методы.** В 2018 г. выполнено 3203 исследования крови у пациентов отделений реанимации многопрофильного стационара г. Санкт-Петербурга и военного госпиталя г. Москвы с использованием прибора для гемокультивирования Bact/Alert 3D. Идентификацию и определение чувствительности к антимикробным препаратам проводили с помощью приборов Vitek-2 compact и Phoenix M50 в соответствии с критериями EUCAST.

**Результаты.** Микроорганизмы чаще выделяли из крови больных военного госпиталя (15,3%), чем многопрофильного стационара (8,2% от общего числа исследований). Среди возбудителей преобладали грамположительные бактерии: 49,0% – в военном госпитале и 74,4% – в многопрофильном стационаре. Значительную часть находок составили коагулазонегативные стафилококки (32,0% и 60,2%), *Staphylococcus aureus* (12,5% и 6,6%), *Enterococcus faecalis* – по 2,5% в каждом; доля грамотрицательных бактерий – 46,0% и 25,6%, в том числе: *Escherichia coli* – 5,0% и 4,1%, *Klebsiella pneumoniae* – 20,0% и 13,2%, *Acinetobacter baumannii* – 7,5% и 5,0%, *Pseudomonas aeruginosa* – 7,5% (только в военном госпитале). Грибы рода *Candida* были выделены в военном госпитале от двух пациентов в ассоциации с энтеробактериями и от одного – в монокультуре. БЛРС-продуцирующие штаммы составили: *E. coli* – 66,7% и 60,0%, *K. pneumoniae* – 90,0% и 75,0% соответственно. MRS штаммы чаще обнаруживали в многопрофильном стационаре: *S. aureus* – 50,0% и 20,0%, *S. epidermidis* – 85,2% и 65,0% соответственно.

**Вывод.** В этиологии возбудительной бактериемии у пациентов многопрофильного стационара преобладали коагулазонегативные стафилококки, в военном госпитале – бактерии группы ESKAPE. Частота обнаружения БЛРС-продуцирующих энтеробактерий в двух стационарах отличалась незначительно, а штаммы MRSA чаще обнаруживали у больных многопрофильного стационара.

## THE PATHOGENS OF BACTEREMIA IN PATIENTS OF INTENSIVE CARE UNITS OF MULTIDISCIPLINARY MEDICAL INSTITUTIONS

Каменева О.А., Казаков С.П., Эсауленко А.Н., Мельникова Г.С., Косьякова К.Г.

<sup>1</sup>Children's Hospital №22, St. Petersburg; <sup>2</sup>The Main Military Clinical Hospital n. a. N. N. Burdenko, Moscow; <sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to compare the species composition and susceptibility to antimicrobial agents of microorganisms isolated from the patients' blood in two hospitals.

**Materials and methods.** In 2018, the study performed 3203 studies of the samples of blood from the patients hospitalized in intensive care units of the adult inpatient facilities in Saint Petersburg and a military hospital in Moscow using Bact/Alert 3D blood culture system. The identification and estimation of antibiotic resistance were determined using Vitek-2 compact and Phoenix V50 in accordance to EUCAST criteria.

**Results.** The microorganisms were more often isolated from the blood of the patients of the military hospital (15,3%) than the multidisciplinary hospital (8,2% of the total number of studies). Gram-positive bacteria prevailed among the pathogens: 49,0% in the military hospital and 74,4% in the multidisciplinary hospital. A significant part of the findings were coagulase-negative staphylococci (32,0% and 60,2%), *S.*

*aureus* (12,5% and 6,6%), *E. faecalis* – 2,5% in each. The share of Gram-negative bacteria were 46,0% and 25,6%, including *E. coli* – 5,0% and 4,1%, *K. pneumoniae* – 20,0% and 13,2%, *A. baumannii* – 7,5% and 5,0%, *P. aeruginosa* – 7,5% (only in the military hospital). Fungi of the genus *Candida* were isolated in the military hospital from two patients in association with enterobacteria and from one patient in a monoculture. BLRS-producing strains composed *E. coli* 66,7% and 60,0%, *K. pneumoniae* 90,0% and 75,0%, respectively. MRS strains were more often isolated in the multidisciplinary hospital: *S. aureus* – 50,0% and 20,0%, *S. epidermidis* – 85,2% and 65,0%, respectively.

**Conclusion.** In the structure of bacteremia pathogens, coagulase-negative staphylococci prevailed in the patients of the multidisciplinary hospital, and bacteria of the ESKAPE group prevailed in the military hospital. The frequency of detection of ESBL-producing enterobacteria in two hospitals differed slightly, and the MRSA strains were more often found in the patients of the multidisciplinary hospital.

## ЗНАЧЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

Каралаш Е.А., Свистунов С.А.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – оценка значения и роли статистических показателей здоровья в определении заболеваний, имеющих наибольшую эпидемиологическую значимость.

**Материалы и методы.** За период 2010-2016 гг. проведен статистический анализ учетно-отчетной медицинской документации. Произведен расчет полученных показателей по классам заболеваний.

**Результаты.** Уровень заболеваемости, госпитализации, смертности, инвалидизации, увольняемости по болезни – важные показатели здоровья воинского коллектива. Однако не менее важным является показатель нетрудоспособности и неэффективности использования военнослужащих по состоянию здоровья. В условиях сокращения срока службы военнослужащих по призыву до одного года длительные или частые случаи госпитализации, а также возникающая необходимость предоставления освобождений от исполнения служебных обязанностей на период реабилитации или отпуска по болезни не позволяют данной категории военнослужащих качественно выполнять поставленные перед ними задачи, изучить в полном объеме вверенную им технику и вооружение. Значимость класса заболеваний или отдельной нозологической формы заболевания в одном и том же воинском коллективе может отличаться в зависимости от показателя состояния здоровья, выбранного для анализа.

В оценке военно-эпидемиологической значимости классов заболеваний (отдельных нозологических форм) и наиболее актуальных инфекций показатель неэффективности использования личного состава по причине болезни имеет не менее важную роль, чем основные статистические показатели здоровья военнослужащих. Этот показатель позволяет выделить тот класс заболеваний (группу, нозологическую форму), по причине которого на службе ежедневно отсутствует наибольшее число военнослужащих. Использование полученных данных позволит эффективно разрабатывать мероприятия по оздоровлению коллектива.

**Заключение.** Только комплексное изучение всех показателей состояния здоровья позволит выявить все актуальные для данного коллектива заболевания, которые наносят наибольший урон боеспособности части, разработать и выполнить план мероприятий по предупреждению и профилактике этих заболеваний и таким образом повысить показатели здоровья.

## VALUE OF THE INDICATORS OF STATISTICS FOR ASSESSMENT OF THE STATE OF HEALTH IN ORGANIZED COLLECTIVES

Karalash E.A., Svistunov S.A.

Military Medical Academy of S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

**Research objective.** To estimate value and a role of the indicators of statistics of health in definition of the diseases having the greatest epidemiological importance.

**Materials and methods.** The statistical analysis of medical documents for registration and for reports of period of 2010 - 2016 years was carried out. Calculation of the received indicators for classes of diseases was made.

**Results.** The incidence of hospitalization, mortality, invalidism, index of dismissal due to illness, are important indicators of health of military collective. However the indexes of disability and inefficiency of use of the military personnel for health reasons is not less important. In the conditions of loss of life of the military personnel at the requirement up to one year the long or frequent cases of hospitalization and also the arising requirement of ensuring releases from realization of official duties for rehabilitation or a sick leave doesn't allow this category of the military personnel to carry out qualitatively a set of tasks for them, it is good to study military technique. The significance of some class of diseases or separate nosological form of a disease in the same military collective can differ not only as a result of influence of some external factors, but also depending on an index of the state of health chosen for the analysis.

In assessment of the military and epidemiological importance of classes of diseases and most relevant infections (separate nosological forms), the indicator of inefficiency of use of the military personnel for health reasons because of a disease also has important role as the main indicators of statistics of health of the military personnel. This indicator allows to show that class of diseases (group, a nosological form) because of which on military service is absent most part of number of the military personnel. Use of the obtained data will allow to develop the most effective actions for improvement of health of collective.

**Conclusion.** Thus only difficult studying of all indicators of the state of health will allow to show all diseases important for this collective which cause the biggest loss of military ability of a part and to carry out the plan of measures for prevention of these diseases and, thus to improve medical indicators of health.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ БАКТЕРИОЦИНОВ ЭНТЕРОКОККОВ

Карасева А.Б.<sup>1</sup>, Колобов А.А.<sup>2</sup>, Суворов А.Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины; <sup>2</sup>Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение антимикробных свойств синтетических энтероцинов EntB, EntP, а также двухкомпонентных энтероцинов EntXα/β и EntL50A/B.

**Материалы и методы.** Синтез пептидов проводили твердофазным способом на синтезаторе Applied Biosystems 430A. Антимикробную активность синтетических пептидов по отношению к штаммам *Listeria ivanovii* DSM 20750, *L. innocua*



DSM 20649, *L. monocytogenes* EGD, *Staphylococcus aureus* 209p, *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactia*, *L. sakei*, *Enterococcus faecalis* CCUG 52538, *E. faecium* 24-10, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 и *Yersinia enterocolitica* оценивали методами диффузии в агар и методом приготовления серийных разведений пептидов в жидких средах. Концентрация бактерий в средах достигала  $10^{10}$  КОЕ/мл.

**Результаты.** Наиболее выраженную антимикробную активность всех синтетических энтероцинов наблюдали в отношении листерий. Было показано, что синтетический энтероцин EntXa сам по себе не угнетал рост индикаторных бактерий, но был способен усиливать антимикробную активность пептида EntXβ. Против энтерококков, лактобацилл и стрептококков групп А и В активными оказались пептиды EntXβ (>0,2 мг/мл), EntL50A (>0,01 мг/мл) и EntL50B (>0,05 мг/мл) а также EntV (>0,01 мг/мл), EntP (>0,05 мг/мл) угнетал рост листерий, стрептококков, энтерококков и лактобацилл. Добавление пептидов EntL50A/B (>0,5 мг/мл) в жидкую культуру угнетало рост всех рассмотренных грамотрицательных бактерий, чего не было выявлено при использовании метода диффузии в агар. Таким образом, пептиды EntL50A и EntL50B угнетали рост всех использованных в данном эксперименте бактерий и обладали наиболее широким спектром антимикробной активности.

**Заключение.** Синтетические энтероцины обладают выраженным антибактериальным действием с различными спектрами активности, хотя некоторые из них (например EntXα) по своим свойствам не являются полными аналогами бактериоцинов, продуцируемых клетками энтерококков. Однако все синтетические бактериоцины имеют потенциал как использованию в качестве основы для создания новых антимикробных препаратов.

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SYNTHETIC BACTERIOCINS OF ENTEROCOCCI

Karaseva A.B.<sup>1</sup>, Kolobov A.A.<sup>2</sup>, Suvorov A.N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine; <sup>2</sup>Federal State Unitary Enterprise State Scientific Research Institute of Highly Pure Biopreparations; St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to investigate the antimicrobial effect of synthetic enterocins EntV, EntP and the two-component enterocins EntXα/β and EntL50A/B.

**Materials and methods.** The synthesis of peptides was carried out on an Applied Biosystems 430A synthesizer by a solid phase method. Antimicrobial activity of synthetic peptides against *Listeria ivanovii* DSM 20750, *L. innocua* DSM 20649, *L. monocytogenes* EGD, *Staphylococcus aureus* 209p, *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactia*, *L. sakei*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* 24-10, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 and *Yersinia enterocolitica* was evaluated by agar diffusion and serial dilution methods. The concentration of cells of tested indicator cultures reached  $10^{10}$  CFU/ml.

**Results.** The most pronounced antimicrobial effect of all synthetic enterocins was observed in relation to *Listeria* spp. strains. It was shown that synthetic enterocin EntXα itself did not inhibit the growth of tested bacteria, but was able to enhance the antimicrobial activity of the EntXβ peptide. The peptides EntXβ (>0,2 mg/ml), EntL50A (>0,01 mg/ml) and EntL50B (>0,05 mg/ml) as well as EntV (>0,01 mg/ml) were active against enterococci, lactobacilli and streptococci. EntP (>0,05 mg/ml) inhibited the growth of *Listeria* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., and lactobacilli. The addition of EntL50A/B peptides (>0,5 mg/ml) to the liquid culture inhibited the growth of all the examined Gram-negative bacteria, which was not detected by the agar diffusion method. Thus, the peptides EntL50A and EntL50B inhibited the growth of all bacteria used in this experiment and had the widest spectrum of antimicrobial activity.

**Conclusion.** Synthetic enterocins have an expressed antibacterial effect with different spectra of antimicrobial activity, although some of them (for example, EntXα) are not completely analogous to the bacteriocins produced by enterococci cells. However, all synthetic bacteriocins have the potential to be used as the basis for the creation of new antimicrobial agents.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОКРАСКИ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПО ГРАМУ В ДИАГНОСТИКЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ АРТРИТОВ И ИНФЕКЦИЙ ПРОТЕЗИРОВАННЫХ СУСТАВОВ

Карбышева С.Б.<sup>1</sup>, Золковина А.Г.<sup>2</sup>, Дорохова А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Университетская клиника Шарите, Берлин, Германия; <sup>2</sup>Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Барнаул, Россия

Бактериоскопическое исследование синовиальной жидкости с использованием окраски по Граму является стандартным компонентом бактериологического исследования. Однако ряд авторов указывает на низкую эффективность бактериоскопии в диагностике инфекционного процесса в области сустава. Центрифугирование синовиальной жидкости и исследование окрашенного осадка рассматривают как вариант повышения диагностической ценности.

**Цель** – оценка эффективности окраски нативной синовиальной жидкости и центрифугированного осадка по Граму для диагностики бактериальных артритов и инфекций протезированных суставов.

**Материалы и методы.** В исследование был включен 31 пациент с инфекцией протезированных и нативных суставов при наличии роста микроорганизмов в синовиальной жидкости при бактериологическом исследовании, а также 70 больных с асептическими воспалениями в области сустава (асептическое расшатывание эндопротеза и артрозы разной степени). Всем пациентам было выполнено микроскопическое исследование синовиальной жидкости с окраской по Граму нативного препарата и осадка. Бактериологическое исследование синовиальной жидкости включало культивирование в аэробных и анаэробных условиях в течение 14 суток.

**Результаты.** В ходе микроскопического исследования синовиальной жидкости в группе больных с бактериальными артритами и инфекциями протезированных суставов микроорганизмы были обнаружены в 4 (13%) нативных препаратах и в 4 (13%) осадках после центрифугирования. У пациентов с асептическими воспалениями в области сустава микроорганизмов выявлено не было. Чувствительность метода составила 13% со специфичностью 100%.

**Выводы.** Бактериоскопическое исследование синовиальной жидкости с использованием окраски по Граму как нативного препарата, так и центрифугированного осадка имеет низкую чувствительность и высокую специфичность в диагностике бактериальных артритов и инфекций протезированных суставов. Данный метод имеет низкую диагностическую значимость как тест для скрининга.

#### THE PERFORMANCE OF SYNOVIAL FLUID GRAM STAINING FOR THE DIAGNOSIS OF NATIVE AND PROSTHETIC JOINT INFECTION

Karbysheva S.B.<sup>1</sup>, Zolovkina A.G.<sup>2</sup>, Dorochova A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Center for Musculoskeletal Surgery, Berlin, Germany; <sup>2</sup>Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Barnaul, Russia

Synovial fluid Gram staining is standard procedure for the microbiological diagnosis. However, some authors point out the low efficiency of this test for the diagnosis of joint infection. Centrifugation of synovial fluid and examination of the sediment could increase the diagnostic value.

**The purpose of the research:** to evaluate the performance of synovial fluid Gram staining of native and centrifuged samples for the diagnosis of native and prosthetic joint infection.

**Materials and methods.** Thirty one patients with infection of prosthetic or native joints and confirmed bacterial culture in synovial fluid as well as 71 patients with aseptic loosening of the prosthesis or osteoarthritis were included in the study. For all patients synovial fluid Gram staining and bacterial culture were performed.

**Results.** Using Gram staining bacteria were detected in 4 patients (13%) either in native or centrifuged synovial fluid in 31 patients with bacterial arthritis and infection of prosthetic joints. In 70 patients with aseptic inflammation in the joints Gram staining was negative. Sensitivity of this test was 13% with specificity 100%.

**Conclusion.** The study demonstrated low sensitivity and high specificity of Gram staining either in native or centrifuged synovial fluid for the diagnosis of native and prosthetic joint infection. It is not reliable as a screening test.

#### ВЫДЕЛЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ АТИПИЧНОГО ШТАММА SHIGELLA FLEXNERI

Карцев Н.Н., Мицевич И.П., Новикова Т.С., Детушев К.В., Тазина О.И., Храмов М.В., Светоч Э.А.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

**Цель исследования** – идентификация и изучение свойств штамма *Shigella flexneri* DE165, выделенного в г. Ярославле в декабре 2018 г. от больного с острой кишечной инфекцией (ОКИ).

**Материалы и методы.** При проведении исследования использовали питательные среды «Лактозный ТТХ агар с тергитолом 7», «XLD-агар» (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболensk, Россия); набор реагентов «АмплиСенс® Эшерихиозы-FL» (Интерлабсервис, Москва, Россия); карты для идентификации GN к прибору VITEK 2 Compact (BioMérieux, Inc., США); «ЭНТЕРОтест 24 Н» (Ebra Lahema, Чехия); латексную систему «Wellcogen Colour Shigella» (Remel, Великобритания); сыворотки диагностические шигеллезные адсорбированные к *Shigella flexneri* групповые и типовые для РА (АГНОЛЛА, Россия).

**Результаты.** Изучаемый штамм имел культурально-морфологические признаки, характерные для *Shigella* spp., проявлял положительную реакцию агглютинации с латексным диагностикумом на *S. flexneri* и с адсорбированной сывороткой к *S. flexneri* тип I-V. С типовыми сыворотками внутри группы I-V агглютинация отсутствовала. По результатам идентификации на автоматическом биохимическом анализаторе VITEK2 Compact штамм был определен как *Pantoea* spp. с достоверностью 95%. Идентификация культур на массспектрометре MALDI-TOF с использованием программы MALDI Biotyper не подтвердила принадлежность штамма к роду *Pantoea*. Биохимическая идентификация штамма с применением набора «ЭНТЕРОтест 24 Н» показала его принадлежность к *S. flexneri* (group B) с нетипичными для данного вида показателями биохимических тестов – утилизация адонитола (ADO) и арабитола (ART). По данным молекулярно-генетических исследований штамм определен как *Shigella flexneri* spp./EIEC.

**Выводы.** На основании проведенных исследований штамм DE165, выделенный в г. Ярославле в декабре 2018 г. от больного с ОКИ, предварительно идентифицирован как *S. flexneri* тип I-V. Для окончательного подтверждения рода и вида изучаемого штамма необходимо определить полную нуклеотидную последовательность ДНК с использованием секвенирования нового поколения (NGS) и последующий биоинформационным анализом полученных результатов. Углублённое изучение данного атипичного штамма позволит усовершенствовать диагностику шигеллёзов.

Работа выполнена в рамках Отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### ISOLATION AND STUDY OF THE ATYPICAL SHIGELLA FLEXNERI STRAIN Kartsev N.N., Mitsevich I.P., Novikova T.S., Detushev K.V., Tazina O.I., Khranov M.V., Svetoch E.A.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study.** Identification and study of the properties of the strain *Shigella flexneri* DE165 dedicated to the city of Yaroslavl in December 2018 from a patient with an acute intestinal infection.

**Materials and methods.** The study used culture media "TTX lactose agar with Tergitol 7", «XLD-agar» (FBUN SRCAMB, Obolensk, Russia); AmpliSense® Escherichiois-FL Reagent Kit (Interlabservice, Moscow, Russia); GN identification cards for VITEK 2 Compact (BioMérieux, Inc., USA); "Enterotest 24 N" (Ebra Lahema, Czech Republic); latex system "Wellcogen Color Shigella" (Remel, UK); Sera diagnostic Shigella adsorbed to *Shigella flexneri* groups and typical for RA (AGNOLLA, Russia).

**Results.** The studied strain had cultural and morphological features of *Shigella* spp. and showed a positive agglutination reaction with latex diagnosticum for *S. flexneri* and with adsorbed serum to *S. flexneri* type I-V. With typical sera within the group I-V, agglutination was absent. According to the results of identification by the automatic biochemical analyzer VITEK2 Compact, the strain was defined as *Pantoea* spp. with 95% certainty. The identification of cultures by the MALDI-TOF mass spectrometer using the MALDI Biotyper program did not confirm the identity of the strain to the genus *Pantoea*. Biochemical identification of the strain used the "ENTEROTest 24 N" kit showed its belonging to *S. flexneri* (group B), with indicators of biochemical tests that are not typical for this type – adonitol (ADO) and arabitol (ART) utilization. The strain was defined as *Shigella* spp. EIEC according to the results of molecular genetic studies.

**Conclusion.** Based on the studies performed, the strain DE165 isolated in Yaroslavl in December 2018 from a patient with an acute intestinal infection, was previously identified as *S. flexneri* type I-V. For final confirmation of the genus and type of studied strain, it is necessary to determine the complete DNA nucleotide sequence

using a new generation sequencing (NGS) and subsequent bioinformatic analysis of the results obtained. In-depth study of this atypical strain will improve the diagnosis of shigellosis.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

#### ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ В-ЛИМФОЦИТОВ У МЫШЕЙ, ИММУНИЗИРОВАННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ-МОДИФИЦИРОВАННЫМИ ШТАММАМИ *FRANCISELLA TULARENSIS*

Карцева А.С., Силкина М.В., Калмантаева О.В., Зенинская Н.А., Марьян М.А., Мунтян Я.О., Рябко А.К., Rogozin M.M., Шахова А.С., Вахромеева Г.М., Миронова Р.И., Павлов В.М., Фирстова В.В., Шемьякин И.Г.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

Для профилактики туляремии в России используется живая туляремийная вакцина на основе штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ. Несмотря на его эффективность, вакцинный штамм имеет остаточную реактогенность. Для снижения реактогенности в нашем научном Центре были созданы два штамма: *F. tularensis* 15/23-1Δ*recA* (с делецией генов *iglC* и *recA*) и *F. tularensis* SRI-1 (с делецией аналогичных генов и модификацией гена *sodB*). В экспериментах на животных было показано, что делеция одной копии гена *iglC* приводит к снижению реактогенности живой туляремийной вакцины, сохраняя при этом протективную активность.

**Цель исследования** – выявление влияния генетических модификаций штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ на активацию В-лимфоцитов.

**Материалы и методы.** Мышей линии BALB/c подожно иммунизировали вакцинным штаммом *F. tularensis* 15 НИИЭГ и его производными *F. tularensis* 15/23-1 и *F. tularensis* SRI-1. На 3 сутки после иммунизации у животных брали кровь и селезенку для фенотипирования лимфоцитов. Клетки метили моноклональными антителами CD19 APC, CD69 FITC, CD86 PE, CD30 PerCP-Cy5.5 общепринятым методом. Анализ лимфоцитов проводили на проточном цитофлюориметре BD FACSAria III с использованием программы BD FACS Diva (версия 8.0).

**Результаты.** Сравнительный анализ экспрессии маркеров активации на В-лимфоцитах крови и селезенки, полученных от мышей разных групп, показал достоверное сопоставимое усиление экспрессии CD86 молекулы. В группе мышей, иммунизированных *F. tularensis* 15 НИИЭГ, в крови в 2 раза увеличилось количество CD19<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> клеток, а в остальных группах – CD19<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> клеток. Уровень CD19<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> лимфоцитов на 3 сутки после вакцинации не изменился.

**Выводы.** Результаты работы свидетельствуют о разных путях активации В-лимфоцитов под влиянием *F. tularensis* 15 НИИЭГ и его производных штаммов. По всей видимости, отсутствие одной копии *iglC*, возможно, благодаря снижению способности мутантов размножаться в макрофагах, индуцирует активацию В-лимфоцитов через сигнальные пути, запускаемые CD30 молекулой, приводящие в конечном итоге к тонкой регуляции Th1/Th2 и Th17 ответов.

Работа выполнена в рамках Отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### FEATURES OF B-LYMPHOCYTES ACTIVATION IN MICE IMMUNIZED BY GENETICALLY MODIFIED *FRANCISELLA TULARENSIS* STRAINS

Kartseva A.S., Silkina M.V., Kalmantaeva O.V., Zeninskaya N.A., Marin M.A., Muntian Ya.O., Ryabko A.K., Rogozin M.M., Shakhova A.S., Vakhromeeva G.M., Mironova R.I., Pavlov V.M., Firsova V.V., Shemyakin I.G.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

The live tularemia vaccine based on the strain *Francisella tularensis* 15 is used in Russia for the prevention of tularemia. Despite the efficiency of the vaccine, it has residual reactogenicity. Two genetically modified strains were created with reduction of reactogenicity on the base of *F. tularensis* 15 in our Scientific Center: *F. tularensis* 15/23-1Δ*recA* (with the deletion of *iglC* and *recA* genes) and *F. tularensis* SRI-1 (with the deletion of similar genes and the modification of *sodB* gene). The animal experiments have shown that deletion of one copy of the gene *iglC* leads to a decrease in the reactogenicity of the live tularemia vaccine while maintaining protective activity.

**The purpose of the study** is to identify the effect of genetic modifications of the strain *F. tularensis* 15 NIEG on the activation of B-lymphocytes.

**Materials and methods.** BALB/c mice were subcutaneously immunized with the vaccine strain *F. tularensis* 15 NIEG or its derivatives *F. tularensis* 15/23-1 and *F. tularensis* SRI-1. On the 3<sup>rd</sup> day after immunization blood and spleen were obtained from animals to phenotyping of lymphocytes. Cells were labeled with monoclonal antibodies CD19 APC, CD69 FITC, CD86 PE, CD30 PerCP-Cy5.5 by the standard method and analysed on the BD FACSAria III flow cytometer using the BD FACS Diva software (version 8.0).

**Results.** A comparative analysis of the activation markers expression on B-lymphocytes of the blood and spleen showed a reliable increasing in CD86 expression in all mice groups. In the group of mice immunized with *F. tularensis* 15 NIEG, the number of CD19<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> cells increased by 2 times in the blood, and in the other groups activation of B-cells expressed as increase of CD19<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> cells. The level of CD19<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> lymphocytes did not change on the 3<sup>rd</sup> day after the vaccination.

**Conclusion.** The results of the work indicate different ways of B-lymphocyte activation under the influence of *F. tularensis* 15 NIEG and its derived strains. Apparently, the absence of one copy of the *iglC* gene, possibly due to a decrease in the ability of mutants to multiply in macrophages, induces the activation of B-lymphocytes through signaling pathways triggered by the CD30 molecule, which ultimately leads to a fine regulation of the Th1/Th2 and Th17 responses.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

#### САРКОИДОЗ КОЖИ: ДВА РЕДКИХ СЛУЧАЯ

Карякина Л.А., Пирятинская В.А., Кукушкина К.С., Смирнова О.Н., Винничук С.А., Хаббус А.Г.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – описание двух случаев саркоидоза кожи.

**Материалы и методы.** Приводим наши собственные наблюдения.

Пациентка Г., 35 лет, жительница Калининграда, считала себя больной в течение 5 лет, когда появились высыпания на коже туловища и конечностей. За медицинской помощью не обращалась. При осмотре патологический процесс локализовался в области лица, спины, нижних конечностей. Высыпные элементы: папулы плотной консистенции размерами от 5-7 мм до 2 см в диаметре крас-

новато-коричневой (буровой) окраски, слегка выступающие над уровнем кожи. При диаскопии элементов обнаружили феномен пылинки. Проведена рентгенография легких, стоп и кистей – патологических изменений нет. Результаты гистологического исследования кожи: в эпидермисе – единичные некротизированные кератиноциты, в дерме – отек всей дермы, обращает на себя внимание наличие саркоидных гранул, состоящих из эпителиоидных и гигантских клеток типа инородных тел с незначительным количеством окружающих их лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов. Окончательный диагноз: крупноузловый саркоидоз кожи.

Пациентка Р., 23 г., обратилась с жалобами на высыпания в области кожи лица без субъективных ощущений. Считала себя больной в течение 1,5 лет, когда в области правой половины лба появились элементы, количество которых постепенно увеличивалось. Наружно применяла топическую стероидную терапию без эффекта. При осмотре наблюдали одиночный очаг поражения диаметром до 8 см, состоящий из множественных плотных сгруппированных папул размером 3-5 мм, с гладкой поверхностью красновато-коричневого цвета. При диаскопии отмечали симптом «перепелиного яйца». Результаты гистологического исследования: эпидермис с акантозом диффузного типа, внутриклеточным отеком базальных и шиповатых клеток; в дерме – крупные гранулемы без казеозного некроза в центре, представленные эпителиоидными клетками, лимфоцитами, гигантскими многоядерными клетками Лангханса; при окраске по Цилло-Нильсену микобактерии не обнаружены. При рентгенографии легких, кистей и стоп патологии не выявлено. Окончательный диагноз: мелкоузловый саркоидоз кожи.

**Результаты.** На основании проведенного патоморфологического исследования диагноз саркоидоза кожи был подтвержден в обоих случаях.

**Выводы.** Поражение кожи саркоидозом возникает на всех стадиях заболевания. Высыпания различаются по клиническим формам и могут быть единственным легко доступным для исследования проявлением заболевания.

#### CUTANEOUS SARCOIDOSIS: TWO RARE CASES

Karyakina L.A., Piryatinskaya V.A., Kukushkina K.S., Smirnova O.N., Vinnichuk S.A., Habbus A.G.

North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to describe two cases of cutaneous sarcoidosis.

**Materials and methods.** We provide the results of our own observations.

Patient G., 35 years old, female, a resident of Kaliningrad, has declared that the disease onset was 5 years ago, when she noticed rash on the skin of her trunk and extremities. She did not seek medical care. At the moment of the examination, the pathological process on the skin was disseminated, with predominant localization on the face, back, lower extremities. The rash elements were dense papules with diameter from 5-7 mm up to 2 cm with a reddish-brown (brownish) color, slightly protruding above the skin. Diascopy of the elements showed dust particles. Radiography of the lungs, feet and hands was performed, showing no pathological changes. The results of the histological examination of the skin: single necrotic keratinocytes in the epidermis, swelling of the entire dermis, the presence of sarcoid granulomas, consisting of epithelioid and giant cells in the form of foreign bodies with a small number of surrounding lymphocytes and eosinophilic leukocytes. The histological picture corresponds to the diagnosis of cutaneous sarcoidosis. Final diagnosis: large nodule sarcoidosis.

Patient R., 23 years old, female, complained of rash on the facial skin without any subjective sensations. According to the patient, the disease onset was 1,5 years ago, when elements appeared in the forehead area gradually increasing. Topically applied steroid therapy didn't provide any effect. The examination showed that the process was located on the skin of the right half of the forehead. The pathological process had an affection focus with the diameter up to 8 cm, consisting of multiple grouped papules (dimensions of 3-5 mm), which were slightly above the level of the skin. Palpation of the papules showed that they are dense with a smooth surface of reddish-brown color. Diascopy showed a symptom of *quail egg*. The results of histological examination: epidermis with diffuse type acanthosis, intracellular edema of basal and wing cells; large granulomas in the dermis without any caseous necrosis in the center, represented by epithelioid cells, lymphocytes, Langhans-type giant multinuclear cells; acid fast stain showed no mycobacteria. Radiography of the lungs, hands and feet showed no pathological changes. The final diagnosis was small nodular type of cutaneous sarcoidosis.

**Results.** In accordance with the results of pathomorphological study the diagnosis of cutaneous sarcoidosis was confirmed in both cases.

**Conclusion.** The skin damage is present in all stages of sarcoidosis. Lesions varies among different clinical forms of sarcoidosis and even can be a single but rather informative sign for examination.

#### НЕОБЫЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ САРКОИДОЗА КОЖИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Карякина Л.А., Смирнова О.Н., Винничук С.А., Пирятинская В.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – описание саркоидоза кожи необычной локализации.

**Материалы и методы.** Саркоидоз – полисистемное гранулематозное заболевание неясной этиологии, гистологически характеризуется наличием эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза (иногда возникает фибриноидный некроз). Наиболее часто при саркоидозе поражаются медиастинальные лимфатические узлы, легкие, печень, селезенка, кожа, глаза, кости кистей и стоп. Поражения кожи возникают во всех стадиях заболевания и подразделяются на специфические, свойственные хроническому саркоидозу и неспецифические, встречающиеся при остром процессе.

Приводим наши собственные наблюдения. Пациент П., 35 лет, житель Санкт-Петербурга, считает себя больным в течение года, когда впервые высыпания появились на коже заушной области, которые он связывал с инсоляцией. За медицинской помощью обратился в частную клинику, где был диагностирован герпес и назначена терапия ацикловиром, не давшем реального клинического эффекта. Больной обратился за повторной специализированной помощью через год в связи с распространением процесса на кожу туловища после очередной инсоляции. Терапия, проводимая топическими стероидами, не дала заметного эффекта. Последующие осмотры специалистами сопровождаются постановкой следующих диагнозов: Т-клеточная лимфома кожи, лимфоцитомы, акантогранулема. При осмотре патологический процесс локализовался в области правой заушной



складки и коже спины. Высыпные элементы: папулы полупрозрачные, плотной консистенции размерами от 5 мм до 2 см в диаметре желтовато-коричневого цвета, с гладкой поверхностью и телеангиоэктазиями на поверхности. При диаскопии отмечали положительный симптом «яблочного желе» по типу «перепелиного яйца». Проведена флюорография легких, рентгенография кистей – патологических изменений нет. Результаты гистологического исследования кожи: эпидермис преимущественно типового строения, с небольшим акантозом, внутриклеточным отеком базальных клеток, в дерме – «обнаженные» гранулемы без казеозного некроза в центре, представленные эпителиоидными клетками, лимфоцитами, гигантскими многоядерными клетками Ланганса; при окраске суданом III липосодержащие макрофаги не выявлены. Заключение: гистологическая картина соответствует саркоидозу.

**Результаты.** На основании проведенного патоморфологического исследования диагноз «саркоидоз кожи» был подтвержден.

**Выводы.** Специфические поражения кожи при саркоидозе весьма разнообразны и могут имитировать другие заболевания. Необходимо проведение патоморфологического исследования, рентгенографии легких, костей кистей и стоп для верификации диагноза и исключения системности поражения.

#### UNUSUAL LOCALIZATION OF SKIN SARCOIDOSIS

Karyakina L.A., Smirnova O.N., Vinnichuk S.A., Piryatinskaya V.A.

Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study:** to describe the atypical localization of cutaneous sarcoidosis.

Sarcoidosis is polysystemic granulomatous disease of unclear origin, histologically characterized by presence of epithelioid cell granulomas without caseous necrosis (sometimes fibrinoid necrosis occurs). Mediastinal lymph nodes, lungs, liver, spleen, skin, eyes, bones of hands and feet are most often affected by sarcoidosis. Lesions on the skin are seen in all stages of sarcoidosis and are subdivided into specific, often seen in chronic forms and non-specific, more common for acute forms.

**Materials and methods.** We provide the results of our own observations. Patient G., 35 years old, male, a resident of St. Petersburg told us that the disease onset was a year ago, when he noticed rash on the skin of retroauricular area, which he considered to be after insolation. He did seek medical care in outpatient hospital and was put diagnosis of herpes. He took acyclovir that was not effective. Patient did seek medical care for second time in a year because of dissemination of lesions, provoked by sun rays. He was prescribed topical corticosteroids that were not effective. Further examination by dermatologists revealed different skin diseases like T-cell lymphoma, lymphocytoma, xanthogranuloma. At the moment of examination the pathological process on the skin was disseminated, with predominant localization on the retroauricular area, back, upper extremities. The rash elements were semitranslucent, dense papules with diameter from 5 mm up to 2 cm with a yellow-brown (brownish) color, slightly protruding above the skin, covered with telangiectasias. Diascopy revealed out positive the "apple jelly" phenomenon with very fine yellow-gold dots (specks). Radiography of the lung, feet and hands was performed, it showed no pathological changes. Results of histological examination of the skin. The epidermis has typical structure with slight acantosis, intracellular oedema of basal cells, in dermis attention was drawn to presence of sarcoid granulomas with absence of caseous disintegration in the center, consisting of epithelioid cells, lymphocytes, giant Langhans multinuclear cells. Staining sudan III did not reveal out lipocontaining macrophages. Final diagnosis: cutaneous sarcoidosis.

**Results.** In accordance with the results of pathomorphological study the diagnosis of cutaneous sarcoidosis was confirmed.

**Conclusion.** Specific affection of the skin in sarcoidosis are rather different and can mimic another skin diseases. It is necessary to do histological examination, radiography of the lung, feet and hands to verify diagnosis and exclude systemic process.

#### МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Киселева Т.С.<sup>2</sup>, Гумилевский Б.Ю.<sup>1</sup>, Гумилевская О.П.<sup>1</sup>, Кахиани Е.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Михайловская центральная районная больница, Михайловка; <sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; <sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – определение спектра генитальных инфекций и цитограмм шейки матки у пациенток, обратившихся в Михайловскую центральную районную больницу Волгоградской области.

**Материалы и методы.** Для изучения распространенности инфекций, передаваемых половым путем, было обследовано 5479 женщин, обратившихся в Михайловскую центральную районную больницу в период с 2008 по 2014 гг. Всем пациенткам проводили цитологическое и морфологическое исследование мазков из шейки матки. Исследовали отделяемое влагалища и цервикального канала методом ПЦР на наличие *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, CMV, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, HPV 16, 18 типов с помощью реагентов «АмплиСенс» (Москва).

**Результаты.** Причина обращения женщин к врачу была обусловлена различными жалобами, такими как: наличие патологический выделений – у 45,6%, тянущие боли внизу живота – у 34,3%, нарушения менструального цикла – у 16,7%, зуд и жжение вульвы – у 3,6%, обследование по поводу бесплодия – у 3,6%, наличие разрастаний на половых органах – у 1,5%. Вирус папилломы человека 16 и 18 типов выявлялся в шейке матки у 13,8% пациенток. Чаще всего инфицирование ВПЧ сочеталась с *Ureaplasma* spp. – в 64,6% случаев, *G. vaginalis* – в 53,7%, CMV – в 24,6%, *M. hominis* – в 23,9%, *C. albicans* – в 22,5%, *C. trachomatis* – в 9,9%, *M. genitalium* – в 5,9%. Признаки воспаления в цитограмме определены у 94,3% женщин, LSIL – у 1,6%, HSIL – у 13,9%, внутриэпителиальная неоплазия железистого эпителия II – в одном случае. Мазки неопределенного значения ASC-US наблюдали в 7,7% случаев, у 2 из которых в динамике выявлена HSIL, у 1 пациентки – LSIL, в 2,1% случаев – ASC-H, у 3 из которых в динамике выявлена HSIL.

**Заключение.** У женщин, самостоятельно обратившихся к врачу, в 13,8% случаев выделены вирусы папилломы человека 16 и 18 типов. В 94,3% случаев папилломавирусная инфекция выявлена в сочетании с другими урогенитальными инфекциями. Интраэпителиальные изменения эпителия шейки матки обнаружены в 16% случаев.

#### MICROBIAL LANDSCAPE OF UROGENITAL INFECTIONS IN WOMEN OF THE VOLGOGRAD REGION

Kiseleva T.S.<sup>1</sup>, Gumilevsky B.Yu.<sup>2</sup>, Gumilevskaya O.P.<sup>2</sup>, Kahiani E.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mikhailovka Central District Hospital, Mikhailovka; <sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; <sup>3</sup> North-Western State Medical University. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To determine the range of genital infections in the patients with human papillomavirus infections.

**Materials and methods.** To study the prevalence of HPV and other sexually transmitted infections, 5479 women who applied to the Mikhailovka Central District Hospital from 2008 to 2014 were examined. All the patients underwent a comprehensive examination using molecular biological, cytological, colposcopic and morphological methods. We investigated the discharge of the vagina and cervical canal by PCR for the presence of *C. trachomatis*, *Ureaplasma* spp., *M. genitalium*, *M. hominis*, CMV, *G. vaginalis*, *C. albicans*, HPV 16 and 18 types using AmpliSens reagents (Moscow).

**Results.** The reason for visiting a doctor was various complaints including the presence of pathologic discharge in 45,6% of the cases, drawing pain in the lower abdomen – in 34,3%, menstrual disorders – in 16,7%, itching and burning of the vulva, discomfort in 3,6%, screening for infertility – in 3,6%, the presence of growths on the genitals – in 1,5%. Human papillomavirus 16 and 18 types were detected in the cervix in 13,8% of the women. Most often HPV infection was combined with the following infections: *Ureaplasma* spp. – in 64,6% of cases; *G. vaginalis* – in 53,7%; CMV at 24,6%; *M. hominis* in 23,9%; *C. albicans* in 22,5%; *C. trachomatis* at 9,9%; *M. genitalium* – in 5,9%. The signs of inflammation on the cytogram was found in 94,3% of the women. LSIL was detected in 1,6% of the patients, HSIL – in 13,9% of the patients, intraepithelial neoplasia of the glandular epithelium II was detected in one case. ASC – US undetermined smears were detected in 7,7% of the cases, in 2 of which HSIL was detected in dynamics, in 1 woman – LSIL; ASC – H was found in 2,1% of the cases, in 3 of which HSIL was detected in dynamics.

**Conclusion.** In the women who visited a doctor independently in 13,8% of the cases, human papilloma viruses of 16 and 18 types were isolated. In 94,3% of the cases, papillomavirus infection was detected in combination with other urogenital infections. Intraepithelial changes of cervical epithelium were found in 16% of the cases.

#### ПОЛНОГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ И SNP-ТИПИРОВАНИЕ YERSINIA MOLLARETII

Кисличкина А.А., Майская Н.В., Сизова А.А., Иванов С.А., Шайхутдинова Р.З., Соломенцев В.И., Богун А.Г., Дентовская С.В.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

**Цель** – полногеномное секвенирование четырех штаммов *Yersinia mollaretii* и SNP-типирование на основе корового генома.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 4 штамма *Y. mollaretii*, находящихся на хранении в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур («ГКПМ-Оболensk»), B-7596, B-7597, B-7610, B-8306. В работе также использовали полногеномные последовательности десяти штаммов *Y. mollaretii*, размещенных в базе данных NCBI Genome. Полногеномное секвенирование осуществлено на платформе Illumina MiSeq. Полученные единичные прочтения были собраны в контиги при помощи программы SPAdes v. 3.11.1. Для определения SNP-типирования применяли программу Wombac 2.0.

**Результаты.** В результате сборки *de novo* геномов бактерий *Y. mollaretii* получено для штамма B-7596 39 контигов с общей длиной 4,63 млн.п.о.; для B-7610 – 73 контига (4,65 млн.п.о.); для B-8306 37 контигов (4,63 млн.п.о.); для B-7597 – 99 контигов (4,66 млн.п.о.). На основе определенных коровых SNP построено филогенетическое дерево, на котором штаммы *Y. mollaretii* образовали три четко ограниченных кластера: I кластер – *Y. mollaretii* 92/84, *Y. mollaretii* B-7610, *Y. mollaretii* 64/02; II кластер – *Y. mollaretii* ATCC 43969, *Y. mollaretii* SCPM-O-B-7609, *Y. mollaretii* 107/02, *Y. mollaretii* 58/02; III кластер – *Y. mollaretii* IP22404, *Y. mollaretii* FE82747, *Y. mollaretii* 61/02, *Y. mollaretii* SCPM-O-B-7598, *Y. mollaretii* B-7596, *Y. mollaretii* B-7597, *Y. mollaretii* B-8306.

Между кластерами отмечена вариабельность размера и GC состава геномов штаммов. В I кластере размеры геномов штаммов варьировались в пределах от 4,62 до 4,68 млн.п.о., во II кластере – 4,54-4,57 млн.п.о. в III кластере – от 4,63 до 4,70 млн.п.о. GC состав геномов в I кластере был несколько выше – 49,4-49,6%, чем в II и III кластере – 48,9-49,1%.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о существовании трех генетических групп внутри вида *Y. mollaretii*.

#### WHOLE GENOME SEQUENCING AND SNP-TYPING OF YERSINIA MOLLARETII

Kislichkina A.A., Mayskaya N.V., Sizova A.A., Ivanov S.A., Shaikhutdinova R.Z., Bogun A.G., Dentovskaya S.V.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study.** To carry out whole genome sequencing of four *Y. mollaretii* strains and SNP typing based on the core genome.

**Materials and methods.** The study included four *Y. mollaretii* strains stored in the State Collection of Pathogenic Microorganisms and Cell Cultures ("SCPM-Obolensk"). We also used draft genome sequences of ten *Y. mollaretii* strains from the NCBI Genome database. Whole genome sequencing was carried out on the Illumina MiSeq platform. The assembling was performed using the SPAdes v. 3.11.1. The program Wombac 2.0. was used to determine core SNP.

**Results.** Finally, we obtained 39 contigs for the strain B-7596 (total length 4,63 M.b.p.); for B-7610 – 73 contigs (4,65 M.b.p.); for B-8306 37 contigs (4,63 M.b.p.); for B-7597 – 99 contigs (4,66 M.b.p.). The phylogenetic tree was built based on core SNPs. *Y. mollaretii* strains formed three clusters: I – *Y. mollaretii* 92/84, *Y. mollaretii* B-7610, *Y. mollaretii* 64/02; II – *Y. mollaretii* ATCC 43969, *Y. mollaretii* SCPM-O-B-7609, *Y. mollaretii* 107/02, *Y. mollaretii* 58/02; III – *Y. mollaretii* IP22404, *Y. mollaretii* FE82747, *Y. mollaretii* 61/02, *Y. mollaretii* SCPM-O-B-7598, *Y. mollaretii* B-7596, *Y. mollaretii* B-7597, *Y. mollaretii* B-8306. There was size variability and the GC composition of the genomes between the clusters. In cluster I, the sizes of the strain genomes ranged from 4,62 to 4,68 M.b.p., in cluster II 4,54-4,57 M.b.p., in cluster III from 4,63 to 4,70 M.b.p. The GC composition of the genomes in cluster I was slightly higher 49.4-49.6%, than in cluster II and III – 48.9-49.1%.



## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ

Ключарёва С.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследований** – анализ клинической эффективности применения лака Офломин (действующее вещество – аморолфин) в лечении онихомикозов.

**Материалы и методы.** Критерии включения в исследование: клинически и бактериологически установленный диагноз микоза стоп и онихомикоза. Оценку результатов проводили согласно индексу КИОТОС (клинический индекс оценки тяжести онихомикозов Сергеева). Было выявлено от 6-10 баллов поражения ногтей. Сравнивали эффективность и переносимость лака для ногтей при одно- и двукратном (ногти кистей) применении в неделю. Как правило, терапия продолжалась 4-6 месяцев. Динамику клинической картины фиксировали ежемесячно.

Под наблюдением находились 40 больных онихомикозом, 26 женщин и 14 мужчин в возрасте от 20 до 65 лет. При посеве выявлены дерматомицеты: *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp. В I-ю группу вошли 30 пациентов с микозом стоп и онихомикозом с длительным заболеванием (более 3 лет), число ногтей, визуально пораженных грибом, составляло от 1 до 3. Во вторую группу – 10 больных с онихомикозом с похожей клинической картиной, но не получавших терапию лаком. После 16 аппликаций лака для ногтей на протяжении 8-недельного курса лечения определяли цвет и структуру ногтя и переносимость препарата. Заключительный визит через 6 месяцев: оценивали структуру ногтя, цвет, размер, посев на мицелии гриба.

**Результаты.** В I-й группе пациентов отмечали достоверное снижение выраженности показателя КИОТОС уже после 8 недель лечения до 3 баллов, значимое улучшение со снижением индекса после проведения всего курса. Через 3 месяца примерно у 50% больных наблюдали клиническое улучшение. По окончании исследования частота выздоровления и улучшения составила 75%, посев на мицелии гриба – отрицательный. У пациентов 2-й группы не выявили положительной динамики.

**Выводы.** Противогрибковый лак Офломин показал хорошую клиническую эффективность (75%) и переносимость, все пациенты отметили экономическую доступность препарата.

## OPTIMIZATION OF THE ONYCHOMYCOTIC THERAPY

Klyuchareva S.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to analyze the clinical efficacy of nail polish Oflomil in the treatment of onychomycosis.

**Materials and methods.** 40 patients with fungal diseases of the skin and nails were under observation including 26 women and 14 men aged from 20 to 65 years; the following dermatophytes were identified: *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.. The first group included 30 patients with mycosis of the feet and onychomycosis with prolonged illness (more than 3 years). The clinical characteristic of the process in 28 out of 30 patients of this group was of the same type, with moderate skin lesions of the interdigital spaces; the number of nails visually affected by the fungus ranged from 1 to 3, mainly in each distal and distal-lateral type. In the second group – 10 patients with onychomycosis with a similar clinical picture, but not receiving therapy with nail polish. After 16 applications of nail polish for the 8-week course of treatment, the color and structure of the nails, microscopy were determined.

**Drug tolerance.** The final visit within 6 months: the assessment of the nail structure, color, size, seeding (on the mycelium of the fungus - negative) was carried out.

**Results.** The overall results of the treatment indicate a significant decrease in the severity of the CIOTOS index in the patients of the first group after 8 weeks up to 3 points, a significant improvement with a decrease in the index after the entire course of the treatment. After 3 months, approximately 50% of the patients showed clinical improvement. At the end of the study, the recovery rate and improvement was 75%. In the patients of the 2nd group, no change in symptoms was observed.

**Conclusion.** Antifungal lacquer Flamin showed good clinical efficacy (75%) and tolerability; all the patients noted the affordability of the drug.

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ ПРЕПАРАТАМИ АСД

Ключарёва С.В., Белова Е.А., Нечаева О.С., Гусева С.Н.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**С целью** регулярной активной профилактики обострений хронических дерматозов и ухода за чувствительной кожей применяли препарат, содержащий компонент «АСД» (антисептик стимулятор Дорогова), заключенный в липосомы.

**Методы исследования.** Оценивали проявления местной воспалительной репарации, уменьшение гиперемии, восстановление тургора кожи, исчезновение шелушения в группе, состоящей из 77 человек (30 пациентов – группа контроля) с хроническими дерматозами.

**Результаты.** Использовали крем-гель «Айсид» у 47 больных с нозологическими формами заболеваний (1-я группа – с атопическим дерматитом, 2-я – с хронической экземой, 3-я – с распространенными формами псориаза, 4-я – с чувствительной кожей) по следующей схеме: 2 раза в день на пораженный участок кожи в течение 7-14 дней. Было установлено: исчезновение зуда, проявлений местной воспалительной репарации, снижение гиперемии, восстановление тургора кожных покровов, исчезновение шелушения. Эти эффекты не наблюдали в группе контроля (30 пациентов с теми же нозологическими формами заболеваний использовали традиционные наружные препараты). Полученный результат свидетельствует о свойствах препарата крем-гель «Айсид»: стимуляции механизмов репарации, синтеза коллагена и эластина, протективного и антисептического эффекта за счет блокирования роста и жизнедеятельности микроорганизмов, подавление свободнорадикальных реакций, синтеза провоспалительных цитокинов и снижение IgE. Кроме того, препарат подтвердил наличие высоких потребительских свойств: ни одного из пациентов не было зафиксировано нежелательных побочных эффектов терапии, признаков индивидуальной непереносимости.

**Выводы.** Проведенные исследования доказали эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата крем-гель «Айсид» при использовании его в качестве средства наружной терапии у пациентов с хроническими дерматозами. Отмеченная, по результатам проведенных исследований, высокая степень его патогенетической обоснованности применения позволяет рассматри-

вать данную лекарственную форму как инновационную косметику для регулярной активной профилактики хронических дерматозов и ухода за чувствительной кожей благодаря уникальному компоненту «АСД», заключенному в липосомы.

## THE TREATMENT OF CHRONIC DERMATOSIS USING “ASD”

Klyuchareva S.V., Belova E.A., Nechayeva O.S., Guseva S.N.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** For the purpose of regular active prevention of a chronic dermatosis and sensitive skin care we used the drug containing the ASD component (an antiseptic agent Dorogov's stimulator), concluded in liposomes.

**Materials and methods.** The assessment of manifestations of a local inflammatory reparation, reduction of hyperemia, restoration of skin turgor, disappearance of peeling in group of the patients including 77 people (30 patients – control group) with chronic dermatosis.

**Results.** The Aysida cream-gel was administered to 47 patients with nosological forms of diseases: the 1st group of the patients with atopic dermatitis, the 2nd group – with chronic eczema, the 3rd group of the patients – with common forms of psoriasis, the 4th group – with sensitive skin. After applying the drug on an affected area of skin twice a day for 7-14 days, the following result were achieved: disappearance of itching, manifestations of local inflammatory reparation, decrease of hyperemia, restoration of the skin turgor, peeling disappearance. These effects were not observed in the control group (30 patients with the same nosological forms of the diseases used traditional external drugs). The achieved result demonstrates the effective properties of Aysida cream-gel including rejuvenation of skin due to restoration of the lipid barrier and maintenance of hydro-lipidic balance of the skin, stimulation of reparation mechanisms, synthesis of collagen and elastin, protective and antiseptic effect by blocking the growth and activity of microorganisms, suppression of free radical reactions, synthesis of pro-inflammatory cytokines and decrease of IgE. Besides, the cream-gel confirmed the high consumer properties: no patient recorded undesirable side effects of the therapy as well as signs of individual intolerance.

**Conclusion.** The conducted research proved efficiency, safety and good tolerance of drug Aysida cream-gel for external therapy in the patients with sensitive skin, atopic dermatitis, chronic eczema, common forms of psoriasis. According to the results of the conducted research, high degree of its pathogenetic validity of use allows considering this dosage form as the innovation cosmetics for regular active prevention of chronic dermatosis and sensitive skin care due to the unique ASD component concluded in liposomes.

## ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ 5% КРЕМОМ ИМИМОД ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДНК ВИРУСОМ ВПЧ: АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА И ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛОМ

Ключарёва С.В., Ключарев Г.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – оценка эффективности терапии актинического кератоза (АК) и остроконечных кондилом (ОК) 5% кремом имимод. Выбор нозологий был обусловлен тем, что в России 5% крем имимод (Кераворт) зарегистрирован только для лечения ОК, а в Америке, Европейской странах, Украине, Казахстане – и для лечения АК.

**Материал и методы.** Провели проспективное клиническое исследование. Отобрано 28 пациентов с гиперкератотическим АК (очаги локализовались чаще в лобной области) и 76 больных – с ОК (в области гениталий, размер от 3 мм до 2 см, чаще множественные очаги): 32 мужчины и 44 женщины в возрасте от 22 до 75 лет со сроком заболевания от 3 месяцев до 5 лет. Крем Кераворт (5% имимод) наносили на всю поверхность кожи пациентов с АК, где локализовались патологические очаги, не выходя за пределы. В случаях лечения ОК крем Кераворт наносили шире, захватывая видимо здоровую кожу в диаметре 1 см. Больные всех групп крем Кераворт наносили на ночь 3 раза в неделю до 8 недель в зависимости от эффекта. При терапии АК схема состояла из первого цикла в течение 4 недель, так как за это время развивалась местная контролируемая реакция кожи в виде выраженной эритемы, эрозивных очагов, корочек, с оценкой через 4 недели после прекращения лечения. После эпителлизации очагов цикл повторяли еще 4 недели, это зависело от полученного результата после первого цикла, далее 3 месяца проводили наблюдение.

**Результаты.** После лечения кремом 5% Кераворт в течение 8 недель у всех 104 пациентов с заболеваниями, ассоциированными ДНК вирусом ВПЧ, отмечали клиническое улучшение. У больных с АК в 98% случаев очаги разрешились, у 35% – наступило полное выздоровление. В группе пациентов с ОК выздоровление наступило у всех 76 человек, рецидивов не наблюдали, при этом уменьшение размера ОК выявили у 78% больных в течение первых 4 недель. Сроки лечения и наблюдения составили 7 месяцев.

**Выводы.** У пациентов с заболеваниями, ассоциированными ДНК вирусом ВПЧ, крем 5% Кераворт продемонстрировал высокую эффективность при хорошей переносимости терапии.

Выбор метода лечения зависит от клинико-морфологических особенностей, локализации опухоли, количества очагов, общего состояния больного и заключается в назначении патогенетически обоснованной терапии в виде крема Кераворт (5% имимод).

## POSSIBILITIES OF 5% IMIQUIMOD CREAM THERAPY IN CASE OF DISEASES ASSOCIATED WITH DNA HPV: ACTINIC KERATOSIS AND CONDYLOMAS ACUMINATUM

Klyuchareva S.V., Klyucharev G.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to assess the efficiency of therapy in condylomas acuminatum (CA) and actinic keratosis (AK) with 5% imiquimod cream. The choice of nosological forms was rationalized by the fact that in Russia the 5% imiquimod cream (Keravort) is registered only for treating CA, and in America, European countries, Ukraine, Kazakhstan also for treating AK.

**Material and methods.** A prospective clinical trial was carried out. It included 28 patients with hyperkeratotic form of AK (the lesions were localized mostly in the frontal area) and 76 patients with CA (in genital area, the size varied from 3 mm to 2 cm, mostly multiple lesions): 32 men and 44 women aged from 22 to 75 y. o. with the

disease duration from 3 months to 5 years. Within 1-4 months, the topical treatment was carried out, the observation was made for the further 3 months. Keravort cream was administered (5% imiquimod) which was applied on all the skin surface where the pathological lesions were localized, without going beyond them. In cases of treating CA the Keravort cream was applied to wider margins of the apparently healthy skin in the diameter of 1 cm. The patients of all groups applied Keravort cream in the evening from 3 times a week up to 8 weeks depending on the effect. The therapy of AK included the first cycle within 4 weeks as the locally controlled reaction of the skin during this time developed in the form of pronounced erythema, erosive centers, crusts, with the assessment 4 weeks after the end of the treatment termination. After epithelization of the centers, the cycle was repeated 4 more weeks, depending on the obtained results after the first cycle.

As a result of the carried out treatment by 5% cream Keravort within 8 weeks in all 104 patients with DNA associated HPV diseases led to clinical improvement of the disease course. In the patients with AK the lesions disappeared in 98% of cases and in 35% there was an absolute recovery. In group of patients with CA all 76 patients recovered with no recurrence. The patients who received Keravort cream reported about the reduction of the CA size, and in 78% of patients it occurred within the first 4 weeks. The duration of the treatment and observation was 7 months.

**Conclusion.** 5% Keravort cream has shown high performance and good tolerance of the therapy in the patients with DNA associated HPV disease.

The choice of a treatment method depends on clinical and morphological features, localization of the lesions, their number and the general condition of a patient and consists of appointing pathogenetically reasonable therapy in the form of Keravort cream (5% imiquimod).

### ЛЕЧЕНИЕ КСАНТЕЛАЗМЫ (XANTHELASMA PALPEBRARUM) ИМПУЛЬСНЫМ ЛАЗЕРОМ НА ПАРАХ МЕДИ

Ключарева С.В., Пономарев И.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Ксантелазма представляет собой мягкие желтоватые бляшки на верхних или нижних веках, что, возможно, указывает на наличие общего серьезного заболевания, такого как гиперлипидемия, сахарный диабет, цирроз печени. Хирургия была единственным проверенным методом удаления ксантелазмы, но высокая частота рецидивов ксантелазмы, необходимость проводить повторное хирургическое лечение в уязвимой периорбитальной области, высокий риск осложнений после повторных вмешательств, таких как выворот века (ectropion), заставляет искать новые альтернативные методы лечения.

**Цель работы** – оценка эффективности лечения ксантелазмы лазером на парах меди.

**Материалы и методы.** Исследование включало 24 пациента (женщин – 20, мужчин – 4) с ксантелазмой (возвышающимися над кожей не более чем на 1 мм). Размер очагов варьировал от 1-3 см<sup>2</sup>, у 4 человек отмечали поражение всей периорбитальной области. Пациентки с очаговым процессом получили по 1 сеансу терапии, а при тотальном поражении вся область была разделена на 4 участка (каждо обрабатывали однократно с интервалом 2 недели). Использовали следующие параметры лечения: длина волны 585 нм, плотность энергии – 7 Дж/см<sup>2</sup>, длительность импульса – 0,5 мс, размер светового пятна – 10 мм, количество проходов – 2. Терапию проводили таким образом, чтобы световые пятна пересекались минимально, наложение световых пятен друг на друга тщательно избегали. Для корректного сравнения результатов все сеансы лечения проводил один и тот же врач, который не принимал участия в оценке результатов. Перед каждым сеансом делали фотографии пациенток, а также через 4 недели после последнего сеанса. Два независимых эксперта (examiners) относили результаты терапии к одной из четырех групп: нет результата – уменьшение размера ксантелазмы на 0-25%, средний результат – 25-50%, хороший – 51-75% и отличный – более 75%.

**Результаты.** В 2/3 случаев лечения наблюдали хороший результат (уменьшение размера ксантелазмы более чем на 50%), в четверти случаев – отличный (более 75%). Оценки двух экспертов показали очень хорошее совпадение. Терапия переносилась хорошо, никаких существенных побочных эффектов не было. Уровень удовлетворения пациенток был высоким.

**Выводы.** Лечение ксантелазмы импульсным лазером на парах меди (Яхрома-Мед) является эффективным, многообещающим методом, особенно при проведении повторных сеансов терапии.

### TREATMENT OF XANTHELASMA PALPEBRARUM USING THE COPPER PULSED DYE LASER

Klyuchareva S.V., Ponomarev I.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Xanthelasma represents a soft yellowish plaque on upper or lower eyelids. It, perhaps, indicates the presence of a serious general disease such as hyperlipidemia, diabetes, liver cirrhosis. The surgery was the only proven method for removing xanthelasma, but the high recurrence rate, repeated surgical treatment in sensitive peri-orbital area, high complication rates after repeated interventions, such as ectropion, requires looking for new alternative methods of treatment.

**The purpose of the study.** Assess the efficiency of treating xanthelasma using the copper pulsed dye laser.

**Materials and methods.** The research included 24 patients: 20 women and 4 men, with xanthelasma (less than 1 mm high). The size of the neoplasms varied from 1 to 3 cm<sup>2</sup>; 4 patients had lesions all over the peri-orbital area. The patients with focal process received 1 session of therapy; in the patients with the overall lesion, the area was divided into 4 sections (each section was processed once with an interval of 2 weeks). The following parameters of treatment were used: wavelength is 585 nanometers; energy density – 7 dj/cm<sup>2</sup>; pulse duration – 0,5 ms; the size of a light spot – 10 mm; the number of passes – 2. The treatment was carried out so that the light spots were minimally crossed; imposing of light spots at each other was carefully avoided. For correct comparison of the results all sessions of treatment were held by the same doctor who did not take part in the assessment of the results. The pictures of the patients were taken before each treatment session and 4 weeks after the last session. Two independent experts (examiners) referred the treatment results to one of four groups: no result – reduction of the xanthelasma size by 0-25%, average result – by 25-50%, good – by 51-75% and excellent – by more than 75%.

**Results.** 2/3 cases of treatment showed good result (reduction of the xanthelasma size by more than 50%), in a quarter of cases the excellent result (by more than 75%)

was observed. The estimates of two experts showed very good coincidence. The treatment was well-tolerated with no side effects. The level of patients' satisfaction was high.

**Conclusion.** The treatment of xanthelasma using copper pulsed dye laser (Yakhroma Med) is an effective, promising method, especially when carrying out repeated sessions of treatment.

### БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ КОНГЛОБАТНОЙ ФОРМЕ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Ключарева С. В., Хаббус А.Г.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – изучение биохимических изменений при конглобатной форме угревой болезни.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 130 больных в возрасте от 17 до 36 лет (60 женщин и 70 мужчин) в стадии обострения конглобатной формы угревой болезни. Контрольная группа – 55 пациентов с папуло-пустулезной формой. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью SPSS 13.0 for Windows. Распределение параметров было ненормальным, в связи с чем описание выборок проводили с помощью подсчета медианы (Md) и межквартильного интервала Q25Q75.

**Результаты.** Содержание общего холестерина в сыворотке крови у больных с конглобатной формой имело тенденцию к увеличению (с 3,95 ммоль/л (3,17; 4,67) до 4,69 ммоль/л (3,65; 5,53); Z=0,78; p=0,56), в том числе за счет холестерина ЛПНП (с 2,22 ммоль/л (1,58; 2,92) до 2,89 ммоль/л (1,95; 3,35); Z=1,02; p=0,24), тогда как уровень холестерина ЛПВП, наоборот, снижался (с 1,70 ммоль/л (1,35; 2,47) до 1,41 ммоль/л (1,18; 2,11); Z=0,63; p=0,81). Тенденцию к увеличению концентрации регистрировали также в отношении триглицеридов (с 0,58 ммоль (0,4; 0,72) до 0,98 (0,58; 1,58); Z=1,03; p=0,23). Содержание белка и креатинина у пациентов с конглобатной формой не отличались от группы контроля и не выходили за пределы физиологических колебаний. Концентрация мочевой кислоты, наоборот, имела тенденцию к снижению (с 278,42 мкмоль/л до 198,9 мкмоль/л (4,95; 311,65); Z=0,41; p=0,99).

Анализ биохимических показателей в зависимости от пола показал, что наибольшую активность щелочной фосфатазы регистрировали у мужчин с конглобатной формой (230,7 ЕД/л (84,47; 391,6)), тогда как при папуло-пустулезной форме средние значения активности были на уровне 160,3 ЕД/л (93,1; 227,7); Z=0,74; p=0,64. У мужчин с конглобатной формой отмечали более высокие содержание триглицеридов (1,15 ммоль/л (0,58; 2,24) против 0,58 ммоль/л (0,35; 1,05); Z=0,90; p=0,39), общего холестерина (4,79 ммоль/л (3,54; 6,03) против 3,8 ммоль/л (2,91; 4,43); Z=1,0; p=0,26), а также холестерина ЛПНП (3,13 ммоль/л (1,93; 3,60) против 2,22 ммоль/л (1,42; 2,88); Z=1,0; p=0,26) и меньший уровень холестерина ЛПВП (1,39 ммоль/л (1,05; 1,88) против 1,63 ммоль/л (1,34; 2,20); Z=0,67; p=0,75).

**Выводы.** Повышение активности щелочной фосфатазы, изменения холестерина обмена, связанного с увеличением содержания триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП, при снижении уровня холестерина ЛПВП регистрируются у мужчин с конглобатной формой, у женщин изменения в белковом обмене связаны с уменьшением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.

### BIOCHEMICAL CHANGES IN ACNE CONGLOBATA

Klyuchareva S. V., Habbus A.G.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, St. Petersburg

The purpose of the study was evaluating biochemical changes in acne conglobata.

**Materials and methods.** Examination of 130 patients aged from 17 to 36 (60 women and 70 men) in a stage of acne conglobata aggravation. Control group – 55 patients with papulo-pustulose form. Statistical processing of the results was carried out by means of SPSS 13.0 for Windows. Distribution of parameters was abnormal therefore the description of selections was carried out by means of calculation of a median (Md) and an interval of Q25Q75.

**Results.** The general cholesterol level in the blood serum of the patients with acne conglobata tended to increase (from 3.95 mmol/l (3.17; 4.67) up to 4.69 mmol/l (3.65; 5.53); Z=0,78; p=0,56) including LDL cholesterol (from 2.22 mmol/l (1.58; 2.92) up to 2.89 mmol/l (1.95; 3.35); Z=1,02; p=0,24) whereas HDL cholesterol level, on the contrary, decreased (from 1.70 mmol/l (1.35; 2.47) to 1.41 mmol/l (1.18; 2.11); Z=0,63; p=0,81). The tendency to the concentration increase was also registered in case of triglycerides (from 0.58 mmol (0.4; 0.72) to 0.98 (0.58; 1.58); Z=1,03; p=0,23). Protein content and creatinine in the patients with conglobata form did not differ from the control group and did not go beyond physiological fluctuations. The concentration of uric acid, on the contrary, tended to decrease (from 278.42 μmol/l to 198.9 μmol/l (4.95; 311.65); Z=0,41; p=0,99).

The CBC analysis showed the greatest activity of an alkaline phosphatase registered in the men with acne conglobata (230.7 un/l (84.47; 391.6)) whereas at a papulo-pustulose form the average activity values were at the level of 160.3 un/l (93.1; 227.7); Z=0,74; p=0,64. The men with acne conglobata have shown the higher contents of triglycerides (1.15 mmol/l (0.58; 2.24) against 0.58 mmol/l (0.35; 1.05); Z=0,90; p=0,39), the general cholesterol (4.79 mmol/l (3.54; 6.03) against 3.8 mmol/l (2.91; 4.43); Z=1,0; p=0,26) and also LDL cholesterol (3.13 mmol/l (1.93; 3.60) against 2.22 mmol/l (1.42; 2.88); Z=1,0; p=0,26) and the lower level of HDL cholesterol (1.39 mmol/l (1.05; 1.88) against 1.63 mmol/l (1.34; 2.20); Z=0,67; p=0,75).

**Conclusion.** An increase in activity of alkaline phosphatase; changes of the cholesterol exchange connected with an increase of triglycerides, the general cholesterol and LDL cholesterol and a decrease in HDL cholesterol are registered in men with acne conglobata; in women there were changes in protein metabolism connected to reduction of uric acid concentration in the blood serum.

### АНТИБИОТИКО- И ФАГОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ

Козлова А.И., Тапальский Д.В.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

**Цель исследования** – оценка чувствительности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с гипермукоидным и классическим фенотипами к антибиотикам и коммерческим препаратам бактериофагов.

**Материал и средства.** Выполнено определение чувствительности к антибио-



тикам и препаратам бактериофагов для 136 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в трех регионах Беларуси. Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом. Для изолятов *K. pneumoniae* с выявленной устойчивостью к карбапенемам методом real time-ПЦР осуществляли детекцию генов карбапенемаз. Гипермукоидный фенотип штаммов определяли при постановке string-теста на коммерческом кровяном агаре.

**Результаты.** Среди 136 клинических изолятов *K. pneumoniae* на основании string-теста выявлено 14 (10,3%) изолятов с гипермукоидным фенотипом и 122 (89,7%) изолята с классическим (мукоидным) фенотипом. Наибольшей активностью в отношении исследуемых штаммов обладали карбапенемы. Обнаружено 38 (27,9%) экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *K. pneumoniae*, 36 из которых обладали классическим и только 2 – гипермукоидным фенотипом. Среди исследуемых штаммов отмечали 31 (22,8%) фагочувствительный изолят *K. pneumoniae*. Показано, что исследуемые гипермукоидные культуры более чувствительны к препарату «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный» по сравнению с классическими изолятами ( $\chi^2 = 9,86, p = 0,002$ ). На литическую активность препарата «Секстафаг» фенотип штамма *K. pneumoniae* существенного влияния не оказывал ( $\chi^2 = 0,75, p = 0,388$ ).

**Заключение.** Клинические изоляты *K. pneumoniae* с гипермукоидным фенотипом характеризовались достоверно большей чувствительностью к антибиотикам по сравнению с классическими. Продуценты карбапенемаз (ОХА-48, NDM) обнаруживали только среди изолятов *K. pneumoniae* с классическим фенотипом. Показана недостаточная активность коммерческих препаратов бактериофагов в отношении исследуемых клинических изолятов *K. pneumoniae*.

#### ANTIBIOTIC AND PHAGE SENSITIVITY OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* WITH DIFFERENT PHENOTYPES

Kozlova A.I., Tapalski D.V.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

**The purpose of the study.** To assess the sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with hypermucoid and classical phenotypes to antibiotics and commercial preparations of bacteriophages.

**Materials and methods.** The sensitivity to antibiotics and bacteriophage preparations was determined for 136 clinical isolates of *K. pneumoniae* isolated in three regions of Belarus. Sensitivity to antibiotics was determined by the disc-diffusion method. Real-time PCR was used to detect carbapenemases for the *K. pneumoniae* isolates with identified resistance to carbapenems. The hypermucoid phenotype of the strains was determined by setting up a string test on commercial blood agar.

**Results.** Among the 136 clinical isolates of *K. pneumoniae*, 14 (10,3%) isolates with hypermucoid phenotype and 122 (89,7%) isolates with the classical (mucoid) phenotype were detected using a string test. The studied strains were the most sensitive to carbapenems. 38 (27,9%) of extremely antibiotic-resistant *K. pneumoniae* isolates were detected, 36 of which had a classical and only 2 – a hypermucoid phenotype. 31 (22,8%) sensitive to phages *K. pneumoniae* isolates were found among the strains under the study. It was shown that the studied hypermucoid cultures are more sensitive to "Klebsiella polyvalent purified bacteriophage" preparation compared with classical isolates ( $\chi^2 = 9,86, p = 0,002$ ). The phenotype of *K. pneumoniae* strain had no significant effect on the lytic activity of "Sextaphage" preparation ( $\chi^2 = 0,75, p = 0,388$ ).

**Conclusion.** Clinical isolates of *K. pneumoniae* with hypermucoid phenotype were characterized by significantly greater sensitivity to antibiotics compared with the classical ones. Producers of carbapenemases (OXA-48, NDM) were found only among *K. pneumoniae* isolates with a classical phenotype. The insufficient activity of bacteriophages commercial preparations was shown in relation to the studied clinical isolates of *K. pneumoniae*.

#### ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ, СВЯЗАННАЯ С ТЯЖЕЛОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ

Козлова О.П., МIRONUK E.O., Муратов П.А., Серикова Е.В., Пинева М.В., Игнатьева С.М., Климко Н.Н.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий. К.А. Пауффуса, Санкт-Петербург, Россия

**Цель.** Пневмония *Pneumocystis jirovecii* (PJP) является серьезным и опасным для жизни осложнением у пациентов с ослабленным иммунитетом. Публикации о PJP, связанные с тяжелой вирусной инфекцией у детей, ограничены.

**Методы.** Мы сообщаем о 2 случаях PJP, связанных с тяжелой вирусной инфекцией у детей.

**Результаты.** 13-летняя девочка поступила в ОРИТ с диагнозом «интерстициальная пневмония, дыхательная, сердечно-сосудистая недостаточность, сепсис». В течение 7 дней до госпитализации она предъявляла жалобы на фебрильную температуру тела, сухой кашель без отделяемого. При поступлении у пациентки была гипоксемия с SaO<sub>2</sub> 70-82%. В связи с этим было принято решение о переводе больной на искусственную вентиляцию легких. Несмотря на эмпирическую внутривенную терапию цефтриаксоном, амикацином, меропенемом и ванкомицином, сохранялись признаки острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В анализе крови была лимфопения (1,0·10<sup>9</sup>/л). Тест на ВИЧ был отрицательным. На КТ органов грудной клетки выявлены двусторонние интерстициальные инфильтраты. При исследовании БАЛ MONOFLUO™ KIT тест *P. jirovecii* и ПЦР на *P. jirovecii* были положительными. Пациентке начата терапия триметоприм-сульфаметоксазолом (ТМП – СМК) (12 мг/кг ТМП) и преднизолоном 0,5 мг/кг два раза в сутки, что привело к улучшению функции дыхания (больная была экстубирована) в течение 15 дней (SaO<sub>2</sub> – 88-92%, PO<sub>2</sub> – 46-52%). Общая продолжительность лечения составила 6 месяцев.

16-летний мальчик поступил в стационар с диагнозом «хронический бронхит, вторичная артериальная гипертензия, вторичная асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия». Из анамнеза известно, что пациент предъявлял жалобы на повышение температуры тела до фебрильных цифр, сухой кашель без отделяемого, наличие пятнисто-папулезной сыпи, пятен Коплика за 3 месяца до госпитализации. Больной получил 3 курса антибактериальной терапии и преднизолон в дозе 2,5-7,5 мг/кг в течение 1 месяца без положительной динамики. Анамнестические данные по вакцинации отсутствовали. При осмотре у пациента была одышка смешанного характера (SpO<sub>2</sub> – 70-80%). Больной был иммунокомпетентен (CD4=2,130·10<sup>9</sup>/л). Тест на ВИЧ был отрицательным, серологическое исследование крови на корь – положительным. На КТ органов грудной полости выявлены двусторонние интерстициальные инфильтраты. Исследование БАЛ тест

MONOFLUO™ KIT *P. jirovecii* было положительным. Пациент получал триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП – СМК) (12 мг/кг ТМП), что привело к улучшению функции дыхания в течение 7 дней. Общая продолжительность лечения – 4 месяца, в настоящее время пациент продолжает получать терапию.

**Выводы.** Тяжелая вирусная инфекция, связанная с несколькими неделями иммуносупрессии, может быть причиной вторичных оппортунистических инфекций.

#### PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA ASSOCIATED WITH SEVERE VIRAL INFECTION IN CHILDREN

Kozlova O.P., Mironuk E.O., Muratov P.A., Serikova E.V., Pinevskaya M.V., Kozlova Y.I., Ignatieva S.M., Klimko N.N.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; K.A. Rauffus Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** As an opportunistic infection, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) is a severe and life-threatening complication in immunocompromised patients. The publications on PJP associated with severe viral infection in children are limited.

**Materials and methods.** 2 cases of PJP associated with severe viral infection in children are reported.

**Results.** A 13-year-old girl admitted in children's hospital with interstitial pneumonia, sepsis, and respiratory and cardiovascular failure. 7 days before, she had been presented with the history of fever and dry cough. The patient had been diagnosed with influenza. She was in acute respiratory distress and required immediate intubation and transfer to the intensive care unit. On examination, she was hypoxic with SaO<sub>2</sub> 70-82 % despite 100% flow oxygen. Despite empiric intravenous therapy with ceftriaxone, amikacin, meropenem and vancomycin, she remained hypoxic. The blood test revealed lymphopenia (1,0·10<sup>9</sup>/l). HIV testing was negative. The chest CT scan showed bilateral interstitial infiltrates. MONOFLUO™ KIT *P. jirovecii* test and PCR test for *P. jirovecii* were positive in BAL. Intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (12 mg/kg TMP) and prednisone 0.5 mg/kg twice daily were administered, which resulted in respiratory status improvement (the patient was intubated) in 15 days (SaO<sub>2</sub> – 88-92%, PO<sub>2</sub> – 46-52%).

A 16-year-old boy was diagnosed with chronic bronchiolitis, secondary arterial hypertension and secondary asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. 3 months before, he had been presented with the history of high fever and maculopapular rashes, Koplik's spots and a cough. Vaccination details were not available. The patient had received several courses of antibiotic therapy and prednisone for a long time at a dose of 2.5-7.5 mg/kg without any positive dynamics. Due to the development of severe respiratory failure, the patient was hospitalized. The patient had dyspnea of mixed character (SpO<sub>2</sub> – 70-80%). He was immunocompetent (CD4=2,130·10<sup>9</sup>/l). HIV testing was negative. The serology for measles was positive. The CT showed bilateral interstitial infiltrates. MONOFLUO™ KIT *P. jirovecii* test was positive in BAL. Intravenous TMP-SMX (12 mg/kg TMP), which resulted in improvement in respiratory status in 7 days.

**Conclusion.** Severe viral infection associated with several weeks of immune suppression may be the cause of secondary opportunistic infections.

#### АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И МУКОВИСЦИДОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Козлова Я.И., Фролова Е.В., Борзова Ю.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Аак О.В., Махмутова В.Р., Степаненко Т.А., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Бурьгина Е.В., Васильева Н.В., Климко Н.Н.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – определение частоты микогенной сенсибилизации и аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных бронхиальной астмой (БА) и муковисцидозом (МВ).

**Материалы и методы.** В исследование включили 205 больных бронхиальной астмой и 190 – муковисцидозом. Всем пациентам определяли уровни общего IgE (ОО «Полигност», Россия) и специфических IgE к грибковым аллергенам (панель биотинилированных аллергенов «Алкор Био», Россия). IgG к *Aspergillus fumigatus* выявляли с помощью иммуноферментной системы «Аспергилл-IgG-ИФА-Бест (3АО «Вектор Бест»). Микологическое обследование включало микроскопию и посев респираторных биосубстратов. По показаниям выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки. Диагноз «аллергический бронхолегочный аспергиллез» (АБЛА) у больных БА устанавливали на основании критериев R. Agarwal et al., 2013 г., у больных МВ – на основании критериев Stevens et al., 2003.

**Результаты.** Частота микогенной сенсибилизации у пациентов с бронхиальной астмой составила 32,6%, муковисцидозом – 57%. Основными грибковыми аллергенами у больных бронхиальной астмой тяжелого течения были *Alternaria* spp. (71%) и *Aspergillus* spp. (60%), у больных муковисцидозом: *Candida* spp. – 73%, *Alternaria* spp. – 34%, *Aspergillus* spp. – 27%. На основании результатов углубленного микологического и рентгенологического обследования АБЛА выявили у 11 (5,3%) больных БА (медиана возраста – 38 лет, мужчин – 2, женщин – 9). Уровни sIgE к *A. fumigatus* были повышены (Me 4,59 (0,48 ÷ 13,1) МЕ/мл) Частота развития АБЛА у больных МВ в нашем исследовании составила 5,7%, уровни sIgE к *A. fumigatus* – Me 2,36 (0,94 ÷ 3,74) МЕ/мл. Минимальный возраст установления диагноза – 8 лет, максимальный – 29 лет.

**Заключение.** Раннее выявление аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных БА и МВ важно, так как это меняет терапевтическую тактику ведения пациентов и предотвращает прогрессирование развития бронхоэктазов и дыхательной недостаточности. Определение специфических IgE к *Aspergillus fumigatus* in vitro – необходимый этап диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза у больных из групп риска.



## ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS IN PATIENTS WITH ASTHMA AND CYSTIC FIBROSIS: THE RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY

<sup>1</sup>Kozlova Y.I., <sup>1</sup>Frolova E.V., <sup>1</sup>Borzova Y.V., <sup>1</sup>Uchevatkina A.E., <sup>1</sup>Filippova L.V., <sup>1</sup>Aak O.V., <sup>2</sup>Makhamutova V.R., <sup>2</sup>Stepanenko T.A., <sup>2</sup>Bogomolova T.S., <sup>2</sup>Ignat'eva S.M., <sup>2</sup>Burygina E.V., <sup>2</sup>Vasilyeva N.V., <sup>2</sup>Klimko N.A.

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>Multidisciplinary City Hospital №2, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To estimate the frequency of fungal sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with asthma and cystic fibrosis (CF).

**Materials and methods.** The study included 205 patients with asthma and 190 patients with CF. The levels of total IgE (ООО «Polignost», Russia) and specific IgE to fungal allergens (panel of biotinylated allergens «AlkorBio», Russia) were determined in all the patients. IgG to *Aspergillus fumigatus* was identified by enzyme immunoassay system «Aspergill-IgG-EIA-Best (ZAO «Vector Best»). Mycological examination included microscopy and cultural study of respiratory biomaterials. According to the indications, a computed tomography of the chest was taken. The diagnosis of ABPA in the patients with asthma was established on the basis of the criteria of R. Agarwal et al., 2013, in the patients with CF – on the basis of the criteria of Stevens et al., 2003.

**Results.** The incidence of fungal sensitization in the patients with asthma was 32.6%, in the patients with CF – 57%. In the patients with severe asthma the main fungal allergens were *Alternaria* spp. (71%) and *Aspergillus* spp. (60%); in the patients with CF: *Candida* spp. – 73%, *Alternaria* spp. – 34%, *Aspergillus* spp. – 27%. Based on the results of profound mycological and radiological examination, ABPA was detected in 11 (5.3%) asthmatics (median age – 38 years, men – 2, women – 9). The levels of sIgE to *A.fumigatus* were increased (Me 4.59 (0.48 ÷ 13.1) IU / ml). The incidence of ABPA in the patients with CF in our study was 5.7%. The levels of sIgE to *A. fumigatus* were Me 2.36 (0.94 ÷ 3.74) IU / ml. The minimum age of the patients being diagnosed was 8 years, the maximum – 29 years.

**Conclusion.** Early detection of ABPA in the patients with asthma and CF is very important as it changes the therapeutic tactics of patients' management and prevents progression of bronchiectasis and respiratory failure. Determining the specific IgE to *Aspergillus fumigatus* in vitro is a necessary stage of diagnosing ABPA in patients at risk.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДЕЗРЕДСТВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ НА БИОПЛЕНКИ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ СТАФИЛОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Колчанова А.Д., Детушева Е.В., Абаев И.В., Фурсова Н.К.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Россия

**Цель** – сравнение эффективности действия дезсредств различных функциональных классов на биопленки клинических штаммов *Staphylococcus aureus* (n=6), принадлежащих к различным клональным комплексам *S. aureus*, которые перекрывают основной спектр эпидемически опасных штаммов золотистого стафилококка.

**Материалы и методы.** В работе использованы 4 группы дезсредств различных функциональных классов: четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) и композиции на их основе («Биодез-оптима», «Биодез-экстра ДВУ», «Триосепт-окси», «Микробак-форте», «CAT-22»), гуанидинсодержащие («Дезин»), кислородсодержащие («Новодез-актив»), диоксид хлора содержащие («Тригел-Фьюз для поверхностей»). Клинические штаммы *S. aureus* (n=6) изолированы при расследовании инфекционных вспышек по заданию Роспотребнадзора в 2013-2015 гг.

Антибактериальную активность дезсредств оценивали по степени подавления роста тест-культур бактерий в планктонной форме и в форме биопленки.

**Результаты.** Из всех изученных групп дезинфектантов два препарата на основе ЧАС («Биодез-оптима» и «Микробак-форте») эффективно подавляли рост биопленки *S. aureus*. На том же уровне свою эффективность проявил препарат на основе диоксида хлора («Тригел-Фьюз для поверхностей»).

Остальные препараты на основе ЧАС («Биодез-экстра ДВУ», «Триосепт-окси», «CAT-22») и гуанидина («Дезин») оказались менее активными в отношении биопленок *S. aureus*. Кислородсодержащее дезсредство («Новодез-актив») было наименее эффективным и не подавляло рост ни планктонных клеток, ни биопленок *S. aureus*.

Несмотря на то, что исследованные штаммы *S. aureus* принадлежали к различным клональным комплексам, активность дезсредств в отношении различных групп практически не отличалась. В экспериментах на планктонных формах различие между представителями штаммов *S. aureus* разных клональных комплексов по чувствительности к каждому дезсредству было значительным.

**Выводы.** Показано принципиальное различие между группами дезсредств по эффективности подавления биопленкообразования штаммов *S. aureus*, принадлежащих к различным клональным комплексам.

Работа выполнена в рамках отраслевой тематики Роспотребнадзора.

## STUDY OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF VARIOUS CLASSES DISINFECTANTS ON THE BIOFILM OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS – THE CAUSATIVE AGENTS OF STAPHYLOCOCCAL INFECTIONS

Kolchanova A.D., Detusheva E. V., Abaev I.V., Fursova N.K.

State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study.** To compare the effectiveness of disinfectants of various functional classes on the biofilms of clinical *S. aureus* strains (n=6) belonging to different clonal complexes of *S. aureus*, which cover the main spectrum of epidemically dangerous strains of *Staphylococcus aureus*.

**Materials and methods.** In the work 4 groups of disinfectants of various functional classes were used: Quaternary ammonium compounds (HOOR) and compositions based on them («Biodez-optima», «Biodez-extra TLD», «Triosept-ox», «Microbac-for», «CAT-22»), guanidine-containing («Desin»), oxygen-containing («Novodez-active»), chlorine dioxide («Tristel-Fyuz for surfaces»). Clinical strains of *S. aureus* (n=6), isolated during the investigation of infectious outbreaks carried out by the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in 2013-2015.

Antibacterial activity of disinfectants was assessed by the degree of growth inhibition of bacteria test cultures in a planktonic form and in the form of a biofilm.

**Results.** In the course of the study, it was shown that of all the studied groups of the disinfectants, two QAC-based drugs (Biodez-optima and Microbac-for) effectively suppressed the growth of the *S. aureus* biofilm. At the same level, a chlorine dioxide-based drug («Tristel-Fusion for surfaces») showed its effectiveness.

The remaining drugs based on QAC («Biodez-extra DVU», «Triosept-Oxy», «CAT-22») and guanidine («Desin») were less active against *S. aureus* biofilms. The oxygen-containing disinfectant («Novodez Active») was the least effective and did not inhibit the growth of either planktonic cells or *S. aureus* biofilms.

Despite the fact that the study of *S. aureus* strains belonged to different clonal complexes, the activity of disinfectants with respect to various groups did not differ significantly. In the experiments on planktonic forms, the difference between the representatives of the *S. aureus* strains of different clonal complexes in sensitivity to each disinfectant was significant.

**Conclusion.** Thus, the study has shown a fundamental difference between disinfectant groups in the effectiveness of suppressing biofilm formation of *S. aureus* strains belonging to different clonal complexes.

The work was carried out within the sectoral program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

## ВИРУЛЕНТНЫЕ БАКТЕРИОФАГИ СТАФИЛОКОККОВ: ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ХОЗЯЕВАМИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Корниенко М.А.<sup>1</sup>, Купцов Н.С.<sup>1</sup>, Гуляев А.С.<sup>1</sup>, Летарова М.А.<sup>2</sup>, Шитиков Е.А.<sup>1</sup>, Летаров А.В.<sup>2</sup>, Ильина Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины;

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр Биотехнологии, Институт микробиологии им. Виноградского, Москва, Россия

Терапия вирулентными бактериофагами (ВБФ) инфекционных заболеваний вызывает повышенный интерес в связи с растущей долей устойчивых к антибактериальным препаратам возбудителей.

**Цель работы** – характеристика взаимодействия ВБФ с клиническими штаммами стафилококков.

**Материалы и методы.** Из коммерческого препарата «Бактериофаг стафилококковый» (серия П332 М) (Микроген, Россия) были выделены два ВБФ: рhSA515A1, рhSA436. Спектр хозяев ВБФ установлен на клинических штаммах: *Staphylococcus aureus* (SA) (n=112), *Staphylococcus epidermidis* (SE) (n=14) и *Staphylococcus haemolyticus* (SH) (n=12). Адсорбцию ВБФ к стафилококкам определяли по Skurnik et al., 2017. Полногеномное секвенирование геномов бактериофагов и штаммов SA выполняли на платформе Illumina.

**Результаты.** Выделенные ВБФ, рhSA515A1 и рhSA436, относились к семействам *Myoviridae* и *Podoviridae* соответственно. К воздействию рhSA515A1 были устойчивы 10 штаммов SA (9%), 9 штаммов SE (64.3%), 9 штаммов SH (75%). Что касается рhSA436, то устойчивыми являлись 43 штамма SA (38.5%) и все штаммы SE и SH. Результаты по определению времени адсорбции рhSA515A1 и рhSA436 к штаммам SE и SH показали, что ВБФ не адсорбируются на устойчивые штаммы этих видов. Известно, что основные рецепторы ВБФ стафилококков – тейховые кислоты бактерий. При анализе генов, ответственных за синтез тейховых кислот (ГТК), отмечали их высокую вариабельность у SE и SH, по сравнению с SA, что может определять разницу при их взаимодействии с ВБФ. Среди устойчивых к воздействию рhSA515A1 штаммов SA были обнаружены штаммы (spa-тип 127) с профилем ГТК, идентичным профилю чувствительных штаммов. Данные кривых адсорбции свидетельствуют об адсорбции рhSA515A1 к этим штаммам. Была выбрана пара штаммов, устойчивый и чувствительный, и на основании данных полногеномного секвенирования этих штаммов был проведен анализ генов систем рестрикции – модификации токсин-антитоксин и локусов CRISPR-Cas. Кроме того, были охарактеризованы профили исследуемых штаммов и выявлены значительные различия в их составе.

**Заключение.** рhSA515A1, рhSA436 не эффективны по отношению к SE и SH. Устойчивость отдельных штаммов SA к рhSA515A1 бактериофагу, обладающему широким спектром действия, реализуется в процессе внутриклеточных стадий жизненного цикла бактериофага и, возможно, связана с наличием у этих штаммов профагов.

## VIRULENT BACTERIOPHAGES OF STAPHYLOCOCCUS: PECULIARITIES OF INTERACTION WITH HOSTS AND THERAPEUTIC POTENTIAL

Kornienko M.<sup>1</sup>, Letarova M.<sup>2</sup>, Kuptsov N.<sup>1</sup>, Gulyaev A.<sup>1</sup>, Shitikov E.<sup>1</sup>, Letarov A.<sup>2</sup>, Ilina E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Centre of Physical-Chemical Medicine; <sup>2</sup>Research

Center of Biotechnology, Vinogradsky Institute of Microbiology, Moscow, Russia

Today, the interest in phage therapy has increased due to the growing percentage of multi-drug resistant pathogens.

**The purpose of the study** was to characterize the interaction of virulent phages with clinical strains of staphylococci.

**Materials and methods.** Two virulent phages (рhSA515A1, рhSA436) were isolated from the commercial cocktail «Staphylococcal bacteriophage» (batch P332M) (Microgen, Russia). Bacteriophage host range determination was established on clinical strains: *Staphylococcus aureus* (SA) (n=112), *Staphylococcus epidermidis* (SE) (n=14), *Staphylococcus haemolyticus* (SH) (n=12). Adsorption assay was conducted as described in Skurnik et al., 2017. Whole genomic sequencing of bacteriophage genomes and SA strains was performed on the Illumina platform.

**Results.** The isolated bacteriophages рhSA515A1 and рhSA436 belonged to the families *Myoviridae* and *Podoviridae*, respectively. These bacteriophages differed in the host ranges, i.e. 10 SA strains (9%), 9 SE strains (64.3%), 9 SH strains (75%) were resistant to рhSA515A1. As regards to рhSA436, 43 SA strains (38.5%) and all the strains of SE and SH were resistant. The results of adsorption assay of рhSA515A1 and рhSA436 showed that these phages did not adsorb to the resistant SE and SH strains. It is known that the main receptors of staphylococci bacteriophages are bacterial teichoic acids. The analysis of the teichoic acids genes showed their high variability in SE and SH compared to SA; this fact can determine the difference in interaction SE and SH strains with bacteriophages. Among the SA strains that were resistant to the рhSA515A1, we found the strains (spa-type 127) with identical profile of teichoic acids genes to the profile of sensitive strains (spa-type 127). Adsorption assay data indicated that рhSA515A1 adsorbed to these resistant strains. A pair of resistant and sensitive strains (spa-type 127) was selected and based on the whole

genome sequencing data of these strains we carried out analysis of the restriction-modification system genes, toxin-antitoxin systems genes and CRISPR-Cas loci. Moreover, the study found significant differences in the composition of the prophages of the investigated strains.

**Conclusion.** phSA515A1 and phSA436 are not effective against SE and SH strains. The resistance of individual SA strains to phSA515A1, is realized during the intracellular stages of the bacteriophage life cycle and is possibly related to the presence of prophages in these strains.

#### ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИЛГИДРАЗОНОВ 3-(5-НИТРО-2-ФУРИЛ)-АКРОЛЕИНА АЛГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Косарева Д.Н., Ананьева Е.П., Иозеп А.А.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

В научной литературе достаточно много данных о связывании с полисахаридами антибиотиков различных групп с целью улучшения их биологических свойств (продолгование действия, снижение токсичности, изменение растворимости и некоторых других свойств).

**Цель исследования** – определение противогрибковой активности ацилгидразонов 3-(5-нитро-2-фурил)-акролеина альгиновой кислоты в отношении *Candida albicans*.

**Материалы и методы.** На кафедре химической технологии лекарственных веществ СПбХФУ были синтезированы образцы на основе альгиновой кислоты и производного 5-нитрофурафула (ацилгидразоны 3-(5-нитро-2-фурил)-акролеина альгиновой кислоты) с различным содержанием биологически активного нитрофуранового цикла.

Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) исследуемых соединений определяли методом двукратных серийных разведений на жидкой питательной среде Сабуро с последующим высевом на плотную питательную среду для определения минимальной фунгицидной концентрации (МФК). В качестве тест-микроорганизма использовали культуру *C. albicans* ATCC 10231. В качестве образца сравнения применяли препарат ряда производных нитрофурана – фурацилин. Активность веществ выражали в пересчёте на содержание введённого биологически активного фрагмента.

**Результаты.** Показано, что фурацилин не обладает противогрибковой активностью. При этом производное 5-нитрофурафула проявляет высокое фунгистатическое и фунгицидное действие (МИК=0,62 мкг/мл; МФК=1,24 мкг/мл). В молекулу альгиновой кислоты было введено от 13,3 до 15,6 % 2-нитро-5-фурильного фрагмента, что привело к появлению и полученных соединений противогрибкового эффекта, сравнимого с исходным биологически активным компонентом (МИК=1,8 мкг/мл и МФК=3,5 мкг/мл). Однако производное 5-нитрофурафула, в отличие от ацилгидразонов 3-(5-нитро-2-фурил)-акролеина альгиновой кислоты, токсичен, вызывает раздражение и малорастворим в воде. Синтезированные полимерные молекулы обладают хорошей растворимостью и благодаря полисахаридной основе не оказывают раздражающего действия.

**Выводы.** Полученные соединения на основе альгиновой кислоты, содержащие биологически активный компонент нитрофуранового ряда, обладают выраженным действием в отношении *C. albicans*. Создание полимерных композиций является перспективным направлением для разработки новых антимикробных препаратов.

#### ANTIFUNGAL ACTIVITY OF ACYLHYDRAZONES 3-(5-NITRO-2-FURYL)-ACROLEIN OF ALGINIC ACID

Kosareva D.N., Ananieva E.P., Iozep A.A.

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

In the literature, a considerable amount of data is available on the binding of various groups of antibiotics to polysaccharides for the improvement of their biological properties, such as prolongation of action, reduction of toxicity, change in solubility and other properties.

**The purpose of the study** is determination of the antifungal activity of acylhydrazones 3-(5-nitro-2-furyl)-acrolein of alginic acid against *Candida albicans*.

At the Department of Chemical Technology of Drug Substances, samples of polymer molecules with different quantities of biologically active nitrofurans were synthesized on the basis of alginic acid and derivatives of 5-nitrofurfural (acylhydrazones 3-(5-nitro-2-furyl)-acrolein of alginic acid).

Minimum inhibitory concentration (MIC) of the studied compounds was determined by a double serial dilution on the Sabouraud liquid medium; a subsequent sowing of them on the Sabouraud agar was used to define a minimum fungicidal concentration (MFC). The culture *C. albicans* ATCC 10231 was used as a test microorganism. The antimicrobial compound furacilin, which belongs to the nitrofurans class, was selected as a reference sample. The activity of synthesized substances was calculated in relation to the concentration of the added biologically active fragment.

**Results.** The study highlighted that furacilin has no antifungal activity. In contrast to that, the derivative of 5-nitrofurfural has a high fungistatic and fungicidal effect (MIC=0,62 mcg/ml; MFC=1,24 mcg/ml). The 2-nitro-5-furyl fragment was added to the alginic acid molecule in a concentration between 13,3 to 15,6%. As a result, the synthesized compounds obtained antifungal properties, which are comparable to the initial biologically active component's characteristics (MIC=1,8 mcg/ml and MFC=3,5 mcg/ml). However, unlike acylhydrazones 3-(5-nitro-2-furyl)-acrolein of alginic acid, the 5-nitrofurfural derivative is toxic, slightly soluble in water and causes irritation. The synthesized polymer molecules have a good solubility and, due to their polysaccharide base, do not have an irritating effect.

**Conclusions.** The compounds synthesized on the basis of alginic acid with addition of the biologically active component of nitrofurans have a substantial effect against *C. albicans*. The creation of polymer compositions is a promising direction for the development of new antimicrobial drugs.

#### ВЫСОКОАКТИВНАЯ АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ НОРМОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ. КАЗАНЬ

Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Валева Г.Ф., Шулаева М.П.

Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; Казанская государственная медицинская академия, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

**Цель исследования** – изучение анаэробной микробиоты кишечника у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на разных стадиях заболевания, получавших и не получавших ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия).

**Материалы и методы.** Из 36 больных ВИЧ-инфекцией на момент обследования 18 человек находились на III стадии (11 – получали ВААРТ, 7 – не получали) и 18 пациентов на IV стадии (10 – получали ВААРТ, 8 – не получали). Побочные явления во время приема ВААРТ наблюдали у 12 больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на III и IV стадиях. Контрольная группа из 11 человек представлена поликлиническими пациентами с различной, не ВИЧ-ассоциированной, этиологией. Выращивание анаэробных культур проводили с использованием газогенерирующих контейнеров и пакетов системы GasPak. Для оценки достоверности различий в количестве микроорганизмов в различных группах пациентов применяли критерий Краскела-Уоллиса.

**Результаты.** При изучении анаэробной микробиоты кишечника у ВИЧ-инфицированных лиц, принимавших ВААРТ, во всех случаях наблюдали достоверное снижение количества анаэробной микробиоты (у 76% – лактобактерий и у 34% – бактероидов и бифидобактерий). В то же время у ВИЧ-инфицированных пациентов, не принимавших ВААРТ, наличие анаэробной микробиоты кишечника сопоставимо с данными, полученными от контрольной группы (III стадия), а у ВИЧ-инфицированных пациентов (IV стадия) отмечали снижение анаэробной микробиоты как без лечения, так и с ним. У ВИЧ-инфицированных лиц с установленными побочными явлениями на приеме ВААРТ количество бифидобактерий (у 41%), лактобактерий (у 58%) и бактероидов (у 45%) было достоверно снижено ( $P < 0,05$ ).

**Выводы.** Наличие побочных явлений на приеме ВААРТ, скорее всего, связано со снижением количества бактероидов, бифидо- и лактобактерий.

Дисбиоз кишечника может быть фактором воспаления кишечника и активации иммунной системы и, как следствие, влиять на терапевтическую эффективность ВААРТ. Поэтому изменение микробиоты кишечника у ВИЧ-инфицированных пациентов требует тщательного изучения как до начала приема ВААРТ, так и во время лечения.

#### HAART AND INTESTINAL NORMOBIOCYTES IN HIV-INFECTED CITY OF KAZAN

Kotlyar E.Yu., Zakharova O.S., Valeeva G.F., Shulaeva M.P.

Republican Center for the Prevention and Control of Aids and Infectious Diseases; Kazan State Medical Academy, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Kazan, Russia

**The purpose of the study:** to study the anaerobic microbiota of the intestine in HIV-infected patients at different stages of the disease, both who receive and don't receive HAART.

**Materials and methods.** Of the 36 patients with HIV infection at the time of the survey, 18 patients were in stage III: 11 patients received HAART, 7 patients did not receive HAART; and 18 patients were in stage IV: 10 patients received HAART and 8 patients did not receive HAART. Side effects while taking HAART were observed in 5 patients with HIV infection in stage III and 7 patients with HIV infection in stage IV. The control group of 11 patients it is presented by polyclinic patients with various non-HIV – associated etiology. For the cultivation of anaerobes used environment Schaedler anaerobe agar (Oxoid), Bifidobacterium Agar, Rogosa SL agar (HiMedia). Anaerobic cultures were grown using gas-generating containers and packages of the GasPak system. In order to assess the significance of differences in the number of microorganisms in different groups of patients, Kruskal-Wallis criterion was used.

**Results.** When studying anaerobic microbiota of the intestine in HIV-infected patients taking HAART, it was shown that in all cases there is a significant decrease in the amount of anaerobic micro (60% in the case of lactobacilli and 20% in the case of bacteroids and bifidobacteria). At the same time, in HIV-infected patients who do not take HAART, the presence of anaerobic intestinal microbiota is commensurate with the data obtained from the control group (stage III), while in HIV-infected patients (stage IV) there is a decrease in anaerobic microbiota, both without treatment and treatment. In HIV-infected patients who have side effects on the adoption of HAART, the number of bifidobacteria (41%) and lactobacilli (58%) is significantly reduced, while the number of bacteroids is increased (17%) ( $P < 0,05$ ).

**Conclusion.** The presence of side effects on the adoption of HAART is most likely associated with a decrease in the number of bacteroids, bifidobacteria and lactobacilli. Intestinal dysbiosis can be a factor in inflammation of the intestine and activation of the immune system and, as a result, affect the therapeutic efficacy of HAART. Therefore, a change in the intestinal microbiota in HIV-infected patients requires careful study, both before initiating HAART and during treatment.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ НОРМОБИОТЫ И УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ ПРИ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Валева Г.Ф., Шулаева М.П.

Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; Казанская государственная медицинская академия, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

**Цель исследования** – изучение взаимосвязи нормобиоты и условно-патогенной микробиоты кишечника у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на разных стадиях заболевания, получавших и не получавших ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия).

**Материалы и методы.** Из 36 больных ВИЧ-инфекцией на момент обследования 21 получали ВААРТ, 15 – не получали. Побочные явления при ВААРТ наблюдали у 12 человек. Выращивание анаэробных культур проводили с использованием газогенерирующих контейнеров и пакетов системы GasPak. Для оценки взаимосвязи между количеством различных микроорганизмов применяли коэффициент корреляции Пирсона. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по-



зволит оценить взаимосвязь между присутствием тех или иных культур и наличием побочных эффектов. Статистическую достоверность коэффициентов корреляции вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** При изучении взаимосвязи между наличием нормобиоты и условно-патогенной микрофлоры кишечника у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ВААРТ, была выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь между наличием бактериоидов и *Staphylococcus aureus* ( $r=-0,35$ ,  $P<0,05$ ), лактобактерий и *S. aureus* ( $r=-0,37$ ,  $P<0,05$ ), *Escherichia coli* + и *S. aureus* ( $r=-0,73$ ,  $P<0,05$ ). Корреляционная взаимосвязь между количеством бактериоидов и *S. aureus* была максимальной для ВИЧ-инфицированных III стадии ( $r=-0,65$ ,  $P<0,05$ ). Кроме того, установлена тесная взаимосвязь между количеством дрожжеподобных грибов и *S. aureus* ( $r=0,70$ ,  $P<0,05$ ). Коэффициент корреляции Спирмена показал, что наличие побочных эффектов у ВИЧ-инфицированных лиц, получавших ВААРТ, связано с отсутствием бифидобактерий ( $r=-0,45$ ,  $P<0,05$ ).

**Выводы.** Вероятно, подавление вирусной нагрузки при назначении ВААРТ недостаточно для сдерживания прогрессирования ВИЧ-инфекции. Необходимо эффективное лечение условно-патогенной микрофлоры и восстановление нормобиоты, которая имеет важное значение, направленное на снижение симптомов воспаления и торможение гиперактивации иммунной системы.

#### STUDYING THE RELATIONSHIP OF NORMOBIOTES AND CONDITIONALLY-PATHOGENIC MICROBIOTA OF THE INTESTINAL HIV-INFECTED AT HAART

<sup>1</sup>Kotlyar E.Yu., <sup>2</sup>Zakharova O.S., <sup>3</sup>Valeeva G.F., <sup>4</sup>Shulueva M.P.

<sup>1</sup>Republican Center for the Prevention and Control of Aids and Infectious Diseases;

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Kazan, Russia

**The purpose of the study.** The study of the relationship between normobiota and conditionally pathogenic intestinal microbiota in HIV-infected patients, taking and not taking HAART, at different stages of the disease.

**Materials and methods.** Fifteen out of 36 patients with HIV infection did not receive HAART at the time of the examination, and 21 patients received HAART. Side effects while taking HAART were observed in 12 patients with HIV-infection. In order to assess the relationship between the number of different microorganisms, the Pearson correlation coefficient was used. The Spearman rank correlation allows evaluation of the relationship between the presence of certain microorganisms and side effects. Statistical significance of the correlation coefficient was performed using Student's t-test.

**Results.** In studying the relationship between the presence of normobiota and opportunistic intestinal microbiota in HIV-infected patients taking HAART, a statistically significant negative relationship between the presence of bacterioids and *S. aureus* ( $r=-0,35$ ,  $P<0,05$ ), lactobacilli and *S. aureus* ( $r=-0,37$ ,  $P<0,05$ ), *E. coli* and *S. aureus* ( $r=-0,73$ ,  $P<0,05$ ). The correlation relationship between the number of bacterioids and *S. aureus* is maximal for HIV-infected stage III ( $r=-0,65$ ,  $P<0,05$ ). In addition, there is a close relationship between the number of yeast-like fungi and *S. aureus* ( $r=0,70$ ,  $P<0,05$ ). The Spearman's rank correlation coefficient showed that the presence of side effects in HIV-infected patients taking HAART is associated with the absence of bifidobacteria ( $r=-0,45$ ,  $P<0,05$ ).

**Conclusion.** Probably suppressing viral load when prescribing HAART is not enough to curb the progression of HIV-infection. Effective treatment of conditionally pathogenic microbiota and the restoration of normobiota, which is important in reducing the symptoms of inflammation and inhibiting the hyperactivation of the immune system, is necessary.

#### УСЛОВИЯ ЖИЗНИ И КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ

Кравчук Э.С., Атрейас В.Ш., Червинцев Ю.В., Червинцев В.М.

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

**Цель исследования** – изучение видового и количественного состава микрофлоры толстого кишечника здоровых юношей при изменении условий жизни.

**Материал и методы.** Исследовали фекалии у 28 иногородних юношей-студентов (18-20 лет) на 1 и на 2 курсах обучения при их добровольном информированном согласии. На момент обследования молодые люди были клинически здоровы. Для изучения количественного состава микрофлоры кишечника использовали классические бактериологические методики. Анализ микропейзажа кишечника проводили в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

**Результаты.** При бактериологическом анализе фекалий студентов на 1-м курсе в 64,3% случаев выселились лактобациллы со средним количеством 5,67 lgКОЕ/г, в 85,7% – бифидобактерии (6,95 lgКОЕ/г), в 71,4% – эшерихии (6,0 lgКОЕ/г), в 42,8% – пептострептококки (6,81 lgКОЕ/г), а также в 35,7% – стафилококки (4,6 lgКОЕ/г), в 7,1% – стрептококки (5,39 lgКОЕ/г), в 42,8% – клебсиеллы (4,88 lgКОЕ/г), в 35,7% – клостридии (6,8 lgКОЕ/г). Нормальный биоценоз выявлен у 14,3% юношей, у 50% – дисбиоз I степени, у 35,7% – II степени.

При исследовании фекалий этих же студентов на 2-м курсе в 50% случаев выявляли лактобациллы (5,3 lgКОЕ/г), в 71,4% – бифидобактерии (5,8 lgКОЕ/г), в 78,6% – эшерихии (5,4 lgКОЕ/г), в 28,6% – пептострептококки (6,4 lgКОЕ/г), а также в 50% – стафилококки (5,6 lgКОЕ/г), в 42,8% – стрептококки (5,64 lgКОЕ/г), в 35,7% – клебсиеллы (6,8 lgКОЕ/г), в 7,1% – клостридии (7,5 lgКОЕ/г). У всех обследованных юношей отмечали дисбиотические нарушения: у 21,4% – дисбиоз I степени, у 57,2% – II степени, у 21,4% – III степени.

**Выводы.** При сравнительном анализе видового и количественного состава микрофлоры толстого кишечника выявлено снижение частоты встречаемости и количества представителей нормобиоты, но увеличение этих показателей для условно-патогенных микроорганизмов. При первичном исследовании фекалий установлены дисбиотические нарушения у 85,7% студентов, при повторном – уже у 100%. Эти нарушения микрофлоры кишечника вызваны влиянием на организм юношей изменившихся внешних и внутренних факторов: климатических и эколого-гигиенических условий проживания, особенностей питания, психоэмоциональных нагрузок и других.

#### LIVING CONDITIONS AND INTESTINAL MICROBIocenosis

Kravchuk E.S., Athreyas V.S., Chervinets Yu.V., Chervinets V.M

Tver State Medical University, Tver, Russia

**The purpose of the study** is to have a specific and quantitative analysis of microbiota composition in the large intestine, among healthy youth students, who are

subjected to new and changed living conditions.

**Materials and methods.** Our work involved healthy 28 youth students (non-residents of Tver) between the ages 18-20, who studied in first and second year of their university. Fecal samples were collected on their consent for the investigation. Quantitative composition of the intestinal microbiota was investigated using classic bacteriological techniques. Analysis of the intestinal microbiocenosis was carried out in accordance with OST 91500.11.0004-2003 "Patient Management Protocol & Intestinal Dysbacteriosis".

**Results.** From the bacteriological analysis of the fecal matter, among 1<sup>st</sup> year students, frequency and quantity of *Lactobacilli* were 64,3% (5.67 log COE/g), *Bifidobacteria* were 85,7% (6.95 log COE/g), *Escherichia* were 71,4% (6.0 log COE/g), *Peptostreptococci* were 42,8% (6.81 log COE/g), *Staphylococcus* were 35,7% (4.6 log COE/g), *Streptococci* 7,1% (5.39 log COE/g), *Klebsiella* were 42,8% (4.88 log COE/g), *Clostridia* were 35,7% (6.8 log COE/g). Normal biocenosis was detected among 14,3% of students, 50% of the students were detected with dysbiosis of 1<sup>st</sup> degree and among 35,7% dysbiosis of 2<sup>nd</sup> degree.

During the study of the same students in their 2<sup>nd</sup> year of education, frequency and quantity are as follows: *Lactobacilli* were 50% (5.3 log COE/g), *Bifidobacteria* were 71,4% (5.8 log COE/g), *Escherichia* were 78,6% (5.4 log COE/g), *Peptostreptococci* were 28,6% (6.4 log COE/g), *Staphylococcus* were 50% (5.6 log COE/g), *Streptococci* were 42,8% (5.64 log COE/g), *Klebsiella* were 35,7% (6.8 log COE/g) and *Clostridia* were 7,1% (7.5 log COE/g). Dysbiotic disorders were revealed in all the examined adolescents: in 21,4% – dysbiosis of the 1<sup>st</sup> degree, in 57,2% – of the 2<sup>nd</sup> degree, in 21,4% – of the 3<sup>rd</sup> degree.

**Conclusion.** A comparative analysis of the species and the quantitative composition of the colon microbiota revealed a decrease in the frequency and composition of the normal biota, but an increasing trend in conditionally pathogenic microorganisms. During the initial examination of feces, dysbiotic disorders were found to be 85,7% among students in the first year and when repeated during the second year, this disorder had increased 100%. These changes of the intestinal microbiota are caused by both external and internal factors on the student's body such as: climate and ecological-hygienic living conditions, dietary habits, psycho-emotional stress and others.

#### КОМПОЗИЦИЯ БАКТЕРИОФАГОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ SALMONELLA ENTERICA СЕРОТИПОВ ENTERITIDIS, TYPHIMURIUM И INFANTIS

Красильникова В.М., Мякина В.П., Верекин В.В., Денисенко Е.А., Кисличкина А.А., Светоч Э.А., Воложанцев Н.В.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

**Цель работы** – создание и характеристика коктейля бактериофагов, лизирующих бактерии *Salmonella enterica* серотипов Enteritidis, Typhimurium и Infantis – основных возбудителей сальмонеллезоз человека и животных.

**Материалы и методы.** Литическую активность бактериофагов определяли по эффективности бляшкообразования и денситометрическим методом, спектр антибактериального действия – в спот-тестах и методом титрования по Грациа с использованием 127 штаммов *Salmonella enterica*. Секвенирование фаговых геномов проводили в системе Ion Torrent PGM. В сборке, редактировании и аннотации геномов использовали программы Newbler 2.9, DNASTAR SeqManNGen, Vector NTI и ресурсы BLAST NCBI.

**Результаты.** В ходе проведенных экспериментов сформирована коллекция бактериофагов (N=22), активных в отношении бактерий *Salmonella* разных серотипов. По результатам изучения специфичности, спектра литической активности и геномных характеристик отдельных бактериофагов приготовлен фаговый коктейль широкого спектра действия, включающий семь фагов – VSt8, VSt472, VSi1, VSiP, VSe102, VSe103, VSe12. В экспериментах *in vitro* оценена литическая активность полученного препарата. Показано, что 98,4% штаммов *Salmonella* серотипов Enteritidis, Typhimurium и Infantis лизируются фаговой смесью. На основании секвенирования и анализа геномов определено таксономическое положение фагов, предсказаны функции белков, определяющих морфологию фага и характер взаимодействия с бактериальной клеткой. Гены вирулентности и антибиотикорезистентности, присущие бактерии-хозяину, не выявлены.

**Заключение.** Приготовлен «фаговый коктейль», содержащий бактериофаги, активные против сальмонелл разных серотипов. Созданная композиция бактериофагов эффективно лизирует бактерии *Salmonella* серотипов Enteritidis, Typhimurium и Infantis, обладая при этом широким спектром действия.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### COMPOSITION OF BACTERIOPHAGES ACTIVE AGAINST SALMONELLA ENTERICA OF ENTERITIDIS, TYPHIMURIUM AND INFANTIS SEROTYPES

Krasilnikova V.M., Myakina V.P., Verevkin V.V., Denisenko E.A., Kislichkina A.A., Svetoch E.A., Volozhantsev N.V.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study** is preparing and characterizing a bacteriophage cocktail lytic for *Salmonella enterica* of the Enteritidis, Typhimurium, and Infantis serotypes, the main causative agents of human and animal salmonellosis.

**Materials and methods.** The lytic activity of bacteriophages was studied by determining the efficiency of plaque formation and the densitometric method. The spectrum of phage antibacterial action was determined in spot tests and the Gracia titration method using 127 *Salmonella enterica* strains. Phage genome sequencing was performed in the Ion Torrent PGM system. Newbler 2.9, DNASTAR SeqManNGen, Vector NTI, and BLAST NCBI resources were used for assembling, editing, and annotating genomes.

**Results.** A collection of bacteriophages (N=22) active against *Salmonella* of different serotypes was formed during the experiments. Based on the specificity, the spectrum of lytic activity and genomic characteristics of individual bacteriophages, a broad-spectrum phage cocktail was prepared, including seven phages VSt8, VSt472, VSi1, VSiP, VSe102, VSe103, and VSe12. The lytic activity of the resulting cocktail was evaluated by *in vitro* experiments. It was shown that the phage mixture lysed 98.4% of *Salmonella* strains of Enteritidis, Typhimurium, and Infantis serotypes. Based on the sequencing and genome analysis, the taxonomic position of the phages was determined, and the functions of the proteins that determine the phage morphology and the nature of interaction with the bacterial cell were predicted. Virulence and antibiotic resistance genes inherent in host bacteria have not been identified.

**Conclusion.** A "phage cocktail" containing bacteriophages active against



*Salmonella* of different serotypes was prepared. The created composition of bacteriophages efficiently lyses the *Salmonella* of serotypes Enteritidis, Typhimurium, and Infantis while possessing a broad-spectrum activity.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

#### УСТОЙЧИВОСТЬ К РИФАМПИЦИНУ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПЦР НА GENE XPERT У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЕ

Крекотина Е.Н.<sup>1</sup>, Истягина А.А.<sup>1</sup>, Бочкарева О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медико-санитарная Часть 78 Федеральной службы исполнения наказаний России; <sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – анализ распространения устойчивых к рифампицину штаммов *Mycobacterium tuberculosis* среди больных туберкулезом в пенитенциарной системе.

**Материалы и методы.** Изучены результаты обследования 78, 75 и 87 осужденных и подследственных лиц, поступивших на лечение в тюремную Туберкулезную больницу в 2014, 2016 и 2018 гг. соответственно (за 2015 и 2017 гг. нет данных). В работу включены лица, у которых при ПЦР-исследовании мокроты на Gene Xpert была выявлена ДНК *M. tuberculosis* в региональной бактериологической лаборатории по диагностике туберкулеза филиала «Туберкулезная больница № 1» ФКУЗ МСЧ-78 ФСИН России.

**Результаты.** Были выделены 3 группы пациентов с положительным результатом ПЦР-исследования мокроты на Gene Xpert на выявление ДНК *M. tuberculosis*: 78 человек в 2014 г. – из них 41 (52,56%) – с устойчивостью к рифампицину, 75 больных в 2016 г. – из них 46 (61,33%) – с устойчивостью к рифампицину, 127 пациентов в 2018 г. – из них 89 (70,08%) – с устойчивостью к рифампицину.

**Выводы.** Более половины больных туберкулезом, по данным результатов ПЦР-исследования мокроты на Gene Xpert, резистентны к лечению рифампицином. Наблюдается положительная динамика распространения штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к рифампицину, среди больных туберкулезом в пенитенциарной системе.

#### RESISTANCE TO RIFAMPICIN ACCORDING TO THE RESULTS OF PCR ON GENE XPERT IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS IN THE PENITENTIARY SYSTEM

Krekotina E.N.<sup>1</sup>, Istyagina A.A.<sup>1</sup>, Bochkareva O.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Government Health Institution Medical-Sanitary Unit 78 of Federal Penitentiary Service of Russia; <sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To analyze the spread of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains among tuberculosis patients in the penitentiary system.

**Materials and methods.** The paper studies the results of examining 78, 75 and 87 convicts and suspects who were admitted in the prison tuberculosis hospital in 2014, 2016 and 2018, respectively (no data for 2015 and 2017 are available). The study included people who were detected DNA of *M. tuberculosis* in the PCR study of sputum on Gene Xpert in the regional bacteriological laboratory of the Tuberculosis Hospital No. 1 branch of the Federal Government Health Institution Medical-Sanitary Unit 78 of Federal Penitentiary Service of Russia

**Results.** To study the results, 3 groups of patients with a positive result of Gene Xpert sputum PCR analysis for *M. tuberculosis* DNA detection were identified: 78 people in 2014 including 41 with rifampicin resistance (52,56%), 75 people in 2016 including 46 with rifampicin resistance (61,33%) and 127 people in 2018 including 89 with rifampicin resistance (70,08%).

**Conclusion.** According to the results of PCR studies of sputum on Gene Xpert, more than half of the patients with tuberculosis, are resistant to rifampicin treatment. There is a positive trend in the spread of rifampicin-resistant *M. tuberculosis* strains among tuberculosis patients in the penitentiary system.

#### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ЭНТЕРОПАТОГЕННЫХ ЭШЕРИХИЙ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

Куготова Д.А.<sup>1</sup>, Давудова П.М.<sup>1</sup>, Пилипенко С.Б.<sup>2</sup>, Мамонова Е.А.<sup>2</sup>, Козлова Н.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, <sup>2</sup>Городская психиатрическая больница №3 им. И.И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – определение чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) диареогенных эшерихий, выделенных в психиатрической больнице Санкт-Петербурга.

**Материалы и методы.** Согласно клиническим рекомендациям от 2015 г., проведено определение чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) 125 штаммов диареогенных эшерихий, выделенных от пациентов психиатрической больницы в 2016-17 гг.

**Результаты.** Доля энтероназальных эшерихий (ЭИКП) в больнице составила 48,0%, энтеротоксигенных (ЭТКП) – 47,2%, значительно меньшей она была для энтеропаатогенных (ЭПКП – 4,8%). Среди ЭИКП преобладали O144 (34,4%), а доли O151 и O124 составили 8,0% и 5,6%. Среди ЭТКП преобладали O6 (25,6%) и O25 (20,8%), был выделен только один изолят O85 (0,8%). ЭПКП были представлены серогруппой O1 (4,8%). В 2017 г. число штаммов эшерихий увеличилось по сравнению с 2016 г. более чем в два раза, прежде всего, за счет ЭИКП O144 (с 15,9% до 44,4%). Снизились доли ЭТКП O1, ЭТКП O6 и ЭИКП O151. Определение чувствительности эшерихий к АМП показало, что 61,8% выделенных культур оказались устойчивы хотя бы к одному АМП, при этом доля таких изолятов возросла в 2017 г. (72,1%) по сравнению с 2016 г. (43,2%) почти в два раза. Более половины штаммов (61,6%) были резистентны к ампициллину и амоксициллин/клавуланату, удельный вес таких культур в 2017 (72,2%) увеличился почти в два раза по сравнению с 2016 г. (40,9%). Незначительной была доля изолятов, устойчивых к фторхинолонам (3,2%) и цефалоспорином (2,4%), при этом все они были выделены в 2016 г. Не выявили культур, устойчивых к карбапенемам. Большинство изученных штаммов оказалось устойчивыми одновременно к двум препаратам (59,2%). Удельный вес полирезистентных изолятов был низким и составил всего 2,4%, было обнаружено только 3 культуры с одновременной резистентностью к ампициллину, амоксициллин/клавуланату, фтор-

хинолонам и цефалоспорином.

**Выводы.** Число выделенных культур диареогенных эшерихий в психиатрической больнице в 2017 г. увеличилось в два раза по сравнению с 2016 г., прежде всего, за счет ЭИКП O144 и ЭТКП O25, почти в два раза возрос удельный вес антибиотикорезистентных штаммов. При этом среди эшерихий преобладали изоляты с одновременной устойчивостью к двум АМП. Только 3,2% были устойчивы к фторхинолонам и 2,4% – к цефалоспорином. Все культуры сохраняли чувствительность к карбапенемам. Таким образом, в настоящее время диареогенные эшерихии в стационаре сохраняют чувствительность к большинству АМП.

#### RESISTANCE TO ANTIBIOTICS OF DIARRHEAGENIC ESCHERICHIA COLI IN PSYCHIATRIC HOSPITAL

Kugotova D.A.<sup>1</sup>, Davudova P.M.<sup>1</sup>, Pilipenko S.B.<sup>2</sup>, Mamonova E.A.<sup>2</sup>, Kozlova N.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University, St. Petersburg, <sup>2</sup>Psychiatric Hospital №3, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is estimation of antibiotic resistance in diarrheagenic *Escherichia coli*, isolated in psychiatric hospital in Saint-Petersburg.

**Materials and methods.** Study of susceptibility to antibiotics in 123 strains of *E. coli* was carried out according to guidelines, 2015. Cultures were isolated from feces of patients of a psychiatric hospital in 2016-2017.

**Results.** Diarrheagenic *E. coli* in psychiatric hospital were represented by enteroinvasive (48,0%) and enterotoxigenic *E. coli* (47,2%) mainly. Ratio of enteropathogenic *E. coli* (EPEC) was small (4,9%). Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) included representatives of 3 serogroups, with prevalence (34,4%) of O144. Other serogroups were rare (8,0% for O151 and 5,6% for O124 strains). Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) included representatives of 3 serogroups, most common were O6 (25,6%) and O25 (20,8%). Only one strain of O85 serogroup (0,8%) was isolated in 2017. EPEC was presented with one serogroup O1 (4,8%). Number of strains of diarrheagenic *E. coli* increased two-fold in 2017 compared with 2016. The number of the EIEC O144 increased eight-fold with increasing of its proportion from 15,9% to 44,4%. Proportion of *E. coli* belonging to serogroups EPEC O1, ETEC O6 и EIEC O151 was decreased. Study of susceptibility of *E. coli* showed that resistance to antibiotics strains prevailed (61,8%) and the ratio of such strains increased almost two-fold in 2017 (72,1%) from 2016 (43,2%). Most isolates were resistant to ampicillin and inhibitor-protected penicillins such as amoxicillin / clavulanate (61,0%). Proportion of such strains increased almost two-fold in 2017 (72,2%) from 2016 (40,9%), 3,2% and 2,4% strains were resistant to fluoroquinolones, cephalosporins, more than 20 times less. All of them were isolated in 2016. Isolates resistant to two preparations at the same time were most frequent (59,2%). The proportion of multidrug resistant cultures was low (2,4%). There were only 3 isolates of EPEC O1 resistant to ampicillin, inhibitor-protected penicillins, fluoroquinolones and cephalosporins.

**Conclusion.** Number of strains of diarrheagenic *E. coli* increased two-fold in 2017 compared with 2016, most of them were EIEC O144. Antibiotic-resistant cultures prevailed. Multidrug resistant strains were rare. All strains were susceptible to carbapenems, most of them – to fluoroquinolones and cephalosporins.

#### ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА – АНТИБИОТИКА ГРУППЫ ГЛИКОПЕПТИДОВ, ВЫСОКОАКТИВНОГО В ОТНОШЕНИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Кузин В.В., Рудницкая Т.И., Грищенко Н.С., Комбарова Т.И., Ганина Е.А., Карцев Н.Н., Мицевич И.П., Потапов В.Д.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

**Цель работы** – изучение антибактериальной активности препарата Эремомидин на модели CDI (Clostridium difficile infection) золотистых хомячков. Задачи: 1. Моделирование CDI. 2. Оценка эффективности лечебного действия антибактериального препарата (АП) Эремомидин (Россия) в сравнении с препаратом Ванкомицин (США).

**Материалы и методы.** Моделирование CDI у золотистых хомячков – перорально, суспензией клеток суточной культуры штамма *Clostridium difficile* 2653, 5·10<sup>5</sup> КОЕ/животное. Лечение инфекции – АП Эремомидин и Ванкомицин (в дозах 50, 100 и 150 мг/кг перорально один раз в сутки, начиная со следующего дня после заражения, в течение 7 дней). При дозе исследуемых препаратов 100 мг/кг хомячкам дополнительно через 5 дней после прохождения курса лечения вводили исследуемые АП группы гликопептидов в течение 5 дней для предотвращения инфекции, вызванной спорными формами.

**Результаты.** Сравнение исследуемых препаратов проводили по следующим параметрам: оценка выживаемости животных после заражения, анализ изменения массы тела, оценка обсемененности органов, гистологический анализ патоморфологических изменений внутренних органов животных, молекулярно-генетический анализ ДНК *C. difficile* из фекальных масс методом ПЦР.

В контрольной группе животных наблюдали 100% гибель животных. При введении АП эремомидин в дозе 50 мг/кг отмечали гибель 10% животных, в дозе 100 мг/кг – 0%, а в дозе 150 мг/кг – 20%. При введении препарата ванкомицин в дозе 50 мг/кг гибнет 20% животных, в дозе 100 мг/кг – 0%, а в дозе 150 мг/кг – 10% животных.

**Заключение.** АП ванкомицин и эремомидин при пероральном введении в суточной дозе 100 мг/кг в течение 7 дней, пятидневном перерыве и повторном введении еще в течение 5 дней полностью защищают золотистых хомячков от развития глиндамицин-индуцированного клостридиоза. Предложенная схема представляется оптимальной, поскольку высокая эффективность лечения не сопровождается токсическими проявлениями.

#### PRECLINICAL STUDIES OF THE MEDICINAL AGENT – GLYCOPEPTIDE ANTIBIOTIC HIGHLY ACTIVE AGAINST RESISTANT GRAM-POSITIVE MICROORGANISMS

Kuzin V.V., Rudnitskaya T.I., Grishenko N.S., Kombarova T.I., Ganina E.A., Kartsev N.N., Mitsevich I.P., Potapov V.D.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study.** To evaluate the antibacterial activity of Eremomycin drug on the CDI model (Clostridium difficile infection) of golden hamsters. Objectives: 1. CDI simulation on golden hamsters. 2. Evaluating the effectiveness of the therapeutic action of antibacterial drug (AD) Eremomycin (Russia) in comparison with the drug

Vancomycin (USA).

**Materials and methods.** Modeling of CDI in Golden hamsters (orally, cell suspension of the daily culture of the strain *Clostridium difficile* 2653,  $5 \cdot 10^5$  CFU/animal); treating the infection with AD Eremomycin and Vancomycin (at doses of 50, 100 and 150 mg/kg orally once a day, starting from the next day after the infection, for 7 days); at a dose of AD 100 mg/kg hamsters 5 days after the treatment course, hamsters were additionally administered glycopeptides for 5 days to prevent infection caused by spore forms.

**Results.** The comparison of the studied medications was carried out according to the following parameters: assessment of animal survival after the infection, analysis of the changes in body weight, assessment of organ contamination, histological analysis of pathomorphological changes in the internal organs of the animals, molecular genetic analysis of DNA *C. difficile* from faecal masses by PCR.

100% animal death was observed in the control group. With the introduction of AD eremomycin at a dose of 50 mg/kg, 10% of the animals died, at a dose of 100 mg/kg – 0%, and at a dose of 150 mg/kg – 20%. With the introduction of the drug vancomycin at a dose of 50 mg/kg, 20% of animals died, at a dose of 100 mg/kg – 0%, and at a dose of 150 mg/kg – 10% of the animals.

**Conclusion.** Thus, the AD vancomycin and eremomycin with oral administration at a daily dose of 100 mg/kg for 7 days, with a five-day break, and repeated for 5 days fully protected the golden hamsters against development of clindamycin-induced clostridiosis caused by *C. difficile*. The proposed treatment scheme seems to be optimal, since the high efficiency of treatment is not accompanied by toxic manifestations.

#### РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНОГО ОБРАЗЦА ПЦР ТЕСТ-СИСТЕМЫ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНОВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Кузина Е.С., Фурсов М.В., Фурсова Н.К.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

**Цель работы** – разработка и оценка эффективности лабораторного образца ПЦР тест-системы в реальном времени для детекции генов бета-лактамаз (*bla<sub>SHV</sub>*, *bla<sub>TEM</sub>*, *bla<sub>CTX-M</sub>*, *bla<sub>OXA-48</sub>*, *bla<sub>NDM</sub>*, *bla<sub>KPC</sub>*, *bla<sub>VIM</sub>*-типов), интегронов 1 и 2 классов (*intl1*, *intl2*) и поринового белка *ompK36* у грамотрицательных бактерий.

**Материалы и методы.** При выборе подходящих для создания тест-системы генов-мишеней проанализированы нуклеотидные последовательности генов антибиотикорезистентности, представленные в базе данных GenBank. Были разработаны олигонуклеотидные праймеры с помощью программ «Gene runner» и «Vector NTI», специфичность рассчитанных олигонуклеотидов осуществляли при помощи интернет-сервиса BLAST (<http://www.ncbi.nlm.gov>).

Для оценки эффективности разработанного лабораторного образца ПЦР тест-системы в реальном времени использовали ДНК госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий *Klebsiella pneumoniae* (n=25). Видовую идентификацию и определение чувствительности к 7 классам антибактериальных препаратов проводили на приборах MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Карлсруэ, Германия) и VITEK-2 (Biomerieux, Лион, Франция).

**Результаты.** Описанный метод детекции генетических детерминант антибиотикорезистентности был использован для генетической характеристики коллекции штаммов ГОБ (n=31). Большинство штаммов (n=25) являются МЛУ патогенами, резистентными к антибактериальным препаратам трех и более функциональных классов. У них выявлены гены бета-лактамаз *bla<sub>SHV-1.2.5.11.12</sub>* (n=25), *bla<sub>CTX-M-2.5</sub>* (n=1), *bla<sub>CTX-M-9.14</sub>* (n=1), *bla<sub>CTX-M-15.22</sub>* (n=16), *bla<sub>TEM-1</sub>* (n=17), *bla<sub>OXA-48</sub>* (n=18), *bla<sub>NDM-1</sub>* (n=2) и *bla<sub>VIM-2.5</sub>* (n=2), *bla<sub>KPC-2</sub>* (n=1), интегроны класса 1 (n=20) и интегроны класса 2 (n=2), а также ген поринового белка *ompK36* (n=26).

**Заключение.** Создан лабораторный образец тест-системы на основе метода ПЦР в формате реального времени для детекции генов бета-лактамаз, интегронов 1 и 2 классов и поринового белка *ompK36*, позволяющий детектировать гены-мишени в клинических штаммах ГОБ с эффективностью 100%.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### DEVELOPMENT AND ASSESSMENT OF THE PCR-RT TEST-SYSTEM FOR THE DETECTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA

Kuzina E.S., Fursov M.V., Fursova N.K.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study.** To development and evaluate the effectiveness of the PCR test-system in real time for the detection of genes beta-lactamases (*bla<sub>SHV</sub>*, *bla<sub>TEM</sub>*, *bla<sub>CTX-M</sub>*, *bla<sub>OXA-48</sub>*, *bla<sub>NDM</sub>*, *bla<sub>KPC</sub>*, *bla<sub>VIM</sub>*-type), integrase of 1 and 2 classes (*intl1*, *intl2*) and porin *ompK36* from gram-negative bacteria.

**Materials and methods.** When choosing target genes suitable for creating the test system we analyzed the nucleotide sequences of the antibiotic resistance genes presented in the database GenBank. Oligonucleotide primers were developed using the program «Gene runner» and «Vector NTI», the specificity of the calculated oligonucleotides was carried out using the Internet service BLAST (<http://www.ncbi.nlm.gov>).

DNA of hospital strains of gram-negative bacteria *K. pneumoniae* (n=25) was used to evaluate the effectiveness of the developed PCR test system in real time. Species identification and determination of sensitivity to 7 classes of antibacterial drugs were performed on MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Karlsruhe, Germany) and VITEK-2 devices (Biomerieux, Lyon, France).

**Results.** The described method for detecting genetic determinants of antibiotic resistance was used for genetic characterising of the *K. pneumoniae* strain collection (n=25). Most strains (n=24) were MDR pathogens resistant to antibacterial agents of three or more functional classes. The study revealed genes of beta-lactamases *bla<sub>SHV-1.2.5.11.12</sub>* (n=24), *bla<sub>CTX-M-15.22</sub>* (n=15), *bla<sub>TEM-1</sub>* (n=16), *bla<sub>OXA-48</sub>* (n=17), *bla<sub>NDM-1</sub>* (n=1) and *bla<sub>VIM-2.5</sub>* (n=1), *bla<sub>KPC-2</sub>* (n=0), integrases of class 1 (n=18) and integrases of class 2 (n=1) and the gene of the Porin protein *ompK36* (n=25).

**Conclusion.** A test system based on the PCR method in the «real-time» format for the detection of beta-lactamases, Porin protein *ompK36* and integrases of 1 and 2 classes (*intl1*, *intl2*) was developed.

Sequences of oligonucleotide primers were calculated to identify resistance genes. The composition of the reaction mixture for gene detection was optimized. Evaluating the effectiveness of the developed test system showed high identification information content.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Russian Federal

Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

#### ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В.

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель исследования** – изучение проявлений диссеминированного туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью на современном этапе.

**Материалы и методы.** Проведен анализ данных исследования 24 больных диссеминированным туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, завершивших интенсивную фазу лечения в Сургутском клиническом противотуберкулезном диспансере в 2016 г.

**Результаты.** Преобладали мужчины (20 человек, 83,3%), средний возраст составил 31,3±1,1 год. При обращении с жалобами выявлено 13 человек (51,2%), у остальных туберкулез установлен при прохождении профилактических осмотров. Контакт с больными туберкулезом не исключили 13 пациентов (54,2%). Хронический вирусный гепатит С имели 16 человек (66,7%), еще 4 (16,7%) – хронический вирусный гепатит С и В, у 13 (54,2%) выставлена ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний. В 83,3% наблюдений клиническая симптоматика туберкулеза развивалась подостро (в среднем за 3,2±1,9 месяца). До начала лечения у всех больных выполнено исследование на обнаружение ДНК МБТ в мокроте методом ПЦР, при этом у 12 человек (50%) получен положительный результат, из них у половины больных (25% от общего числа) найдена ДНК МБТ с устойчивостью к рифампицину. Метод люминесцентной микроскопии позволил выявить бактериовыделение у 16 пациентов (66,7%), посев на жидкие питательные среды – у 18 (75%), посев на плотные среды – у 19 (79,2%). У 22 больных (91,7%) обнаружена множественная и у 2 (8,3%) – широкая лекарственная устойчивость. Полости распада наблюдали у 16 человек (66,7%).

**Выводы.** Течение диссеминированного туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью характеризуется преимущественно подострым началом. Метод люминесцентной микроскопии помог выявить бактериовыделение у 2/3 больных, посев на плотные и жидкие питательные среды – у 3/4. Деструктивные изменения отмечены у 2/3 пациентов.

#### DISSEMINATED TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE AND EXTENSIVE DRUG RESISTANCE OF THE PATHOGEN

Kuzmina N.V., Nelidova N.V.

Surgut State University, Surgut, Russia

**The purpose of the study** to investigate the manifestations of disseminated tuberculosis with multiple and broad drug resistance at the present stage.

**Materials and methods.** Analyzed data of 24 patients with disseminated tuberculosis with multiple and broad drug resistance, who completed the intensive treatment phase in Surgut clinical tuberculosis dispensary in 2016.

**Results.** Men prevailed (20 people, 83,3%), the average age was 31,3±1,1 years. 13 people (51,2%) were admitted with complains, in the rest of the patients, tuberculosis was identified during the examinations. 13 patients (54,2%) didn't deny contact with tuberculosis patients. 16 patients (66,7%) had chronic viral hepatitis C, 4 other patients (16,7%) had chronic viral hepatitis C and B, 13 patients (54,2%) had HIV infection in the stage of secondary diseases. In 83,3% of cases clinical symptoms of tuberculosis developed subacutely (an average of 3,2±1,9 months). Prior to the treatment, all the patients had undergone testing to detect MBT DNA in sputum by PCR. 12 people (50%) had a positive result, including a half (25% of the total number of patients) who had MTB DNA with rifampin resistance. The method of luminescent microscopy allowed detecting bacterial excretion in 16 people (66,7%), sowing on liquid nutrient media – in 18 (75%), planting on a dense medium – in 19 patients (79,2 per cent). In 22 patients (91,7%) multiple and in 2 (8,3%) broad drug resistance was revealed. Decay cavities were revealed in 16 patients (66,7%).

**Conclusion.** The course of disseminated tuberculosis with multiple and broad drug resistance is characterized mainly by subacute onset. The method of luminescent microscopy allows detecting bacterial excretion in 2/3 of the patients, sowing on dense and liquid nutrient media – in 3 patients. Destructive changes are observed in 2/3 of the patients.

#### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ БЕССИМПТОМНОМ ТЕЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Кузьев Р.З.

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

**Цель исследования** – оценка характера гуморального иммунного ответа к вирусу клещевого энцефалита при интранатальной инфекции.

**Материалы и методы.** Проведено серологическое обследование людей из группы повышенного риска заражения, обратившихся в поликлинику по поводу присасывания иксодовых клещей, зараженных вирусом клещевого энцефалита. Кровь для исследования у наблюдаемых лиц брали в разные сроки после присасывания зараженного вирусом клеща. Полученные пробы плазмы исследовали в реакции непрямой гемагглютинации с редуктеном IgM унитиолом (Р.З. Кузьев, В.М. Минаева, Л.К. Ярошенко и др., 1991). Статистическую обработку результатов проводили с помощью метода вариационной статистики (И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев, 1962).

**Результаты.** К концу первой недели наблюдения после контакта с клещом в плазме крови пациентов при серологическом обследовании выявили суммарные антитела к вирусу клещевого энцефалита в 17,4±2,30% случаев. В течение 2-4 недель происходило нарастание количества серопозитивных случаев до 60,0±6,61%. Затем пророст числа положительных результатов значительно замедлился, и в течение оставшихся 7 недель наблюдения частота обнаружения противовирусных антител достигла 67,3±6,91%.

При дифференцированном определении специфических противовирусных IgM и IgG макроглобулиновые антитела к возбудителю клещевого энцефалита в крови людей с бессимптомным течением инфекции обнаруживали на первой неделе после контакта с переносчиком в 8,5±1,69% случаев. Далее частота выявления антител данного класса возрастала в течение трех недель до 37,8±4,05%, а затем происходило постепенное снижение показателя до 4,3±2,91% к 9-11 неделе наблюдения. Кривая динамики накопления IgG существенно отличалась от предыдущей. Количество антител этого класса вначале также нарастало до тре-



твей недели после инфицирования, а далее, вместо снижения показателя, как это происходило с IgM, отмечали дальнейшее повышение уровня IgG до  $65,2 \pm 8,7\%$ . Это соответствует своевременному переключению синтеза IgM на IgG.

**Заключение.** Для иммуногенеза бессимптомного течения клещевого энцефалита характерно раннее своевременное переключение синтеза IgM на IgG в отличие от случаев манифестации инфекции, при которых известна задержка переключения синтеза IgM на IgG, что свидетельствует о вторичном иммунодефиците.

#### DYNAMICS OF HUMORAL IMMUNE RESPONSE INDICATORS IN THE ASYMPTOMATIC TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Kuziaev R.Z.

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

**The purpose of the study.** To assess the nature of the humoral immune response to tick-borne encephalitis virus in case of inapparent infection.

**Materials and methods.** The research included serological observation of people at high risk of infection, who applied to the policlinic with ixodic tick bites infected with tick-borne encephalitis virus. The blood for the study was taken at different times after the bite. The obtained plasma samples were investigated in the reaction of indirect hemagglutination with the IgM decomposer unitilol (R.Z. Kuziaev, V.M. Minaeva, L.K. Yaroshenko et al., 1991). Statistical processing of the research results was carried out using the variation statistics method (I.P. Ashmarin, A.A. Vorobiev, 1962).

**Results.** The analysis of the serological observation data showed that by the end of the first week of the observation, after contact with a tick, total antibodies to tick-borne encephalitis virus were detected in  $17,4 \pm 2,30\%$  of cases in the patients' blood plasma. Within 2-4 weeks there was an increase in the number of seropositive cases to  $60,0 \pm 6,61\%$ . Then, the increase in the number of positive results slowed down considerably and during the remaining 7 weeks of the observation, the detection rate of antiviral antibodies reached  $67,3 \pm 6,91\%$ .

A differentiated determination of specific antiviral IgM and IgG indicated that macroglobulin antibodies to the tick-borne encephalitis pathogen in the blood of people with asymptomatic infection were detected in the first week after contact with the carrier in  $8,5 \pm 1,69\%$  of cases. Further, the frequency of detection of this class antibodies increased within three weeks up to  $37,8 \pm 4,05\%$ , and then there was a gradual decrease in the indicator to  $4,3 \pm 2,91\%$  by 9-11 weeks of observation. The curve of the dynamics of IgG accumulation was significantly different from the previous one. The amount of antibodies of this class also increased to the third week after infection, and then instead of reduced rate as it happened with IgM, a further increase in the level of IgG to  $65,2 \pm 8,7\%$  was noted. This corresponds to the timely switching of IgM synthesis to IgG.

**Conclusion.** The immunogenesis of asymptomatic tick-borne encephalitis is characterized by early timely switching of IgM synthesis to IgG, in contrast to the manifestations of infection, in which the delayed switching of IgM synthesis to IgG is known, indicating a secondary immunodeficiency.

#### ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В 2014-2017 ГГ.

Куликов П.В.<sup>1</sup>, Жоголев С.Д.<sup>1</sup>, Жоголев К.Д.<sup>1</sup>, Рубова С.Р.<sup>2</sup>, Аминев Р.М.<sup>1</sup>, Кузин А.А.<sup>1</sup>, Клецо Л.И.<sup>1</sup>, Жоголев Д.К.<sup>1</sup>, Шипицын К.С.<sup>1</sup>, Колесников В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова; <sup>2</sup>Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора Западного военного округа, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение этиологии внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву по результатам ПЦР-диагностики.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты ПЦР-диагностики проб мокроты и мазков из зева 694 больных пневмонией военнослужащих по обнаружению фрагментов ДНК/РНК 14 различных возбудителей в 2014-2017 гг.

**Результаты.** Доля проб от больных пневмонией военнослужащих по призыву, в которых были обнаружены фрагменты ДНК *Streptococcus pneumoniae*, была наибольшей – 56,3% от числа обследованных проб на данный возбудитель. Фрагменты ДНК других возбудителей выявляли реже: *Haemophilus influenzae* – в 16,2% проб, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* – в 13,4% и 8,1% проб соответственно. Из агентов вирусной природы лидировали аденовирусы. Доля проб, в которых отмечали фрагменты ДНК аденовирусов, составила 35,9%, РНК риновирусов – 23,5%, вирусов гриппа А и В – 7,6% и 4,0% соответственно, РС-вирусов – 3,0%, вирусов парагриппа – 2,1%, метапневмовирусов – 3,4%, ДНК боксавируса – 1,9%, *Legionella pneumophila* – 1,6%, РНК энтеровирусов – 9,3%. Большая часть пневмоний (56,1%) имела смешанную, в основном вирусно-бактериальную этиологию, на которую пришлось 76,1% от числа смешанных инфицированных. В состав микстов в 70,9% случаев входило 2 возбудителя. Реже определяли 3 патогена (29,1%), включая 1 случай, когда было выявлено сразу 4 патогена. Чаще всего одним из возбудителей в составе микстов был пневмококк, наблюдаемый в 72,2% микст-инфицированных. На втором месте по частоте определения в составе микстов были аденовирусы, обнаруженные в 41,4% случаев. Пневмококко-аденовирусные ассоциации составили 36,2% от числа всех микстов.

**Заключение.** При проведении ПЦР диагностики в период с 2014 по 2017 гг. установлено сохранение ведущей роли пневмококков и аденовирусов в этиологии пневмоний у военнослужащих по призыву. Преобладало смешанное вирусно-бактериальное инфицирование.

#### THE ETIOLOGY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN SERVICEMEN IN 2014-2017

Kulikov P.V.<sup>1</sup>, Zhogolev S.D.<sup>1</sup>, Zhogolev K.D.<sup>1</sup>, Roubova S.R.<sup>2</sup>, Aminev R.M.<sup>1</sup>, Kuzin A.A.<sup>1</sup>, Klits'ko L.I.<sup>1</sup>, Zhogolev D.K.<sup>1</sup>, Shipitsyn K.S.<sup>1</sup>, Kolesnikov V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy; <sup>2</sup>Center of State Sanitary Epidemiological Surveillance of the Western Military District, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to determine the etiology of community-acquired pneumonia in military conscript servicemen based on the results of PCR diagnosis.

**Materials and methods.** The study analyzed the results of PCR diagnostics of the sputum samples and the swabs from the pharynx of 694 soldiers with pneumonia for the detection of DNA / RNA fragments of 14 different pathogens in 2014-2017.

**Results.** The share of samples from conscripts with pneumonia in which *S. pneumoniae* DNA fragments were found was the highest – 56,3% of the number of the samples examined for this pathogen. DNA fragments of other pathogens were detected

less frequently: *Haemophilus influenzae* – in 16,2% of the samples, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* – in 13,4% and 8,1%, respectively. Of the agents of viral nature, adenoviruses prevailed.

The share of the samples in which adenovirus DNA fragments were detected was 35,9%, rhinovirus RNA – 23,5%, influenza A and B viruses – 7,6% and 4,0%, respectively, RS-viruses – 3,0%, parainfluenza viruses – 2,1%, metapneumoviruses – 3,4%, DNA of bocavirus – 1,9%, *Legionella pneumophila* – 1,6%, RNA of enteroviruses – 9,3%.

Most of the pneumonia (56,1%) had a mixed, mainly viral and bacterial etiology, which accounted for 76,1% of the number of mixed infections. The composition of mixed in 70,9% of the cases included 2 pathogens. Less commonly, 3 pathogens were identified (29,1%), including 1 case, when 4 pathogens were identified at the same time. Most often, one of the pathogens in the mixed composition was pneumococcus determined in 72,2% of mixed infections.

In the second place in terms of determination frequency, adenoviruses were found in the mix found in 41,4% of the cases. Pneumococcus-adenovirus mixes amounted to 36,2% of all the mixes.

**Conclusion.** During the PCR diagnosis in the period from 2014 to 2017, the study revealed the leading role of pneumococci and adenoviruses in the etiology of pneumonia in the conscript servicemen. Mixed viral-bacterial infection dominated.

#### ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В РИКЕТТСИОЛОГИИ

Кумпан Л.В.<sup>1,2</sup>, Самоilenko И.Е.<sup>2</sup>, Рудаков Н.В.<sup>1,2</sup>, Решетникова Т.А.<sup>2</sup>, Абрамова Н.В.<sup>1,2</sup>, Шпынов С.Н.<sup>1,2</sup>, Матущенко Е.В.<sup>1,2</sup>, Штрек С.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Омский государственный университет; <sup>2</sup>Омский НИИ природно-очаговых инфекций, Омск, Россия

**Цель исследования** – разработка диагностических препаратов на основе использования биологических моделей (культур клеток морских свинок), коллекционных и вновь выделенных штаммов риккетсий и их применение для изучения клещевых риккетсиозов.

**Материалы и методы.** Применяли культуральные, риккетсиологические, молекулярно-генетические, статистические методы исследований. Использовали питательные среды, световой и люминесцентный микроскопы, клеточные культуры Hep-2, Vero, лабораторных животных, реактивы для проведения реакций. Объекты исследования: культуры клеток, иксодовые клещи, штаммы риккетсий и анаплазм, органы морских свинок, кровь больных клещевыми инфекциями.

**Результаты.** Нами отработана методика культивирования риккетсий на перьевых клеточных культурах Vero и Hep-2. Проведено культивирование и накопление на культуре клеток классических патогенов (*Rickettsia sibirica*, *R. heilongjiangensis*, *R. sibirica* subsp. BG-90, *R. conorii*). С помощью культуры клеток Vero и лабораторных животных удалось изолировать штаммы риккетсий нового генотипа *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*, изучить особенности культивирования и прокультивировать *R. raoultii*, не культивируемых на традиционных моделях. Получены водорастворимые и корпускулярные антигены для верификации риккетсий.

**Заключение.** Клеточные культуры являются оптимальной моделью для культивирования штаммов известных видов патогенных риккетсий (*R. sibirica*, *R. sibirica* subsp. BG-90, *R. heilongjiangensis*, *R. slovacica*), новых патогенов *R. raoultii*. Также с помощью данной модели выделены и изучены штаммы риккетсий предковой группы *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*. За время выполнения работы на культурах клеток нами депонированы во Всероссийский музей риккетсиальных культур ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАН 13 штаммов риккетсий. Изолировано 10 штаммов *Candidatus rickettsia tarasevichiae*, выделен и изучен первый в России штамм анаплазм (*Anaplasma* sp. Omsk). Изолировано 5 штаммов *R. raoultii* из Южного Казахстана. Применение полученных результатов позволит совершенствовать серологический мониторинг в очагах клещевых риккетсиозов с различным спектром этиологических агентов.

#### THE APPLICATION OF BIOLOGICAL MODELS IN RICKETTSIOLOGY

Kumpan L.V.<sup>1,2</sup>, Samoilenko I.E.<sup>2</sup>, Rudakov N.V.<sup>1,2</sup>, Reshetnikova T.A.<sup>2</sup>, Abramova N.V.<sup>1,2</sup>, Shpynov S.N.<sup>1,2</sup>, Matushchenko E.V.<sup>1,2</sup>, Shtrek S.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy; <sup>2</sup>Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia

**The purpose of the study** is the development of diagnostic products based on the use of biological models (cell cultures of guinea pigs), collection and newly isolated strains of rickettsia and their use for the study of tick-borne rickettsiosis

**Materials and methods.** Research methods: cultural, rickettsiological, molecular genetics, statistical. Means used: nutrient media, light and luminescent microscopes, Hep-2 cell cultures, Vero, laboratory animals, reaction reagents. Subjects of research: cell cultures, ixodic ticks, rickettsia and anaplasma strains, guinea pig organs, blood of patients with tick-borne infections.

**Results.** We have developed a technique for cultivating rickettsia on transplantable Vero and Hep-2 cell cultures. There was cultivated and accumulated on cell culture of classic pathogens: (*R. sibirica*, *R. heilongjiangensis*, *R. sibirica* subsp. BG-90, *R. conorii*). With the help of Vero cell culture and laboratory animals, it was possible to isolate the rickettsia strains of the new genotype *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* to study the characteristics of cultivation and to cultivate *R. raoultii* not cultivated on traditional models. Water soluble and corpuscular antigens for verification of rickettsia were obtained.

**Conclusion:** Cell cultures are optimal model for cultivation strains of known species of pathogenic rickettsia (*R. sibirica*, *R. sibirica* subsp. BG-90, *R. heilongjiangensis*, *R. slovacica*), new pathogens *R. raoultii*, also while using this model we are highlighted and studied strains of rickettsia of ancestral group *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*. During the execution of work on cultures of cells we deposited in N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology 13 strains of rickettsia. 10 strains *Candidatus rickettsia tarasevichiae* were isolated, first in Russia strain of anaplasma were selected and learned (*Anaplasma* sp. Omsk). 5 strains of *R. raoultii* from South Kazakhstan were isolated. Application of the results will allow improve serological monitoring in the focus of tick-borne rickettsiosis with different spectre of etiological agents.



**РЕЦИДИВЫ ЛАРИНГОМИКОЗА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА**

Кушельская В.Я., Романенко С.Г., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И.

Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского, Москва, Россия

**Цель исследования** – выявление частоты рецидивов ларингомикоза и разработка мер профилактики.**Материал и методы.** Изучали 130 случаев ларингомикоза за последние 7 лет. Всем 130 пациентам провели курс терапии системными и местными противогрибковыми препаратами и добились излечения грибкового заболевания. При наблюдении в течение 5 лет рецидив ларингомикоза был зарегистрирован у 36 больных (27,7%), при этом у 24 из них (66,7%) основным фактором риска развития ларингомикоза было наличие бронхиальной астмы, требующей постоянного использования ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС). Мы определили пациентов с ларингомикозом на фоне бронхиальной астмы, постоянно принимающих ИГКС, в группу высокого риска развития рецидива грибкового ларингита. У всех 24 человек грибковое воспаление в гортани было вызвано грибами рода *Candida*, а грибковый ларингит протекал в виде одной из трех форм: катаральной (15 пациентов), гиперпластической (7) или атрофической (2). После выявления рецидива грибкового ларингита мы провели всем 24 больным повторный курс комбинированной противогрибковой терапии в течение 3-х недель, а далее разделили пациентов на 2 группы. В первую группу вошло 10 человек, которым с профилактической целью мы назначили флуконазол 150 мг 1 раз в неделю на 6 месяцев, во вторую – 14 больных, которым профилактически применяли препарат в виде капсул для рассасывания, содержащий лактобактерии, 2 раза в день после еды в течение 1 месяца. Помимо лекарственной профилактики, всем пациентам назначали ежедневные увлажняющие щелочные ингаляции и объясняли важность правильного использования ИГКС, проводили консультацию пульмонологом для возможной коррекции ингаляционной терапии бронхиальной астмы. Всех больных наблюдали в течение 6 месяцев.**Результаты.** За время наблюдения в течение 6 месяцев среди пациентов 1 группы рецидивов заболевания не было зарегистрировано, во 2 группе рецидив ларингомикоза выявлен у 5 больных (20,8%).**Выводы.** Профилактическое назначение флуконазола в дозировке 150 мг 1 раз в неделю на протяжении 6 месяцев после окончания курса лечения ларингомикоза у пациентов с бронхиальной астмой, постоянно использующих ИГКС, является эффективной мерой и позволяет снизить частоту рецидивов данного заболевания.**RECURRENCE OF LARYNGOMYCOSIS AND ITS PREVENTION**

Kunelskaya V.Ya., Romanenko S.G., Shadrin G.B., Krasnikova D.I.

The Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Moscow Russia

**The purpose of the study.** To identify the recurrence frequency of laryngomycosis and develop preventive measures.**Material and methods.** We observed 130 cases of laryngomycosis in the last 7 years. For all 130 patients, we conducted a course of treatment with systemic and local antifungal drugs and achieved successful treatment of the fungal disease. During 5-year observation, recurrent laryngomycosis was reported in 36 patients (27,7%), in 24 of them (66,7%) – the main risk factors for the development of laryngomycosis were bronchial asthma and the continuous use of inhaled glucocorticoids (IGCS). We identified the patients with laryngomycosis and bronchial asthma who were constantly taking IGCS to be at high risk group of developing fungal laryngitis recurrence. In all 24 patients, fungal inflammation in the larynx was caused by *Candida* fungi, and fungal laryngitis proceeded in one of three forms: catarrhal (15 patients), hyperplastic (7 patients) or atrophic (2 patients). After revealing the recurrence of fungal laryngitis all 24 patients received a repeated course of combination antifungal therapy for 3 weeks; they were afterwards divided into 2 groups. The first group included 10 patients recommended fluconazole at a dose of 150 mg, 1 time per week for 6 months. The second group consisted of 14 patients who were prescribed a drug containing lactobacilli in the form of lozenges, which were administered 2 times a day after meals for 1 month. In addition to drug prevention, all the patients were prescribed daily hydrating alkaline inhalations and explained the importance of the correct use of IGCS, were consulted by a pulmonologist for possible correction of inhalation therapy of bronchial asthma. All the patients were monitored for 6 months.**Results.** During the 6-month observation period, no recurrence of the disease was registered among the patients of the 1st group; in the 2nd group, a recurrence of laryngomycosis was detected in 5 patients (20,8%).**Conclusion.** The prophylactic use of fluconazole at a dose of 150 mg once a week for 6 months after the end of the laryngomycosis treatment course in the patients with bronchial asthma who constantly use IGCS is an effective measure. It also allows reducing the recurrence frequency of the disease.**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И УХА**

Кушельская В.Я., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И., Красникова Д.И., Андреевкова О.А.

Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского, Москва, Россия

**Цель** – разработка принципов диагностики микоза верхних дыхательных путей и уха.**Методы и средства.** Всем пациентам проводили клиническое обследование, осмотр ЛОР-органов с применением эндоскопической техники, а также микробиологическое исследование биоматериала. Основным критерием диагностики микоза мы считали выявление в микропрепаратах активно вегетирующих грибов и титр выделенных грибов не менее  $10^4$  КОЕ/мл (для грибов рода *Candida*) либо сплошной рост плесневых грибов (при аспергиллезе и мукорозе). Гистологическое исследование осуществляли только при гиперпластической форме воспаления (материал – удаленная во время операции гиперплазированная слизистая оболочка; выполняли PAS-реакцию, окраску по Романовскому-Имзе).**Результаты.** В 2010-2018 гг. среди 10 256 пациентов с хронической воспалительной патологией ЛОР-органов, обратившихся в Институт, грибковое поражение выявлено у 2 267 (22,1%), из них: фарингомикоз – у 1 132 (50%), отомикоз – у 816 (36%), ларингомикоз – у 159 (7%), микоз носа и околоносовых пазух (ОНП) – у 160 (7%). При этом удельный вес отомикоза среди отита другой этиологии достигал 21%, фарингомикоза – 25%, ларингомикоза – 23%, при хроническом воспалении носа и ОНП – 7%. Доминирующие возбудители при грибковом поражении глотки и гортани – *Candida* spp. (97-99%), при грибковом отите – грибы родов*Aspergillus* (65%), *Penicillium* (5%) и *Candida* (30%), при микозе полости носа и ОНП – *Aspergillus fumigatus*, *A. niger* (78%), *Mucor* и *Alternaria* (2%), *Candida* (20%). При бактериологических исследованиях у 588 больных (26% наблюдений) отмечали грибково-бактериальные ассоциации.

Основным клиническим проявлением грибкового поражения было наличие фибринового налета на слизистой оболочке при поражении глотки, гортани и полости носа либо наличие специфического окрашенного отделяемого (различного, в зависимости от вида гриба – возбудителя заболевания) в просвете наружного слухового прохода, барабанной полости, просвета околоносовой пазухи.

**Заключение.** Проведенные исследования показали высокую значимость микобиоты при хронической воспалительной патологии ЛОР-органов, при этом доля микоза достигала 22%, а наиболее высокой была заболеваемость фарингомикозом и отомикозом.**GENERAL PRINCIPLES OF CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF MYCOSIS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT AND THE EAR**

Kunelskaya V.Ya., Shadrin G.B., Machulin A.I., Krasnikova D.I., Andreenkova O.A.

The Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Moscow Russia

**The purpose of the study.** To develop principles for diagnosing mycosis of the upper respiratory tract and the ear.**Materials and methods.** All the patients underwent clinical examination, endoscopic and microbiological examination. We considered the main criterion for diagnosing mycosis including the following: detection of actively vegetating fungi in the smears and titers of isolated fungi of at least  $10^4$  CFU/ml (for *Candida* fungi) and continuous growth of mold fungi (with aspergilliosis and mucormycosis). The histological examination was performed only in the hyperplastic form of inflammation (the material is a hyperplastic mucosa removed during the operation; the PAS-reaction and Romanovsky-Giemsa staining were performed).**Results.** The study found that in 2010-2018 among 10,256 patients with chronic inflammatory pathology of ENT organs who applied to the Institute, a fungal infection was detected in 2,267 (22,1%) of cases. Pharyngomycosis was found in 1,132 patients (50%), otomycosis – in 816 patients (36%), laryngomycosis – in 159 patients (7%), nasal mycosis and paranasal sinuses – in 160 patients (7%). The proportion of otomycosis among otitis of another etiology reached 21%, pharyngomycosis – 25%, laryngomycosis – 23%, with chronic inflammation of the nose and paranasal sinuses – 7%. The dominant pathogens for fungal infections of the pharynx and larynx were fungi of the genus *Candida* (97-99%), for fungal otitis – fungi of the genus *Aspergillus* (65%), *Penicillium* (5%) and *Candida* (30%), and for mycosis of the nasal cavity and paranasal sinuses – *Aspergillus fumigatus*, *A. niger* (78%), *Mucor* and *Alternaria* (2%), *Candida* (20%). In bacteriological studies in 588 patients (26% of observations), we identified fungal-bacterial associations. We evaluated the bacterial biota as concomitant.

The main clinical manifestations of fungal lesions were the presence of fibrin plaque on the mucosa with lesions of the pharynx, larynx and nasal cavity, or the presence of a specific colored discharge (different, depending on the type of fungus – the causative agent) in the external auditory canal, the tympanic cavity, the paranasal sinus.

**Conclusion.** The studies have shown the high significance of mycobiota in chronic inflammatory pathology of the upper respiratory tract. The proportion of mycosis reached 22% with pharyngomycosis and otomycosis being the most common.**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ КАНДИДОЗНОГО ФАРИНГИТА**

Кушельская В.Я., Шадрин Г.Б., Красникова Д.И., Андреевкова О.А.

Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского, Москва, Россия

**Цель исследования** – оптимизация схемы лечения фарингомикоза с использованием современных противогрибковых и пробиотических препаратов.**Методы и средства.** Всем пациентам проводили клиническое обследование, осмотр ЛОР-органов с применением эндоскопической техники, а также микробиологическое исследование отделяемого со слизистой оболочки глотки. Выполняли микроскопию мазков-отпечатков, окрашенных по Граму и калькофлюором белым, посев на среду Сабуро и хромогенный агар.**Результаты.** За период с 2012 по 2018 гг. обследовано 4 528 (100%) больных с хроническими воспалительными заболеваниями ротоглотки в возрасте от 16 до 86 лет (3 018 женщин и 1 510 мужчин). Микотическая природа заболевания выявлена у 1 132 человек (25%) – у 663 женщин и 469 мужчин. Возбудителями фарингомикоза у 1 128 пациентов (99,65%) были дрожжеподобные грибы рода *Candida*, у 4 (0,35%) – плесневые грибы рода *Aspergillus*.

При местном лечении использовали водную суспензию нистатина 10 000 ЕД/мл или 1% раствор клотримазола. Раствор клотримазола оказался предпочтительнее из-за отсутствия резистентности к нему выделенных грибов и удобства применения. При системной терапии назначали флуконазол в дозе 50 и 100 мг/сутки в течение 14 дней. Для профилактики и коррекции дисбиотических изменений микробного пейзажа глотки применяли пробиотические комплексы на основе стрептококков и лактобактерий.

В результате терапии противогрибковыми препаратами удалость достичь излечения у 900 больных, однако у 323 из них грибковое поражение рецидивировало в сроки от 45 до 60 дней по окончании курса лечения. В то время как у 232 пациентов, получавших одновременно с противогрибковыми препаратами пробиотические комплексы, рецидив зарегистрирован лишь у 26 человек.

**Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует о большой значимости грибов рода *Candida* как инфекционного этиологического фактора при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки. Терапия фарингомикоза достаточно эффективна – излечение у 97% больных. Необходимо, помимо сочетания местных и системных противогрибковых препаратов, применение пробиотических комплексов нормальных стрептококков и лактобактерий. Больные фарингомикозом нуждаются в динамическом диспансерном наблюдении.**OPTIMIZING THE TREATMENT OF CANDIDAL PHARYNGITIS**

Kunelskaya V.Ya., Shadrin G.B., Krasnikova D.I., Andreenkova O.A.

The Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Moscow, Russia

**The purpose of the study is** to optimize the treatment of pharyngomycosis with the use of modern antifungal and probiotic medications.**Materials and methods.** All the patients underwent clinical examination, endoscopic examination of the upper respiratory tract and microbiological examination of the discharge from the pharyngeal mucosa. We performed microscopic examination

of the smears-prints stained by Gram and white calcofluor and cultured on Sabouraud nutrient medium and chromogenic agar.

**Results.** During the period from 2012 to 2018, we examined 4,528 (100%) patients with chronic inflammatory diseases of the oropharynx aged 16 to 86 years. Of these, 3,018 women and 1,510 men. As a result of this survey, the mycotic nature of the disease was detected in 1,132 patients (25%), 663 of them women and 469 men. The causative agents of pharyngomycosis in 1,128 patients (99,65%) were yeast-like fungi of the *Candida* genus, in 4 patients (0,35%) – mold fungi of the *Aspergillus* genus.

In topical treatment, we used nystatin 10,000 U/ml aqueous suspension or 1% clotrimazole solution. The solution of clotrimazole turned out to be preferable due to the lack of resistance to the isolated fungi and ease of use. As a systemic therapy, we used fluconazole 50 and 100 mg/day for 14 days. We used probiotic complexes containing streptococci and lactobacteria to prevent and correct dysbiotic changes in the pharyngeal micro.

As a result of the therapy with antifungal drugs, we achieved positive results in mycosis treatment in 900 patients. However, in 233 of them, fungal infection recurred in terms of 45 to 60 days after the end of the treatment course. At the same time, among 232 patients who received probiotic complexes simultaneously with antifungal drugs, the disease recurred only in 26 patients.

**Conclusion.** Based on the study, it is possible to talk about the great importance of *Candida* fungi as an infectious etiological factor in chronic inflammatory diseases of the oropharynx. The therapy of pharyngomycosis is quite effective (in 97%). It is necessary to use probiotic complexes of normal streptococci and lactobacilli in addition to treatment with local and systemic antifungal drugs. Patients with pharyngomycosis require dynamic follow-up.

### АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОГРАММ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ

Куракин Э.С.

Тульский государственный университет, Тула, Россия

**Цель исследования** – анализ распространённости инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в мире и совершенствование программ инфекционного контроля в медицинских организациях (МО).

**Материалы и методы.** Использовали государственные доклады и систематические обзоры Федеральной службы Роспотребнадзора и МЗ РФ, статистические материалы Всемирной организации здравоохранения, Института медицины США по эпидемиологии заболеваемости и распространённости инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в многопрофильных стационарах.

**Результаты.** В развитых странах каждый десятый пациент, который госпитализируется в лечебное учреждение, инфицируется возбудителями ИСМП, из них в среднем 5-19% болеют. Подавляющее большинство ИСМП являются эндемическими, именно единичные случаи вызывают самое высокое бремя заболеваний в целом, а вероятность вспышек наиболее высока в МО с высоким уровнем sporadicических случаев ИСМП. Значительную часть болезней, которые провоцируются ИСМП, можно предупредить, причем многие мероприятия, показавшие свою эффективность, не требуют больших финансовых затрат. Медицинские организации, в которых существуют действующие программы по инфекционному контролю, лучше реагируют на изменение эпидемической ситуации по сравнению с МО, не имеющими таких программ. Хотя многие из этих программ были разработаны по результатам вспышек ИСМП и предусматривали ответные меры, характеризующиеся решительной политической поддержкой и руководством не только на местном (в МО), но и на региональном уровне, лишь немногие обратились к вопросу о компонентах для региональных программ, и ни одна из организаций не интегрировала компоненты региональных и местных программ. Учитывая тенденцию ежегодного снижения количества регистрируемых случаев ИСМП, при том, что в медицинских организациях страны сохраняются все основные факторы, способствующие возникновению и распространению ИСМП, можно сделать вывод о недостаточной эффективности эпидемиологического надзора, осуществляемого специалистами территориальных органов Роспотребнадзора, госпитальными эпидемиологами и недостаточным вниманием к проблеме региональных органов управления здравоохранением.

**Заключение.** В целях повышения эффективности эпидемиологического надзора за ИСМП сформированы основные компоненты программ инфекционного контроля, предложено разграничить роли региональных и местных программ медицинских организаций.

### ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF HCAI AND IMPROVING INFECTION CONTROL PROGRAMS

Kurakin E.S.

Tula State University, Tula, Russia

**The purpose of the study.** Analysis of the prevalence infections associated with health care (HCAI) in the world and improvement of infection control programs in medical organizations (MO).

**Materials and methods.** State reports and systematic reviews of the Federal service of Rosпотребнадзор and the Ministry of health of the Russian Federation, statistical materials of the world health organization, the US Institute of medicine on epidemiology of morbidity and prevalence of infections associated with the provision of medical care in multidisciplinary hospitals.

**Results.** In developed countries, every tenth patient who is hospitalized in a medical institution is infected with HCAI pathogens, 5-19% of this number develop a disease. The vast majority of HCAI are endemic, that causes the highest burden of disease in general, and the probability of outbreaks is the highest in MO with a high level of sporadic HCAI cases. A significant part of the diseases that are provoked by the HCAI can be prevented, and many activities that have shown their effectiveness do not require large financial costs. Medical organizations that have existing infection control programmes are better able to respond to changes in the epidemic situation than medical organizations that do not have such programmes. Although many of these programmes were developed as a result of the HCAI outbreaks and included a response characterized by strong political support and leadership not only at the local (in the MO) but also at the regional level, few addressed the issue of regional programme components and none of the organizations integrated regional and local programme components. Taking into account the trend of annual decrease in the number of registered cases of HCAI, while all the main factors contributing to the emergence and spread of HCAI remain in the country's medical organizations, it can be concluded that the epidemiological surveillance carried out by specialists of the

territorial bodies of Rosпотребнадзор, hospital epidemiologists and insufficient attention to the problem of regional health authorities is insufficient.

**Conclusion.** In order to improve the effectiveness of epidemiological surveillance of HCAI formed the main components of infection control programs, it is proposed to distinguish the role of regional and local programs of medical organizations.

### ХИЩНОСТЬ И АНТАГОНИЗМ ДЕРМАТОМИЦЕТОВ В УСЛОВИЯХ IN VITRO НА УКСУСНОЙ НЕМАТОДЕ

Кухар Е.В.

Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, Астана, Казахстан

Все большее внимание медицинских и ветеринарных паразитологов привлекают «хищные» грибы. Дерматомицеты – известные паразиты, вызывающие аллергии и обладающие приспособлениями для внедрения в кожу и её придатки. Наличие «хищных» свойств у дерматомицетов перспективно для поиска новых средств борьбы со свободноживущими и паразитическими нематодами. Работу проводили в рамках научной темы «Биология микроскопических грибов – современных возбудителей микозов кожи сельскохозяйственных животных» №0118РКИ0321 от 19.06.2018 г.

**Цель** – выявление наличия морфологических структур хищничества и гельминтоцидного эффекта у дерматомицетов *in vitro* на модельном объекте *Turbatrix aceti*.

**Материалы и методы.** Проведен анализ коллекционных штаммов *Trichophyton verrucosum* №4, *T. rubrum* №146, *T. interdigitale* №5, *T. tonsurans* №86, *Microsporium canis* №13 на наличие структурных элементов хищничества или гельминтоцидных свойств их вторичных метаболитов. Посев дерматомицетов осуществляли на агар Сабуро, накопление вторичных метаболитов – на бульоне Сабуро. Микроскопию дерматомицетов для выявления морфологических структур проводили в агаровых блоках по Кадену. Антагонистические свойства метаболитов дерматомицетов на уксусную нематоду анализировали на овсяном агаре модифицированным методом лунок.

**Результаты.** Выявлено наличие ловушек в виде петель из мицелия у штамма *T. verrucosum* №4 и гифальных завитков у штамма *T. tonsurans* №86. При совместном культивировании биомасса мицелия *T. verrucosum* №4 вызывала гибель нематод на вторые сутки. Штамм *T. tonsurans* №86 такого эффекта не оказывал. Вторичные метаболиты всех опытных штаммов оказывали негативный эффект на нематоды, выражающийся в миграции нематод в обратную сторону от лунок. Проявление высшей антагонистической активности отмечали на 3 сутки – у штаммов *T. tonsurans* №86, *T. interdigitale* №5, на 7 сутки – у *M. canis* №13, на 18 сутки – у культур *T. verrucosum* №4, *T. rubrum* №146.

**Заключение.** Зоофильный дерматомицет *T. verrucosum* №4 имеет выраженные морфологические структуры хищничества (одиночные петли, одиночные и множественные завитки), антропофильный гриб *T. tonsurans* №86 имеет редкие гифальные завитки, которые морфологически выражены слабее. Явный антагонистический эффект в отношении уксусной нематоды присущ вторичным метаболитам антропофильных штаммов *T. tonsurans* №86, *T. interdigitale* №5.

### PREDATORINESS AND ANTAGONISM OF DERMATOMYCETES IN VITRO CONDITIONS ON ACETIC NEMATODES

Kukhar Ye.V.

S. Seifullin Kazakh Agro Technical University, Astana, Kazakhstan

The increasing attention of medical and veterinary parasitologists is attracted by "predatory" mushrooms. Dermatocytetes - the known parasites causing allergies and possessing devices for introduction in skin and its appendages. Presence of "predatory" properties at dermatocytetes is perspective for search of new means of fight against free living and parasitic nematodes. The work was carried out within the scientific theme "Biology of microscopic fungi - modern causative agents of mycoses of the skin of farm animals" No. 0118RKI0321 of June 19, 2018.

**The purpose of the study** is identification of presence of morphological structures of predatoriness and helminthic effect at dermatocytetes *in vitro* a model object of *Turbatrix aceti*.

**Materials and methods.** The analysis of collection strains of *Trichophyton verrucosum* 4, *T. rubrum* 146, *T. interdigitale* 5, *T. tonsurans* 86, *Microsporium canis* 13 for existence of structural elements of predatoriness or the helminthic properties of their secondary metabolites was carried out. Crops of dermatocytetes was carried out on Sabouraud agar. Accumulation of secondary metabolites – on Sabouraud broth. The microscopy of dermatocytetes for identification morphological structures was carried out in agar blocks according to Kaden. Antagonistic properties of metabolites of dermatocytetes on the acetic nematode were analyzed on an oat agar by modified method of holes.

**Results.** The existence of traps in the form of loops from a mycelium at a strain of *T. verrucosum* 4 and hyphal curls of the strain *T. tonsurans* 86 were revealed. When co-cultivated, the biomass of *T. verrucosum* 4 mycelium caused death of nematodes on second day. Strain *T. tonsurans* 86 of such effect did not render. The secondary metabolites of all experimental strains had a negative effect on nematodes, resulting in the migration of nematodes in the opposite direction from the holes. The manifestation of the highest antagonistic activity was revealed for the 3rd day – at strains of *T. tonsurans* 86, *T. interdigitale* 5, for the 7th day – at *M. canis* 13, for the 18th day – at the cultures of *T. verrucosum* 4, *T. rubrum* 146.

**Conclusion.** Zoophilic dermatocytetes *T. verrucosum* 4 has expressed morphological structures of predatoriness (single loops, single and multiple curls), the anthropophilic fungi of *T. tonsurans* 86 has rare hyphal curls which are morphologically expressed more weakly. The obvious antagonistic effect concerning on acetic nematodes is inherent in the secondary metabolites of anthropophilic strains *T. tonsurans* 86, *T. interdigitale* 5.

### ДЕКАРБОКСИЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИЙ ПРИ ДИСБИОЗЕ КИШЕЧНИКА В УСЛОВИЯХ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

Куяров А.А., Куяров А.В., Сайгушева Л.А., Васильева Е.А.

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель исследования** – оценка декарбоксилирующей активности бактерий при нарушениях микрофлоры кишечника в различных возрастных группах детей, проживающих в условиях Севера.

**Материалы и методы.** Методом сплошной выборки проводили бактериологическое обследование детей разных возрастных групп. В 1 группу вошли дети дошкольного возраста от 3 до 6 лет (42 ребенка), во 2 группу – дети младше-



го школьного возраста от 7 до 11 лет (37 человек), в 3 группу – дети старшего школьного возраста от 12 до 17 лет (45 детей). Проводили исследование кишечной микрофлоры методом серийных разведений с последующим высевом на питательные среды. Определение гистициндекарбоксилазной активности изолятов *Escherichia coli* выполняли количественным методом путем инкубации бактерий на среде с гистицином в течение 24 часов.

**Результаты.** В 1 группе детей нарушения микрофлоры кишечника по двум показателям наблюдали в 19,5% случаев, во 2 группе – в 23,4%, в группе старшего возраста – в 21%. Значительно возросла доля лиц с изменениями биоценоза кишечника по трём показателям во всех группах: в 1 группе – 33%, во 2 группе – 31,6%, в 3 группе – 34%. Наиболее часто отмечали случаи дисбиоза по четырём и более показателям: 47,5% случаев – у детей дошкольного возраста, 45% – младшего и старшего школьного возраста, что указывает на значительные изменения в биоценозе кишечника.

Во всех исследуемых группах, при изменении плотности выявляемых изолятов *E. coli*, отмечали сниженную ферментативную активность и приобретение гемолитической активности, а также увеличение частоты выявления штаммов с декарбоксилирующей активностью субстрата гистицин. Среди выявленных изолятов *E. coli* с гемолитической активностью 68,8% штаммов обладали выраженной активностью декарбоксилировать гистицин.

**Заключение.** Исследования видового состава микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп, проживающих в условиях Севера, показали, что более половины обследованных имеют глубокие изменения в биоценозе кишечника. При выявлении типичных представителей нормобиоты отмечена сниженная ферментативная активность и приобретение гемолитической активности изолятов. Высокий процент штаммов обладал выраженной декарбоксилирующей активностью.

#### DECARBOXYLATION ACTIVITY OF BACTERIA IN INTESTINAL DYSBIOSIS IN THE CONDITIONS OF THE NORTHERN REGION

Kujarov A.A., Kujarov A.V., Saigusheva L.A., Vasileva, E.A.

Surgut State University, Surgut, Russia

**The purpose of the study:** to evaluate the decarboxylation activity of bacteria in case of intestinal microbiota disorders, in different age groups of children living in conditions of the North.

**Materials and methods:** method of continuous sampling, bacteriological examination of children of different age groups was carried out. Group 1 included children of pre-school age from 3 to 6 years old – 42 children. The 2nd group included children of primary school age from 7 to 11 years old – 37 children. The third group included children of senior school age from 12 to 17 years old – 45 children. Conducted a study of intestinal microbiota by the method of serial dilutions, followed by plating on nutrient medium. Determination of the histidine decarboxylase activity of *E. coli* isolates by the quantitative method by incubating the bacteria on the medium with histidine for 24 hours.

**Results.** In group 1 of children, intestinal microbiota disorders by two indicators were observed in 19.5% of cases. In group 2 they were observed in 23.4% of cases and in 21% of cases in the older group. The proportion of individuals with changes in the intestinal biocenosis by three indicators in all groups significantly increased: 33% in the preschool age group and 31.6% in the second group. In the group of older school age – 34%. Most often, there were cases of dysbiosis in four or more indicators – 47.5% of cases in children of preschool age, 45% in the group of younger and older school age, which indicates significant changes in the intestinal biocenosis in the studied groups of children.

In all the studied groups, with a change in the density of *E. coli* isolates detected, enzyme activity was reduced and the acquisition of hemolytic activity was determined, as well as an increase in the frequency of detection of strains with the decarboxylating substrate activity histidine. Among the identified *E. coli* isolates with hemolytic activity, 68.8% of the strains had pronounced activity to decarboxylate histidine.

**Conclusion.** Thus, studies of the species composition of the intestinal microbiota in individuals of different age groups living in the conditions of the North have shown that more than half of the surveyed have profound changes in the intestinal biocenosis. When identifying typical representatives of the normal biota, marked reduced enzymatic activity and the acquisition of hemolytic activity of isolates. A high percentage of strains had pronounced decarboxylating activity.

#### ПОИСК НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ АГЕНТОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ГЕТЕРОАРИЛ-1-ДИИНДОЛИЛМЕТИЛА

Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Панов А.А., Тренин А.С.

НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия

**Цель исследования.** Работа направлена на поиск новых антимикробных агентов среди 1-гетероарил-1-дииндолилметилев, имеющих в своей структуре разнообразные заместители, выявление у этих соединений зависимости структура – биологическая активность, направленный синтез активных производных и проведение предварительных исследований токсичности и эффективности полученных соединений. Основной целью является создание высокоактивных и, вместе с тем, малотоксичных препаратов, легкодоступных с точки зрения их химического синтеза, эффективных в отношении резистентных возбудителей бактериальных и грибковых инфекций.

**Материалы и методы.** Исходя из соответствующих гетероарилальдегида и производного индола, осуществлен синтез 1-гетероарил-1-дииндолилметана, который затем с помощью  $FeCl_3$  был окислен в целевой 1-гетероарил-1-дииндолилметил. Выполнен синтез около 10 новых соединений этого типа, протестирована методом последовательных разведений их антигрибковая активность *in vitro* на 4 штаммах грибов, антибактериальная активность *in vitro* на 10 штаммах бактерий, а также цитотоксичность (МТТ-тест) на донорских фибробластах человека. Проведен первичный анализ связи структура-активность.

**Результаты.** Показано, что ряд производных (в частности, построенных на основе бензотиофен-2-карбоксальдегида) имеют антибактериальную активность в отношении грам+ бактерий и некоторых грибов на уровне современных антибиотиков, сравнимую с активностью трииндолилметилев. Производные, несущие фрагмент имидазола, не активны в отношении как бактерий, так и грибов.

**Заключение.** Дальнейшее изучение производных такого типа представляется перспективным. Наиболее вероятным механизмом их действия является мембранотропная активность, воздействие на ионные каналы.

#### SEARCH FOR NEW ANTIMICROBIAL AGENTS AMONG DERIVATIVES OF 1-HETEROARYL-1-DIINDOLYL METHYLUM

Lavrenov S.N., Simonov A.Y., Panov A.A., Trenin A.S.

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

**The purpose of the study.** The work is aimed at the search for new antimicrobial agents among 1-heteroaryl-1-diindolylmethyl, having a variety of substituents in their structure, the identification of these compounds structure – biological activity dependence, directed synthesis of active derivatives and preliminary studies of toxicity and effectiveness of the obtained compounds. The main goal is to create highly active and at the same time, low-toxic drugs that are easily accessible in terms of their chemical synthesis, effective against resistant pathogens of bacterial and fungal infections

**Materials and methods.** Based on the respective heteroarylaldehyde and a derivative of indole, implemented synthesis of 1-heteroaryl-1-diindolylmethane, which using  $FeCl_3$  was oxidized into the target 1-heteroaryl-1-diindolylmethane. About 10 new compounds of this type were synthesized, and further tested by the method of successive dilutions of their antifungal activity *in vitro* against 4 strains of fungi, antibacterial activity *in vitro* against 10 strains of bacteria as well as cytotoxicity (MTT-test) in the donor human fibroblasts, conducted primary analysis of the structure-activity relationship.

**Results.** It is shown that the number of derivatives (in particular based on benzothiophen-2-carboxaldehyde) have antibacterial activity against gram+ bacteria and some fungi at the level of modern antibiotics, comparable to the activity of trisindolylmethylum [1]. Derivatives carrying imidazole fragment are inactive against both bacteria and fungi.

**Conclusion.** Further study of derivatives of this type is promising, the most likely mechanism of action is the membranotropic activity, probably the impact on the ion channels.

#### ПАТОГЕНЫ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В КАРАГАНДЕ

Лавриненко А.В., Колесниченко С.И., Нуртазина З.Б., Табриз Н.С.

Карагандинский медицинский университет, Караганда, Казахстан

**Цель исследования** – мониторинг возбудителей вторичных инфекций нижних дыхательных путей у больных туберкулезом лёгких и определение уровня их резистентности к антибиотикам.

**Материалы и методы.** Исследовано 250 образцов мокроты, полученных от больных туберкулезом лёгких в 2015-2019 гг. Сбор материала, доставку и идентификацию проводили общепринятыми методами в микробиологической лаборатории коллективного пользования. Видовую идентификацию осуществляли методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с помощью масс-спектрометра Microflex (Bruker), чувствительность к антибиотикам – методом дисков (CLSI, 2012), WHONET 5.6.

**Результаты.** В 25% (130) был получен положительный результат посева. Чаще других микроорганизмов от больных туберкулезом лёгких выделяли *Escherichia coli* – 21%, *Klebsiella pneumoniae* – 17%, *Pseudomonas aeruginosa* – 8%, *Acinetobacter baumannii* – 6%, тогда как грамположительную биоту обнаружили гораздо реже, наиболее популярными возбудителями были *Staphylococcus aureus* – 12,5% и *Streptococcus pneumoniae* – 5%. При исследовании профилей резистентности к антибиотикам было выявлено 33,3% ESBL-продуцирующих штамма *E. coli*, 14,3% ESBL-продуцирующих штамма *K. pneumoniae* и 20% MRSA. Остальные антибактериальные препараты были активны в отношении микроорганизмов (уровень резистентности достигал 15%).

**Заключение.** Возбудители вторичных инфекций нижних дыхательных путей у больных туберкулезом лёгких представлены резистентной нозокомальной микрофлорой, среди которой преобладали *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*.

#### THE PATHOGENS OF LOWER RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN KARAGANDA CITY

Lavrinenko A.V., Kolesnichenko S.I., Nurtazina Z.B., Tabriz N.S.

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

**The purpose of the study.** Investigation of pathogens of secondary infections from the lower respiratory tract in patients with pulmonary tuberculosis and determination of the level of their resistance to antibiotics.

**Materials and methods.** 250 sputum samples obtained from patients with pulmonary tuberculosis in 2015-2019 were examined. Material gathering, delivery, identification was carried out by generally accepted methods in a collective microbiological laboratory. Species identification was performed by time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) using a Microflex mass spectrometer (Bruker). Antibiotic sensitivity was detected by the standard disc method (CLSI, 2012), WHONET 5.6.

**Results.** In 25% (130) a positive growth result was obtained. *E. coli* – 21%, *K. pneumoniae* – 17%, *P. aeruginosa* – 8%, *A. baumannii* – 6% were the most common microorganisms from patients with pulmonary tuberculosis more often than other microorganisms, while gram-positive biota was much less common and *S. aureus* were the most popular pathogens – 12.5% and *S. pneumoniae* – 5%. In the study of antibiotic resistance profiles, 33.3% of the ESBL-producing *E. coli* strain, 14.3% of the ESBL-producing *K. pneumoniae* strain and 20% MRSA were isolated. The remaining antibacterial drugs were active against microorganisms (the level of resistance reached 15%).

**Conclusion.** The causative agents of secondary infections of the lower respiratory tract in patients with pulmonary tuberculosis are represented by the resistant nosocomial microbiota, among which *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* prevail.

#### МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И КОНФОКАЛЬНО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЯЗВ РОГОВИЦЫ ПРИ ГРИБКОВЫХ КЕРАТИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Ларина Т.Б., Скрябина Е.В., Касымов Ф.О.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова; Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ данных о глубине и диаметре поражения роговицы при кератомикозах различной этиологии и оценка значимости этих данных



при выборе тактики лечения.

**Материалы и методы.** Изучены случаи грибкового кератита за 2015-2018 гг.: 20 пациентов (21 глаз) в возрасте 27-77 лет (10 женщин, 10 мужчин). Всем больным проводили стандартное офтальмологическое обследование, лабораторную диагностику (микроскопию соскобов роговицы, культуральное исследование), а также конфокальную *in vivo* микроскопию роговицы и оптическую когерентную томографию.

**Результаты.** В 13 случаях возбудителями были нитчатые грибы, в 7 – дрожжевые. Микст-инфекцию наблюдали в 14 случаях из 20, наиболее частым её вариантом было сочетание нитчатого кератита с акантомёбным (8 чел.). При диаметре язвы менее 4 мм в оперативном лечении нуждалась треть пациентов. При диаметре язвы 4 мм и более операция понадобилась 70,6% больным, при 5 мм и более – 87,5%.

Во всех случаях нитчатые грибы располагались в поверхностной строме (13 чел.), дрожжевые грибы (7 чел.) находились в средних (6 чел.) и глубоких (1 чел.) слоях роговицы. Среди обследованных пациентов плохой исход отмечали в двух случаях – инфекционный процесс прогрессировал вплоть до расплавления роговицы, несмотря на проводимое лечение; в обоих случаях возбудителем был *Fusarium*.

**Выводы.** Изолированный грибковый кератит наблюдается реже, чем микст-инфекция. Нитчатые грибы поражают поверхностные слои роговицы, в то время как дрожжевые – проникают в среднюю и глубокую строму. Вероятно, это связано с паттернами роста гиф и псевдофиламентов. Псевдофиламенты *Candida* растут вертикально в строме, а гифы при *Fusarium*-кератитах имеют горизонтальный характер роста и залегают параллельно стромальным пластинкам, однако при агрессивном инфекционном процессе могут вовлекать и глубокие стромальные слои. Кератиты, вызванные грибами рода *Fusarium*, отличаются резистентностью к проводимой терапии и худшим прогнозом относительно других возбудителей.

#### MORPHOMETRIC AND CONFOCAL MICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF CORNEAL ULCERS IN FUNGAL KERATITIS OF VARIOUS ETIOLOGIES

Larina T.B., Scriabina E.V., Kasymov F.O.

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov; City Multi-Field Hospital №2, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is the analysis of the depth and diameter of corneal lesions in case of keratomycosis of various etiologies and significance of these data when choosing treatment tactics.

**Materials and methods.** The cases of fungal keratitis for 2015-2018 were studied: 20 patients (21 eyes) aged 27-77 years (10 women, 10 men). All patients underwent standard ophthalmologic examination, laboratory diagnostics, and instrumental examinations – *in vivo* confocal microscopy of the cornea and optical coherent tomography.

**Results.** The causative agents in 13 cases were filamentous fungi, in 7 – yeast. Mixed infection was observed in 14 cases out of 20, the most frequent of which was the combination of filamentous keratitis with acanthomous (8 people). With an ulcer diameter of less than 4 mm, a third of patients needed surgical treatment. With an ulcer diameter of 4 mm and more, 70.6% of patients needed surgery, with 5 mm and more, 87.5%.

In all cases, filamentous fungi were located in the superficial stroma (13 people), yeast (7 people) were located in the middle (6 people) and deep (1 person) layers of the cornea. Among the patients examined, bad outcome was observed in two cases – the infectious process progressed until the cornea melted, despite the treatment being given – and in both cases the causative agent was *Fusarium*.

**Conclusion.** Isolated fungal keratitis is less common than mixed infection. Filamentous fungi infect the superficial layers of the cornea, while yeast penetrates the middle and deep stroma. This is probably due to growth patterns of hyphae and pseudofilaments. *Candida* pseudofilaments grow vertically in the stroma, and hyphae in *Fusarium*-keratitis have horizontal growth and lie parallel to the stromal plates, however, with an aggressive infectious process they can also involve deep stromal layers. Keratitis caused by fungi of the genus *Fusarium* are resistant to therapy and the worst prognosis relevant to other pathogens.

#### ОЦЕНКА РОЛИ БИФИДОБАКТЕРИЙ В КИШЕЧНОМ МИКРОБИОЦЕНОЗЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Леванова Л.А., Захарова Ю.В., Марковская А.А.

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

**Цель исследования** – разработка методики для оценки регуляторного потенциала бифидобактерий в кишечном микробиоценозе ВИЧ-инфицированных детей.

**Материалы и методы.** Изучены биологические свойства и количественный уровень бифидобактерий, выделенных из кишечника ВИЧ-инфицированных детей.

**Результаты.** Одной из функций бифидобактерий является регулирование количественного уровня других микросимбиоттов, поэтому при определении доминантности необходимо учитывать не только популяционные уровни бифидобактерий, но и содержание условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). При эубиозе разница в количественных уровнях бифидобиоты и УПМ составляет 6-5 lg КОЕ/г. Основываясь на этом, была разработана шкала оценки доминантности бифидобактерий по отношению к УПМ. Разница титров бифидобиоты и УПМ 6-5 lg КОЕ/г соответствует категории «абсолютный доминант», 4-2 lg КОЕ/г – «доминант» и 1 lg КОЕ/г и разницы нет – «субдоминант». Для оценки регуляторного потенциала (РП) бифидобиоты важно оценить колонизационный потенциал (специфическую адгезию, гидрофобность, аутоагрегацию), частоту антагонизма, уровень кислотообразования и содержание кислорода в просвете кишечника – это те факторы бифидобактерий, посредством которых они управляют биоценозом. Каждому значению признака присваивается балл – от 1 до 3, с последующим суммированием результата и определением регуляторного потенциала. Суммарная балльная оценка РП равная 18-11 баллов расценивается как «высокий», 10-6 баллов – «сниженный» и 5 и менее баллов – как «низкий». На основе разработанной методики была проведена оценка роли бифидобактерий в кишечном микробиоценозе ВИЧ-инфицированных детей. Количественный уровень бифидобактерий в среднем составил 9 lg КОЕ/г, средний уровень УПМ был равен 7 lg КОЕ/г. Разница в титрах составляет 2 lg, поэтому бифидобактерии можно отнести к группе доминантов, РП составил 9 баллов, что расценивается как сниженный.

**Выводы:** Бифидобактерии в кишечном микробиоценозе ВИЧ-инфицированных детей являются доминантными микросимбиоттами со сни-

женным регуляторным потенциалом. Данную методику можно использовать для определения доминантности других представителей облигатной кишечной микробиоты.

#### ASSESSMENT OF THE BIFIDOBACTERIA ROLE IN THE INTESTINAL MICROBIOTA OF HIV-INFECTED CHILDREN

Levanova L. A., Zakharova Yu.V., Markovskaya A. A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

**The purpose of the study.** Development of a methodology for assessing the regulatory potential of bifidobacteria in the intestinal microbiocenosis of HIV-infected children.

**Materials and methods.** The biological properties and quantitative level of bifidobacteria isolated from the intestines of HIV-infected children were studied.

**Results.** One of the functions of bifidobacteria is to regulate the quantitative level of other microsymbiotants, therefore, when determining the dominance, it is necessary to take into account not only the population levels of bifidobacteria, but also the content of opportunistic microorganisms (OM). In eubiosis, the difference in the quantitative levels of bifidobacteria and OM is 6-5 lg CFU/g. Based on this, a scale to assess the dominance of bifidobacteria in relation to OM was introduced. The difference in the titers of the bifidobacteria and OM 6-5 lg CFU/g corresponds to the category "absolute dominant", 4-2 lg CFU/g corresponds to "dominant" and 1 lg CFU/g or no difference - "subdominant". It is necessary to assess the colonization potential (the specific adhesion, hydrophobicity, self-aggregation), the frequency of antagonism, the level of acid formation and oxygen content in the intestinal lumen for estimating the regulatory potential (RP). These are the factors of bifidobacteria, through which they control the biocenosis. Each attribute value is assigned with a score – from 1 to 3, with subsequent summation of the result and determination of the regulatory potential. If the total score of RP is 18-11 points, it is considered as "high", 10-6 points – "reduced" and 5 or less points – as "low". According to this method the role of bifidobacteria in the intestinal microbiocenosis of HIV-infected children was estimated. The quantitative level of bifidobacteria was on average 9 lg CFU/g, the average range of OM was 7 lg CFU/g. The difference in titers is 2 lg, therefore, bifidobacteria can be attributed to the group of dominants, RP was 9 points, which is regarded as reduced.

**Conclusion.** In the intestinal microbiocenosis of HIV-infected children bifidobacteria are dominant microsymbiotants with reduced regulatory potential. This method can be used to determine the dominance of other representatives of obligate intestinal microbiota.

#### ВЛИЯНИЕ ЗОЛЯ ГИДРОКСИДА МАРГАНЦА(II) НА КИНЕТИКУ РОСТА YERSINIA ENTEROCOLITICA И PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Леонова Л.В.<sup>1</sup>, Черепанов Д.В.<sup>2</sup>, Леонов В.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; <sup>2</sup>Югорский государственный университет, Ханты-Мансийск, Россия

Присутствие в системе водоснабжения соединений железа и марганца способствует развитию железо- и марганцеоксилирующих бактерий. Образованные в процессе жизнедеятельности гидроксида железа и марганца формируют прочную оболочку этих бактерий, защищающую от проникновения дезинфицирующих средств. Эта особенность и наличие органических веществ в составе биобластин, предположительно, могут способствовать выживанию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в системе водоснабжения. В качестве объекта исследования нами были выбраны *Yersinia enterocolitica* и *Pseudomonas aeruginosa*.

**Цель исследования** – изучение влияния золя гидроксида марганца на кинетику роста *Y. enterocolitica* и *P. aeruginosa*.

**Материалы и методы.** Культуры выращивали в пластиковые пробирках на LB среде (триптон – 10,0 г/л, дрожжевой экстракт – 5,0 г/л, NaCl – 5,0 г/л, pH 7,0) с добавлением золя гидроксида марганца в концентрациях: 2·10<sup>-2</sup>; 2·10<sup>-3</sup>; 2·10<sup>-4</sup>; 2·10<sup>-5</sup>; 2·10<sup>-6</sup> М. В качестве контроля использовали культуры, выращенные на LB-среде без добавления золя. Рост микроорганизмов оценивали методом серийных разведений. Рассчитывали удельные скорости роста (μ, ч<sup>-1</sup>) микроорганизмов как тангенс угла наклона касательной к начальному участку кривой роста.

**Результаты.** Для *Y. enterocolitica* было выявлено, что все использованные для эксперимента концентрации золя приводили к ингибированию ростовой активности. Для *P. aeruginosa* обнаружено стимулирование ростовой активности в диапазоне концентраций от 2·10<sup>-2</sup> до 2·10<sup>-6</sup> М в 1,3 раза по сравнению с контролем. Максимальная концентрация золя гидроксида марганца 2·10<sup>-5</sup> М приводила к уменьшению ростовой активности в 1,5 раза по сравнению с контролем.

**Вывод.** Изучена кинетика роста *Y. enterocolitica* и *P. aeruginosa*. Показано для *Y. enterocolitica* ингибирование, а для *P. aeruginosa* – стимулирование ростовой активности в присутствии высоких концентраций гидрозоля марганца. Полученные результаты позволяют предполагать, что *Y. enterocolitica* и *P. aeruginosa* способны не только выживать, но и размножаться в средах с высокими концентрациями марганца в воде.

#### THE IMPACT OF MANGANESE HYDROXIDE(II) ON KINETIC OF GROWTH Y. ENTEROCOLITICA AND P. AERUGINOSA

Leonova L.V.<sup>1</sup>, Cherepanov D.V.<sup>1</sup>, Leonov V.V.<sup>1,2</sup>

Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Ugra State University, Khanty-Mansiysk, Russia

The presence of iron and manganese compounds in the water supply system contributes to the development of iron and manganese oxidizing bacteria. The hydroxides of iron and manganese formed in the process of their vital activity form the firm shell of these bacteria, which protects against the penetration of disinfectants. This feature and the presence of organic matter in the composition of biological growths, presumably can contribute to the survival of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms in the water supply system. We chose *Yersinia enterocolitica* and *Pseudomonas aeruginosa* as the object of study.

**The purpose of the study.** To study the impact manganese hydroxide on the kinetic grow of *Y. enterocolitica* and *P. aeruginosa*.

**Materials and Methods.** Cultures were grown in plastic tubes on LB-broth g/l (tryptone – 10,0, yeast extract – 5,0, NaCl – 5,0, pH 7,0) with the addition of a manganese hydroxide in concentrations: 2·10<sup>-2</sup>; 2·10<sup>-3</sup>; 2·10<sup>-4</sup>; 2·10<sup>-5</sup>; 2·10<sup>-6</sup> M. Cultures grown on LB-broth without the addition of manganese hydroxide were used as a control. Microbial growth was evaluated by method of serial dilution. The specific growth rates (μ, h<sup>-1</sup>) of microorganisms were determined as the tangent of angle the incline to the

initial part of the growth curve.

**Results.** For *Y. enterocolitica*, it was found that all the concentration of sol used for the experiment led to inhibition of growth activity. For *P. aeruginosa*, stimulation of growth activity was found in the concentration range from  $2 \cdot 10^{-2}$  to  $2 \cdot 10^{-5}$  M by 1.3 times as compared with the control. The maximum concentration of the manganese hydroxide,  $2 \cdot 10^{-6}$  M, led to a decrease in growth activity by a factor of 1.5 compared with the control.

**Conclusion.** The growth kinetics of *Y. enterocolitica* and *P. aeruginosa* was studied, inhibition was shown for *Y. enterocolitica*, and stimulation of growth activity was observed for *P. aeruginosa* in the presence of high manganese hydroxide concentrations. The results obtained suggest that *Y. enterocolitica* and *P. aeruginosa* can not only survive but also multiply in environments with high concentrations of manganese in water.

#### ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ ШТАММОВ *CANDIDA ALBICANS* В УСЛОВИЯХ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСОВ ПОВЕРХНОСТНО-ОРГАНИЗОВАННЫХ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР – БИОПЛЕНК

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

<sup>1</sup>Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии; <sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Грибы *Candida albicans* в ходе развития инфекционного процесса способны прикрепляться к эпителию слизистых оболочек, образуя биопленку, распространяющуюся по поверхности слизистой оболочки, и вступать в симбиотические отношения с бактериями ассоциантами, усиливая патогенную активность штамма.

**Цель исследования** – изучение поведения клинических штаммов *C. albicans* в составе биопленки и особенностей взаимодействия грибов и бактерий *Staphylococcus aureus* в смешанных биопленках *in vitro*.

**Материалы и методы.** Объектами исследования служили клинические штаммы *C. albicans* и *S. aureus*. Формирование смешанных биопленок проводили по методу Ramage et al. (2001). Начальная суспензия клеток составила 0,5 ЕД по МакФарланду, в концентрации  $1-5 \cdot 10^3$  клеток/мл. Изучение структурного строения и состава матрикса биопленки осуществляли с помощью Carl Zeiss LSM 780 конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (Carl Zeiss, Jena, Германия).

**Результаты.** Наибольшая активность в пленкообразовании была характерна для штаммов *C. albicans* в монокультуре, выделенных от больных с хронической формой кандидоза. Максимальные значения составили  $0,468 \pm 0,01$ , для штаммов, выявленных в острый период заболевания, –  $0,214 \pm 0,02$ . Однако в ходе исследования было отмечено, что в смешанных культурах при формировании биопленок, состоящих из *C. albicans* и *S. aureus*, порядок ранжирования пленкообразования менялся для каждого штамма *C. albicans* в зависимости от концентраций участников потенциального консорциума. При визуальной оценке смешанных биопленок, сформированных в равных количествах, наблюдали преимущественную способность образовывать равномерные, однородные биопленки между штаммами дрожжей и бактерий. Низкие концентрации *S. aureus* стимулировали образование псевдомицелия у грибов *C. albicans*, что влияло на качество и количество сформированной биопленки.

**Выводы.** Особенности поведения сформированных *in vitro* биопленок монокультур и смешанных культур в микропанели могут быть использованы в качестве дополнительного критерия при диагностике дисбиотических нарушений и выборе средств комбинированной терапии.

#### FEATURES OF THE *CANDIDA ALBICANS* STRAINS BEHAVIOR IN THE CONDITIONS OF FORMING COMPLEXES OF SURFACE-ORGANIZED CELLULAR STRUCTURES – BIOFILM

<sup>1,2</sup>Lisovskaya S.A., <sup>1</sup>Khaldeeva E.V.

<sup>1</sup>Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; <sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The fungi *Candida albicans* are capable of attaching to the epithelium of the mucous membranes during the development of the infectious process, forming a biofilm spreading over the mucosal surface as well as to enter into symbiotic relationships with bacteria associates, increasing the pathogenic activity of the strain.

**The purpose of the study.** To identify the behavior of clinical strains of *C. albicans* in the composition of the biofilm. Consider the features of the interaction of fungi and *S. aureus* bacteria *in vitro* mixed biofilms.

**Materials and research methods.** The objects of the study were clinical strains of *C. albicans* and *S. aureus*. The formation of mixed biofilms was performed according to the method of Ramage et al. (2001). The initial cell suspension was at a concentration of  $1-5 \cdot 10^3$  cells/ml. The study of the structure and composition of the biofilm matrix was performed using Carl Zeiss LSM 780 confocal laser scanning microscopy (Carl Zeiss, Jena, Germany).

**Results.** The highest activity in film formation was characteristic of monoculture strains of *C. albicans* isolated from the patients with chronic candidiasis. The maximum values were  $0,468 \pm 0,01$ . For the strains isolated in the acute period of the disease –  $0,214 \pm 0,02$ . In mixed cultures, during the formation of biofilms consisting of *C. albicans* and *S. aureus*, the order of ranking of film formation changed for each strain of *C. albicans* depending on the concentrations of members in the potential consortium. A visual assessment of mixed biofilms formed in equal quantities revealed a preferential ability to form uniform, homogeneous biofilms between yeast and bacteria strains. Whereas low concentrations of *S. aureus* stimulated the formation of pseudomycelium in *C. albicans*, which influenced the quality and quantity of biofilm formed.

**Findings.** The behavior of *in vitro* formed biofilms of monocultures and mixed cultures in the micropanel can help as an additional criterion in the diagnosis of dysbiotic disorders and the choice of means for combination therapy.

#### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ СТАФИЛОКОККОВ СРЕДИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДИАЛИЗНОГО ПЕРИТОНИТА

Лихограй Л.И., Смоляр Я.В., Малицкая Е.В., Уколова Е.С.

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Рост распространенности метициллинорезистентных стафилококков, устойчивых ко всем бета-лактамам антибиотикам, является важной проблемой современной бактериологии.

**Цель исследования** – оценка распространенности метициллинорезистентных стафилококков среди возбудителей диализного перитонита.

**Материалы и методы.** Обследован 41 больной, находящийся на хроническом перитонеальном диализе в ГБУЗ ГКБ № 1 г. Оренбурга. За время наблюдения у этих пациентов произошло развитие ПД-перитонита. Из перитонеальной жидкости выделено 56 штаммов микроорганизмов, у которых изучали морфологию при окраске мазков по Грамму. Бактериологическое исследование биологического материала (перитонеальная жидкость) проводили по рекомендации Консультационного комитета по лечению перитонитов (Advisory Committee on Peritonitis Management) Международного общества перитонеального диализа (ISPD). Для установления видовой принадлежности применяли диагностические биохимические тест-системы MikroLaTest («Lachema», Чехия). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли методом диффузии в агар, используя стандартные диски фирмы «НИЦФ» (г. Санкт-Петербург). Наличие ПСБ2а определяли по чувствительности к оксациллину.

**Результаты.** Из перитонеальной жидкости больных диализным перитонитом выделено 56 штаммов микроорганизмов, из которых 47 штаммов (83,9%) – представители рода *Staphylococcus*: 22 штамма (39,3%) – коагулазопозитивные *S. aureus* и 25 штаммов (44,6%) – коагулазонегативные стафилококки. При анализе антибиотикорезистентности возбудителей диализного перитонита у 19,6% (11 штаммов) выявлена метициллинорезистентность, причем 4 штамма (7,1%) – *S. aureus* и 7 штаммов (12,5%) – коагулазонегативные стафилококки.

**Выводы.** Метициллинорезистентные стафилококки, устойчивые ко всем бета-лактамам антибактериальным препаратам, встречаются в этиологии диализного перитонита в 19,6% случаев.

#### PREVALENCE OF METICILLIN RESISTIVE STAPHYLOCOCCI AMONG THE PATHOGENS OF DIALYSIS PERITONITIS

Lihogray L.I., Smolyar Y.V., Malitskaya E.V., Ukolova E.S.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

The increase in the prevalence of methicillin-resistant staphylococci resistant to all beta-lactam antibiotics is an important problem in modern bacteriology.

**The purpose of the study.** To estimate the prevalence of methicillin-resistant staphylococcus among the causative agents of dialysis peritonitis.

**Materials and methods.** A total of 41 patients were examined on chronic peritoneal dialysis in the City Clinical Hospital №1 of the city of Orenburg, during which they developed PD peritonitis. From the peritoneal fluid, 56 strains of microorganisms were isolated, in which morphology was studied when staining smears according to Gram. The bacteriological examination of biological material (peritoneal fluid) was carried out according to the recommendation of the Advisory Committee on the treatment of peritonitis (Advisory Committee on Peritonitis Management) of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD). To determine the species, diagnostic biochemical test systems MikroLaTest (Lachema, Czech Republic) were used. The sensitivity of microorganisms to antibiotics was determined by diffusion into agar using standard disks of the NIFC company, St. Petersburg. The presence of PBP 2a was determined by sensitivity to oxacillin.

**Results.** 56 strains of microorganisms were isolated from the peritoneal fluid of the patients with dialysis peritonitis, among which 47 strains (83,9%) were representatives of the genus *Staphylococcus*, of which 22 strains (39,3%) are coagulase-positive *S. aureus* and 25 strains (44,6%) – coagulase-negative staphylococcus. The analysis of the antibiotic resistance of dialysis peritonitis pathogens revealed that 19,6% (11 strains) showed methicillin resistance, with 4 strains (7,1%) – *S. aureus* and 7 strains (12,5%) – coagulase-negative staphylococci.

**Conclusion.** Methicillin-resistant staphylococci resistant to all beta-lactam antibacterial drugs are found in the etiology of dialysis peritonitis in 19,6% of the cases.

#### ВЛИЯНИЕ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ МИЦЕЛИЯ *PHALLUS IMPUDICUS* НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ

Лобай М.В., Иконникова Н.В.

Международный государственный институт им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

Мицелий и культуральная жидкость *Phallus impudicus* содержат ряд биологически активных компонентов, обладающих выраженной иммуномодулирующей активностью.

**Цель исследования** – оценка влияния культуральной жидкости и структурных компонентов мицелия *P. impudicus* на жизнеспособность и пролиферативную активность мононуклеаров периферической крови (МПК) доноров (n=5).

**Материалы и методы.** Мицелий гриба *P. impudicus* получали методом глубокого культивирования по стандартной методике, на жидкой глюкозопептонной питательной среде при температуре 24-25 °С в течение 10 суток. Эндополисахариды получали из разрушенного на гомогенизаторе глубинного мицелия путем осаждения этиловым спиртом (1:2).

МПК выделяли путем центрифугирования на градиенте плотности Histopaque ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ) с последующей окраской CFSE (7 мМ). Окрашенные МПК ( $2 \cdot 10^6$  клеток/мл) культивировали (6 дней) в присутствии/отсутствии культуральной жидкости и эндополисахарида *P. impudicus* и ФГА ( $2,5 \text{ мг/л}$ ) в среде RPMI-1640, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамин, 1% антибиотика (Sigma, Германия). Результаты регистрировали на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) на 30000 событий в случае.

**Результаты.** Добавление культуральной жидкости и эндополисахарида *P. impudicus* к МПК не влияло на жизнеспособность клеток (85,4 (82,2±87,9)% vs. 88,6 (85,3±91,1)% в отсутствии культуральной жидкости и эндополисахарида,  $p < 0,05$ ). Количество спонтанно поделившихся (CFSE<sup>low</sup>) МПК составляло 27,2 (25,6±29,9)% и снижалось при культивировании клеток с *P. impudicus* в соотношении жидкости: культуральная жидкость – 1:10, 1:20 и 1:50 (2,0 (1,8±2,3)%, 1,9 (1,7±2,2)%, 1,7 (1,5±2,0)% соответственно,  $p < 0,05$ ) и в соотношении клетки:эндополисахарид 1:10, 1:20 и 1:50 (2,2 (2,0±1,8)%, 2,0 (1,8±2,2)%, 1,8 (1,6±2,0)% соответственно,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Добавление культуральной жидкости и структурных компонентов мицелия *P. impudicus* к МПК в различных соотношениях не влияло на клеточную жизнеспособность и снижало их пролиферативную активность.



## THE EFFECT OF CULTURAL LIQUID AND STRUCTURAL COMPONENTS OF MICELIUM *PHALLUS IMPUDICUS* ON THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF LYMPHOCYTES

Lobai M.V., Ikonnikova N.V.

International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Mycelium and culture fluid of *Phallus impudicus* contain a number of biologically active components with pronounced immunomodulatory activity.

**The purpose of the study.** To assess the effect of the culture fluid and structural components of mycelium *P. impudicus* on the viability and proliferative activity of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of the donors (n=5).

**Materials and methods.** Mycelium of the *P. impudicus* was obtained by the method of deep cultivation according to the standard method, on a liquid glucose peptone nutrient medium, at a temperature of 24-25 °C, for 10 days. Endopolymer was obtained from the deep mycelium destroyed on the homogenizer by precipitation with ethyl alcohol (1: 2).

PBMC were isolated by centrifugation on a Histopaque density gradient (p=1,077 g/ml), followed by CFSE (7 mM) staining. Stained PBMC (2·10<sup>6</sup> cells / ml) were cultured (6 days) in the presence/absence of culture fluid and endopolymer of *P. impudicus* and PHA (2.5 mg/l) in RPMI-1640 medium containing 10% fetal calf serum, 2 mM L-glutamine, 1% antibiotic (Sigma, Germany). The results were recorded on a CytoLEX flow cytometer (Beckman Coulter, USA) for 30,000 events per case.

**Results.** Adding culture liquid and endopolymer of *P. impudicus* to PBMC didn't affect cell viability (85.4 (82.2±87.9)% vs. 88.6 (85.3±91.1)%) in the absence of culture liquid and endopolymer, p<0.05). The number of spontaneously shared (CFSE<sup>low</sup>) PBMC was 27.2 (25.6±29.9)% and decreased when cells with *P. impudicus* were cultivated in the ratio of cell:culture fluid – 1:10, 1:20 and 1:50 (2.0 (1.8±2.3)%, 1.9 (1.7±2.2)%, 1.7 (1.5±2.0)%, respectively, p<0.05) and in cell ratio:endopolymer 1:10, 1:20 and 1:50 (2.2 (2.0±1.8)%, 2.0 (1.8±2.2)%, 1.8 (1.6±2.0)%, respectively, p<0.05).

**Conclusion.** The addition of the culture fluid and structural components of the mycelium of *P. impudicus* to PBMC in different ratios didn't affect cell viability and reduced their proliferative activity.

## ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ В СЛЕДСТВИЕ НАПРАВЛЕННОГО МУТАГЕНЕЗА

Лобачёва Ю.Н., Варгасова В.С., Чутко А.Л., Степанов А.С., Пунченко О.Е.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Средняя общеобразовательная школа №160, Санкт-Петербург, Россия

Фторхинолоны – это антибактериальные препараты растительного или искусственного происхождения, ингибирующие репликацию ДНК путем блокирования гираз и топоизомераз, с которым может развиваться устойчивость, в том числе путем точковых мутаций. Отметим, что разные группы фторхинолонов действуют преимущественно на разные группы гираз (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомераз (*topA* и *topB*), что определяет формирование как изолированной устойчивости к отдельным препаратам так и полной кросс-резистентности.

**Цель исследования** – оценка частоты мутаций, возникающих на фоне УФ-облучения, которые приводят к изменениям спектра устойчивости к отдельным препаратам фторхинолонов.

**Материалы и методы.** Исследование проводили в отношении 18 штаммов бактерий (8 – *Staphylococcus aureus*, 6 – коагулазонегативных стафилококков, 2 – *Pseudomonas aeruginosa*, 2 – *Escherichia coli*), изначально чувствительных к фторхинолонам: цiproфлоксацину (*gyrA*), левофлоксацину (*gyrA*, *gyrB* и *topB*), норфлоксацину (*gyrA*, *gyrB* и *topB*), офлоксацину (*gyrB* и *topA*) и моксифлоксацину (*gyrB* и *topA*). Использовали суспензию микроорганизмов с плотностью 0,5 McFarland. Для получения монослота клеток суспензии наносили на поверхность Мюллер-Хинтона агара, избыток удаляли, открытые чашки Петри с нанесенной культурой после наложения соответствующих дисков облучали ультрафиолетом в течение 8 секунд. После инкубации 24 часа 35 °C внутри зоны задержки роста выявляли рост колоний мутировавших микроорганизмов и оценивали их чувствительность к вышеперечисленным антибиотикам. Частоту мутаций оценивали, как:

$$v = \frac{\text{Количество мутантных колоний в ЗЗР}}{\text{Площадь зоны задержки роста}} \times \text{площадь клетки}$$

**Результаты.** Получили 40 мутантных клонов, три из которых выявлены в зоне задержки роста левофлоксацина, три – в ЗЗР офлоксацина, один – в ЗЗР цiproфлоксацина, 33 – вокруг диска с норфлоксацином. Выявили, что 100% мутантных клонов оказались устойчивыми к норфлоксацину и цiproфлоксацину, 15% культур были устойчивы к левофлоксацину и 0% – к офлоксацину и моксифлоксацину. Данный признак оказался стабильным во времени при пассажах культур. Частота возникновения устойчивых мутаций составила 1 мутация на 10<sup>6</sup> клеток при использовании норфлоксацина, 1 на 10<sup>7</sup> клеток – для левофлоксацина и 1 на 10<sup>8</sup> – для цipro- и офлоксацина.

**Выводы.** Точковые мутации приводят к формированию устойчивости, обусловленной изменением только одного из генов-мишеней. Данный тип устойчивости характеризуется узким спектром перекрестной устойчивости: кросс-резистентность выявлена только между норфлоксацином, левофлоксацином и цiproфлоксацином. Расчётная аналитическая частота мутаций при использовании норфлоксацина соизмерима с частотой мутационного процесса бактерий в перерасчёте на 1 реп.

## EVALUATING THE FREQUENCY OF DEVELOPING BACTERIAL RESISTANCE TO FLUOROQUINOLONES DUE TO UNDIRECTED MUTAGENESIS

Лобачёва Ю.Н., Варгасова В.С., Чутко А.Л., Степанов А.С., Пунченко О.Е.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup> School №160, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To estimate mutations frequency occurring on the background of UV exposure which leads to changing the spectra of the resistance to different fluoroquinolones in different bacteria.

**Materials and methods.** 18 strains of bacteria were used (8 – *S. aureus*, 6 – coagulase-negative staphylococci, 2 – *P. aeruginosa*, 2 – *E. coli*); susceptibility to

ciprofloxacin (*gyrA*), levofloxacin (*gyrA*, *gyrB* and *topB*), norfloxacin (*gyrA*, *gyrB* and *topB*), ofloxacin (*gyrB* and *topA*) and moxifloxacin (*gyrA* and *topA*) was tested. Suspensions of microorganisms with density of 0.5 McFarland were used. To receive cell culture, the monolayer the suspension was applied on Muller-Hinton agar, exceeded moisture was removed after 8 seconds. 24 hours 35 °C incubation protocol was applied; potentially mutated clones were counted as colony forming unit inside the inhibition zone. Frequency of mutations were calculated as

$$v = \frac{\text{Amount of CFU inside inhibition zone}}{\text{inhibition surface area}} \times \text{cell surface area}$$

**Results.** 40 mutant clones were obtained. Among them 3 were collected from levofloxacin inhibition zone, the other three – in inhibition zone of ofloxacin, and one – in inhibition zone of ciprofloxacin, 33 were collected from norfloxacin inhibition zone. 100% of mutant clones were resistant to norfloxacin and ciprofloxacin, 15% of the cultures were resistant to levofloxacin and 0% were resistant to ofloxacin and moxifloxacin. The phenotype was stable during continuous passages of the cultures. The frequency of mutations was 1 mutation per 10<sup>6</sup> cells in case of norfloxacin, 1 mutation per 10<sup>7</sup> cells – levofloxacin and 1 mutation per 10<sup>8</sup> – cipro- and ofloxacin.

**Conclusion.** The only gene locus was changed in the experiment in all of the cultures under investigation. The type of resistance is characterized by narrow spectrum of cross-resistance. It was obtained only with norfloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin.

## ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНЫХ МЕНИНГИТОВ В НЕИНФЕКЦИОННЫХ КЛИНИКАХ КАРАГАНДЫ

Лобынцева Е.П., Бейсембаева Г.А., Медетова А.Е.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан

**Цель исследования** – определение микробного пейзажа возбудителей гнойных менингитов и изучение их чувствительности к антибиотикам.

**Материалы и методы.** Исследованы 83 пробы спинномозговой жидкости от пациентов с диагнозом «энцефалит», «менингит», «инфаркт мозга» и др., находящихся на неврологическом и нейрохирургическом отделениях многопрофильной клиники. Идентификацию возбудителей и чувствительность к антибиотикам и противогрибковым препаратам выполняли на микробиологическом автоматическом анализаторе MicroScan Walk Away. Интерпретировали результаты с помощью карт идентификации, встроенных в анализатор. Исследования проводили в бактериологической лаборатории ОКБ г. Караганды (Республика Казахстан).

**Результаты.** Бактериологическое подтверждение диагноза «гнойный менингит» получено в 35%. Этиологическая структура возбудителей была представлена преимущественно грамположительными кокками: в половине случаев (54%) обнаружены *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки: *haemolyticus* и *epidermidis*; 20% из числа положительных изолятов составили бактерии рода *Klebsiella* (*oxytoca* и *pneumonia*), *Enterococcus faecium* и *Escherichia coli*; по 6% – на *Acinetobacter* и *Listeriae* spp. Доля грибов рода *Candida* клинического значения составила 14,0%, причем данный вид микроорганизмов выявлялся преимущественно в ассоциациях с энтеробактериями. Определение чувствительности к антибиотикам показало широкий спектр чувствительности изучаемых микроорганизмов. Метциллин- и ванкомицин-резистентные штаммы *S. aureus* не обнаружены. В 80% *Staphylococcus* spp. были нечувствительны к препаратам пенициллинового ряда. У штаммов *Acinetobacter* наблюдали умеренную устойчивость к аминогликозидам (гентамицину) и цефалоспорином 3 поколения.

**Заключение.** Бактериологическое подтверждение диагноза «гнойный менингит» достигнуто в 35% случаев. Этиологическую структуру возбудителей гнойных менингитов в 54% случаев формируют представители *Staphylococcus* spp., 20% составили грамотрицательные энтеробактерии, 12% – *Acinetobacter* и *Listeriae* spp., 14% – дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Определение чувствительности к антибиотикам показало широкий спектр чувствительности изучаемых микроорганизмов. *Staphylococcus* spp. в 80% были нечувствительны к препаратам пенициллинового ряда. У штаммов *Acinetobacter* выявили умеренную устойчивость к аминогликозидам (гентамицину) и цефалоспорином 3 поколения.

## THE TITLE OF THE THESIS DIAGNOSIS OF SECONDARY MENINGITIS IN NON-INFECTIOUS CLINICS KARAGANDA

Lobyntseva E.P., Beisembaeva G.A., Medetova A.E.

Karaganda Medical State University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

**The purpose of the study** is to determine the microbial landscape of pathogens of purulent meningitis and to study their sensitivity to antibiotics.

**Materials and methods.** We investigated 83 samples of cerebrospinal fluid from patients neurological and neurosurgical departments of a multitype city hospital with a diagnosis of "Encephalitis", "Meningitis", "cerebral Infarction" and etc. Identification of pathogens and sensitivity to antibiotics and antifungal drugs was performed on the microbiological automatic analyzer MicroScan Walk Away. We interpreted the results using the identification cards built into the analyzer. Studies conducted in the bacteriological laboratory of the regional hospital of Karaganda (Republic of Kazakhstan).

**Results.** Bacteriological confirmation of the diagnosis of "purulent meningitis" was 35%. The etiological structure of the pathogens was represented mainly by gram-positive cocci: in half of the cases (54%) representatives of the genus *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: *haemolyticus* and *epidermidis*; 20% of the positive isolates were bacteria of the genus *Klebsiella* (*oxytoca* and *pneumonia*), *Enterococcus faecium* and *E. coli*; 6% on *Acinetobacter* and *Listeriae* spp. The proportion of *Candida* fungi of clinical significance was 14,0%, and this type of microorganisms was found mainly in associations with enterobacteria. Determination of antibiotic sensitivity showed a wide range of sensitivity of the studied microorganisms: methicillin and vancomycin-resistant *S. aureus* were not detected. In 80% of *Staphylococcus* spp. were insensitive to drugs penicillin series of. The *Acinetobacter* strains revealed a moderate resistance to aminoglycosides (gentamicin) and cephalosporins 3 generations.

**Conclusion.** Bacteriological confirmation of the diagnosis of "Purulent meningitis" was achieved in 35% of cases. The etiological structure of the pathogens of purulent meningitis in 54% of cases is formed by representatives of the genus *Staphylococcus* spp., 20% accounts for gram-negative enterobacteria, 12% for *Acinetobacter* and *Listeriae* spp., and 14% on yeast-like fungi of the genus *Candida*. Determination of sensitivity to antibiotics showed a wide range of sensitivity of the studied



microorganisms. *Staphylococcus* spp. 80% were sensitive to penicillin drugs. The strains of *Acinetobacter* showed moderate resistance to aminoglycosides (gentamicin) and cephalosporins of the 3rd generation.

### БИОПРОФИЛЬ УРОПАТОГЕННЫХ ЭШЕРИХИЙ

Ляшенко И.Э., Жеребятыева О.О.

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

**Цель исследования.** С целью получения дополнительных сведений, позволяющих охарактеризовать варианты уропатогенных эшерихий, в рамках изучения биологических свойств бактерий, выделенных из различных источников, был определен биофильный кишечных палочек, выделенных из мочи детей при хроническом пиелонефрите.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужил 41 штамм эшерихий, выделенных из мочи от детей в возрасте от 2 до 8 лет, больных хроническим пиелонефритом. При идентификации 15 штаммов были отнесены к серогруппам O-75, O-6. Биофильный изолят формировался на основании изучения факторов персистенции – антилизосимной активности (АЛА), антикомплементарной активности (АКА), антиинтерфероновой активности (АИА), а также биологических свойств – адгезивной способности, колициногенности и устойчивости к антибиотикам.

**Результаты.** Установлено, что основой биофильного уропатогенных кишечных палочек – возбудителей пиелонефрита стал комплекс факторов персистенции АЛА, АИА, АКА (100%), а также адгезивная способность (100%) и множественная устойчивость к 5 и более антибиотикам (80%). Колициногенной способностью обладали только 14% изученных штаммов. В рамках проводимых исследований биофильный уропатогенных значимо отличался по степени выраженности изучаемых свойств от изолятов эшерихий из организма здоровых детей и воды, занимающая второе место после возбудителей кишечных эшерихиозов: АЛА – 2,9 мкг/мл, АИА – 3,3 мкг/мл, АКА – 1,3 антиЛЕК, индекс адгезии – 3,3, маркер антибиотикорезистентности – 5,5. При оценке роли отдельных антибиотиков в формировании множественной устойчивости уропатогенных эшерихий установлен ведущий спектр антибиотикорезистентности: ампициллин, тетрациклин, карбенициллин, эритромицин, стрептомицин (25%).

**Заключение.** Получены представления о биофильности уропатогенных эшерихий, формирование которого определено с высокой степенью выраженности факторами персистенции, адгезивной способностью и множественной устойчивости к антибиотикам. Полученные материалы могут быть использованы в качестве дополнительного критерия при решении диагностических задач в рамках клинических исследований.

*Работа выполнена при финансовой поддержке грантовой программы ОрГМУ «Университетский научный грант» (приказ №2641 от 29.12.2017) в рамках проекта «Функциональная активность бактерий-ассоциантов микробиоценозов тела человека в условиях здоровья и при развитии инфекционного процесса»*

### BIOPROFILE OF UROPATHOGENIC ESCHERICHIA

Lyashenko I.E., Zherebyatyeva O.O.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

**The purpose of the study.** In order to obtain additional information that would allow characterizing variants of uropathogenic *Escherichia*, the study determined the biological properties of bacteria isolated from various sources as well as the biological profile of colibacilli isolated from the urine of children during chronic pyelonephritis.

**Materials and methods.** The study was carried out with 41 strains of *Escherichia* isolated from urine from children aged from 2 to 8 years, the patients with chronic pyelonephritis. When identifying, 15 strains were assigned to serogroups O-75, O-6. The bioprofiles of the isolates were formed on the basis of the persistence factors – antilysozyme activity (ALA), anti-complementary activity (ACA), anti-interferon activity (AIA), and also biological properties, including adhesive ability, colicinogeny and resistance to antibiotics.

**Results.** It has been established that the basis of the bioprofile of uropathogenic colibacilli – causative agents of pyelonephritis was a complex of persistence factors ALA, AIA, AKA (100%), as well as adhesive ability (100%) and multiple resistance to 5 or more antibiotics (80%). Only 14% of the studied strains possessed colicinogenic ability. As part of the studies conducted, the bioprofiles of uropathogens differed significantly in the severity of the studied properties from *Escherichia* isolates from the body of healthy children and water, ranking second after the causative agents of intestinal escherichiosis: ALA – 2.9 µg/ml, AIA – 3.3 µg/ml, AKA – 1.3 anti/LEK, adhesion index – 3.3, antibiotic resistance marker – 5.5. When assessing the role of the specific antibiotics in the formation of multiple resistance of uropathogenic *Escherichia*, the leading spectrum of antibiotic resistance has been established: ampicillin, tetracycline, carbenicillin, erythromycin, streptomycin (25%).

**Conclusion.** The understanding of the bioprofile of uropathogenic *Escherichia* has been obtained, the formation of which is determined with a high degree of activity by persistence factors, adhesive ability and multiple resistance to antibiotics. The materials obtained can be used as an additional criterion for solving diagnostic problems in clinical studies.

### ПЕРСИСТЕНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭШЕРИХИЙ

Ляшенко И.Э., Михайлова Е.А.

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

**Цель исследования.** С целью маркирования факторов персистенции детерминантами антибиотикорезистентности проведен анализ роли отдельных антибиотиков в формировании лекарственной устойчивости эшерихий с различным набором факторов персистенции – антилизосимной активности (АЛА), антикомплементарной активности (АКА) и антиинтерфероновой активности (АИА).

**Материалы и методы.** Исследованы 254 штамма эшерихий, выделенных из организма здоровых и больных детей, водопроводной воды и воды открытых водоемов. Все штаммы были сгруппированы в соответствии с наличием различных комбинаций факторов персистенции, независимо от источника их выделения. Антибиотикорезистентность определяли стандартным методом индикаторных дисков с определением «маркера резистентности» (Бондаренко В.И. с соавт.), факторы персистенции – чашечным способом по методике Бухарина О.В.

**Результаты.** Максимальная выраженность персистентных свойств и маркера резистентности, а также наибольшее число эшерихий, обладающих множе-

ственной устойчивостью к 5 и более антибиотикам (71%), регистрировали в группе штаммов, обладающих комплексом факторов персистенции АЛА+АИА+АКА. В группе кишечных палочек с отсутствием персистентных свойств зафиксированы минимальные значения маркера резистентности и отсутствие полирезистентных штаммов. Ампициллин, стрептомицин и эритромицин являлись основными индуцирующими антибиотиками во всех группах эшерихий. Полимиксин в формировании устойчивости у изученных штаммов участия не принимал. Антибиотиками дифференциального действия оказались канамицин и левомицетин, которые максимально индуцировали антибиотикорезистентность у штаммов с изолированной АЛА, а также тетрациклин и карбенициллин для эшерихий с набором признаков АИА+АКА и АЛА+АКА+АИА. Карбенициллин является антибиотиком, устойчивость к которому максимально дифференцирует группы эшерихий с наличием и отсутствием АИА.

**Заключение.** Определены ведущие спектры антибиотикорезистентности у эшерихий с различным набором персистентных свойств. Полученные данные могут быть использованы для определения критериев этиологической и эпидемиологической значимости кишечных палочек

*Работа выполнена в рамках Госзадания «Технология рационального применения лекарственных препаратов, избирательно подавляющих факторы вирулентности микроорганизмов» (Регистрационный номер НИОТКР: АААА-А18-118122790089-8 от 27/12/2018)*

### PERSISTENT POTENTIAL AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF ESCHERICHIA

Lyashenko I.E., Mikhailova E.A.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

**The purpose of the study.** In order to mark persistence factors with determinants of antibiotic resistance, the study analyzed the role of individual antibiotics in the formation of drug resistance of *Escherichia* with a different set of persistence factors – antilysozyme activity (ALA), anticomplementary activity (ACA) and anti-interferon activity (AIA).

**Materials and methods.** The study investigated 254 strains of *Escherichia*, isolated from the body of healthy and sick children, tap water and open water reservoirs. All strains were grouped according to the presence of various combinations of persistence factors, regardless of the source of their isolation. Antibiotic resistance was detected by the standard method of indicator discs with the definition of a "marker of resistance" (Bondarenko V.I. et al.), persistence factors – by the plate method using the O.V. Bukharin method.

**Results.** The maximum severity of persistent properties and a marker of resistance, as well as the greatest number of *Escherichia* with multiple resistance to 5 or more antibiotics (71%) is registered in the group of strains with a complex of persistence factors ALA + AIA + ACA. In the group of *E. coli* with the absence of persistent properties, the minimum values of the resistance marker and the absence of multiresistant strains were recorded. Ampicillin, streptomycin and erythromycin were the main inducing antibiotics in all groups of *Escherichia*. Polymyxin did not participate in the formation of resistance in the studied strains. Differential antibiotics turned out to be kanamycin and chloramphenicol, which maximally induced antibiotic resistance in the strains with isolated ALA, as well as tetracycline and carbenicillin for *Escherichia* with the signs of AIA + ACA and ALA + ACA + AIA. Carbenicillin is an antibiotic, resistance to which maximally differentiates the groups of *Escherichia* with the presence and absence of AIA.

**Conclusion.** The leading spectra of antibiotic resistance in *Escherichia* with a different set of persistent properties are determined. The data obtained can be used to determine the criteria for the etiological and epidemiological significance of *E. coli*.

### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФУРУНКУЛА НОСА

Ляшенко И.Э., Фомина М.В.

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

**Цель исследования** – изучение факторов вирулентности и персистенции, чтобы определить возможности использования биологических свойств микроорганизмов для характеристики и прогнозирования клинического течения фурункула носа у штаммов, выделенных от больных.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились две группы больных с различной степенью выраженности клинических проявлений фурункула носа. Факторы вирулентности выделенных штаммов определяли с использованием общепринятых методик, признаки персистенции – по методикам Бухарина О.В. с соавт.

**Результаты.** Всего от 68 больных выделены 53 штамма (78%) золотистого и 15 (22%) – эпидермального стафилококков. В первой группе (41 человек) заболевание характеризовалось выраженностью воспалительных изменений в очаге воспаления и окружающих тканях лица, явлениями интоксикации и осложнением в отдельных случаях развитием регионарного лимфаденита, тромбозом лимфатического узла верхней губы. У пациентов этой группы были выявлены высоковирулентные штаммы золотистого стафилококка, обладавшие лизоцимной (78%), гиалуронидазной (89%), лецитовителлазной (93%), гемолитической активностями (67%), 97,6% культур продуцировали внутриклеточную эндонуклеазу. Наряду с вирулентными свойствами, у изолятов были изучены факторы персистенции – антилизосимная (АЛА) и антиинтерфероновая (АИА) активности, которые обнаружили у подавляющего большинства штаммов – 94% и 76% соответственно. Большинство изученных культур стафилококков обладало всеми исследуемыми свойствами (69%). Во второй группе (27 человек) течение фурункула носа не отличалось большой яркостью воспалительных изменений. Общие и местные симптомы были умеренно выражены. Стафилококки, выделенные от больных этой группы, независимо от видовой принадлежности, обладали меньшим спектром факторов вирулентности и персистенции. Лишь у 38,8% отмечали все исследуемые свойства, при этом наиболее часто регистрировали признаки АЛА (82%) и лецитовителлазной активности (73%).

**Заключение.** Установленная связь между клиническими показателями патологического процесса и биологическими свойствами стафилококков определяет возможность поиска информативных критериев прогнозирования течения фурункула носа и обоснования рациональных схем лечения.

*Работа выполнена при финансовой поддержке грантовой программы ОрГМУ «Университетский научный грант» (приказ №2641 от 29.12.2017) в рамках проекта «Функциональная активность бактерий-ассоциантов микробиоценозов тела человека в условиях здоровья и при развитии инфекционного процесса»*

### MICROBIOLOGICAL PARAMETERS IN EVALUATING A CLINICAL COURSE OF NOSE FURUNCLE

Lyashenko I.E., Fomina M.V.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

**The purpose of the study.** The virulence and persistence factors were studied in order to determine the possibility of using the biological properties of microorganisms to characterize and predict the clinical course of the nose furuncle in the strains isolated from the patients.

**Materials and methods.** Two groups of the patients were observed with different severity of clinical manifestations of the nose furuncle. The virulence factors of the isolated strains were determined using generally accepted methods, persistence signs by the methods of O.V. Bukharin, et al.

**Results.** 53 strains (78%) of aureus and 15 (22%) of epidermal staphylococci were identified from 68 patients. In the first group (41 people), the disease was characterized by the severity of inflammatory changes in the focus of inflammation and surrounding facial tissues, intoxication phenomena and was complicated in some cases by the development of regional lymphadenitis, thrombophlebitis, and upper lip abscess. Highly virulent *Staphylococcus aureus* strains with lysozyme (78%), hyaluronidase (89%), lecithinase (93%), hemolytic activity (67%), 97.6% of the cultures produced an intracellular endonuclease. Along with the virulent properties of the isolates, persistence factors were studied – anti-lysozyme (ALA) and anti-interferon (AIA) activities, which were found in the vast majority of the strains – 94% and 76%, respectively. Most of the studied staphylococcal cultures possessed all studied properties (69%). In the second group (27 people), the course of the nose furuncle was not distinguished by expressed inflammatory changes. General and local symptoms were moderate. *Staphylococcus*, isolated from the patients of this group, regardless of species, had a smaller spectrum of virulence and persistence factors. Only 38.8% of all the studied properties were found, while the signs of ALA (82%) and lecithinase activity (73%) were most frequently recorded.

**Conclusion.** Thus, the established relationship between the clinical indicators of the pathological process and the biological properties of staphylococci determines the opportunity to search for informative criteria for predicting the course of the nose furuncle and justifying rational treatment regimens.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОТИПА Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

<sup>1</sup>Малинчик М.А., <sup>2</sup>Беленюк В.Д., <sup>1,2</sup>Савченко А.А., <sup>1</sup>Борисов А.Г.<sup>1</sup>Красноярский научный центр, обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»; <sup>2</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

**Цель исследования** – изучение фенотипического состава Т-лимфоцитов периферической крови у людей в динамике послеоперационного лечения в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита (РГП).

**Материалы и методы.** Обследовано 38 пациента с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложнившимися РГП. Забор крови проводили перед операцией (дооперационный период), а также на 7, 14 и 21 сутки послеоперационного периода. Исследование фенотипа Т-лимфоцитов крови осуществляли методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре Navios центра коллективного пользования КНЦ СО РАН.

**Результаты.** Фенотип Т-лимфоцитов крови у больных РГП в до- и послеоперационном периоде значительно различался в зависимости от исхода заболевания. При благоприятном исходе РГП в дооперационном периоде выявили повышенное количество общих Т-лимфоцитов, в том числе с экспрессией CD62L, а также CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, прежде всего, за счет Трег (включая активированные клетки). Следовательно, повышение количества в крови Трег у больных РГП на пике заболевания является прогностическим признаком благоприятного исхода. Трег регулируют интенсивность воспалительного процесса, что приводит к улучшению клинического состояния больных РГП и, соответственно, повышает вероятность благоприятного исхода заболевания. Фенотип Т-лимфоцитов крови значительно менялся в динамике послеоперационного лечения. Независимо от исхода заболевания, у пациентов значительно снижалось содержание Т-клеток, экспрессирующих CD28 и CD62L, а также уровень Т-хелперов и Трег. Только при благоприятном исходе заболевания к концу наблюдаемого периода (21 сутки лечения) в крови повышалось количество цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-клеток с экспрессией CD57.

**Заключение.** Данные изменения фенотипического состава Т-лимфоцитов определяются применением антибиотиков и миграцией клеток в зону воспаления.

### STUDYING THE T LYMPHOCYTES PHENOTYPE IN PATIENTS WITH WIDESPREAD PURULENT PERITONITIS DEPENDING ON THE OUTCOME OF THE DISEASE

<sup>1,2</sup>Malinchik M.A., <sup>1</sup>Belenjuk V.D., <sup>1,2</sup>Savchenko A.A., <sup>1</sup>Borisov A.G.Krasnoyarsk Science Center, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; <sup>2</sup> Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

**The purpose of the study** was to evaluate the phenotypic composition of peripheral blood T-lymphocytes in humans in the dynamics of postoperative treatment depending on the outcome of the widespread purulent peritonitis (WPP).

**Materials and methods.** 38 patients with acute surgical diseases and abdominal cavity injuries complicated by WPP were examined. Blood sampling was performed before the operation (preoperative period) and also on the 7th, 14th and 21st day of the postoperative period. The study of the phenotype of blood T-lymphocytes was carried out by flow cytometry, on the Navios device, the center for collective use of the Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

**Results.** It was established that the phenotype of blood T-lymphocytes in patients with WPP in the pre- and post-operative period differs significantly depending on the outcome of the disease. With a favorable outcome of WPP in the pre-operative period, an increased number of common T-lymphocytes, including expression of CD62L, and CD4<sup>+</sup>-T cells, primarily due to Treg (including activated cells) are detected. Consequently, an increase in the amount of Treg in patients with WPP at the peak of the disease is a prognostic sign of a favorable outcome. Treg regulate the intensity of the inflammatory process that leads to an improvement in the clinical condition of patients with WPP and accordingly increases the likelihood of a favorable outcome of the disease. The phenotype of blood T-lymphocytes significantly changes in the

dynamics of post-operative treatment. Regardless of the outcome of the disease, the content of T-cells expressing CD28 and CD62L, as well as the T-helper and Treg level, is significantly reduced. Only with a favorable outcome of the disease at the end of the observation period (21st day of treatment) the amount of cytotoxic T-lymphocytes and T-cells with CD57 expression increases in the blood.

**Conclusion.** The changes in the phenotypic composition of T-lymphocytes are determined by the use of antibiotics and the migration of cells into the inflammation zone.

### ИЗУЧЕНИЕ МЕТАГЕНОМА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Мальшев В.В., Разумова Д.В., Шахметов Л.К.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – изучение метагенома микробного сообщества действующего медицинского стационара в отношении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Задачами исследования были отработка режимов отбора материала, его сохранение и проведение молекулярно-биологического анализа, а также оценка метагенома медицинского стационара.

**Материалы и методы.** Определение ДНК и РНК проводится без этапа предварительного культивирования на плотных или жидких питательных средах и выделения чистой культуры. При этом это единственный метод, благодаря которому удается детектировать бактерии, вирусы, грибы и археи. Этот анализ показывает полную картину видового разнообразия любых популяций микроорганизмов. Выполняются комплексные работы с использованием современных молекулярно-биологических методов, биоинформационных, с получением первичных структур генов на автоматических генетических анализаторах 3730xl DNA Analyzer (Applied Biosystems) и Ion Torrent System for Next-Generation Sequencing (Life Technologies), биоинформатические методы для проведения анализа структур генов и белков с применением программного обеспечения Vector NTI v11, BioEdit, Invitrogene, вычисления белковых продуктов генов белков с помощью программного обеспечения Vector NTI v11, BioEdit, Invitrogene, построения трехмерных структур белков с использованием программного обеспечения PyMol v1.7, проведения филогенетического анализа генов с применением программного обеспечения MEGA v5.

**Результаты.** Проведение метагеномного тестирования позволяет изучить весь спектр микроорганизмов, входящих в отобранную пробу, и оценка идет по последовательностям ДНК или РНК. Информация об условиях местообитания отдельных патогенов и полученные сведения о разнообразии нуклеотидных последовательностей метагенома являются весьма существенным для санитарно-эпидемиологического надзора за ИСМП.

**Заключение.** Установление филогенетических связей, построение филогенетических сетей и дендрограмм способствовало более глубокому пониманию состава микробиома медицинского стационара. Получено большое количество информации о видовом и функциональном составе микробных сообществ, что было использовано для совершенствования санитарно-эпидемиологического надзора за ИСМП.

### STUDYING METAGENOM IN INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEALTH CARE PROVISION

Malyshev V.V., Razumova D.V., Shayakhmetov L.K.

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To develop methodological approaches to the metagenomic analysis of the microbial community of the existing hospital in relation to infections associated with health care provision (IAHCP). The objectives of the study were to test the modes of selecting material, its preservation and molecular biological analysis, as well as the evaluation of the metagenome of the hospital.

**Materials and methods.** The determination of DNA and RNA is carried out without preliminary cultivation on dense or liquid nutrient media and isolation of pure culture. At the same time, this is the only method for detecting bacteria, viruses, fungi and archaea. This analysis shows a complete picture of the species diversity of any microorganism population. The study combined comprehensive work using modern molecular biological methods, bioinformatics to obtain the primary structures of the genes on an automated genetic Analyzer 3730xl DNA analyzers (Applied Biosystems) and the Ion Torrent System for Next-Generation Sequencing (Life Technologies); bioinformatics methods for analyzing the structures of genes and proteins using the software Vector NTI v11, BioEdit, Invitrogene, calculate the protein products of genes proteins using the software Vector NTI v11, BioEdit, Invitrogene, building three-dimensional structures of proteins using PyMol software v1.7, phylogenetic analysis of genes using the software MEGA v5.

**Results.** Conducting metagenomic testing allows studying the whole range of microorganisms included in the sample, and the assessment is based on DNA or RNA sequences. Information on the habitat conditions of individual pathogens and information on the diversity of nucleotide sequences of metagenomes are essential for sanitary and epidemiological surveillance of IAHCP.

**Conclusion.** Thus, the establishment of phylogenetic relationships, phylogenetic networks and dendrograms contributed to a better understanding of the composition of microbiome of the hospital. A large amount of information about the species and functional composition of microbial communities was obtained, which was used to improve the sanitary and epidemiological surveillance of IAHCP.

### ИННОВАЦИИ В ПОЛЕВОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Мальшев В.В., Шахметов Л.К., Разумова Д.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение структуры, сезонности, цикличности заболеваемости у военнослужащих и корреляции с таковыми параметрами населения на исследуемой территории.

Природные катаклизмы, чрезвычайные ситуации, наводнения выводят на передние рубежи для организации совместных действий специалистов ЦГСЭН Минобороны РФ и Управлений Роспотребнадзора в регионах. Очень важным является их взаимодействие по реализации вопросов полевой эпидемиологии (field epidemiology).

**Материалы и методы.** Внедрение новых подходов к пробоподготовке образцов из объектов внешней среды фильтрационными мембранами, мембранами с положительным зарядом и др., повысило результативность, а также возможность



применять простые экспресс-тесты, такие как: иммунохроматографический метод, реакция агглютинации латекса, метод иммунофлюоресценции.

**Результаты.** С помощью указанных выше тестов получены убедительные результаты их информативности. Кроме того, нами были апробированы отдельные элементы разрабатываемой авторской укладки универсальной для пробоподготовки и детекции кишечных патогенов бактериальной и вирусной природы, позволяющей работать в экстремальных условиях при средствах стерилизации, стационарного электроснабжения и др. Точечный иммуноферментный анализ выполняли с помощью комплекта ДЮТ-ИФА, что позволило в экспрессном режиме определить этиологическую структуру кишечных инфекций. Особенностью данного метода является применение ацетатцеллюлозной мембраны в качестве твердой фазы. Все ингредиенты иммуноферментной укладки позволяют детектировать 25 вирусных и бактериальных патогенов, а также ботулотоксин. Доминировали ротавирусы (71%) и сальмонеллы (23%).

**Заключение.** Полевая эпидемиология находится в развитии, обогащается усовершенствованными экспресс-тестами, укладками и комплектами для пробоподготовки и детекции микробных патогенов.

#### INNOVATIONS IN THE FIELD OF EPIDEMIOLOGY IN TERMS OF CIRCULATION OF VIRAL AND BACTERIAL PATHOGENS FROM THE MILITARY

Malyshev V.V., Shayakhmetov L.K., Razumova D.V.

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** The study of the structure, seasonality, cyclicity of morbidity in military personnel and the correlation with these parameters of the population in the area of study. Natural disasters, emergencies, floods bring to the forefront for the organization of joint actions of specialists of the CGSEN of the Ministry of defence of the Russian Federation and Rospotrebnadzor Offices in the regions. Their interaction on the implementation of field epidemiology (field epidemiology) is very important.

**Materials and methods.** The introduction of new approaches to preparation of samples from objects of environment with the filtration membranes, membranes with a positive charge, etc., improved the performance as well as the ability to use simple rapid tests such as the immunochromatographic method, the agglutination of the latex, the method of immunofluorescence.

**Results.** With the help of the above tests, convincing results of their informativeness were obtained. In addition, we tested some elements of the developed author's laying of a universal for sample preparation and detection of intestinal pathogens of bacterial and viral nature, allowing to work in extreme conditions with sterilization means, stationary power supply, etc. Point immunoenzyme analysis was performed using a set of DOT-ELISA, which allowed to determine the etiological structure of intestinal infections in Express mode. The peculiarity of this method is the application of acetate cellulose membranes as the solid phase. All ingredients of the enzyme immunoassay can detect 25 viral and bacterial pathogens, as well as botulinum toxin. Rotaviruses (71%) and Salmonella (23%) dominated.

**Conclusion.** Thus, field epidemiology is in its development stage, enriched with advanced rapid tests, stacking and kits for sample preparation and detection of microbial pathogens.

#### МЕТОД «ЩЕЛОЧНОЕ ПРЕПАРИРОВАНИЕ В ШПРИЦЕ» ДЛЯ МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ СТОП

Малярчук А.П., Соколова Т.В., Монте Росель К.В.

Медицинский институт непрерывного образования, Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

**Цель исследования** – совершенствование метода микроскопической диагностики микозов стоп (МС) и сравнение его эффективности с традиционным методом и методом скотч-проб.

**Материалы и методы.** В стационарах многопрофильного лечебного учреждения обследовано 402 больных. Дерматофитии стоп (ДС) методами микроскопической диагностики (наличие истинного мицелия) выявлены у 222 (55%) пациентов. Используются методы: традиционный (34 больных), скотч-проб (Малярчук А.П., 2016) (45), «щелочное препарирование в шприце» (ЩП, авторский) (51) и все три метода одновременно у одного пациента (92).

**Результаты.** Материал при ЩП помещают в 5-ти мл шприц с извлеченным поршнем, которым затем плотно прижимают материал, для растворения которого готовят специальный состав: КОН 30 г, глицерин 10 мл и дистиллированная вода до 100 мл. Его через иглу набирают в шприц до полного погружения материала в жидкость (обычно 0,5-1 мл). Визуально оценивают степень растворения эпидермиса и ногтей. После превращения материала в жидкую взвесь иглу снимают, 1-3 капли помещают на предметное стекло и накрывают покровным стеклом. Микрокопируют под малым (объектив х10), затем средним (объектив х40) увеличением. Повторную микроскопию проводят в случае получения отрицательного результата. Эффективность этого метода – 91,1% при исследовании соскобов эпидермиса, что в 1,5 раза выше, чем традиционного метода – 60,9% ( $p < 0,05$ ) и в 1,3 раза, чем метода скотч-проб – 68,5% ( $p < 0,05$ ). При исследовании резцов ногтей пластинок метод ЩП в 1,4 раза эффективнее традиционного (70,8% и 50,7%,  $p < 0,05$ ). Одновременное применение двух методов повышает выявляемость возбудителя в 2,5 раза (18,5% против 45,7%) и зависит от клинической формы ДС. При сквамозной и сквамозно-гиперкератотической формах лучше использовать методы ЩП и скотч-проб (их эффективность – 95,8% и 96%, 91,6% и 80% соответственно). При ДС, протекающей с наличием экзудативных морфологических элементов и эрозий (дисгидротическая, интертригинозная и их сочетание), приоритетными методами являются ЩП (78,9%) и традиционный метод (73,7%), метод скотч-проб – малозаэффективен (21,1%). Применение метода ЩП при исследовании эпидермиса позволяет увеличить число положительных результатов в течение 3 суток от 85,5% (1-е сутки) до 100% (3-и сутки); при исследовании кусочков ногтей пластинок – от 32,6% (1-е сутки) до 89,5% (2-е сутки) и до 100% (3-и сутки).

**Вывод.** Метод ЩП обладает существенным преимуществом по сравнению с другими методами бактериоскопической диагностики.

#### “ALKALINE PREPARATION IN THE SYRINGE” METHOD FOR BACTERIOSCOPIC DIAGNOSTICS OF FOOT MYCOSES

Malyarchuk A.P., Sokolova T.V., Montes Rosel K.V.

Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

**The purpose of the study** is to improve the method of bacterioscopic diagnosis of foot mycosis (MF) and compare its effectiveness with the traditional method and the method of adhesive tape samples.

**Materials and methods.** 402 patients of the hospitals of the multidisciplinary medical institution were examined. Tinea Pedis (TP) by methods of bacterioscopic diagnosis (the presence of true mycelium) was detected in 222 (55%) patients. The following methods were used: traditional (34 patients), scotch samples (Malyarchuk AP, 2016) (45), “Alkaline preparation in a syringe” (AP, original) (51) and all three methods simultaneously in one patient (92).

**Results.** The material during “Alkaline preparation” (AP) is placed into a 5 ml syringe with an extracted piston, which is then pressed tightly onto the material, the special formulation is prepared for its dissolution as follow: KOH 30 gr, Glycerin 10 ml and distilled water up to 100 ml. It's collected through a needle into a syringe until the material is completely immersed in a liquid (usually 0.5-1 ml). Visually assessment of the dissolution degree of the epidermis and nails is then carried out. After turning the material into a liquid suspension, the needle is removed, from 1 to 3 drops are placed on a glass slide and covered with a cover glass. Repeated microscopy is carried out in case of a negative result. The effectiveness of this method is 91,1% when studying the scrapings from the epidermis, which is 1,5 times higher than the traditional method (60,9%,  $p < 0,05$ ) and 1,3 times than the Scotch Sample Method (68,5%,  $p < 0,05$ ). In the study of sections of the nail plates, the (AP) method is 1,4 times more effective than the traditional one (70,8% and 50,7%,  $p < 0,05$ ). The simultaneous use of two methods increases the detectability of the pathogen by 2,5 times (18,5% versus 45,7%) and depends on the clinical form of TP. For the squamous and squamous-hyperkeratosis form, it is more preferable to use AP methods and the scotch samples (their effectiveness is 95,8% and 96,0%; 91,6% and 80,0%, respectively) for TP. In the presence of exudative morphological elements and erosion (dishydrotic, intertriginous and their combination), the methods of priority are AP (78,9%) and the traditional method (73,7%); the Scotch Sample method is ineffective (21,1%). Using the AP method in the investigation of the epidermis allows increasing the number of positive results within 3 days from 85,5% (1st day) to 100% (3rd day), and in the pieces of the nail plates – from 32,6% (1st day) to 89,5% (2nd day) and up to 100% (3rd day).

**Conclusion.** The AP method has a significant advantage in comparison with other methods of bacterioscopic diagnosis.

#### CORYNEBACTERIUM PSEUDODIPHThERICUM – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПАТОГЕН РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Мангутов Э.О., Харсеева Г.Г.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель** – определение патогенного потенциала и частоты выделения *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* при воспалительных заболеваниях респираторного тракта.

**Материалы и методы.** Недифтерийные коринебактерии выделяли от больных (40 чел.) с патологией респираторного тракта (хронический тонзиллит, ринофарингит) и практически здоровых лиц (21 чел.) бактериологическим методом с последующей идентификацией масс-спектрометрией (Bruker Daltonik MALDI Biotyper). Адгезивные и инвазивные свойства определяли по методике Л. Отт (2010 г.). Трансмиссионную электронную микроскопию проводили в электронном микроскопе JEM-1011 (Jeol, Япония). Статистический анализ осуществляли с помощью программы STATISTICA 7.0.

**Результаты.** При обследовании больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта недифтерийные коринебактерии в диагностически значимом количестве ( $10^5$  КОЕ/мл и более) выделяли у 38 (95%) пациентов, а среди практически здоровых – только у 5 (24%). Наиболее часто у заболевших (55%) выявляли штаммы *C. pseudodiphtheriticum*, тогда как другие виды коринебактерий обнаруживали значительно реже: *C. propinquum* – у 7 человек (17,5%), *C. accolens* – у 5 (12,5%), *C. afamentans* – у 4 (10%), *C. tuberculostearicum* – у 2 (5%), *C. coyleae* – у 1 (2,5%). При исследовании адгезивных свойств наиболее часто выделяемого вида *C. pseudodiphtheriticum* установлено, что у штаммов, изолированных от больных, адгезивность была выше ( $p \leq 0,05$ ) таковой, чем у всех исследованных штаммов недифтерийных коринебактерий, выделенных от практически здоровых обследованных. Наиболее инвазивными также оказались штаммы *C. pseudodiphtheriticum*, выявленные от больных. Адгезия преобладавала ( $p \leq 0,05$ ) над инвазией у всех штаммов коринебактерий. При электронно-микроскопическом исследовании штаммов видны коринебактерии, как адгезированные на поверхности клеток Нер-2 и накопившие контрастное вещество, так и инвазированные, электроннопрозрачные.

**Заключение.** Высокая адгезивная и инвазивная активность, а также частое (55% случаев) выделение штаммов *C. pseudodiphtheriticum* от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта в диагностически значимом количестве свидетельствуют о наличии у них патогенного потенциала и способности вызывать инфекционный процесс.

#### CORYNEBACTERIUM PSEUDODIPHThERICUM – POTENTIAL PATHOGEN OF THE RESPIRATORY TRACT

Mangutov E.O., Kharseeva G.G.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**The purpose of the study** is to determine the pathogenic potential and frequency of *C. pseudodiphtheriticum* excretion in inflammatory diseases of the respiratory tract.

**Materials and methods.** Non-perfusion corynebacteria were isolated from patients (40 people) with respiratory tract pathology (chronic tonsillitis, rhinopharyngitis) and practically healthy individuals (21 people) by the bacteriological method with subsequent identification by mass spectrometry (Bruker Daltonik MALDI Biotyper). Adhesive and invasive properties were determined by the method of L. Ott (2010). Transmission electron microscopy was performed in a JEM-1011 electron microscope (Jeol, Japan). Statistical analysis was performed using the STATISTICA 7.0 program.

**Results.** When examining patients with inflammatory diseases of the respiratory tract, non-diphtheria corynebacteria in a diagnostically significant amount ( $10^5$  CFU/ml or more) were isolated from 38 (95%) patients, and among practically healthy patients – only 5 (24%) of the patients. The most frequent cases (55% of the examined) showed

*C. pseudodiphtheriticum* strains, while other types of corynebacteria were found less frequently: *C. propinquum* – in 7 people (17,5%), *C. accolens* – in 5 (12,5%), *C. afermentans* – in 4 (10%), *C. tuberculoostearicum* – in 2 (5%), *C. coyleae* – in 1 (2,5%). In the study of the adhesive properties of the most frequently isolated species of *C. pseudodiphtheriticum*, it was found that in strains isolated from patients, adhesiveness was higher ( $p \leq 0,05$ ) than in all investigated non-diphtheria *Corynebacterium* strains isolated from practically healthy subjects. The most invasive strains of *C. pseudodiphtheriticum* were also isolated from patients. Adhesion prevailed ( $p \leq 0,05$ ) over invasion in all strains of corynebacteria. Electron microscopic examination of the strains shows *Corynebacterium*s, both adhered on the surface of Hep-2 cells and accumulating a contrast agent, as well as invasions, electron-transparent.

**Conclusion.** High adhesive and invasive activity, as well as frequent (55% of cases) isolation of *C. pseudodiphtheriticum* strains from patients with inflammatory diseases of the respiratory tract in a diagnostically significant amount indicate that they have pathogenic potential and the ability to cause an infectious process.

#### ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Маркова И.В.<sup>1</sup>, Рогачева Ю.А.<sup>1</sup>, Попова М.О.<sup>1</sup>, Волкова А.Г.<sup>1</sup>, Екушев К.А.<sup>1</sup>, Фролова А.С.<sup>1</sup>, Швецов А.Н.<sup>1</sup>, Николаев И.Ю.<sup>1</sup>, Игнатьева С.М.<sup>2</sup>, Богомолова Т.С.<sup>2</sup>, Пинегина О.Н.<sup>1</sup>, Геворгян А.Г.<sup>1</sup>, Паина О.В.<sup>1</sup>, Быкова Т.А.<sup>1</sup>, Голощаров О.В.<sup>1</sup>, Владовская М.Д.<sup>1</sup>, Моисеев И.С.<sup>1</sup>, Зубаровская Л.С.<sup>1</sup>, Клишко Н.Н.<sup>1,2</sup>, Афанасьев Б.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; <sup>2</sup>Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение эпидемиологических характеристик инвазивного кандидоза (ИК) у пациентов детского возраста (1 года – 18 лет) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

**Материалы и методы.** В период с сентября 2009 г. по июнь 2016 г. в клинике НИИ ДОИТ им. Р. М. Горбачевой пациентам в возрасте от 0 до 18 лет было выполнено 754 ТГСК: 494 аллогенных (алло-ТГСК) и 260 аутологичных (авто-ТГСК). Ретроспективно проанализировали пациентов детского возраста ( $n=22$ ), у которых после ТГСК развился ИК. Медиана возраста составила 8 лет [3 мес. – 18 лет].

**Результаты.** Частота ИК после ТГСК составила 2,9%: алло-ТГСК – 3% ( $n=15$ ), авто-ТГСК – 2,7% ( $n=7$ ). Возбудителями инвазивного кандидоза были *Candida parapsilosis* (50%), *C. albicans* (27%), *C. krusei* (14%), *C. tropicalis* (5%) и *C. dubliniensis* (4%). Чаще ИК развивался у пациентов с острыми лейкозами (45,4%). Медиана срока развития ИК после алло-ТГСК составила 63 дня [4-243], авто-ТГСК – 12 [3-20]. Повышение температуры тела выше 38 °C отмечали у 100% детей, сепсис – у 32%. Противогрибковые лекарственные средства получали 81,9% пациентов: триазолы (вориконазол, флуконазол) – 31,8%, липидный амфотерицин В – 27,2%, эхинокандины – 22,7%. 4 (18,1%) больным терапию не назначали в связи с ранней летальностью. Общая выживаемость в течение 30 дней после постановки диагноза ИК в общей группе пациентов составила 50%. Удаление (смена) ЦВК сразу после диагностики ИК достоверно улучшало общую выживаемость (70% vs 33%,  $p=0,035$ ).

**Выводы.** Частота инвазивного кандидоза у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила 2,9%. Инвазивный кандидоз чаще развивается у пациентов с острыми лейкозами, является поздним осложнением ТГСК. Основной возбудитель – *C. parapsilosis*. Общая выживаемость в течение 30 дней от постановки диагноза ИК составляет 50%. Раннее удаление (смена) ЦВК достоверно повышает эффективность лечения.

#### INVASIVE CANDIDIASIS IN CHILDREN AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Markova I.V.<sup>1</sup>, Rogacheva Y.A.<sup>1</sup>, Popova M.O.<sup>1</sup>, Frolova A.S.<sup>1</sup>, Volkova A.G.<sup>1</sup>, Piningina O.N.<sup>1</sup>, Bogomolova T.S.<sup>2</sup>, Gevorgyan A.G.<sup>1</sup>, Paina O.V.<sup>1</sup>, Bykova T.A.<sup>1</sup>, Darskaya E.I.<sup>1</sup>, Vladovskaya M.D.<sup>1</sup>, Moiseev I.S.<sup>1</sup>, Bondarenko S.N.<sup>1</sup>, Zubarovskaya L.S.<sup>1</sup>, Klimko N.N.<sup>1,2</sup>, Afanasyev B.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg; <sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to analyze the epidemiology and species specificity of invasive yeast infections with *Candida* in children after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the period of 7 years in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation.

**Materials and methods.** In 2009-2016 754 HSCT were performed in children: 494 allogeneic and 260 autologous. A retrospective study included 22 cases of invasive candidiasis after HSCT. EORTC/MSG 2008 criteria were used for the diagnosis of proven invasive candidiasis as well as to evaluate the response to therapy.

**Results.** The incidence of invasive yeast infections with *Candida* was 2.9%: allo-HSCT – 3% ( $n=15$ ), auto-HSCT – 2.7% (7). The etiology: *C. parapsilosis* – 50%, *C. albicans* – 27%, *C. krusei* – 14%, *C. tropicalis* – 5%, *C. dubliniensis* – 4%. The most frequent underlying disease was acute leukemia – 45% ( $n=10$ ). The median age was 8 y.o. [3 month-18 years]. The median onset day of invasive yeast infections with *Candida* after allo-HSCT was 63 [4-243], auto-HSCT – 12 [3-20]. Febrile fever was the main clinical symptom; septic syndrome developed in 32% cases. Antifungal therapy included echinocandins – 23%, lipid amphotericin B – 27%, triazole (fluconazole, voriconazole) – 32%, without therapy (the early mortality) – 18%. Overall survival (OS) of 30 days from diagnosing with invasive candidiasis was 50%. The central venous catheter (CVC) removal was the only factor significantly improving OS (70% vs 33%,  $p=0,035$ ).

**Conclusion.** The incidence of invasive yeast infections with *Candida* in children after hematopoietic stem cell transplantation was 2.9%. The main etiology agent was *C. parapsilosis*. Invasive candidiasis infections most often affected leukemia patients, after allo-HSCT developed later than auto-HSCT. Overall survival of 30 days from the diagnosis was 50%. Removing of CVC improved overall survival in children with invasive candid infections after HSCT.

#### ОБУСЛОВЛЕННЫЕ РЕДКИМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ У ДЕТЕЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Маркова И.В.<sup>1</sup>, Рогачева Ю.А.<sup>1</sup>, Попова М.О.<sup>1</sup>, Волкова А.Г.<sup>1</sup>, Екушев К.А.<sup>1</sup>, Фролова А.С.<sup>1</sup>, Швецов А.Н.<sup>1</sup>, Николаев И.Ю.<sup>1</sup>, Игнатьева С.М.<sup>2</sup>, Богомолова Т.С.<sup>2</sup>, Пинегина О.Н.<sup>1</sup>, Геворгян А.Г.<sup>1</sup>, Паина О.В.<sup>1</sup>, Быкова Т.А.<sup>1</sup>, Голощаров О.В.<sup>1</sup>, Владовская М.Д.<sup>1</sup>, Моисеев И.С.<sup>1</sup>, Зубаровская Л.С.<sup>1</sup>, Клишко Н.Н.<sup>1,2</sup>, Афанасьев Б.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; <sup>2</sup>Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение эпидемиологии редких инвазивных микозов (ИМ) у детей с гематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

**Материалы и методы.** С 2008 по 2017 гг. в НИИ ДОИТ им. Р.М.Горбачевой было выполнено 2738 ТГСК, из них 1845 аллогенных (алло-ТГСК) и 893 аутологичных (авто-ТГСК). За период наблюдения зарегистрированы 40 случаев доказанных, в соответствии с критериями EORTC/MSG 2008, редких ИМ у детей и взрослых с гематологическими злокачественными и незлокачественными заболеваниями. Ретроспективно проанализированы результаты наблюдения и лечения группы пациентов детского возраста (0-18 лет),  $n=11$ .

**Результаты.** Частота редких ИМ у детей после алло-ТГСК составила 1,5% (7/461), авто-ТГСК – 0,4% (1/232). Чаще редкие ИМ развивались у пациентов с острыми лейкозами (45,4%). Мукормицеты были возбудителями ИМ у 54,5% пациентов, *Fuzarium* spp. – у 18,2%, *Trichosporon asahii* – у 9,1%, *Scedosporium apiospermum* – у 9,1%, сочетание *Fuzarium* sp. и *Paecilomyces* sp. – у 9,1%. У 36% больных редкий ИМ развился после или вместе с инвазивным аспергиллезом (ИА). Лихорадку выше 38 °C отмечали у 100% пациентов, поражение легких – у 87%. Все больные (100%) получали противогрибковые лекарственные средства, при мукормикозе – комбинированную терапию. Общая выживаемость в течение 12 недель после диагностики ИМ составила 46,2%, одного года – 36,4%.

**Выводы.** Частота обусловленных редкими возбудителями инвазивных микозов у детей после алло-ТГСК составила 1,5%, авто-ТГСК – 0,4%. Основные возбудители – мукормицеты. Редкие ИМ – поздние осложнения ТГСК, у 36% пациентов они развивались после или вместе с инвазивным аспергиллезом. Общая выживаемость в течение 12 недель после диагностики ИМ составила 46,2%, одного года – 36,4%.

#### INVASIVE FUNGAL DISEASES CAUSED BY RARE PATHOGENS IN PEDIATRIC PATIENTS AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Markova I.V.<sup>1</sup>, Rogacheva Y.A.<sup>1</sup>, Popova M.O.<sup>1</sup>, Volkova A.G.<sup>1</sup>, Frolova A.S.<sup>1</sup>, Shvetsov A.N.<sup>1</sup>, Nikolaeve I.Y.<sup>1</sup>, Ignatieva S.M.<sup>2</sup>, Bogomolova T.S.<sup>2</sup>, Gevorgyan A.G.<sup>1</sup>, Paina O.V.<sup>1</sup>, Bykova T.A.<sup>1</sup>, Darskaya E.I.<sup>1</sup>, Goloshcharov O.V.<sup>1</sup>, Morozova E.V.<sup>1</sup>, Vladovskaya M.D.<sup>1</sup>, Bondarenko S.N.<sup>1</sup>, Moiseev I.S.<sup>1</sup>, Zubarovskaya L.S.<sup>1</sup>, Klimko N.N.<sup>1,2</sup>, Afanasyev B.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to investigate the epidemiology of invasive fungal diseases caused by rare pathogens in children after HSCT.

**Materials and methods.** From 2008 to 2017 in R. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation (CIC725) 2738 hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) were performed including 1845 allogeneic (allo-HSCT) and 893 autologous HSCT (auto-HSCT). During the observation period 40 probable and proven rare IFD (EORTC/MSG 2008 criteria) cases were diagnosed in the children and adults with hematological malignancies and non-malignant hematological diseases. The retrospective analysis of rare IFD cases in the patients aged 0-18 y.o. was carried out ( $n=11$ ).

**Results.** The incidence of rare IFD in HSCT recipients was after allo-HSCT 1,5% (7/461) and after auto-HSCT 0,4% (1/232). The most frequent underlying disease was acute leukemia (45,4%). Etiology of rare IFD were: 54,5% cases were diagnosed by mucormycosis, *Fuzarium* spp. – 18,2%, *Trichosporon asahii* – 9,1%, *Scedosporium apiospermum* – 9,1%, *Fuzarium* sp. + *Paecilomyces* sp. – 9,1%. In 36% cases rare IFD developed after or in combination with invasive aspergillosis. The main site of infection was lungs (87%), the main clinical symptom – febrile fever (100%). All the patients received antifungal therapy. In mucormycosis cases – combination therapy. Overall survival (OS) of 12 weeks from diagnosing with rare IFD was 46,2%, 1 year – 36,4%.

**Conclusion.** The incidence of rare IFD in HSCT recipients was 1,5% after allo-HSCT and 0,4% after auto-HSCT. The main etiological factor – Mucorales. Rare IFD is a late complication after HSCT and usually develops after or in combination with invasive aspergillosis. Overall survival (OS) of 12 weeks from diagnosing with rare IFD was 46,2%, 1 year – 36,4%.

#### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ ШТАММОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Марьинцова А.В.<sup>1,2</sup>, Шепарев А.А.<sup>1</sup>, Чулакова О.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

**Цель исследования** – изучение микробиологических аспектов формирования устойчивости к антимикробным химиопрепаратам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов пожилого возраста с диагнозами «внелобочная пневмония» и «хронический бронхит».

**Материалы и методы.** В исследование нами были взяты штаммы пневмококка, изолированные от пациентов пожилого возраста с внелобочными пневмониями ( $n=118$ ), для проведения сравнительного анализа – от больных хроническим обструктивным бронхитом инфекций ( $n=78$ ) и выделенные у носителей ( $n=29$ ). Контрольную группу на обследование по носительству составили пациенты, обратившиеся на консультативный прием в гастроэнтерологическое отделение. Устойчивость к антибактериальным химиопрепаратам оценивали диско-диффузионным методом, а также методом серийных разведений. Молекулярно-



генетические исследования проводили методом ПЦР с праймерами *mefE*, *ermB*, *Tn917*, *Tn1545*, *gyrA*, *parC*, *pmrA*, *tetM*, *pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*, а также с праймерами, обратными к вышеуказанным.

**Результаты.** В популяции штаммов *S. pneumoniae*, вызвавших инвазивные формы пневмококковых инфекций, значительную часть составляют штаммы, нечувствительные к триметапим-сульфаметоксазолу (52,34±2,89%, всего 63 штамма), к препаратам ряда тетрациклинов (58,04±2,85%, всего 69 штаммов), к клиндамицину (32,88±2,7%, всего 39 штаммов). В популяции штаммов, вызвавших неинвазивные пневмококковые инфекции, устойчивость к антибактериальным химиопрепаратам развивалась в том же направлении, что и в популяции штаммов, вызвавших инвазивные формы инфекции. Основные процессы формирования бактериальной устойчивости макролидов к антибактериальным препаратам обуславливает экспрессия таких генов, как *mefE* (механизм активного эффлюкса), *ermB* (генов, ответственных за синтез белков-метилаз Erm, которые вызывают диметилирование аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы, в результате чего нарушается связывание макролидов с мишенью действия). Устойчивость к препаратам ряда беталактамов, скорее всего, связана с распространением белков класса *pbp* (пенициллин-связывающих белков).

**Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что в популяции штаммов *S. pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекционного процесса, развиваются процессы формирования устойчивости к препаратам ряда макролидов.

#### MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF ANTIMICROBIAL AGENTS RESISTANCE OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE STRAINS IN AGED PATIENTS

Martynova A.V.<sup>1,2</sup>, Sheparev A.A.<sup>1</sup>, Chulakova O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University; <sup>2</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

**The purpose of the study** is to study the microbiological aspects of the formation of resistance to antimicrobial chemotherapy of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from elderly patients with diagnosis "community-acquired pneumonia and chronic bronchitis".

**Materials and methods.** In our study, we took pneumococcal strains isolated from elderly patients with community-acquired pneumonia (n=118), and for comparative analysis we also took isolated from patients with chronic obstructive bronchitis infections (n=78) and isolated from carriers (n=29). The control group for examination by the carrier consisted of patients who had a consultation in the gastroenterology department. Resistance to antibacterial chemotherapy was evaluated by disc-diffusion method, as well as the method of serial dilutions. Molecular genetic studies were performed by PCR with primers *mefE*, *ermB*, *Tn917*, *Tn1545*, *gyrA*, *parC*, *pmrA*, *tetM*, *pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x* and also with primers inverse to the mentioned above.

**Results.** In the population of *S. pneumoniae* strains that caused invasive forms of pneumococcal infections, a significant part consists of strains insensitive to trimetaprim-sulfamethoxazole (52,34±2,89%, only 63 strains), to medications from tetracyclines group (58,04±2,85%, only 69 strains), to clindamycin (32,88±2,7%, only 39 strains). In the population of strains that caused non-invasive pneumococcal infections, resistance to antimicrobial chemotherapy drugs develops in the same direction as in the population of strains that caused invasive forms of infection. The main processes of the formation of bacterial resistance of macrolides to antibacterial drugs determine the expression of such genes as *mefE* (active efflux mechanism), *ermB* (genes responsible for the synthesis of Erm methylase proteins, which cause dimethylation of adenine in the 23S rRNA of the 50S subunit of the ribosome, thereby disrupting binding of macrolides to the target of action). Resistance to a number of beta-lactam drugs is most likely associated with the proliferation of *pbp*-class proteins (penicillin-binding proteins).

**Conclusions.** The data obtained suggest that in the population of *S. pneumoniae* strains that cause invasive and non-invasive forms of the infectious process, the formation of resistance to drugs of a number of macrolides develops.

#### ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ВАЗОМОТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВЕНОСНЫХ СОСУДАХ ПРИ АДАПТАЦИИ ВИРУСА ГРИППА В КРЫСАХ ЛИНИИ WISTAR

<sup>1</sup>Марченко В.А., <sup>1</sup>Жилинская И.Н., <sup>2</sup>Зелинская И.А., <sup>2</sup>Торопова Я.Г., <sup>2</sup>Барашкова С.В.

<sup>1</sup>НИИ гриппа им. А.А. Смородиной; <sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение гистопатологических и вазомоторных изменений в кровеносных сосудах при адаптации вируса гриппа в крысах линии Wistar.

**Материалы и методы.** С целью адаптации вируса гриппа в крысах были выбраны 10 крыс аутиредной линии Wistar, в возрасте от 3 до 5 месяцев, весом 220-260 грам. Крысы были последовательно инфицированы вирусом гриппа A/Санкт-Петербург/48/16 H1N1 (pdm09) интраназально. Выбор этого вируса был основан на клинических исследованиях вируса H1N1 (pdm09), вызывавшего вирусные геморрагические пневмонии. Адаптацию вируса гриппа выполняли путем серии из 10 пассажей через легкие крыс. Первой крысе интраназально инокулировали 0,2 мл вирусосодержащей аллантоисной жидкости. Эвтаназию проводили диэтиловым спиртом спустя 24 часа после инфицирования. В стерильных условиях крысы вскрывали и выделяли легкие, после чего делали 10% гомогенат легких в культуральной среде alpha-MEM. Гомогенат центрифугировали при 1000 X g в течение 10 минут для осаждения клеточного дебриса, супернатант был алиquotирован и хранился на -80 °C. Алиquotы с гомогенатами, которые имели наибольший титр геммагглютинирующей и инфекционной активности, были выбраны для следующего пассажа вируса гриппа на крысах Wistar. Для исследования гистопатологии легких и кровеносных сосудов легких и брыжейки был выбран 9-й пассаж. Инфекционную активность вируса гриппа определяли на куриных эмбрионах, начиная с 6 пассажа. Для изучения гистопатологических изменений препараты легких окрашивали гематоксилином и изучали с помощью световой микроскопии. Изменение вазомоторной активности артерий легких и брыжейки исследовали с применением проволочного миографа (модель 620M, Danish Myo Technology A/S), при помощи повышающихся концентраций фенилэфрина (ФЭ) и ацетилхолина (АХ).

**Результаты.** Во всех пассажах, в том числе и в 9-м, инфекционная активность вируса гриппа составляла 6-7 lg ЭИД<sub>50</sub>. Геммагглютинирующая активность в РГА в 9-м пассаже составила 1:2-1:4 ГАЕ.

В кровеносных сосудах легких среднего и мелкого калибра наблюдали десквамацию эндотелия (по типу «частокола»), местами отмечали набухание ядер, разволокнение и набухание меди сосудов. В артериях эндотелиоциты набухшие, определялась очаговая волнистость в меди сосудов и набухание эластической мембраны. Кроме того, был обнаружен выраженный спазм мелких артерий.

Данные гистологические изменения демонстрировали последствия репродукции вируса гриппа в эндотелии кровеносных сосудов (артерий и вен).

Использование моноклональных мышьяных антител к NP-белку вируса гриппа А в кровеносных сосудах легких крыс иммуногистохимическим методом позволило подтвердить присутствие вируса гриппа в эндотелии и мышечном слое сосудов.

Под действием АХ наблюдали двукратное ослабление способности к дилатации артерий легких и несколько менее выраженное ослабление вазодилатации брыжейки артерий, что свидетельствует о выраженных изменениях вазомоторной активности на фоне дисфункции эндотелия, индуцированной гриппозной инфекцией. Сократительный ответ артерий легких и брыжейки на ФЭ также был значительно снижен.

**Заключение.** В настоящем исследовании были охарактеризованы гистопатологические изменения кровеносных сосудов легких и брыжейки крыс линии Wistar и исследована вазомоторная активность легочных и брыжейки артерий на 9-м пассаже при адаптации вируса гриппа A/Санкт-Петербург/48/16 H1N1 (pdm09). Помимо выраженных изменений в легочной ткани, бронхах и бронхиолах (экссудат в просвете бронхов, спазм бронхиол, слушивание бронхиолоцитов, неравномерная воздушность и мелкие очаги с экссудатом в легочной ткани), также наблюдали поражение кровеносных сосудов легких с преобладанием спазма мелких артерий, десквамацией эндотелия и набуханием ядер, неравномерной очаговой волнистостью меди, набуханием эластической мембраны. Значительное снижение способности к вазодилатации в легочных и брыжейки артериях. Сократительный ответ артерий легких и брыжейки на ФЭ был также значительно снижен. Все изменения, обнаруженные в данном исследовании, указывают не только на локальное, но и на системное поражение эндотелия кровеносных сосудов при гриппозной инфекции.

#### HISTOPATHOLOGICAL AND VASOMOTOR CHANGES IN THE BLOOD VESSELS OF WISTAR RATS FOLLOWING INFECTION WITH A RAT-ADAPTED INFLUENZA VIRUS

<sup>1</sup>Marchenko V.A., <sup>1</sup>Zhilinskaya I.N., <sup>2</sup>Zelinskaya I.A., <sup>2</sup>Toropova Ya.G., <sup>2</sup>Barashkova S.V.

<sup>1</sup>A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza; <sup>2</sup>V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to evaluate histopathological and vasomotor changes in the blood vessels of Wistar rats during the adaptation of the influenza virus.

**Materials and methods.** For adaptation of human influenza virus ten female Wistar rats (age 3-5 months, weight, 220-260 g) were used. The rats were successively infected by intranasal inoculation with influenza A/Saint Petersburg/48/16 (H1N1) pdm09. This viral strain caused clinical cases of viral hemorrhagic pneumonia. The adaptation of human influenza virus was performed through 10 successive passages through the lungs of the rats. The 9<sup>th</sup> passage was chosen for the present study.

Infectious titer of influenza virus was determined on embryonated chicken eggs. The histopathological changes in pulmonary blood vessels were studied by routine staining with hematoxylin. The visualization was performed using light microscopy.

The vascular vasoactive properties of mesenteric and pulmonary arteries were investigated by wire myography (Model 620M, Danish Myo Technology A/S). The functional activity of the blood vessels was studied using increasing concentration of phenylephrine (PE) and acetylcholine (ACh).

**Results.** In all the passages starting from the 6<sup>th</sup>, infectious titer was 6-7 lg EID<sub>50</sub>, including the 9<sup>th</sup> passage. Hemagglutination titer was calculated in HA (hemagglutination assay) and showed 1:2-1:4 HAU (hemagglutination units).

In the pulmonary blood vessels of the small and medium caliber there were observed: desquamation of the endothelium, swelling of the nuclei, loosening and swelling of the tunica media. Endothelium cells in pulmonary arteries were swollen, focal waviness in the muscle layer and swelling of the elastic lamina were determined. In addition, a marked vasoconstriction of small arterioles was noted. These histological changes demonstrate the effects of influenza virus reproduction in pulmonary blood vessels (arteries and veins).

Viral NP-antigen was determined in the pulmonary blood vessels using immunohistochemistry with anti-nucleoprotein (anti-NP) monoclonal antibodies (Mabs). Viral NP-antigen was present in endothelium as well as in tunica media.

Weakened vasodilation (ACh-induced) of the mesenteric arteries and a twofold weakened vasodilatation of the pulmonary arteries were observed which indicates pronounced changes in the vasomotor activity due to endothelial dysfunction induced by influenza virus infection. The contractile response of the pulmonary and mesenteric arteries to the PE was also significantly reduced.

**Conclusion.** In present study histopathological and vasomotor changes in pulmonary and mesenteric blood vessels of Wistar rats were characterized at the 9<sup>th</sup> passage during adaptation of influenza A/Saint Petersburg/48/16 (H1N1)pdm09. In addition to severe changes in the lung tissue, bronchi and bronchioles (exudate in bronchial lumen, bronchial obstruction, distelettasis, numerous small foci of lung consolidation), damage to the blood vessels of the lungs was observed with a predominance of spasm of small arterioles, endothelium desquamation and swelling of the nuclei, uneven focal waviness of the tunica media, swelling of the elastic lamina. Reduced ability to vasodilation induced by ACh was found in the mesenteric and, to a large extent, in the pulmonary arteries. The contractile response of the pulmonary and mesenteric arteries to the PE was also significantly reduced. All the changes found in this study indicate not only local, but also systemic damage to the blood vessels induced by influenza virus infection.

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕЙТРОФИЛОВ ЧЕЛОВЕКА С БИОПЛЕНКАМИ ESCHERICHIA COLI И ИХ ЭКЗОПРОДУКТАМИ

Масленникова И.Л.

Исследовательский центр Уральского отделения РАН, Пермь, Россия

**Цель исследования** – изучение взаимодействия нейтрофилов с биопленками комменсальной и уропатогенной *Escherichia coli*, а также оценка влияния биопленочных экзопродуктов *E. coli* на функциональную активность нейтрофилов.

**Материалы и методы.** Нейтрофилы человека, выделенные на двойном градиенте плотности фиколл-верографа (n=8), инкубировали в течение часа с суточными биопленками комменсального *E. coli* TG1 и уропатогенного *E. coli* DL82 штаммов, выращенных на LB среде в 96-луночных полистироловых планшетах. Биопленочные экзопродукты получали путем фильтрации (диаметр пор 0,22 мкм) супернатантов. Биомассу биопленки, активность миелопероксидазы (МПО) и катепсина G нейтрофилов определяли спектрофотометрически, фагоцитоз и про-

дукцию активных форм кислорода – по интенсивности люминесценции на ридере Synergy H1 TM (Biotek, США), апоптоз нейтрофилов – методом проточной цитометрии.

**Результаты.** Биомасса биопленки уропатогенного штамма составляла 1,17, у комменсального – 1,70. Опсонизация биопленки приводила к увеличению ее биомассы только у комменсального штамма. Однако после взаимодействия с нейтрофилами биомасса опсонизированной биопленки была достоверно выше неопсонизированной у обоих штаммов, что может быть обусловлено адгезией нейтрофилов на биопленку. Деструкция нейтрофилами биопленки отмечена только для уропатогенного штамма *E. coli DL82*. Активность МПО нейтрофилов после взаимодействия с биопленками обоих штаммов не отличалась, в то время как активность катепсина G снижалась после взаимодействия нейтрофилов с биопленкой уропатогенного штамма. Было показано ингибирование фагоцитоза, продукции активных форм кислорода (интегральный показатель), активности катепсина G нейтрофилов после воздействия бесклеточных супернатантов *E. coli TG1*. Однако активность МПО нейтрофилов с этим случае стимулировалась. Анализ жизнеспособности нейтрофилов показал, что 97,7% клеток уходило в стадию позднего апоптоза (AnV+/PI+) уже после часового контакта с экзопродуктами *E. coli TG1*.

**Заключение.** Эффективность деструкции биопленок *E. coli* нейтрофилами зависит от возможности их взаимодействия, обусловленного влиянием экзопродуктов, секретируемых бактериальными клетками в составе биопленок.

Работа выполнена в соответствии с ГР № 01201353248.

## INTERACTION OF HUMAN NEUTROPHILS WITH *ESCHERICHIA COLI* BIOFILMS AND THEIR EXOPRODUCTS

Maslennikova I.L.

Research Center of the Ural branch of RAS, Perm, Russia

**The purpose of the study.** To study the interaction of neutrophils with biofilms of commensal and uropathogenic *Escherichia coli*, as well as to evaluate the effect of biofilm *E. coli* exoproducts on the functional activity of neutrophils.

**Materials and methods.** Human neutrophils isolated on a double density ficoll-urografin gradient (n=8) were incubated for one hour with daily biofilms of commensal *E. coli TG1* and uropathogenic *E. coli DL82* strains grown on LB medium in 96-well polystyrene plates. Biofilm exoproducts were obtained by filtration of supernatants (pore diameter is 0,22 µm). The biofilm biomass, the activity of myeloperoxidase (MPO) and cathepsin G of neutrophils was determined spectrophotometrically, phagocytosis and reactive oxygen species (ROS) production was examined by luminescence on a Synergy H1 TM reader (Biotek, USA), flow cytometry was used for estimation of neutrophil apoptosis.

**Results.** The results of the research allowed us to reveal that the biofilm biomass of the uropathogenic strain was 1,17, and 1,70 of the commensal biomass. Opsonization of the biofilm led to an increase in its biomass only for the commensal strain. However, after interaction with neutrophils, the biomass of the opsonized biofilm was significantly higher than that of both strains, which could be due to the adhesion of neutrophils on the biofilm. Destruction of the biofilm by neutrophils was noted only for the uropathogenic *E. coli DL82*. The activity of neutrophil MPO after interaction with the biofilms of both strains did not differ, while the activity of cathepsin G decreased after the neutrophil interaction with the biofilm of the uropathogenic strain. Inhibition of phagocytosis, the production of ROS (integral index), and the cathepsin G activity of neutrophils after exposure to cell-free supernatants of *E. coli TG1* has been shown. However, the activity of neutrophils MPO in this case was stimulated. An analysis of neutrophil viability showed that 97,7% of the cells were in stage of late apoptosis (AnV+/PI+) after an hour contact with *E. coli TG1* exoproducts.

**Conclusion.** Thus, the efficiency of destruction of *E. coli* biofilms by neutrophils depends on the possibility of their interaction, due to the influence of exoproducts secreted by bacterial cells in the composition of biofilms.

The work was performed in accordance with the GR number 01201353248.

## ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ У ДЕТЕЙ ВОЗРАСТА

Мачулин А.И., Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю., Шадрин Г.Б.

Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского, Москва, Россия

**Цель исследования** – разработка профилактических мероприятий, направленных на снижение рецидивов заболеваемости грибковыми инфекциями глотки у детей.

**Объекты и методы.** Провели обследование и лечение 315 детей с хроническим тонзиллитом в возрасте от 3 до 16 лет на базе НИКИО им. Л.И. Свержевского.

**Результаты.** Из 318 детей с хроническим тонзиллитом грибковое воспаление небных миндалин было установлено у 79 (24,8%). При выполнении микологического исследования грибковая инфекция была представлена: *C. albicans* – у 61 (77,2%) ребенка, *C. tropicalis* – у 3 (3,7%), *C. sake* – у 1 (1,2%), *C. intermedia* – у 1 (1,2%). Штаммы *Candida* spp. обнаружены у 13 (16,4%) детей. При проведении фарингоскопии на поверхности небных миндалин у данных детей определяли беловатые или желтоватые нитчатые наложения.

При анализе анамнестических данных детей с тонзилломикозом выявлен предрасполагающий фактор возникновения грибковой инфекции – многократные курсы (2 и более курсов) антибактериальной терапии продолжительностью более 10 дней в течение 1 месяца. Всем детям с тонзилломикозом проведена комплексная системная и местная противогрибковая терапия с учетом выявленной чувствительности. В качестве системной противогрибковой терапии использовали препарат флуконазол в возрастной дозировке курсом 10 дней. Для обработки слизистой оболочки глотки применяли растворы 0,01% мирамистина или 1% клотримазола (курс терапии – 14 дней, кратность применения – 3 раза в сутки). Эффективность лечения отмечали у всех пациентов, в повторных микологических исследованиях после терапии роста грибковой микрофлоры не выявлено. После проведенного лечения для восстановления микробиоты слизистой оболочки глотки всем детям назначали таблетированный препарат с содержанием пробиотических бактерий *Streptococcus salivarius* K 12 с кратностью применения 1 раз в сутки и курсом терапии 1 месяц.

**Выводы.** Профилактика грибковых заболеваний глотки у детей должна быть направлена как на выявление и устранение факторов риска возникновения грибковой инфекции, так и на нормализацию микробиоты слизистой оболочки глотки для предотвращения рецидива заболевания.

## PREVENTION OF RECURRENT FUNGAL DISEASES OF THE PHARYNX IN CHILDHOOD

Machulin A.I., Kunelskaya V.Ya., Ivoylov A.Ju., Shadrin G.B.

The Sverzhveskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Moscow, Russia

**The purpose of the study.** Development of preventive measures aimed at reducing the recurrent fungal infections of the pharynx in children.

**Materials and methods.** We have examined and treated 315 children with chronic tonsillitis between the ages of 3 and 16 years old. The study was performed on the basis of "The Sverzhveskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute".

**Results.** As a result of the study among 318 children with chronic tonsillitis, 79 children (24,8%) were diagnosed with fungal inflammation of the tonsils. When performing a mycological study, a fungal infection was presented: *C. albicans* – in 61 (77,2%) children, *C. tropicalis* – in 3 (3,7%) children, *C. sake* – in 1 (1,2%) child, *C. intermedia* – in 1 (1,2%) child. Strains *Candida* spp. were detected in 13 (16,4%) children. When conducting pharyngoscopy of these children, whitish or yellowish filamentous overlay was found on the surface of the tonsils.

The analysis of the anamnestic data of children with pharyngomycosis revealed a predisposing factor for the occurrence of a fungal infection – multiple courses (2 or more courses) of antibacterial therapy lasting more than 10 days for 1 month. All the children with pharyngomycosis were treated with complex systemic and local antifungal therapy, taking into account the identified sensitivity. For systemic antifungal therapy, the drug Fluconazole was used in an age relevant dosage with a course of 10-day therapy. For treatment of the pharynx mucous membrane, solutions of 0,01% miramistin or 1% clotrimazole were used (the course of therapy was 14 days, the frequency of application was 3 times a day). The efficacy of therapy was noted in all the patients, in repeated mycological studies after the therapy, the growth of fungal microbiota was not detected. After the treatment, all the children were prescribed medication in a tablet form containing the probiotic bacteria *Streptococcus salivarius* K 12 with a frequency of 1 time per day and 1 month course of therapy to restore the microbiocenosis of the pharynx mucous membranes.

**Conclusion.** Prevention of fungal diseases of the pharynx in children should be aimed both at identifying and eliminating risk factors for the occurrence of a fungal infection, and at restoring the normal microbiocenosis of the mucous membranes of the pharynx to prevent recurrence of the disease.

## МИКРОСПОРИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 ЛЕТ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Медведева Т.В., Петунова Я.Г., Шурпицкая О.А., Чилина Г.А., Пчелин И.М.

<sup>1</sup>НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

Микроспория – наиболее часто регистрируемый микоз в педиатрической практике на территории России, пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 7 лет.

**Цель исследования** – изучение распространенности микроспории гладкой кожи и волосистой части головы, оценка видовой структуры возбудителей данного микоза в г. Санкт-Петербурге за период с 2014 по 2018 гг.

**Материалы и методы.** При проведении исследования использовали статистические методы, классические микологические тесты (КОН-тест, посев на среду Сабуро), в отдельных случаях, при сложности в видовой идентификации возбудителя, применяли метод ДНК-секвенирования. Материал для проведения микологических тестов: кожные чешуйки, волосы и ногтевые чешуйки из очагов поражения.

**Результаты.** В Санкт-Петербурге на протяжении последних пяти лет заболеваемость микроспорией была ниже, чем в целом по Российской Федерации: так, в 2017 г. в РФ она составила 50,2 на 100 тыс. населения, а в Санкт-Петербурге – 30,0 на 100 тыс. Несмотря на более низкие по сравнению с общероссийскими показателями заболеваемости данным микозом, проблема своевременного выявления, точной лабораторной диагностики, адекватных профилактических мер и успешного лечения является актуальной. В течение пятилетнего периода однонаправленной тенденции (увеличение или уменьшение заболеваемости) в развитии данного инфекционного процесса в Санкт-Петербурге не отмечали. В 2014 г. было зарегистрировано 1217 случаев микроспории (меньше по сравнению с 2013 г. на 8,2%), в 2015, 2016 и 2017 гг. выявляли тенденцию к росту числа заболевших (на 11,7%, 6,6% и 9,1% соответственно). В 2018 г. наблюдали незначительное снижение заболеваемости (на 0,8%). В Санкт-Петербурге достаточно высок уровень проводимых микологических исследований: процент культуральных исследований (посев на среду Сабуро) за период с 2014 по 2018 гг. колебался от 68,3% до 82,4% (в 2018 г.). Основную массу заболевших микроспорией в Санкт-Петербурге за последние 5 лет составили дети: от 60,2 до 68,3%, доля школьников (от общего числа заболевших) – от 35 до 39,4%.

В 2015 и 2017 гг. в Санкт-Петербурге в детских учреждениях закрытого типа (детские дома и интернаты) отмечено 14 и 8 вспышек соответственно. За период с 2014 по 2018 гг. на обследовании в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина находилось 142 пациента с лабораторным подтверждением диагноза микроспории в возрасте от 1 года 9 мес. до 91 года (91 – женского пола, 51 – мужского). Больные с поражением гладкой кожи составили 63,38% (90 человек), волосистой части головы – 33,09% (47). Также выявлены случаи редкой локализации процесса: поражение кожи лобка – 1, ногтевых пластинок – 2 и ресниц – 1. При поражении ногтевых пластинок, области лобка и ресниц клиническая картина была атипичной, правильный диагноз был установлен через несколько месяцев от начала заболевания. Проведена оценка видовой структуры грибов рода *Microsporum*, полученных от данных 142 пациентов. В подавляющем большинстве случаев – у 128 человек (90,14%) был выделен зоофильный возбудитель *M. canis*, на втором месте – геофильный патоген *M. gypseum* (7 чел., 4,92%), *Microsporum* spp. – 2 культуры (1,4%), *M. ferrugineum* – 1 культура (0,7%). Редко встречающийся грибок *M. fulvum* изолирован у 1 больного, три полученных культуры нуждаются в дополнительной идентификации методом ДНК-секвенирования.

**Выводы.** Заболеваемость микроспорией в г. Санкт-Петербурге остается на достаточно высоком уровне, хотя она ниже, чем общероссийские показатели за последние годы. Гладкая кожа чаще поражается грибами рода *Microsporum*, чем волосистая часть головы. Доминирующим возбудителем микроспории является грибок *M. canis*. Редкая локализация кожного процесса (ногти, ресницы, лобок) способствовала поздней диагностике и сложностям в дальнейшей терапии.



**MICROSPORIA: PREVALENCE AND ETIOLOGICAL STRUCTURE OVER THE LAST 5 YEARS IN ST. PETERSBURG**

Medvedeva T.V., Petunova J.G., Shurpitskaya O.A., Chulina G.A., Pchelina I.M.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, City Skin-Venerological Dispensary, St. Petersburg, Russia

Microsporia is the most frequently detected mycoses in pediatric practice in the territory of Russia, the peak incidence occurs between the ages of 2 to 7 years.

**The purpose of the study** is to study the prevalence of microsporia of smooth skin and scalp, to assess the species structure of pathogens of this mycosis in St. Petersburg for the period from 2014 to 2018.

**Materials and methods.** The study used statistical methods, classical mycological tests (CON-test, sowing on Sabouraud medium), in some cases, with the complexity of the species identification of the pathogen, the method of DNA sequencing was used. Material for mycological tests are skin scales, hair and nail scales from the lesions.

**Results.** In St. Petersburg over the past five years, the incidence of microsporia was lower than in the whole of the Russian Federation: so, in 2017 in Russia it amounted to 50.2 per 100 thousand population, and in St. Petersburg – 30.0 per 100 thousand. Despite the lower compared to the all-Russian indicators of the incidence of this mycosis, the problem of timely detection, accurate laboratory diagnosis, adequate preventive measures and successful treatment is relevant. During the five-year period, there was no unidirectional trend (increase or decrease in morbidity) in the development of this infectious process in St. Petersburg. In 2014 there were 1217 cases of microsporia (8.2% less than in 2013), in 2015, 2016 and 2017 there was a tendency to increase the number of cases (11.7%, 6.6% and 9.1%, respectively). In 2018, there was a slight decrease in morbidity (by 0.8%). In St. Petersburg, the level of mycological studies is quite high: the percentage of cultural studies (sowing on Sabouraud Wednesday) for the period from 2014 to 2018 ranged from 68.3% to 82.4% (in 2018). The bulk of the cases of microsporia in St. Petersburg over the past 5 years were children: from 60.2 to 68.3%, the proportion of schoolchildren (of the total number of cases) – from 35 to 39.4%.

In 2015 and 2017, there were 14 and 8 outbreaks in closed-type children's institutions (orphanages and boarding schools) in St. Petersburg, respectively.

For the period from 2014 to 2018 on examination in the P. N. Kashkin research Institute of medical Mycology were 142 patients with laboratory confirmation of the diagnosis of microsporia at the age of 1 year 9 months to 91 (91 female, 51 male).

The number of patients with lesions of the smooth skin was 63.38 % (90 people), the scalp – 33.09% (47). Also, cases of rare localization of the process were revealed: lesion of the pubic skin – 1, nail plates – 2 and eyelashes – 1. With the defeat of the nail plates, pubic area and eyelashes, the clinical picture was atypical, the correct diagnosis was established a few months from the beginning of the disease.

The species structure of fungi of the genus *Microsporum*, obtained from the data of 142 patients, was evaluated. In the vast majority of cases – 128 people (90.14%) were isolated zoophilic pathogen *M. canis*, in second place – geophilic pathogen *M. gypseum* (7 people, 4.92%), *Microsporum* spp. – 2 cultures (1.4%), *M. ferrugineum* – 1 culture (0.7%). Rarely occurring fungus *M. fulvum* was isolated in 1 patient, three cultures need additional identification by DNA sequencing.

**Conclusion.** The incidence of microsporia in St. Petersburg remains at a fairly high level, although it is lower than the all-Russian indicators in recent years. Smooth skin is more often affected by fungi of the genus *Microsporum* than the scalp. The dominant causative agent of microsporia is the fungus *M. canis*. Rare localization of the skin process (nails, eyelashes, pubis) contributed to the late diagnosis and difficulties in further therapy.

**СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КРИПТОКОККОЗА ЛЁГКИХ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО**

Мелекхина Ю.Э., Борзова Ю.В., Десятки Е.А., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Васильева Н.В., Климов Н.Н.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

Криптококкоз (КК) – оппортунистическая инфекция, возникающая преимущественно у иммунокомпрометированных больных.

**Цель.** Представлен клинический случай успешного лечения КК лёгких у пациента с острым миелобластным лейкозом, М0 вариант.

**Материалы и методы.** Для диагностики инвазивных микозов использовали критерии EORTC (2008 г.) и MSG Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний, США.

**Результаты.** Пациент Б., 38 лет, был госпитализирован в городскую больницу по месту жительства в марте 2013 г. При обследовании установлен диагноз: острый миелобластный лейкоз, М0 вариант, первая костно-мозговая атака от 23.03.2018 г. Индукционный курс (цитарабин, даунорубин) осложнился панцитопенией, бактериемией, обусловленной *Streptococcus sanguis*. В мае 2018 г. достигнута I клинико-гематологическая ремиссия. Консолидирующая терапия (цитарабин, митоксантрон) осложнилась фебрильной панцитопенией 4 степени. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) от 14.06.2018 г. в S6 левого легкого выявили инфильтрат и полость с содержимым. При исследовании бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) от 15.06.2018 г. получили положительный результат теста на криптококковый антиген. Пациент был консультирован в микологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова и установлен диагноз «криптококкоз лёгких». Исключили криптококковый менингит. Рекомендовали антимикотическую терапию вориконазолом 400 мг/сут. На фоне антимикотической терапии отмечали положительную динамику: лихорадка была купирована, на КТ ОГП от 20.06.2018 г. в S6 выявили уменьшенные инфильтраты.

В июле 2018 г. был проведен второй курс консолидирующей цитостатической терапии на фоне применения вориконазола. В августе 2018 г. сохранялась положительная динамика: КТ ОГП – уменьшение размеров воздушной полости в S6 левого легкого. Результат теста на криптококковый антиген в БАЛ – отрицательный, в СМЖ – отрицательный. Общая продолжительность антимикотической терапии составила 75 дней. При проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендована профилактика рецидива криптококкоза (вориконазол 400 мг/сут).

**Выводы.** Гемобластозы – фактор риска развития криптококкоза лёгких. При адекватной антимикотической терапии возможно успешное лечение гематологического заболевания.

**CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS IN HEMATOLOGICAL PATIENT**

Melekhnina J.E., Borzova Yu.V., Desyatki E.A., Bogomolova T.S., Ignatyeva S.M., Vasilieva N.V., Klimov N.N.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

Cryptococcosis is a serious opportunistic infection of immunocompromised patients.

**Purpose.** Demonstration of clinical case of pulmonary cryptococcosis in hematological patient.

**Materials and methods.** The diagnostic criteria for invasive mycosis EORTC/MSG 2008 were used.

**Results.** Patient B., 38-year-old, was hospitalized in a city hospital in March 2013. Acute myeloblastic leukemia (M0) was diagnosed. The standard induction (cytarabine, daunorubicin) was complicated by pancytopenia, bacteremia caused by *Streptococcus sanguis*. In May 2018, hematological remission was achieved. Consolidation therapy (cytarabine, mitoxantrone) was complicated by fever with Grade 4 pancytopenia. In the computed tomography (CT) scans of 14.01.2018 r. in the left lung S6 revealed an infiltrate and a cavity. Positive "Crypto +" test in blood serum was detected and diagnosis cryptococcosis of lungs was established.

Caspofungin 50 mg/day was treated with positive effect. On CT scans in 20.06.2018. a decrease in infiltration and an increase in the cavity were detected. Caspofungin was replaced by voriconazole 400 mg/day. In 04.06.2018 was conducted a second course of consolidation therapy. Control CT scan from august 2018 – reduction of the size of the cavity in the S6 of the left lung. Cryptococcal antigen was negative in the BAL and in the cerebrospinal fluid. The total duration of antimycotic therapy was 75 days. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with voriconazole therapy was recommended.

**Conclusion.** Hemoblastosis are the risk factor for the development of cryptococcosis. Pulmonary fungal infections are not a contraindication for HSCT if used in conjunction with antifungal therapy.

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА С УЧЕТОМ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ**

Мирзоян В.Л., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А., Левина Ю.В., Чаплыгин А.В., Раводин Р.А., Серебрякова И.С., Гулордава М.Д., Мухачева Д.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – оценка влияния изменений вегетативной нервной системы (ВНС) на течение атопического дерматита (АД) для совершенствования терапии дерматоза.

**Материал и методы.** В микологической клинике обследовано 47 больных АД (из них 29 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 18 до 53 лет в стадии обострения. Оценивали вегето-сосудистые параметры кожи (бледность, сухость, сосудистый рисунок, дермография и т.д.), вегетативные реакции по показателям вегетативного тонуса (по специальным таблицам-опросникам и расчетом вегетативного индекса Кердо), вегетативной реактивности (холодовой пробой, рефлексом Данини-Ашнера) и вегетативного обеспечения деятельности (по клиноростатической пробе).

**Результаты.** При оценке вегето-сосудистого статуса кожи (в т.ч. дермография) и по показателям вегетативного индекса Кердо у большинства больных АД отмечали преобладание симпатических влияний.

При исследовании вегетативного тонуса у всех обследованных выявили синдром вегетативного дисбаланса, выраженность которого достоверно коррелировала с их возрастом ( $p < 0,05$ ) и со степенью тяжести обострения АД по шкале SCORAD ( $p < 0,01$ ). При исследовании рефлекса Данини-Ашнера нарушенная вегетативная реактивность была подтверждена почти у 70% больных АД. У более 95% пациентов наблюдали нарушения вегетативного обеспечения и вегетативной реактивности.

Эйтония (состояние равновесия симпатико-вагусного баланса) не обнаружена ни у одного из больных АД. Выявлена положительная корреляционная зависимость между выраженностью вегетативных нарушений и степенью тяжести, продолжительностью обострений АД. Поэтому в комплексную терапию АД целесообразно включать вегетокорректоры (атаракс, грандаксин, производных белладонны).

**Выводы.** Степень выраженности дисфункций вегетативной нервной системы нарастает с увеличением длительности обострений АД и степени тяжести кожного процесса.

**COMPLEX THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS, TAKING INTO ACCOUNT THE VEGETATIVE STATUS OF PATIENTS**

Mirzoyan V.L., Raznatovsky K.I., Vashkevich A.A., Levina Y.V., Chaplygin A.V., Ravodin R.A., Gulordava M.D., Mukhacheva D.A., Serebryakova I.S.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is evaluation of the effects of changes in the vegetative nervous system on the course of atopic dermatitis (AD) to improve the treatment of dermatosis.

**Material and methods.** At the mycological clinic 47 patients with AD (including 29 women and 18 men) aged 18 to 53 years in the acute stage were examined. Vegetative-vascular parameters of the skin were evaluated (pallor, dryness, vascular pattern, dermography, etc.), vegetative reactions in terms of vegetative tone (according to special tables-questionnaires and the calculation of the Kerdo's vegetative index), vegetative reactivity (cold breakdown, Danini-Ashner reflex) and vegetative activity provision (according to clinorostatic sample).

**Results.** In assessing the vegetative-vascular status of the skin (also dermographism) and in terms of the vegetative Kerdo index in most patients with AD, the predominance of sympathetic effects was recorded. In the study of vegetative tone in all the examined patients, the syndrome of vegetative imbalance was determined, the severity of which was significantly correlated with their age ( $p < 0,05$ ) and with the severity of acute AD on the SCORAD scale ( $p < 0,01$ ).

In the study of the Danini-Ashner reflex, impaired vegetative reactivity was confirmed in almost 70% of patients with AD. More than 95% of patients had disorders of vegetative maintenance and vegetative reactivity.

Normotonia (the equilibrium state of sympathetic-vagus balance) has not been observed in any patients with AD. A positive correlation between the severity of vegetative disorders and the severity, duration of exacerbations of AD was revealed. So in the complex therapy of AD appropriate to include vegetotropic drugs (atarax, grandaxinum, belladonna derivatives).

**Conclusion.** The degree of severity of dysfunction of the autonomic nervous system increases with increasing duration of exacerbations of AD and the severity of the skin process.

#### ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАЛЛИАТИВНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Мироненко О.В., Чиркина Т.М.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – обоснование возможности применения различных методов обеззараживания воздушной среды в помещениях организаций, осуществляющих медицинскую деятельность, в зависимости от классификации и назначения помещений, а также приоритетных факторов загрязнения – химической и биологической природы.

**Материалы и методы.** В работе проведено изучение и сравнение аппаратных методов для обеззараживания воздуха. В качестве источника нормирования химических и биологических параметров использовали действующие нормативные документы: СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», ГОСТ 52539-2006 «Чистота воздуха в лечебно-профилактических учреждениях», ГОСТ Р 51870-2002 «Услуги по уборке зданий и сооружений. Общие технические условия».

**Результаты.** В соответствии с действующим СанПиН 2.1.3.2630-10 в разделе требований к чистоте воздушной среды, все помещения медицинских организаций (МО) делятся на 4 класса (А, Б, В и Г). Классы А и Б помещений должны быть обеспечены приточно-вытяжной вентиляцией с турбулентным или ламинарным потоком воздуха, прошедшим 2-х ступенчатую очистку на угольном и HEPA-фильтрах, гарантирующих степень очистки воздуха 99,97% от частиц размером 0,5 мкм и выше, и не менее 10-20-кратным воздухообменом. К организации воздухообмена операционных блоков предъявляются особые требования, целью которых является исключение возможности переноса инфекции из палатных и других смежных с операционным блоком помещений. Движение воздушных потоков должно быть организовано из операционной в прилегающие к ней помещения, а из этих помещений – в коридор, при этом приток должен не менее чем на 20% преобладать над вытяжкой. Помимо микробиологической чистоты воздуха, санитарными правилами регламентируется и химическая безопасность; перечень химических компонентов, подлежащих контролю, приведен в Приложении 4. Таким образом, задачей нашего исследования была оценка существующих аппаратных методов воздухоподготовки с целью определения сферы их использования в медицинских кабинетах различного назначения. В настоящее время для очистки воздуха помещений МО с высокими требованиями к чистоте воздуха может быть применена группа отечественных, зарегистрированных МЗ РФ, приборов – передвижных рециркуляционных стерилизаторов воздуха – «Поток-150М», OM-22 производства ООО «Сампо» и целый ряд других аналогичных зарубежных устройств. К категории приборов, снижающих микробную контаминацию воздуха, относятся озонаторы, ионизаторы, установки «Дельфин», бактерицидные лампы, система GIOSAIR, эффективность которых была доказана лабораторными исследованиями.

**Заключение.** Как следует из выполненного исследования, паллиативные воздухоочистительные приборы с различным механизмом действия имеют четкие показания к применению в помещениях классов А, Б, В, Г, которые ориентированы на ведущий фактор опасности и степень микробной контаминации воздуха.

#### HYGIENIC ASSESSMENT OF PALLIATIVE METHODS OF CORRECTION OF AIR ENVIRONMENT OF MEDICAL ORGANIZATIONS

Mironenko O.V., Chirkina T.M.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To substantiate the possibility of applying various methods of air correction in the premises of organizations engaged in medical activity, depending on the classification and purpose of the premises, as well as the priority pollution factors - chemical and biological nature.

**Materials and methods.** SanPiN 2.1.3.2630-10 "Sanitary and epidemiological requirements for organizations engaged in medical activities"; GOST 52539-2006 "Air cleanliness in medical institutions" GOST R 51870-2002 "Cleaning services for buildings and structures. General technical conditions."

**Results.** In accordance with the existing SanPiN 2.1.3.2630-10 and depending on the requirements for the degree of cleanliness, all premises of medical organizations (MO) are divided into 4 classes (A, B, C and D). Class A and B of the premises should be provided with exhaust ventilation with a turbulent or laminar air flow that has undergone a 2-stage cleaning with coal and HEPA filters, which guarantee 99,97% of air particles with a particle size of 0.5 microns and above and not less than 10-20 times air exchange. Special requirements are imposed on the organization of air exchange of operating units, the purpose of which is to prevent the transfer of infection from ward and other rooms adjacent to the operating unit, while the movement of air flows must be organized from the operating room to the adjacent rooms, and from these rooms to the corridor, this inflow must not less than 20% prevail over the hood. However, in addition to the microbiological purity of air, sanitary rules also regulate chemical purity, the list of chemicals components to be monitored is provided in Appendix 4. Thus, the aim of our study was to evaluate existing methods of air handling hardware for the purpose of determining the scope of their use in medical offices for various purposes. At present, a group of domestic instruments registered by the Ministry of Health of the Russian Federation - mobile recirculating air sterilizers - Potok-150M, OM-22 produced by Sampo LLC and a number of other similar foreign ones can be used to clean the air of MO premises with high demands for air cleanliness devices. The category of devices that reduce airborne microbial contamination includes ozonizers, ionizers, Dolphin installations, germicidal lamps, the GIOSAIR system, the effectiveness of which was subjected to laboratory tests for TBC indicators, the presence of pathogenic biota, and mold.

**Conclusion.** As follows from the completed study, palliative air-cleaning devices

with a different mechanism of action have clear limitations on the use for various categories of premises of classes A, B, C, D, depending on the leading hazard factor and the degree of microbial air contamination.

#### ОБОСНОВАНИЕ ДОПОЛНЕНИЙ ПО РЕГЛАМЕНТАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА В САНИТАРНЫЕ НОРМЫ И ПРАВИЛА ПО ЖИЛЫМ ЗДАНИЯМ

Мозжухина Н.А.<sup>1</sup>, Еремин Г.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – гармонизация документа с действующим санитарным законодательством, международными правовыми актами.

**Материалы и методы.** Изучали международные, национальные нормативные правовые акты ряда стран, нормативно-правовые акты Российской Федерации. Методологическую основу исследования составил комплекс общенаучных методов: аналитический, системно-структурный, сравнительный.

**Результаты.** При анализе правовых актов, обеспечивающих сохранение здоровья граждан в связи с условиями проживания, отметили, что в федеральном законе «Технический регламент о безопасности зданий и сооружений» содержится обязательное требование отсутствия неблагоприятного влияния физических, химических, биологических, радиационных и иных факторов в связи с проживанием или пребыванием в здании. Анализ регулирования факторов жилой среды показывает, что, как и в действующих санитарных нормах Российской Федерации, в санитарных нормах Республики Казахстан, Беларусь, Армения и Киргизия биологический фактор не регулируется. В отечественной практике санитарного нормирования вопросы регулирования биологического фактора в жилых помещениях были представлены только в СанПиНе 2.4.1.3147-13 по дошкольным группам, размещенным в жилых помещениях в виде требования «стены и потолки не должны быть поражены грибами». Как показала контрольно-надзорная практика Роспотребнадзора, отсутствие количественных критериев делает применение данного требования затруднительным. Единственным официально утвержденным документом, содержащим методику обследования и оценки степени биоповреждения строительных конструкций, являются региональные строительные нормативы по защите строительных конструкций зданий от агрессивных химических и биологических воздействий (РВСН 20-01-2006 (ТСН 20-303-2006)). При обосновании дополнений в СанПиН базовыми являлись выводы, представленные в Руководствах ВОЗ (2014, 2017), об отсутствии точной количественной оценки между воздействием микроорганизмов и нарушениями здоровья, невозможность рекомендовать какие-либо количественные значения допустимых уровней контаминации на основе показателей здоровья, а также международная практика регулирования.

**Заключение.** При рассмотрении СанПиН 2.1.2.2645-10 были предложены требования о недопустимости поражения жилых зданий и сооружений плесенью. Кроме того, в качестве рекомендаций предложены параметры оценки степени микологического поражения по критериям поражения строительных конструкций. Дальнейшей конкретизацией положения СанПиНа будут являться методические рекомендации «Гигиеническая оценка процесса биопоражения жилых и общественных зданий», находящиеся в стадии утверждения.

#### JUSTIFICATION OF ADDITIONS ON BIOLOGICAL FACTOR REGULATION TO SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL REQUIREMENTS ON LIVING CONDITIONS IN RESIDENTIAL BUILDINGS

Mozzhukhina N.A.<sup>1</sup>, Yeremin G.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>North-Western Scientific Center of Hygiene and Public Health, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to harmonize the document with the current sanitary legislation and international legal acts.

**Materials and methods.** The materials of the research were international, national regulatory legal acts of a number of countries, regulatory legal acts of the Russian Federation. The methodological basis of the study was a set of general scientific methods: analytical, system-structural, comparative.

**Results.** In the analysis of legal acts ensuring the citizens health preservation in connection with the living conditions, it should be noted that in the federal law "Technical Regulations on the Safety of Buildings and Structures", there is a mandatory requirement that there have not be adverse effects of physical, chemical, biological, radiation and other factors in connection with the residence or stay in the building. Analysis of the regulation of living environment factors shows that, like in the current sanitary norms of the Russian Federation, in the sanitary norms of the Republic of Kazakhstan, Belarus, Armenia and Kyrgyzstan, the biological factor is not regulated. In the domestic practice of sanitary norms, issues on biological factor regulation in residential premises were presented only in SanPiN 2.4.1.3147-13 on preschool groups placed in residential premises as a requirement that "walls and ceilings should not be damaged by the fungus". As was shown by the supervisory practice of Rosпотребнадзор, the lack of quantitative criteria makes the application of this requirement difficult. The only officially approved document containing the methodology for the examination and assessment of the degree of bio-damage to building structures, are regional building codes for the protection of building structures from aggressive chemical and biological effects (RVSN 20-01-2006 (TSN20-303-2006)). In justifying the additions to SanPiN baseline were the conclusions presented in the WHO guidelines (2014, 2017) stating the lack of an accurate quantitative assessment between exposure to microorganisms and health problems, the inability to recommend any quantitative values of acceptable levels of contamination based on health indicators, as well as international regulatory practices.

**Conclusions.** When revising SanPiN 2.1.2.2645-10, the requirements for the inadmissibility of damage to residential buildings and structures with mold were proposed. In addition, as a recommendation, the parameters for assessing the degree of mycological damage according to the criteria of damage to building structures were proposed. Further specification of the position of the SanPiN would be the methodological recommendations "Hygienic assessment of the process of bio-damage of residential and public buildings", which are under approval.



**ДРЕВНИЕ СУБЛИНИИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ГЕНОТИПА ВЕИДЖИ В РОССИИ: ЗАГАДОЧНОЕ ПРОШЛОЕ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ЭПИДЕМИЧЕСКОЕ БУДУЩЕЕ?**

Мокроусов И.В.<sup>1</sup>, Пасечник О.А.<sup>2</sup>, Вязовая А.А.<sup>1</sup>, Герасимова А.А.<sup>1</sup>, Стасенко В.Л.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Генотип Beijing *Mycobacterium tuberculosis* разделяется на крупные филогенетические сублинии. Древние штаммы эндемичны в Восточной Азии и доминируют в Японии и Корее, современные сублинии распространены во всем мире. В Российской популяции Beijing преобладают современные клоны, а древние сублинии остаются малоизученными.

**Цель исследования** – изучение популяции генотипа Beijing в Омской губернии (Западная Сибирь) с особым акцентом на штаммы древних сублиний.

**Материалы и методы.** Изучено 423 изолята *M. tuberculosis*. Они были подвергнуты тестированию на лекарственную чувствительность, генотипированию (MIRU-VNTR, сполитотипированию, RD181, NTF) и полногеномному секвенированию (NGS/WGS). Данные были сопоставлены с MIRU-VNTRplus и собственной базой данных.

**Результаты.** К ранней древней сублинии генотипа Beijing (mutT4-48 дикого типа) отнесено 40 штаммов. Из них 11 принадлежали к кластеру MlvA 14717-15 и имели интактный регион RD181, а 29 – к кластеру MlvA 1071-32 и имели делецию RD181. Почти все (39/40) штаммы были множественно лекарственно-устойчивыми (МЛУ) и 20 из них – широко лекарственно-устойчивыми (ШЛУ)/пред-ШЛУ. Сравнение с опубликованными данными показало, что эти два клона в основном циркулируют в азиатской части России с определенной филогенетической родством со штаммами из Японии, Кореи и северо-восточного Китая. При геномном анализе выявили расстояние 29–37 SNP между изолятами из разных частей России внутри данных двух кластеров.

**Выводы.** На основании анализа совокупности филогенетических, филогеографических, геномных и исторических данных мы полагаем, что эти два клона попали в Россию 70 лет назад после Второй мировой войны с японскими военнопленными и до недавнего времени циркулировали в основном в Сибири и на Дальнем Востоке. Их чрезвычайно сильная связь не только с МЛУ, но и с пред-ШЛУ/ШЛУ, также наблюдаемая и в других российских регионах, подчеркивает их эпидемический потенциал, требует мониторинга и особого внимания со стороны органов здравоохранения.

Благодарность: Российский фонд фундаментальных исследований (грант 19-04-00263).

**ANCIENT SUBLINEAGES OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS BEIJING GENOTYPE IN RUSSIA: INTRIGUING PAST, POTENTIALLY EPIDEMIC FUTURE?**

Mokrousov I.V.<sup>1</sup>, Pasechnik O.A.<sup>2</sup>, Vyazovaya A.A.<sup>1</sup>, Gerasimova A.A.<sup>1</sup>, Stassenko V.L.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg; <sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

*Mycobacterium tuberculosis* Beijing family is subdivided into large-scale phylogenetic sublineages. Ancient/ancestral strains are endemic in East Asia and prevalent in Japan and Korea, while modern sublineage is globally widespread. In Russia, the Beijing genotype population is dominated by the modern clones whereas ancient sublineages received little attention.

**The purpose of the study** was to investigate the population structure of the *M. tuberculosis* Beijing genotype in the Omsk province, West Siberia with special focus on ancient sublineages.

**Materials and methods.** Study collection included 423 *M. tuberculosis*. They were subjected to drug susceptibility testing for the first and second line drugs, genotyping (24-MIRU-VNTR and hypervariable loci, spoliotyping, RD181, NTF) and whole genome sequencing (NGS/WGS). The data were compared to the MIRU-VNTRplus and proprietary databases.

**Results.** 40 Beijing strains belonged to the early ancient sublineage with mutT4-48 wild type allele. Among them, 11 belonged to MlvA 14717-15-cluster and had intact RD181 region, and 29 belonged to MlvA 1071-32-cluster and had RD181 deletion. Almost all (39/40) ancient Beijing strains were MDR and 20 of them were preXDR/XDR. Comparison with available published data revealed that these two clones mainly circulate in Asian part of Russia with certain phylogenetic affinity to strains from Japan, Korea and Northeast China. The WGS analysis revealed 29-37 SNPs distance between different isolates from different parts of Russia within these two clusters.

**Conclusion.** Based on the analysis of phylogenetic, phylogeographic, genomic and historical data, we hypothesize that these two clones or their direct ancestors were likely brought to Russia about 70 years ago after the Second World War with Japanese prisoners of war and until recently have been mainly circulating in Siberia and Far East. Their extremely strong association with not only MDR but also pre-XDR/XDR also observed in other Russian locations highlights their epidemic potential and requires monitoring and special attention from health authorities.

Acknowledgement: Russian Foundation for Basic Research grant 19-04-00263.

**ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ПЦР ПРИ ДЕРМАТОМИКОЗАХ СТОП: СОЮЗ ВРАЧА И БОЛЬНОГО**

Монтеc Росель К.В., Соколова Т.В., Мальярчук А.П.

Медицинский институт непрерывного образования, Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

**Цель исследования** – определение факторов, влияющих на приверженность к терапии ПКТ пациентов с дерматомикозами стоп (ДС).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 242 больных ДС. Диагноз подтвержден бактериоскопически. На пациентов заполняли «Индивидуальную регистрационную карту», которую заносили в электронный ресурс ROSMED.INFO. ПКТ оценивали в баллах по Шкале Мориски-Грина [Morisky D.E. et al, 1986]. Методом корреляционного анализа Spearman Rank Correlation (Sr) изучали связи переменных внутри групп.

**Результаты.** Средний балл по Шкале Мориски-Грина в целом по выборке составил 1,7 балла – крайне низкий уровень ПКТ. Различий по полу не выявлено (мужчины – 2,08 балла, женщины – 2,14). Минимальная ПКТ зарегистрирована у лиц обоих периодов зрелого возраста: от 18 до 35 лет (1,4 балла) и от 35 до 55 (ж)-60 (м) лет (1,4 балла); максимальная – у лиц пожилого возраста от 55 (ж) - 60 (м) лет до 75 лет (2,4 балла). ПКТ коррелировала с клинической формой заболевания (r=0,20, p<0,05). Минимальное значение отмечено у пациентов в клиниче-

скими формами, протекающими с выраженной симптоматикой и осложнениями: дисгидротическая форма и ее сочетание с интертригинозной (1,2 балла), сквамозно-гиперкератотическая форма (1,2 балла) и ее сочетание с интертригинозной (1,2 балла), ДС, осложненная вторичной подермией (1,2) и микробной экземой (1,1 балла). При поражениях ногтей пластинок ПКТ была достоверно в 1,6 выше (2,2 против 1,4 балла). Показатель ПКТ последовательно увеличивался в зависимости от числа использованных ранее топических антимикотиков (ТА) – от 1,8 балла (один ТА) до 2,5 баллов (три и более ТА). ПКТ зависела от того насколько пациенту понятны рекомендации врача. Их понимали 2/3 (69%) больных (1,8 балла), не всегда понимали – 28,5% (1,6 балла). 89,2% пациентов придерживаются рекомендаций врачей и фармацевтов (1,7 балла), 22,7% доверяют собственному мнению или советам близких/знакомых (1,7 балла), т.е. ПКТ больного ДС напрямую зависит от того, во что он верит. Стоимость лекарственных препаратов была значимой для 54,1% опрошенных лиц, из них 21,1% предпочитали более дешевые препараты, для 24,8% стоимость была не важна. Пациенты более ПКТ, если уверены в эффективности/безопасности препарата и его качестве (1,8 балла), чем без учета эти факторов (1,6 балла).

**Вывод.** От ПКТ больных ДС напрямую зависит эффективность лечения антимикотиками.

**COMPLIANCE TO THERAPY IN PATIENT WITH TINEA PEDIS: THE UNION PATIENT AND PHYSICIAN**

Montes Rosel K.V., Sokolova T.V., Malyarchuk A.P.

Medical Institute of continuing education, Moscow state University of food production, Moscow, Russia

**The purpose of the study** is to determine the factors, that influenced adherence to therapy (AtT) patients with tinea pedis.

**Materials and methods.** 242 patients with tinea pedis took part in the research. Diagnosis was confirmed by bacteriological examination. For each patient an "Individual registration card (IRC) was created. It was brought to the electronic resource ROSMED.INFO. AtT was scored according to the Moriska-Green scale [Morisky D.E. et al, 1986]. With the help of correlation analyses Spearman Rank Correlation (Sr) studied the relationships of variables within groups.

**Results.** The average score on the Moriska-Green scale in the whole sample was 1,7 points – an extremely low level of AtT. No gender differences were detected (men – 2,08; women – 2,14). Minimum level of AtT was registered in persons of both periods of age: from 18 to 35 years (1,4 points) and from 35 to 55 (w)-60 (m) years (1,4 points); the maximum is for elderly people from 55 (w)-60 (m) to 75 years (2,4 points). AtT correlated with the clinical form of the disease (r = 0,20; p <0,05). The minimum value was registered in patients with clinical forms with severe symptoms and complications: dishydrotic form and its combination with the interdigital forms (1,2 points), squamous-hyperkeratotic form (1,2 points) and its combination with the interdigital forms (1,2 points), tinea pedis, complicated by bacterial infection (1,2) and microbial eczema (1,1 points). An inverse relationship was established between the value of AtT the presence of onychomycosis (r = -0,17, p <0,05). When the nail plates were affected, AtT was significantly 1,6 higher (2,2 vs. 1,4 points). The AtT index consistently increased depending on the number of previously used topical antimycotics (ТА) – from 1,8 points (one TA) to 2,5 points (three or more TA).

AtT depended on the fact that the patient understood the doctor's recommendations. They understood 2/3 (69%) of patients (1,8 points), not always understood – 28,5% (1,6 points). 89,2% of patients follow the recommendations of doctors and pharmacists (1,7 points); 22,7% trust their own opinions or advice of relatives / pen friends (1,7 points), i.e. AtT of patient directly depends at what they believes in. The cost of drugs was significant for 54,1% of the patients, of which 21,1% preferred cheaper drugs, for 24,8% the cost was not important. Patients have more AtT if they are confident in the efficacy / safety of the drug and its quality (1,8 points) than without taking these factors into (1,6 points).

**Conclusion.** The efficiency of treatment with antimycotics directly depends of AtT of patients with tinea pedis.

**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЦР В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА**

Мордовская Л.И., Алексеева С.Д.

Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск, Россия

**Цель** – определение частоты мультирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) у больных туберкулезом.

**Материалы и методы.** Исследовали генотипы Beijing и non Beijing МБТ у 82 человек, в том числе у 64 (78,0%) больных активным туберкулезом легких (ТОД) и 18 (22,0%) пациентов с туберкулезом внелегочной локализации (ТВЛ).

Для выделения, обнаружения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса, лекарственной устойчивости (ЛУ) к рифамицину (R) и изоназиду (H), определения генотипа Beijing МБТ использовали метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с применением наборов реагентов «Амплицуб». В случае обнаружения мутаций в гене rpo В МБТ относили к устойчивым к R, при отсутствии мутаций – к чувствительным, при наличии одновременно мутаций еще и в генах katG, inhA, кодирующих ЛУ к H, – к множественно лекарственно-устойчивым (МЛУ).

**Результаты.** Генотип Beijing МБТ методом ПЦР-РВ обнаружен 50 человек (61,0%); у 40 (62,5%) из числа пациентов с ТОД, у 10 (55,6%) из числа больных с ТВЛ. У 16 (40,0%) пациентов с ТОД установлена МЛУ МБТ: к R – мутации в гене rpo В с заменой в кодоне 531 и к H – мутации в гене katG с заменой в кодоне 315, у 1 (2,5%) больного ЛУ МБТ: к H – мутации в гене katG с заменой в кодоне 315, чувствительна к R. У 23 (57,5%) человек с генотипом Beijing МБТ чувствительность к R и H сохранена. МЛУ микобактерий туберкулезного комплекса: к R у – мутации в гене rpo В с заменой в кодоне 531 и к H – мутации в гене katG с заменой в кодоне 315 также выявлена у 5 (50,0%) пациентов с ТВЛ. У 5 (50,0%) больных с генотипом Beijing МБТ с ТВЛ чувствительность к R и H сохранена.

Генотип non Beijing МБТ был определен у 32 (39,0%) человек: 24 (37,5%) из числа больных ТОД, у 8 (44,4%) из пациентов с ТВЛ. У 5 (20,8%) больных с ТОД и у одного (12,5%) пациента с ТВЛ отмечали МЛУ. ЛУ МБТ к H – у 1 (4,2%) больного с ТОД. Чувствительность к R и H сохранена у 18 (28,1%) пациентов с ТОД и у 7 (38,1%) с ТВЛ.

**Заключение.** У пациентов с активным туберкулезом установлена высокая распространенность генотипа Beijing МБТ 61,0%, высокий уровень МЛУ – 42,0% у лиц с генотипом Beijing МБТ по сравнению с пациентами с генотипами non Beijing МБТ.

## THE EXPERIENCE OF USING PCR IN DIAGNOSING TUBERCULOSIS

Mordovskaya L.I., Alekseeva S.D.

Research &amp; Practice Center for Tuberculosis of the Sakha Republic, Yakutsk, Russia

**The purpose of the study** was to determine the incidence of multidrug-resistant *M.tuberculosis* (MTB) in the patients with tuberculosis.

**Materials and methods:** Beijing and non-Beijing MTB genotypes were analyzed in 82 patients, including 64 (78.0%) with active pulmonary tuberculosis (PTB) and 18 (22.0%) with extrapulmonary tuberculosis (ETB).

Using real-time PCR assay with reagent kit AmpliTube (ZAO Syntol, Russia), we detected MTB complex DNA, determined MTB drug-resistance (DR) to rifampicin (R) and isoniazid (H), and identified Beijing genotype. Resistance or susceptibility of MTB to R was evaluated based on presence or absence of mutations in the *rpo B* gene; samples with simultaneous mutations also in the genes *katG*, *inhA* (coding DR to H) were considered MDR.

**Results.** By real-time PCR, Beijing genotype was found in 50 patients (61.0%), including 40 (62.5%) with PTB, 10 (55.6%) with ETB. 16 (40.0%) patients with PTB had MDR MTB, with resistance to R (mutations in *rpo B* gene with substitutions in codon 531) and H (mutations in *katG* gene with substitutions in codon 315). 1 patient (2.5%) had DR MTB (resistant to H due to mutations in *katG* with substitutions in codon 315, but susceptible to R). In 23 (57.5%) patients with Beijing genotype MTB, mycobacteria were susceptible to R and H. MTB complex with MDR were also detected in 5 (50.0%) patients with ETB (resistance to R conferred by mutations in *rpo B* with substitution in codon 531, and resistance to H due to mutations in *katG* with substitution in codon 315). Beijing strains with susceptibility to R and H were detected in 5 (50.0%) patients with ETB.

Non-Beijing genotypes were identified in 32 (39.0%) patients (24 (37.5%) with PTB, 8 (44.4%) with ETB). Among them, 5 (20.8%) with PTB and 1 (12.5%) with ETB had MDR, 1 (4.2%) patient with PTB had resistance only to H. Susceptibility to R and H was present in 18 (28.1%) patients with PTB and 7 (38.1%) with ETB.

**Conclusion.** The study showed high prevalence of the Beijing genotype among the patients with active tuberculosis (61.0%), and high rates of MDR (42.0%) in the patients with Beijing genotype, compared to those with non-Beijing genotypes.

## ВЫБОР АНТИБИОТИКА В ТЕРАПИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ФОРМ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Мотылева С.В., Зубев П.С., Щербакова Ю.В., Мотылев И.М., Губанов А.В., Макарова С.У.

Городская больница №33, Нижний Новгород, Россия

**Цель** – изучение эпидемиологии гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы (СДС), разработка протоколов эмпирической антибактериальной терапии (АБТ).

**Материалы и методы.** Проведен анализ всех случаев гнойно-некротических форм СДС за 2018 г., отобрано 304 клинически значимых штамма. Основным материалом для микробиологического исследования служило отделяемое инфицированных ран, в меньшей степени – фрагменты тканей. Идентификацию и определение чувствительности к антибиотикам проводили с помощью хромогенных сред и бактериологического анализатора BD Phoenix 100. Анаэробная биота не исследовалась.

**Результаты.** В структуре возбудителей преобладали грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* – 35,8%, *Enterococcus faecalis* – 22%. Реже встречали грамотрицательные и неферментирующие бактерии: *Escherichia coli* – 8,2%, *Pseudomonas aeruginosa* – 7,6%, *Acinetobacter baumannii* – 6,3% и другие. У 36,6% пациентов инфекция была обусловлена ассоциацией 2-3 микроорганизмов. Все штаммы *S. aureus* имели высокую чувствительность к ванкомицину и линезолиду (100%), рифамицину (96%), к другим антибактериальным препаратам чувствительность была менее 85%; число метициллинорезистентных штаммов *S.aureus* (MRSA) составило 22%. Штаммы *E. faecalis* обладали высокой чувствительностью к ванкомицину, линезолиду (100%) и ампициллину (98,5%); отмечали высокую устойчивость штаммов к эритромицину, левофлоксацину, хлорамфениколу. В 25% случаев штаммы *E.coli* характеризовались продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС); при этом все штаммы *E. coli* сохраняли восприимчивость к карбапенемам, 92% – к цефоперазон/сульбактаму, к другим классам антибактериальных препаратов наблюдали высокую резистентность.

**Заключение.** Основными возбудителями инфекции при СДС были грамположительные микроорганизмы (57,8%). Распространенность продуцентов БЛРС среди штаммов *E.coli* и высокая частота MRSA являются определяющими в выборе антибиотика. Протоколы эмпирической АБТ при гнойно-некротических формах СДС, особенно с высоким риском ампутации конечности, должны включать комбинацию ванкомицина или линезолида с карбапенемом или цефоперазон/сульбактамом. Высокий уровень резистентности среди возбудителей таких инфекций обуславливает необходимость динамичного пересмотра протоколов эмпирической АБТ, проведения регулярного локального микробиологического мониторинга.

## THE CHOICE OF ANTIBIOTICS IN TREATING PURULENT-NECROTIC FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Motyleva S.V., Zubeev P.S., Sherbakova U.V., Motylev I.M., Gubanov A.V., Makarova S.U.

City Hospital № 33, Nizhny Novgorod, Russia

**The purpose of the study.** To study the epidemiology of purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome and to develop protocols for empirical antibacterial therapy.

**Materials and methods.** In 2018, the analysis of all cases of purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome was performed and 304 clinically significant strains were selected. The main material for the microbiological research was the discharge of infected wounds and less often tissue fragments. Identification and determination of sensitivity to antibiotics was carried out using chromogenic culture media and a BD Phoenix 100 bacteriological analyzer. Anaerobic biota was not studied.

**Results.** The structure of pathogens was dominated by gram-positive microorganisms: *Staphylococcus aureus* – 35,8%, *Enterococcus faecalis* – 22%. Less common were gram-negative and non-fermentative bacteria: *Escherichia coli* – 8,2%, *Pseudomonas aeruginosa* – 7,6%, *Acinetobacter baumannii* – 6,3% and others. 36,6% of patients had the infection due to the association of 2 or 3 microorganisms. All *S.aureus* strains were highly sensitive to vancomycin and linezolid (100%), rifampicin (96%), sensitivity to other antibacterial drugs was less than 85%; the number of

methicillin-resistant *S. aureus* strains (MRSA) was 22%. The *E.faecalis* strains were highly sensitive to vancomycin, linezolid (100%) and ampicillin (98,5%); high resistance of strains to erythromycin, levofloxacin, chloramphenicol was also revealed. In 25% of the cases *E. coli* strains were characterized by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production; at the same time, all *E.coli* strains remained susceptible to carbapenems, 92% to ceftoperazone / sulbactam, strains also showed high resistance to other classes of antibacterial drugs.

**Conclusion.** Gram-positive microorganisms were the main causative pathogens of infection with diabetic foot syndrome (57,8%). The prevalence of ESBL producers among *E.coli* strains and high frequency of MRSA are determinative in the choice of antibiotics. Protocols for empiric antibacterial therapy in purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome, especially those with a high risk for limb amputation, should include a combination of vancomycin or linezolid with carbapenem or ceftoperazone / sulbactam. The high level of resistance among the pathogens of such infections requires a dynamic revision of the protocols of the empirical antibacterial therapy, and conducting regular local microbiological monitoring.

## МИКРОСАТЕЛЛИТНЫЙ АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ TRICHOPHYTON RUBRUM

Мочалов Ю.В., Пчелин И.М., Тараскина А.Е.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

*Trichophyton rubrum* – дерматомицет, важнейший возбудитель микоза стоп и онихомикоза. Изучение популяционной структуры гриба позволяет определить динамику вида, внутривидовую изменчивость (выявить типы возбудителя, ассоциированные с определенными факторами вирулентности, предпочтительными зонами инфицирования). Короткие tandemно повторяющиеся мономеры нуклеотидов – микросателлиты – широко используются в качестве основы для построения генетического профиля объекта.

**Цель исследования** – изучение генетической структуры популяции гриба *T. rubrum* на основе микросателлитного анализа.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 59 изолятов *T. rubrum*, выделенных от пациентов Санкт-Петербурга и Екатеринбурга в 2016-2017 гг. Изоляты пассажировались на среде Сабуро. Типирование штаммов осуществляли методом ДНК-секвенирования белок-кодирующего локуса TERG\_02941 и на основании анализа 12 локусов микросателлитных повторов, включая 4 оригинальных. Обработку данных проводили в системе статистического анализа R 3.4.3 с помощью пакета polysat 1.7-3. Кладограмму строили, используя метод ближайших соседей (Neighbor-Joining (NJ)), в пакете ПО Mega 5.2. Для расчета генетических расстояний применяли метод Бруво.

**Результаты.** Для изучаемых штаммов индекс разнообразия составил 0,86, что свидетельствует о низкой генетической вариативности природной популяции гриба. Выявили, что аллель 793A локуса TERG\_02941 встречается у 59% изолятов, 793G – у 34%. Диаграмма рассеяния, основанная на результатах анализа длин микросателлитных локусов методом главных компонент, содержала два отдельных облака точек. Одно из облаков соответствовало изолятам с геномом 793A, другое – 793G. Причем группировка изолятов на диаграмме рассеяния соответствовала группировке изолятов на кладограмме NJ. Значение индекса Симпсона, рассчитанного для равных выборок, статистически достоверно не различалось для генотипов TERG\_02941.

**Вывод.** В ходе исследования мы доказали высокую разрешающую способность микросателлитного анализа 12 локусов для типирования микромицетов и показали двухчастность генетической структуры популяции гриба *T. rubrum*.

## THE ANALYSIS OF TRICHOPHYTON RUBRUM POPULATION STRUCTURE BY MICROSATELLITE LENGTH POLYMORPHISM

Mochalov Y.V., Pchelin I.M. Taraskina A.E.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

The dermatophyte *Trichophyton rubrum* is the most important causative agent of tinea pedis and toenail onychomycosis. The study of the population structure of the fungus allows to reveal microevolutionary processes, intraspecific variability (to identify types of pathogen, associated with specific virulence factors, preferred infection zones). Short tandemly repetitive nucleotide sequences – microsatellites – are widely used as the basis for creating the genetic profile of an object.

**The purpose of the study** is to study the genetic structure of the population of the fungus *T. rubrum* on the basis of microsatellite analysis.

**Materials and methods.** The study included 59 isolates of the fungus *T. rubrum*, isolated from patients from St. Petersburg and Yekaterinburg in 2016-2017. Isolates were grown on Sabouraud agar medium. Typing of strains was performed by DNA sequencing of the protein-coding locus TERG\_02941 and the analysis of 12 microsatellite repeat loci, including 4 original ones. The analysis of microsatellite length polymorphism was performed in R 3.4.3 software, using polysat package 1.7-3. A cladogram of builders using the nearest neighbors method in the Mega 5.2 software package. The Bruvo method is used to calculate genetic distances.

**Results.** The diversity index was 0.86, which indicates a low genomic variability of the natural population of the fungus. It was shown that the 793A allele of the TERG\_02941 locus occurs in 59% of isolates, 793G – in 34%. A scatterplot based on the results of the analysis of long microsatellite loci by the method of principal components consisting of two separate point clouds. 793A, another – 793G. Moreover, the grouping of isolates on the scatterplot was identical to that one on NJ cladogram. The Simpson index value was equal for both TERG\_02941 genotypes.

**Conclusion.** We proved that microsatellite analysis of 12 loci has high discriminative power and revealed two-part genetic structure of the *T. rubrum* fungus population.

## ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ MCR-1 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ ESCHERICHIA COLI, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Мругова Т.М.<sup>1</sup>, Агеев В.А.<sup>2</sup>, Грищенко В.А.<sup>3</sup><sup>1</sup>Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва;<sup>2</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург;<sup>3</sup>Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Оренбург, Россия

**Цель исследования** – изучение фенотипических и генетических характери-



стик двух клинических колистинорезистентных штаммов *Escherichia coli*, несущих ген *mcr-1*.

**Материалы и методы.** Оба колистинорезистентных штамма *E. coli* выделены от больных в РНЦХ им. академика Б.В. Петровского в 2016 г.: Eco-49 – из мочи пациентки с несложной инфекцией мочевыводящих путей, Eco-84 – из зева пациентки с признаками отторжения печеночного трансплантата. Чувствительность к антибиотикам определяли методом серийных разведений согласно EUCAST; гемолитическую и антилизисную активности (ГА и АЛА), биопленкообразование, серорезистентность и колициногенность – общепринятыми методами; генотипирование осуществляли методом полногеномного секвенирования с использованием секвенатора MiSeq (Illumina, США).

**Результаты.** Изученные изоляты *E. coli* обладали множественной устойчивостью к антибиотикам. Колистинорезистентность у обоих штаммов была детерминирована геном *mcr-1*, локализованным на идентичных конъюгативных плазмидах pMCR-1\_Msc. Помимо этого, штамм Eco-49 содержал пять, а Eco-84 – четыре иные плазмиды, несущие гены резистентности к другим антибактериальным препаратам, включая гены, кодирующие продукцию БЛРС и устойчивость к аминогликозидам. Оба штамма *E. coli* не проявляли ГА, но характеризовались серорезистентностью (>90%), что ассоциировалось с наличием у них *iss* – гена повышенной выживаемости в сыроворотке. АЛА у штаммов была относительно низкой (0,5-1,0 мкг/мл). В отличие от Eco-49, изолят Eco-84 был способен к формированию биопленки и проявлял колициногенность (хотя ген колицина M – спа детектирован у обоих штаммов). Изоляты обладали индивидуальными наборами генов вирулентности (у Eco-49 он несколько шире, чем у Eco-84), общим «ядром» которых были гены *irpA* (адгезия), *iroN* (фиксация железа) и вышеописанный *iss*.

**Заключение.** Появление и регистрация *mcr-1* положительных штаммов *E. coli* диктует необходимость их комплексного изучения, направленного на сдерживание распространения колистинорезистентных бактерий с выраженным патогенным потенциалом, а также на предотвращение горизонтального переноса плазмид с генами антибиотикорезистентности.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 18-74-00098.

#### PHENOTYPIC AND GENETIC CHARACTERISTICS OF MCR-1 POSITIVE ESCHERICHIA COLI STRAINS ISOLATED FROM THE PATIENTS OF THE MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Mrugova T.M.<sup>1</sup>, Ageevets V.A.<sup>2</sup>, Gritsenko V.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Research Center of Surgery named after B.V. Petrovsky, Moscow; <sup>2</sup>Paediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg; <sup>3</sup>Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg, Russia

**The purpose of the study.** To study phenotypic and genetic characteristics of two clinical colistin – resistant strains of *Escherichia coli*, bearing *mcr-1* gene.

**Materials and methods.** Both colistin-resistant strains of *E. coli* were isolated from the patients of the National Research Center of Surgery named after B.V. Petrovsky in 2016: Eco-49 – from the urine of the female patient with uncomplicated urinary tract infection, Eco-84 – from the throat of the female patient with the signs of liver transplant rejection. Antibiotic susceptibility was determined by serial dilutions method as per EUCAST; haemolytic and antilysozyme activity, biofilm formation, serum resistance and colicinogenicity – by conventional methods; genotyping was performed by whole genome sequencing using MiSeq sequencer (Illumina, USA).

**Results.** The studied isolates of *E. coli* were multiresistant to antibiotics. Colistin-resistance in both strains was determined by *mcr-1* gene located on the identical conjugative plasmids pMCR-1\_Msc. In addition to this strain Eco-49 contained five, and Eco-84 – four other plasmids, bearing resistance genes to other antibacterial agents, including genes that encode ESBL production and resistance to aminoglycosides. Both strains of *E. coli* had no haemolytic activity. However, they were characterized by serum resistance (>90%) associated with presence of *iss* – increased serum survival gene. Antilysozyme activity in the strains was relatively low (0,5-1,0 µg/mL). As opposite to Eco-49, isolate Eco-84 was able to form biofilms and showed colicinogenicity (although colistin gene M – *cma* was detected in both strains). Isolates had individual sets of virulence genes (it is somewhat wider in Eco-49 compared with Eco-84), where *irpA* (adhesion), *iroN* (iron binding) and the above described *iss* play the role of common “nucleus”.

**Conclusion.** The appearance and registration of *mcr-1* positive strains of *E. coli* requires their comprehensive investigation aimed at suppressing the spread of colistin-resistant strains with pronounced pathogenic ability, as well as at preventing horizontal transmission of plasmids with antibiotic resistance genes.

This work was performed with the support of Russian Scientific Foundation, grant No. 18-74-00098.

#### СЛУЧАЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО МИКОЗА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ДВУМЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ, НА ФОНЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Мурадова С.А.<sup>1</sup>, Шагдилеева Е.В.<sup>1</sup>, Сатурнов А.В.<sup>2</sup>, Калинина Е.Ю.<sup>2</sup>, Авдеев Ю.Л.<sup>1</sup>, Медников С.Н.<sup>2</sup>, Клещев М.А.<sup>2</sup>, Степанова А.А.<sup>1</sup>, Тараскина А.Е.<sup>1</sup>, Игнатьева С.М.<sup>1</sup>, Климко Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина; <sup>2</sup>Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – выявление факторов риска, клинических проявлений и особенностей течения генерализованного микоза на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

**Материалы и методы.** Представлен клинический случай генерализованного микоза, вызванного *Aspergillus* sp. и *Rhizopus microsporus*, у больного с тяжелым течением ОРВИ.

**Результаты.** Больной П., 29 лет, 19.01.15 г. был переведен в ОПРИТ-1 ЛОКБ из Выборгской ЦРБ в тяжелом состоянии, в связи с развитием рабдомиолиза и острой почечной недостаточности (КФК – 4490, миоглобин – 4047,0, миоглобин в моче – 45,2 нг/мл). Жалобы: на онемение и боли в нижних конечностях, повышение температуры тела до 40 °С. Считал себя больным с 14.01.15 г., когда появились мышечные боли и повышение температуры тела до 40 °С. Пациент диагностически был неясен. В клиническом анализе крови: лейкоциты – 2,9·10<sup>9</sup>/л, лимфоциты – 0,18·10<sup>9</sup>/л, Экспресс тест на ВИЧ1/ВИЧ2 – не обнаружены. При посеве отделяемого из раны – роста биоты нет. Эхо-кардиография: гипертрофия левого желудочка, уплотнение аортального клапана, митрального клапана. На КТ органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости: инфильтрация в задне-ба-

зальных отделах обоих легких, малый двусторонний гидроторакс. Пациенту проводили гемодиализ, антибактериальную терапию без эффекта. В связи с гиперемией, наличием эпидермальных пузырей на конечностях 21.01.15 г. выполнили фасциотомию обоих бедер, правого предплечья, правой голени. Выявили некроз подкожной клетчатки, участков поверхностных и глубоких фасций на бедре, голени и предплечье справа, некротизированные участки удалены. Пациент с 20.01.15 г. получал ИВЛ, продолжали гемодиализ. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, нарастали явления интоксикации. 23.01.15 г. нарастали гиперемия и лимфангит левой нижней конечности, провели фасциотомию. 23.01.15 г. – трахеостомия; гематома век, гипосфагма правого глаза. 25.01.15 г. состояние ухудшилось, развилась фибрилляция желудочков с переходом в асистолию. Реналиционные мероприятия – без эффекта, 25.01.15 г. в 23:15 констатировали летальный исход.

При исследовании аутопсийного материала выявили гифы гриба, морфологически сходные с аспергиллами, в сосудах вещества и оболочек с прорастанием в ткани головного мозга и развитием некротических изменений. В сосудах почек и эндокарда, легких – тромбы, содержащие структуры гриба. Отмечали некротические изменения кардиомиоцитов. В сердце, тонкой кишке, мышцах бедра – эмболы с мицелием гриба в просвете сосудов, с разрушением стенки и распространением на окружающие ткани. В почках и эндокарде – тромбы со структурами гриба. В просвете бронхов: скопление мицелия гриба, стенки некротизированы, некротические изменения легочной ткани вследствие массивного распространения гриба. В просвете трахеи – вегетация гриба с инвазией в стенку органа и подлежащие ткани с распространением на стенку пищевода.

Патолого-анатомический диагноз: генерализованный аспергиллез с двусторонним поражением легких, эндокарда с формированием микотического тромба в полости левого желудочка, ЦНС, трахеи, пищевода, тонкой кишки, почек, мышц и фасций нижних конечностей; аспергиллезный сепсис. Наличие эрозивно-геморрагического ларинготрахеита и бронхита не исключает присоединение микотической инфекции на фоне тяжелого течения ОРВИ (гриппа).

Верификацию диагноза проводили в НИИ медицинской микологии при пересмотре гистологических препаратов: выявили генерализованную микотическую инфекцию, характерной особенностью которой является тропность гриба к сосудам с образованием множественных тромбов и инфарктов в органах. Также провели молекулярно-генетическую идентификацию парфазинных блоков, выделили *Rhizopus microsporus*.

**Выводы.** У больных с тяжелым течением ОРВИ на фоне выраженной лимфоцитопении может развиваться инвазивный микоз. Без своевременной диагностики и антифунгальной терапии инвазивный микоз заканчивается летальным исходом.

#### CASE OF THE GENERALIZED MYCOSIS ASSOCIATED WITH TWO AGENTS ON THE BACKGROUND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION (ARVI)

Muradova S.A.<sup>1</sup>, Shagdilueva E.V.<sup>1</sup>, Saturnov A.V.<sup>2</sup>, Kalina E.Yu.<sup>2</sup>, Avdeenko Yu.L.<sup>1</sup>, Mednikov S.N.<sup>2</sup>, Kleshchov M.A.<sup>2</sup>, Stepanova A.A.<sup>1</sup>, Taraskina A.E.<sup>1</sup>, Ignatyeva S.M.<sup>1</sup>, Klimko N.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology; <sup>2</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital; St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to reveal risk factors, clinical implications and special characteristics of generalized mycosis course against the background of acute respiratory viral infection (ARVI).

**Materials and methods.** Clinical case of generalized mycosis caused by *Aspergillus* sp. and *Rhizopus microsporus* is presented in patient with a severe course of ARVI.

**Results.** Male, 29 years old, in critical condition on 19.01.15 was transferred to Intensive Care Unit-1 of Leningrad Regional Clinical Hospital from the Vyborg Central District Hospital, due to the fact of rhabdomyolysis development and acute kidney failure (CK – 4490, myoglobin – 4047,0, myoglobin in urine – 45,2 ng/ml). Complaints: numbness and melosalgia, body temperature increase to 40 °C. The patient considered himself as sick since 14.01.2015 when muscle pains appeared and body temperature rose to 40 °C. The patient was diagnostically unclear. The clinical blood test shows the following: leukocytes – 2,9·10<sup>9</sup>/l, lymphocytes – 0,18·10<sup>9</sup>/l. Rapid tests for HIV1/HIV2 are negative. There is no growth of biota in the seeding, separated from the injury. Echocardiography: LV hypertrophy, aortic valve and mitral valve indurations. The computer tomography (CT) of the thoracic organs (TO), abdominal cavity shows: infiltration in back basal areas of both lungs, small bilateral hydrothorax. The patient had hemodialysis, antibacterial therapy without effect. Due to hyperaemia, presence of the epidermal vesicles on extremities a fasciotomy of both hips, right antibrachium and right lower leg was carried out on 21.01.15. Necrosis of subcutaneous tissue, superficial and deep fascia areas on the femoris, lower leg and antibrachium on the right side was identified; the necrotizing areas were removed. The patient received artificial lung ventilation on 20.01.15, hemodialysis was prolonged. The patient's condition progressively worsened, the phenomenon of intoxication increased. On 23.01.15, hyperemia and lymphangitis of the left lower extremity increased, the fasciotomy was carried out. On 23.01.15 – tracheostomy was performed. Hematoma of eyelids, hypophthalmia of the right eye. On 25.01.15 the condition worsened, ventricular fibrillation developed with a shift to asystole. Resuscitation procedure - without effect, fatal outcome was registered at 23:15 on 25.01.15.

The study of autopsy material revealed fungal hyphae, morphologically similar to aspergilli in vessels of substance and membranes with the invasion in brain tissue and development of necrotic changes. There were blood clots in kidney and endocardium vessels, in the lungs, containing fungus' structures. Necrotic changes of cardiomyocytes were identified. In the heart, small intestine, hip muscles - there are emboli with the mycelium of the fungus in the duct of vessels, with the destruction of the wall and the spread to surrounding tissues. The blood clots with fungi structures were identified in the kidneys and endocardium. In the bronchial lumen there is an accumulation of fungi mycelium, the walls are necrotic, necrotic changes of lung tissue due to the massive spread of the fungus. In the lumen of the trachea, fungi vegetation was developed with invasion into the organ wall and the subjacent tissues with the spread to the esophagus wall.

Pathological-anatomical diagnosis of generalized aspergillosis with bilateral damage of the lungs and endomyocardium with formation of a mycotic blood clot in the left ventricle cavity, CNS, trachea, esophagus, small intestine, kidneys, muscles and fascias of lower extremities: aspergillus sepsis was made. The presence of erosive-haemorrhagic laryngotracheitis and bronchiitis does not exclude the possibility of mycotic infection on the background of a severe course of ARVI (influenza).

Verification of the diagnosis was carried out at the Scientific-Research Institute of Medical Mycology during the re-examination of histologic specimens: a generalized mycotic infection was identified, a characteristic feature of which is the fungus tropism to vessels with the formation of multiple blood clots and infarctions in the organs. Also a molecular genetic identification of paraffin blocks was performed, *Rhizopus microsporus* was isolated.

**Conclusion.** Invasive mycosis may develop in patients with severe ARVI on the background severe lymphocytopenia and invasive mycosis is fatal without early diagnostics and antifungal therapy.

#### ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРОБИОТЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА ЗА 2018 Г.

Нагибина И.А., Литвинова И.Н., Тарасов Д.Г.

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

**Цель исследования** – выявление возбудителей из крови и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам у пациентов кардиохирургического стационара.

**Материалы и методы.** Исследование проводили у взрослых пациентов. Взятие крови осуществляли из периферической вены с соблюдением всех правил асептики. От каждого больного для одного исследования отбирали по 10 мл крови в каждый флакон: для аэробов – BacT/ALERT FA Plus и для анаэробов – BacT/ALERT FN Plus. После того, как система мониторинга флаконов определяла положительный результат, содержимое флаконов высевали на 5% кровяной агар. Идентификацию микроорганизмов и определение антибиотикоустойчивости выполняли классическими бактериологическими методами с использованием бактериологического анализатора «Vitek 2- compact». Детекцию основных механизмов устойчивости проводили с помощью E-тестов. Ввод, статистическую обработку и анализ данных осуществляли с помощью программного пакета «WHONET 5.6» (ВОЗ).

**Результаты.** За данный период от пациентов в возрасте от 18 до 75 лет всего получено 443 пробы, из них положительных – 58 (13,1%). В 58,6% случаев были выделены грамположительные микроорганизмы, в 24,1% – грибы рода *Candida*, в 17,3% – грамотрицательная микрофлора. При анализе видового состава чаще выделяли *Staphylococcus epidermidis* (32,8%), а *Enterococcus* spp. и *Candida albicans* составили по 15,5%. Остальные микроорганизмы были выявлены в единичных случаях. Доля MRSE при определении чувствительности к антибактериальным препаратам *S. epidermidis* составила 73,3%. У 27% штаммов стафилококка отмечали резистентность к аминогликозидам и у 55,6% – к фторхинолонам. Все выделенные стафилококки были чувствительны к линезолиду и ванкомицину. Высокий уровень резистентности к фторхинолонам также наблюдали у энтерококков (около 75%), но чувствительность к ванкомицину была абсолютной. *C. albicans* оказалась чувствительной ко всем тестируемым противогрибковым препаратам.

**Выводы.** В кардиохирургическом стационаре наиболее частой гемокультуры среди взрослых пациентов были штаммы *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp. и *C. albicans*. Доля штаммов MRSE составила 73,3%.

#### ETIOLOGICAL STRUCTURE AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF MICROBIOTA ISOLATED FROM THE BLOOD OF THE PATIENTS AT THE CARDIAC SURGERY HOSPITAL FOR 2018

Nagibina I.A., Litvinova I.N., Tarasov D.G.

Federal Center for Cardiovascular, Astrakhan, Russia

**The purpose of the study.** To identify pathogens from the blood and determine their sensitivity to antibacterial drugs in the patients at the cardiac surgery hospital.

**Materials and methods.** The study was conducted in the adult patients. The blood was taken from the peripheral vein in compliance with all the aseptic rules. For each study, 10 ml of blood was taken from each patient in each vial: for aerobes – BacT / ALERT FA Plus and for anaerobes – BacT / ALERT FN Plus. After the vial monitoring system determined a positive result, the contents of the vials were sown on 5% blood agar. The identification of microorganisms and the determination of antibiotic sensitivity were carried out using the standard bacteriological methods using the Vitek 2-compact bacteriological analyzer. The detection of the main mechanisms of resistance was performed using E-tests. Data entry, statistical processing and analysis were performed using the WHONET 5.6 software package (WHO).

**Results.** During this period, a total of 443 samples were received from the patients aged 18 to 75 years. 58 of them were positive (13,1%). Gram-positive microorganisms, *Candida* fungi in 24,1% and gram-negative microbiota in 17,3% were isolated in 58,6% of cases. When analyzing the species composition, *S. epidermidis* (32,8%) were more common, and *Enterococcus* spp. and *Candida albicans* accounted for 15,5%. The remaining microorganisms were isolated in individual cases. The share of MRSE in determining sensitivity to antimicrobials *S. epidermidis* was 73,3%. About 27% of staphylococcal strains had resistance to aminoglycosides and 55,6% – to fluoroquinolones. All the isolated staphylococci were sensitive to linezolid and vancomycin. A high level of resistance to fluoroquinolones was also observed in enterococci (about 75%), but the sensitivity to vancomycin was absolute. *C. albicans* was found to be sensitive to all the antifungal drugs tested.

**Conclusion.** In the cardiac surgery hospital, the most frequent hemoculture among the adult patients were the strains of *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp. and *C. albicans*. The proportion of MRSE strains was 73,3%.

#### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Нелидова Н.В., Кузьмина Н.В.

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель исследования** – изучение иммунологического статуса ВИЧ-инфицированных больных диссеминированным туберкулезом.

**Материалы и методы.** Проведено исследование иммунного статуса 30 ВИЧ-инфицированных больных диссеминированным туберкулезом.

**Результаты.** Общее количество лейкоцитов у 16 человек (53,3%) было в норме, понижение их уровня наблюдали у 6 (20%), повышение – у 8 (26,7%). Абсолютное содержание лимфоцитов было в норме у 17 пациентов (56,7%), понижено – у 10 (33,3%), повышено – у 3 (10%). Нормальные значения абсолютного содержания общих Т-лимфоцитов отмечали у 5 больных (16,7%), понижение их уровня – у 9 (30%), повышение – у 16 (53,3%), преимущественно за счет CD8-

лимфоцитов. Абсолютное количество CD4-лимфоцитов в пределах нормы выявили у 12 человек (40%), понижение – также у 12 (40%), повышение – у 6 (20%). Снижение от 0,4 до 0,2 установлено у 20% пациентов (6 человек), ниже 0,2 – у 20% (6 больных). Процентное содержание CD4-лимфоцитов в пределах нормы отмечали у 6 больных (20%), пониженное – у 24 (80%). Среднее значение составило 0,65±0,52. Абсолютное содержание CD8-лимфоцитов было в пределах нормы у 9 пациентов (30%), повышение имели 19 (63,33%), понижение – 2 (6,67%). Процентное содержание CD8-лимфоцитов у большей части больных (25 человек, 83,33%) было повышено, лишь 5 (16,67%) имели нормальные значения, понижения не выявлено ни у кого. Среднее значение этого показателя равнялось 1,24±0,82. Коэффициент CD4/CD8 был снижен у всех больных (100%), причем снижение от 1,5 до 1 установлено у 4 больных (13,3%), уровень CD4/CD8 от 0,99 до 0,5 отмечен у 15 человек (50%), ниже 0,5 он был у 11 (36,7%), среднее значение коэффициента CD4/CD8 составило 0,54±0,36.

**Выводы.** Иммунологический статус ВИЧ-инфицированных больных диссеминированным туберкулезом характеризуется понижением уровня: общего содержания лейкоцитов у 1/5 пациентов, общих Т-лимфоцитов – у 1/3, абсолютного содержания CD4-лимфоцитов – у 40% больных со снижением его уровня ниже 0,2 у 1/5 пациентов, снижение коэффициента CD4/CD8 – у 100% больных, причем более чем у трети лиц он был ниже 0,5. У 1/4 пациентов установлено повышение общего количества лейкоцитов.

#### IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF DISSEMINATED TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Nelidova N.V., Kuzmina N.V.

Surgut State University, Surgut, Russia

**The purpose of the study.** Evaluating the immunological status of HIV-infected patients with disseminated tuberculosis.

**Materials and methods.** The study of the immune status included 30 HIV-infected patients with disseminated tuberculosis.

**Results.** The total number of leukocytes in 16 patients (53,3%) was normal, a decrease in their level was observed in 6 patients (20%), an increase – in 8 patients, 26,7%. The absolute content of lymphocytes was normal in 17 patients (56,7%), decreased – in 10 patients (33,3%), increased – in 3 patients (10%). Normal values of the absolute content of total t-lymphocytes were observed in 5 patients (16,7%), a decrease in their level was observed in 9 patients (30%), an increase – in 16 patients (53,3%), mainly due to CD8 lymphocytes. The absolute number of CD4-lymphocytes within the normal rates was observed in 12 patients (40%), a decrease in this indicator was also found in 12 patients (40%), an increase – in 6 patients (20%). A decrease from 0,4 to 0,2 was observed in 20% of patients (6 people), below 0,2 – in 20% (6 patients). The percentage of CD4-lymphocytes within the normal rates was noted in 6 people (20%), reduced – in 24 people (80%). The average value was 0,65±0,52. The absolute content of CD8-lymphocytes was within normal limits in 9 patients (30%), an increase – in 19 (63,33%), a decrease – in 2 patients (6,67%). The percentage of CD8-lymphocytes in most patients (25 people, 83,33%) was increased, only 5 patients (16,67%) had normal values, no decrease was detected. The average value of this indicator was 1,24±0,82. CD4 / CD8 ratio was reduced in all the patients (100%), with a decrease from 1,5 to 1 was observed in 4 patients (13,3%), CD4/CD8 level from 0,99 to 0,5 was detected in 15 patients, 50%, below 0,5 – in 11 patients (36,7%), the average CD4/CD8 ratio was 0,54±0,36.

**Conclusion.** The immunological status of HIV-infected patients with disseminated tuberculosis is characterized by a decrease in the level of: total leukocyte count in 1/5 patients, total t-lymphocytes in 1/3 patients, absolute CD4-lymphocyte count in 40% of the patients with a decrease in its level below 0,2 in 1/5 patients, a decrease in the CD4/CD8 ratio in 100% of the patients, with more than a third of the patients it was below 0,5. In 1/4 patients there was an increase in the total number of leukocytes.

#### СЕРОТИПОВЫЙ СОСТАВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ 1-7 ЛЕТ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Никитина Е.В., Мохов А.С., Цветкова И.А., Иванова К.А., Калиногорская О.С., Волкова М.О., Калисникова Е.Л., Сидоренко С.В.

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение серотипового состава *Streptococcus pneumoniae* у здоровых носителей и пациентов с ОРВИ, отитом и инвазивными заболеваниями (дети 1-7 лет).

**Материалы и методы.** Мазки из носоглотки были собраны с помощью системы ESwab (Copan Italia S.p.A.). Выделение и идентификацию *S. pneumoniae* проводили с использованием стандартных микробиологических методик. ДНК-серотипирование *S. pneumoniae* выполняли методами ПЦР в реальном времени и капсульного сиквенс-типирования.

**Результаты.** Вакцинные серотипы (включённые в ПКВ-13) преобладали над невакцинными (от 52% в группе здоровых организованных детей до 79% – в группе здоровых неорганизованных детей). Чаще встречались серотипы/серогруппы 6ABCD, 19F и 3 у детей с заболеваниями и у здоровых неорганизованных, 6ABCD, 19F и 23F – у здоровых организованных детей. Во всех изучаемых группах часто детектировалась невакцинная серогруппа 11AD, а у здоровых неорганизованных детей – также невакцинная 18ABCF. По сравнению с данными исследования серопейзажа *S. pneumoniae* до начала антипневмококковой вакцинации в Санкт-Петербурге наблюдается снижение частоты встречаемости наиболее распространённых вакцинных серотипов 6ABCD 19F, 3 у детей с заболеваниями и 23F – у носителей, а также повышение частоты встречаемости невакцинных. Распределение серотипов *S. pneumoniae* у пациентов с ОРВИ, отитами и инвазивными заболеваниями (пневмония, менингит) в целом сходное. Обращает на себя внимание меньше распространение серотипа 3 у пациентов с ОРВИ, отсутствие серогрупп 18ABCF и 11AD и присутствие серогруппы 12FAB/44/46 у пациентов с инвазивными заболеваниями.

**Выводы.** На фоне вакцинации ПКВ13 наблюдается снижение частоты встречаемости наиболее распространённых вакцинных серотипов (6ABCD, 19F, в определённых группах 3 и 23F) и повышение частоты встречаемости невакцинных серотипов.



## PNEUMOCOCCAL SEROTYPES IN CHILDREN AGED 1-7 YEARS IN SAINT-PETERSBURG

Nikitina E.V., Mohov A.S., Tsvetkova I.A., Ivanova K.A., Kalinogorskaya O.S., Volkova M.O., Volodina A.A., Sidorenko S.V.

Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Investigation of serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* in healthy carriers and patients with acute infectious diseases (children aged 1 to 7 years).

**Materials and methods.** The swabs from the nasopharynx were collected using the ESwab system (Copan Italia S. p.A.). Isolation and identification of *S. pneumoniae* were carried out using the standard microbiological techniques. DNA-serotyping of *S. pneumoniae* was performed with real time-PCR and capsular sequence typing.

**Results.** The vaccine serotypes (included in PCV-13) prevail over non-vaccine (from 52% in a group of healthy organized children to 79% in a group of healthy unorganized children). Serotypes/serogroups 6ABCD, 19F and 3 are more common in the children with diseases and in healthy unorganized, 6ABCD, 19F and 23F in healthy organized children. In all the studied groups, non-vaccine serogroup 11AD was frequently detected, and in healthy unorganized children – also non-vaccine serogroup 18ABCF. Compared with the studies of serotype distribution of *S. pneumoniae* before the beginning of antipneumococcal vaccination in St. Petersburg, there was a decrease in the frequency of occurrence of the most common vaccine serotypes 19F, 6ABCD, 3 in the children with diseases and 23F in the carriers. There was also an increase in the frequency of non-vaccine ones. Distribution of serotypes of *S. pneumoniae* in the patients with upper RTI, AOM and invasive diseases (pneumonia, meningitis) are in general similar, drew the attention of the less common serotype 3 in patients with upper RTI, absence of serogroups 18ABCF and 11AD and the presence of serogroup 12FAB/44/46 patients with invasive diseases.

**Conclusion.** Against the background of PCV13 vaccination, there is a decrease in the incidence of the most common vaccine serotypes (6ABCD, 19F, in certain groups 3 and 23F) and an increase in the incidence of non-vaccine serotypes.

## ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ

Николаева Н.Г., Ицкович И.Э., Клишко Н.Н.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – повышение эффективности диагностики хронического аспергиллеза легких при помощи компьютерной томографии.

**Материалы и методы.** Обследовано 80 пациентов с подозрением на хронический аспергиллез легких. Всем больным выполнена компьютерная томография (КТ) на 64-срезовом томографе Toshiba Aquilion. 73 пациентам (91%) проведена КТ в динамике, среди них: 21 (26%) – контрольное исследование осуществляли после специфической антимикотической терапии, 12 (15%) – после оперативного лечения, в том числе по поводу фонового заболевания. Контрольную группу из 27 человек (34 %) выделили среди лиц с подозрением на хронический аспергиллез легких, но без лабораторного и серологического подтверждения диагноза. Всем больным выполнены лабораторные и серологические методы исследования: определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, микроскопия и посев отделяемого из бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, определение галактоманна в сыворотке крови, бронхоальвеолярном лаваже. Гистологическое подтверждение диагноза, в том числе после оперативного вмешательства, проведено в 7 случаях (9 %).

**Результаты.** По данным КТ, у 12 пациентов (15%) выявили многоочаговые и инфильтративные изменения в легких. Полостная форма хронического аспергиллеза легких, представленная одной или несколькими аспергиллемами, обнаружена у 23 человек (29%). Преобладание очаговых, инфильтративных, а также полостных изменений в легких связано с наличием у больных в анамнезе фонового пульмонологического заболевания. У 10 пациентов (12%) без четкого лабораторного подтверждения комплексное клинично-рентгенологическое обследование не позволило с уверенностью установить диагноз хронического аспергиллеза легких. Для уточнения диагноза рекомендовано динамическое наблюдение и трансторакальная биопсия. Более редкие формы хронического легочного аспергиллеза, такие как хронический фиброзирующий аспергиллез, солитарный нодулярный аспергиллез и подострый инвазивный аспергиллез выявлены у 6 больных (7,5%). Для уточнения диагноза им проведена гистологическая верификация.

**Выводы.** В большинстве случаев компьютерная томография эффективна в диагностике хронического аспергиллеза легких и оценке динамики патологического процесса. При наличии у пациента более редких форм хронического аспергиллеза легких, таких как солитарный нодулярный и фиброзирующий аспергиллез, а также выраженных проявлений основного заболевания, компьютерная томография не позволяет точно дифференцировать изменения в легких. Таким пациентам показана биопсия очагов поражения с последующей гистологической верификацией.

## POSSIBILITIES OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC PULMONARY ASPERGILLOSIS

Nikolaeva N.G., Itskovich I.E., Klimko N.N.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Improving the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis using computed tomography.

**Materials and methods.** 80 patients with suspected chronic pulmonary aspergillosis were examined. All the patients were performed computed tomography (CT) on a Toshiba Aquilion 64-slice tomograph. 73 patients (91%) were performed CT in dynamics. In 21 patients (26%) – a control study was performed after specific anti-mycotic therapy, in 12 patients (15%) – after surgical treatment, including for a background disease. The control group of 27 people (34%) included the patients with suspected chronic pulmonary aspergillosis but without laboratory and serological confirmation of the diagnosis. All the patients underwent laboratory and serological methods of the examination: determination of serum specific Ig G to *Aspergillus*; bronchoscopy, bronchoalveolar lavage; microscopy and culture of discharge from bronchoalveolar lavage, sputum; identification of galactomannan in serum, bronchoalveolar lavage. The histological confirmation of the diagnosis, including after the surgery, was performed in seven cases (9%).

**Results.** According to CT, in 12 patients (15%) multifocal and infiltrative changes

in the lungs were revealed. The cavitary form of chronic aspergillosis of the lungs, represented by one or several aspergillomas, was found in 23 people (29%). The predominance of focal, infiltrative, and abdominal pulmonary changes is associated with a history of background pulmonary disease. In 10 patients (12%) it was not possible to establish the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis without a clear laboratory confirmation of a comprehensive clinical and radiological examination. To clarify the diagnosis dynamic observation and transthoracic biopsy were recommended. Rarer of chronic pulmonary aspergillosis, such as chronic fibrotic aspergillosis, solitary nodular aspergillosis and subacute invasive aspergillosis were detected in six cases (7.5%).

**Conclusion.** In most cases, computed tomography was effective in diagnosing chronic pulmonary aspergillosis and assessing the dynamics of the pathological process. If the patient has more rare forms of chronic pulmonary aspergillosis, such as solitary nodular and fibrotizing aspergillosis, as well as pronounced manifestations of the underlying disease, computed tomography does not accurately differentiate the changes in the lungs. Such patients are recommended biopsy of lesions with subsequent histological verification.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРОБИОТЫ КОЖИ ПРИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЕ

Нижечетенко Д.Ю., Корнишева В.Г.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – оценка антибактериальной чувствительности бактериальной биоты кожи при микробной экземе.

**Материалы и методы.** Обследовано 15 (8 мужчин и 7 женщин) пациентов с микробной экземой в возрасте от 20 до 90 лет. Поражение нижних конечностей было у 10 человек (66,7%), верхних конечностей – у 5, из которых сочетанное поражение конечностей наблюдали у 3. У 4 больных поражение захватывало кожу груди и спины. До лечения с очагов экземы проводили забор патологического материала для бактериологического посева с определением чувствительности полученной культуры к антибактериальным препаратам (пенициллину, эритромицину, клиндамицину, доксициклину, цефокситину, норфлоксацину).

**Результаты.** При бактериологическом исследовании у 73,3% больных получен рост *Staphylococcus aureus*, который у 46,7% (7 человек) был в ассоциации со следующими микроорганизмами: *Streptococcus β-haemoliticus* (27%), *Enterococcus faecalis* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (13%), *Klebsiella pneumoniae* (6,7%). При анализе чувствительности полученных культур к антибиотикам наименьшей эффективностью обладал пенициллин, резистентность к которому выявлена у 13 (86,7%) больных. У 9 пациентов (60%) микробиота оказалась нечувствительна к эритромицину, у 11 (73,3%) чувствительность *S. aureus* к клиндамицину, доксициклину, цефокситину была 100%. При сочетании *S. aureus* с другими микроорганизмами клиндамицин имел потенциальную эффективность у 9 (82%) человек, доксициклин и цефокситин – только у 5 (45%). Резистентность *S. aureus* к норфлоксацину выявлена у одного больного. При сочетании *S. aureus* с другими микроорганизмами терапия фторхинолонами не была показана 4 (36,4%) пациентам. Полирезистентные формы микроорганизмов были выявлены только у одного больного с тяжелым поражением голени.

**Выводы.** У 73,3% больных с экзематозных очагов получен рост *Staphylococcus aureus*, который у 46,7% пациентов был в ассоциации с различными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Выделенная микробиота обладала резистентностью к пенициллину (86,7%), эритромицину (45%). Антибиотикотерапию больным с микробной экземой показано проводить после проведения микробиологической диагностики с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

## THE BACTERIAL SPECTRUM AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY IN MICROBIAL ECZEMA PATIENTS

Nishchetenko D.Yu., Kornisheva V.G.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study is** to investigate the bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility in microbial eczema patients.

**Materials and methods.** A total of 15 (8 men and 7 women) patients aged from 20 to 90 years were examined due to microbial eczema. Lower limb was involved in pathological process in 10 cases (66.7%), upper limb in 5 patients, combined limbs lesion was observed in 3 patients. In 4 patients, the lesion was located on the skin of the chest and back. The samples for bacteriological testing were taken before the treatment to determine the antibacterial sensitivity (penicillin, erythromycin, clindamycin, doxycycline, cefoxitin, norfloxacin).

**Results.** Bacteriological testing showed the growth of *Staphylococcus aureus* in 73.3% of patients, which was combined with other bacterial growing in 46.7% (7 patients) in order of occurrence: *Streptococcus β-haemoliticus* (27%), *Enterococcus faecalis* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (13%), *Klebsiella pneumoniae* (6.7%). According to antibacterial sensitivity analysis the penicillin had the lowest efficacy. The resistance was observed in 13 (86.7%) patients. The microbiota was not sensitive to erythromycin in 9 (60%) patients. *S. aureus* was sensitive to clindamycin, doxycycline, cefoxitin in all detected cases. However doxycycline and cefoxitin had potential efficacy only in 5 (45%) patients, even less successful than clindamycin – in 9 (82%) such cases. The resistance of *S. aureus* to norfloxacin was detected in one patient. The combination of *S. aureus* with other microorganisms was not indicated to fluoroquinolone therapy in 4 (36.4%) patients. Polyresistant microorganisms were detected in only one patient with severe lesions of the lower leg.

**Conclusion.** The growth of *Staphylococcus aureus* was obtained in 73.3% of eczema patients, which was combined with various gram-positive and gram-negative microorganisms in 46.7% of patients. The isolated microbiota was resistant to penicillin (86.7%), erythromycin (45%). The antibiotic therapy should be prescribed according to the bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility in microbial eczema patients.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МИКРОСПОРИИ В Г. ВОРОНЕЖЕ ЗА ПЕРИОД 2009-2018 ГГ.

Новикова Л.А., Бахметьева Т.М., Борзунова Л.Н., Бахметьев А.А.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

**Цель** – изучение современных эпидемиологических особенностей заболеваемости микроспорией населения г. Воронежа за период 2009-2018 гг.

**Материалы и методы.** Использованы данные официальной статистики (статистическая учетная форма №9) с исследованием анализируемых параметров: абсолютное число случаев микроспории, средние интенсивные показатели заболеваемости (число случаев на 100 000 населения) по г. Воронежу, возрастные показатели заболеваемости.

**Результаты.** По данным официальной статистики, интенсивные показатели заболеваемости микроспорией населения г. Воронежа в 2009–2018 гг. варьировали от 22,6 до 48,1 на 100 000 населения (2009 г. – 29,5, 2010 г. – 22,6, 2011 г. – 29,8, 2012 г. – 26,4, 2013 г. – 39,7, 2014 г. – 37,7, 2015 – 31,3, 2016 – 44,2, 2017 – 48,1, 2018 – 38,3). К 2018 г. (относительно 2009 г.) заболеваемость микроспорией повысилась на 44,9%; средний интенсивный показатель за десять лет составил – 34,7. В период 2009–2018 гг. эпидемиологическая ситуация по микроспории имела различные тенденции в изменении уровней заболеваемости. Так, отмечалось повышение уровня заболеваемости микроспорией: в 2009 г. – на 22,8%, в 2011 г. – на 39%, в 2013 г. – на 10,2%, 2016 – на 38,1%, в 2017 – на 8,1%. Наибольший рост заболеваемости (38,1) наблюдали в 2017 г., когда на территории г. Воронежа было зарегистрировано 453 случая заболевания микроспорией. В 2010, 2012, 2014, 2015, 2018 гг. установлено снижение заболеваемости микроспорией: в 2010 г. – на 22,8%, в 2012 г. – на 11,3%, в 2014 г. – на 6,5%, в 2015 – на 17,1%, в 2018 – на 20,4%. Среди заболевших наибольший удельный вес составили дети (92,6%). Именно в этой возрастной группе зарегистрирован наиболее интенсивный показатель заболеваемости микроспорией. От всех случаев заболеваемости 3,8% составили подростки, преимущественно школьники (40,5%). Удельный вес случаев микроспории у взрослых – 3,6%. Удельный вес обследуемых контактных по микроспории лиц в среднем составил 78%.

**Выводы.** Современная эпидемиологическая ситуация по микроспории населения г. Воронежа за период 2009–2018 гг. характеризуется значительными показателями заболеваемости, при этом наиболее уязвимой группой являются дети. В контроле над заболеваемостью микроспорией важной составляющей является активное ее выявление этого заболевания, а также профилактическая работа, включая санитарное просвещение населения по вопросам профилактики микроспории с освещением путей заражения и клинических проявлений.

#### EPIDEMIOLOGY OF MICROSPORIA IN VORONEZH FOR THE PERIOD OF 2009-2018

Novikova L.A., Bakhmetieva T.M., Borzunova L.N., Bakhmetiev A.A.  
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

**The purpose of the study** was to analyze the modern epidemiology features of microsporia morbidity among the population of Voronezh for the period of 2009–2018.

**Materials and methods.** The official statistics data (statistical registration form №9) are used with research of analysable parameters: absolute number of cases of microsporia, middle intensive indexes of morbidity (number of cases on 100 000 population in Voronezh, age-related indexes of morbidity).

**Results.** According to the official statistics data, the intensive indexes of microsporia morbidity among the population of Voronezh in 2009–2018 varied from 22,6 to 48,1 out of 100 000 of the population (2009 – 29,5, 2010 – 22,6, 2011 – 29,8, 2012 – 26,4, 2013 – 39,7, 2014 – 37,7, 2015 – 31,3, 2016 – 44,2, 2017 – 48,1, 2018 – 38,3). By 2018 (in comparison with 2009) the morbidity increased by 44,9%. The middle intensive index of ten-year morbidity was 34,7. In the period of 2009–2018 the epidemiological microsporia situation had different tendencies with the changes in morbidity levels. Thus, the increase of microsporia morbidity level was: in 2009 – by 22,8%, in 2011 – by 39%, in 2013 – by 10,2%, in 2016 – by 38,1%, in 2017 – by 8,1%. The highest level of morbidity (38,1) was in 2017, when 453 cases of microsporia were registered in Voronezh. In 2010, 2012, 2014, 2015, 2018, a decrease in the microsporia incidence was registered: in 2010 – by 22,8%, in 2012 – by 11,3%, in 2014 – by 6,5%, in 2015 – by 17,1%, in 2018 – by 20,4%. Among the patients with the disease children prevailed (92,6%). Exactly in this age-related group the most intensive index of morbidity is registered in case of microsporia. Teenagers accounted for 3,8%, mainly schoolchildren (40,5%). Specific gravity of microsporia cases among adults – 3,6%. Specific gravity of the people exposed to microsporia was 78% on average.

**Conclusion.** Modern epidemiological situation on microsporia among the Voronezh population for the period of 2009–2018 is characterized by the considerable indexes of morbidity with the children being the most vulnerable group. The control measures over microsporia morbidity include such important components as active detection of this disease, prophylactic work, namely sanitary education of the population on microsporia prevention with presenting ways of infection and clinical manifestations.

#### ПРЕВАЛЕНТНОСТЬ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ И ГЕНОВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОРЕАНИМАЦИИ

Новикова Т.С.<sup>1</sup>, Асташкин Е.И.<sup>1</sup>, Карцев Н.Н.<sup>1</sup>, Ершова О.Н.<sup>2</sup>, Курдюмова Н.В.<sup>2</sup>, Фурсова Н.К.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk; <sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Бурденко, Москва, Россия

**Цель исследования** – оценка носительства грамотрицательных бактерий и генов антибиотикорезистентности у пациентов нейрореанимации по результатам трех одномоментных обследований в течение 2017 г.

**Материалы и методы.** Точечную превалентность грамотрицательных бактерий (ГОБ) и генов антибиотикорезистентности пациентов нейрореанимации проводили 18.04.2017 г. (16 пациентов), 15.07.2017 г. (21) и 26.09.2017 г. (18). Бактериальные культуры выделяли из клинических образцов (трахеальный мазок, ректальный мазок и моча) на питательных средах ГРМ-1, Плоскирева, Эндо и Левина (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболensk, Россия), идентифицировали на приборе MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Германия), выявляли чувствительность к антимикробным препаратам (АТ) на приборе VITEK 2 (bioMérieux, Франция). Гены бета-лактамаз *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> и *bla*<sub>NDM</sub> и интегроны классов 1 и 2 определяли методом ПЦР.

**Результаты.** У 26 из 55 обследованных больных диагностированы инфекции мочевыводящих путей (n=16), дыхательной системы (n=11) и кишечная дисфункция (n=9). Всего выделено 179 культур ГОБ, в том числе 34 (19%) – от лиц без инфекций. Из ректальных мазков – 89 культур (из них 19 – от пациентов без инфекций); из отделяемого трахеи выделено 58 культур (10 – без инфекций); из мочи – 32 культуры (4 – без инфекций). Среди выделенных культур идентифицированы: *Escherichia coli* (29%), *Klebsiella pneumoniae* (21%), *Pseudomonas aeruginosa* (14%), *Enterobacter* spp. (8%), *Proteus mirabilis* (7%), *Morganella morganii* (6%),

*Acinetobacter baumannii* (4%), *Stenotrophomonas maltophilia* (3%), и другие ГОБ (8%). Большинство штаммов (n=114) отнесены к категории множественно-лекарственно-устойчивых (МЛУ), при этом 17 МЛУ штаммов выделены от пациентов без инфекций. В штаммах идентифицированы гены бета-лактамаз: *bla*<sub>CTX-M</sub> (64), *bla*<sub>TEM</sub> (52), *bla*<sub>SHV</sub> (41), *bla*<sub>OXA-48</sub> и (6); *bla*<sub>NDM</sub> (4); интегроны класса 1 (50) и класса 2 (27). У лиц без инфекций детектированы гены *bla*<sub>CTX-M</sub> (10), *bla*<sub>TEM</sub> (11), *bla*<sub>SHV</sub> (6), *bla*<sub>OXA-48</sub> (2) *bla*<sub>NDM</sub> (1); интегроны класса 1 (7) и класса 2 (2).

**Выводы.** У 11 пациентов нейрореанимации выявлено бессимптомное носительство ГОБ, несущих генетические детерминанты МЛУ.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### PREVALENCE OF GRAMNEGATIVE BACTERIA AND ANTIBACTERIAL RESISTANCE GENES IN THE PATIENTS OF NEURO-ICU

Novikova T.S.<sup>1</sup>, Astashkin E.I.<sup>1</sup>, Kartsev N.N.<sup>1</sup>, Ershova O.N.<sup>2</sup>, Kurdyumova N.V.<sup>2</sup>, Fursova N.K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk; <sup>2</sup>Burdenko Neurosurgery Research Center, Moscow, Russia

**The purpose of the study** is to assess the prevalence of Gram-negative bacteria and antibiotic resistance genes in patients of Moscow Neuro-ICU at three one-day surveys in 2017.

**Materials and methods.** The prevalence of Gram-negative bacteria (GNB) and antibiotic resistance genes of the patients of Moscow Neuro-ICU was observed on the dates April 04, 2017 (16 patients), July 15, 2017 (21 patients), and September 26, 2017 (18 patients). Bacterial cultures were isolated from clinical samples (tracheal swab, rectal swab, and urine) on nutrient media "GRM-1 agar", "Ploskirev agar", "Endo agar" and "Levin agar" (SRCAMB, Obolensk, Russia). Bacterial identification was performed on MALDI-TOF Biotyper device (Bruker, Germany). The susceptibility to antibacterials was determined on VITEK 2 device (bioMérieux, France). The *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> and *bla*<sub>NDM</sub> genes and class 1 and 2 integrons were detected by PCR.

**Results.** Total 55 patients have been involved in the study. The urinary tract infections, respiratory system infections, and intestinal dysfunction were diagnosed in 16, 11, and 9 patients, correspondingly. A total of 179 GNB bacterial cultures were isolated, including 34 (19%) from the patients without infections, including 19 of 89 rectal swab isolates, 10 of 58 swab isolates, and 4 of 32 urine isolates. Bacterial isolates were identified as *Escherichia coli* (29%), *Klebsiella pneumoniae* (21%), *Pseudomonas aeruginosa* (14%), *Enterobacter* spp. (8%), *Proteus mirabilis* (7%), *Morganella morganii* (6%), *Acinetobacter baumannii* (4%), *Stenotrophomonas maltophilia* (3%), and other GNB (8%). Major isolates (n = 114) have been attributed to Multi-drug resistant (MDR) pathogens, including 17 MDR isolates collected from the patients without infections. The beta-lactamase genes *bla*<sub>CTX-M</sub> (n=64), *bla*<sub>TEM</sub> (n=52), *bla*<sub>SHV</sub> (n=41), *bla*<sub>OXA-48</sub> (n=6), and *bla*<sub>NDM</sub> (4), as well as class 1 (n=50) and class 2 (n=27) integrons have been detected in the clinical isolates. It is noteworthy that 10 *bla*<sub>CTX-M</sub>, 11 *bla*<sub>TEM</sub>, 6 *bla*<sub>SHV</sub>, 2 *bla*<sub>OXA-48</sub>, and 1 *bla*<sub>NDM</sub> beta-lactamase genes, 7 class 1 integrons, and 2 class 2 integrons were detected in the patients without infections.

**Conclusions.** The asymptomatic carriage of gram-negative bacterial pathogens were observed in 11 patients of Moscow Neuro-ICU in three one-day studies in 2017. The Multi-Drug Resistance genes located in the bacterial genomes have been identified.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Rosпотребнадзор.

#### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ УСТОЙЧИВОСТИ STREPTOCOCCUS SPP. К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ

Оганесян Э.Г., Оришак Е.А., Степанов А.С., Васильева Н.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В последние годы отмечен рост резистентности к пенициллинам у *Streptococcus* sp. Скрининг резистентности к бензилпенициллину позволяет выделить потенциально резистентные изоляты и своевременно скорректировать протокол лечения. Но точки отсечения для бензилпенициллина и оксациллина разработаны не для всех видов *Streptococcus*, а также диск с бензилпенициллином (1 ЕД) имеет низкую специфичность скрининга на устойчивость к бета-лактамам. Следовательно, необходимы высокоспецифичные и не зависящие от видовой принадлежности скрининг-тесты.

**Цель исследования** – оценка возможности скрининг-тестов с дисками с бензилпенициллином и оксациллином в отношении широкого спектра видов *Streptococcus* sp.

**Материалы и методы.** 2208 изолятов стрептококков были выделены из образцов человека. Устойчивость к бензилпенициллину у изолятов *Streptococcus* spp. выявляли с использованием диско-диффузионного метода с оксациллином (1 мкг, Oxoid, Великобритания) (n = 203) и бензилпенициллином (10 ед., Oxoid, Великобритания) (n=1271) в качестве альтернативного метода скрининга устойчивости к пенициллинам. Минимальная ингибирующая концентрация (МИС) была оценена с применением E-теста (Biomérieux, bioMérieux France) для 55 изолятов, интерпретация МИС проведена в соответствии с EUCAST ver.8.1. Использовали агар Мюллера-Хинтона с добавлением 5% лизированной крови лошади и 20 мг/л β-НАД, чашки инкубировали при 35 °C при 4% CO<sub>2</sub> 18–24 часа. Оценку эффективности и расчёта точки отсечения проводили с помощью ROC-анализа.

**Результаты.** Эффективность диско-диффузионного метода с бензилпенициллином была ниже, чем с оксациллином: значения AUC составляли 0,85 (Хи-Квадрат 0,73–0,94) и 0,99 (Хи-Квадрат 0,97–1,00) соответственно. Точка отсечения для пенициллина (все изоляты) составила 25 мм, для оксациллина – 18 мм. Применение диско-диффузионного метода с бензилпенициллином было менее чувствительным для выявления нечувствительных видов *Streptococcus* spp., чем использование диска оксациллина (табл.).

Таблица  
**Эффективность двух методов скрининга резистентности к пенициллину у *Streptococcus* spp.**

Диск	Пенициллин 1 ЕД, %	Оксациллин, %
Чувствительность	72,22	83,33
Специфичность	94,44	97,56
Прогностическая значимость положительного результата	62,97	93,75
Прогностическая значимость отрицательного результата	96,30	93,02



Использование дисков позволило обнаружить два «промежуточных» резистентных к пенициллину штамма *S. pneumoniae* (MIC 0,11±0,02 мг/л). Изоляты были ошибочно классифицированы как «чувствительные» обоими методами (3,7%).

**Выводы.** Одновременное использование двух дисковых тестов позволяет обеспечить скрининг всех видов на устойчивость к пенициллину, тест на оксациллин является наиболее эффективным. Выявили трудности дифференциации *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью, что требует микроразведений или использования E-теста.

#### NEW APPROACHES TO ESTIMATE STREPTOCOCCUS SPP. BETA-LACTAM SUSCEPTIBILITY

Oganesyan E.G., Orishak E.A., Stepanov A.S., Vasilyeva N.V.

North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Benzylpenicillin is the most effective anti-streptococcal agent, especially against *S. pneumoniae*. However, the usage of the drug is limited by increased resistance in *Streptococcus* sp. Resistance screening to benzylpenicillin in *Streptococcus* allows distinguishing potentially resistant isolates and correcting the treatment protocol timely. But screen cutoffs for benzylpenicillin and oxacillin are not developed for all *Streptococcus* spp. and benzylpenicillin disc (1 Unit) has low specificity of resistance isolates screening. Therefore, high specific and species unbiased screening tests are necessary.

**Materials and methods.** Total of 2208 isolates of *Streptococcus* were isolated from human specimens. Resistance to benzylpenicillin of the isolates of *Streptococcus* spp. was tested using disc diffusion test with oxacillin (1 µg, Oxoid, UK) (n=203) and benzylpenicillin (10 Unit, Oxoid, UK) (n=1271) as alternative screening method. Minimal inhibitory concentration (MIC) was estimated using E-test (Biomerieux, bioMerieux France) for 55 isolates. MIC interpretation was provided in accordance with EUCAST ver.8.1. The tests were provided in Mueller-Hinton agar + 5% lysed horse blood and 20 mg/L β-NAD, plates incubated at 35°C with 4% CO<sub>2</sub> per night. To estimate the effectiveness and cutoff point estimation ROC-analysis was used.

**Results.** The effectiveness of the method with benzylpenicillin disc was lower than with oxacillin disc: AUC values were 0,85 (C.I. 0,73-0,94) and 0,99 (C.I. 0,97-1,00), respectively. Penicillin cutoff point (all isolates) was 25 mm, for oxacillin 18 mm. Using of benzylpenicillin disc was less sensitive to detect non-susceptible *Streptococcus* spp. than the use of oxacillin disc (Table).

The effectiveness of the two methods to screen penicillin resistance in *Streptococcus* spp.

Disc	Penicillin 10 Units,%	Oxacillin,%
Sensitivity	72,22	83,33
Specificity	94,44	97,56
Positive prognostic value	62,97	93,75
Negative prognostic value	96,30	93,02

Using the discs allowed detecting two "intermediate" resistant to penicillin *S. pneumoniae* strains (MIC 0,11±0,02 мг/л). The isolates were misclassified as "susceptible" by both methods and was 3,7% of total *Streptococcus* sp. population.

**Conclusion.** Simultaneous use of both the disc tests allows providing the species unbiased screening for penicillin resistant strains. However, oxacillin test is the most effective. The general limitation is intermediate resistant *S. pneumoniae* strains with low MIC, each can be missed and requires microdilutions or E-test confirmation.

#### ПОРАЖЕНИЕ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИН ПАТОГЕННЫМИ И УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ ГРИБАМИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НОГТЕВОГО СЕРВИСА (ГЕЛЬ ЛАКА)

Ольшницкая С.А.<sup>1</sup>, Зайцева Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Краевой клинический кожно-венерологический диспансер; <sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

**Цель исследования** – оценка степени поражения ногтевых пластин патогенными и условно-патогенными грибами при использовании современных технологий ногтевого сервиса (гель лака).

**Материалы и методы.** В работе использованы результаты лабораторных исследований 182 пациентов (жителей Приморского края) за 7 месяцев (с сентября 2018 г. по февраль 2019 г.), которые проводили на базе центральной микробиологической лаборатории г. Владивостока. Материалом для изучения послужили ногтевые пластины кистей у женщин в возрасте от 18 до 64 лет. Всего проанализировано 191 биологических образцов. Весь материал для микробиологического анализа был взят до начала специфического лечения. Высев биоматериала выполняли одновременно на агары Сабуро и хромогенный (HIMEDIA). Для идентификации грибов рода *Candida* использовали ассимиляцию сахаров на среде Гисса и тест-системы AUXACOLOR 2 (Био-Рад, Франция), с обязательным определением лекарственной чувствительности диско-диффузионным методом на агаризованной среде Сабуро, а также с помощью коммерческой системы «FUNGITEST» (Био-Рад ЛАБОРАТОРИЕЗ САС, Франция).

**Результаты.** При исследовании 191 биологического образца от пациентов с поражением ногтевых пластин при использовании гель лака в 96 пробах (50,26%) выявляли патогенные и условно-патогенные грибы, чаще у женщин от 37 до 52 лет. В 92,7% проб обнаруживали возбудителей кандидозного онихомикоза – дрожжеподобные грибы рода *Candida*, среди которых преобладали *C. albicans* (59,55%) и *C. parapsilosis* (35,95%), значительно реже – *C. krusei* (2,24%), *C. guilliermondii* (1,3%) и *C. kefyr* (1,12%). В 7,29% проб наблюдали дерматомицеты и плесневые грибы. При этом из 7 положительных образцов в трех выявляли *Trichophyton rubrum*, в 3 – *Aspergillus versicolor* и в одном – *Aspergillus candidus*.

**Выводы.** Маникюр с применением гель лака при соответствующих условиях является фактором риска и способствует развитию онихомикоза и онихолиза.

#### DAMAGE OF PLATE PLATES WITH PATHOGENIC AND CONDITIONALLY PATHOGENIC MUSHROOMS USING MODERN TECHNOLOGIES OF THE NAIL SERVICE (VARNISH GEL)

Oleynik S.A.<sup>1</sup>, Zaitseva E.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary; <sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**The purpose of the study** is to assess the degree of damage to the nail plates pathogenic and opportunistic fungi using modern technologies of nail service (gel polish).

**Materials and methods.** The work used the results of laboratory studies of 182 patients, residents of Primorsky Krai for 7 months (from September 2018 to February 2019), which were conducted on the basis of the central mycological laboratory in Vladivostok. The material for the study was the nail plate brushes in women aged 18 to 64 years. A total of 191 biological samples were analyzed. All material for microbiological analysis was taken before the start of specific treatment. Biomaterial seeding was carried out simultaneously on Sabouraud and Chromogenic agars (HIMEDIA). For the identification of *Candida* fungi, the assimilation of sugars on the Hiss medium and the AUXACOLOR 2 test system (Bio-Rad, France), with the obligatory determination of drug sensitivity by the diffusion-disk method on the agarized Sabouraud medium, as well as using the commercial FUNGITEST system (Bio-Rad LABORATORIEZ SAS, France).

**Results.** In the study of 191 biological samples from patients with lesions of the nail plates, using varnish gel in 96 samples (50,26%), pathogenic and conditionally pathogenic fungi were detected, most often in women from 37 to 52 years old. In 92,7% of samples, pathogens of *Candida* onychomycosis were distinguished – yeast-like fungi of the genus *Candida*, among which *C. albicans* (59,55%) and *C. parapsilosis* (35,95%) prevailed, much less frequently – *C. krusei* (2,24%), *C. guilliermondii* (1,3%) and *C. kefyr* (1,12%). Dermatofungi and mold fungi were found in 7,29% of samples. In this case, out of 7 positive samples, *T. rubrum* was detected in three, *Aspergillus versicolor* in 3 samples and *Aspergillus candidus* in 3 samples.

**Conclusion.** Manicure with gel polish under appropriate conditions is a risk factor and contributes to the development of onychomycosis and onycholysis.

#### ОБ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ МИКРОМИЦЕТОВ РОДА MALASSEZIA ПРИ ПАТОЛОГИИ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

Ольшницкая О.В.<sup>1</sup>, Кучева О.А.<sup>1</sup>, Ефанова Е.Н.<sup>2</sup>, Улитина И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер; <sup>2</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель исследования** – изучение этиологической роли микромицетов рода *Malassezia* при патологии кожи и ее придатков у пациентов дерматовенерологического профиля в КВД г. Сургута и привлечение внимания врачей-дерматовенерологов к *Malassezia* spp. в спектре возбудителей микогенных кожных процессов.

**Материалы и методы.** За период 2018 г. методом светломикроскопии и люминесцентной микроскопии изучено 13987 образцов чешуек гладкой кожи, волос, ногтей кистей, стоп, чешуек кистей, стоп. Исследования проводили пациентам по клиническим показаниям с явным патологическим процессом на коже и ее придатках и подозрением на микотическое поражение.

**Результаты.** Из 13987 образцов выявили 305 положительных результатов с идентификацией *Malassezia* spp. (2,2% случаев). Из общего числа положительных результатов 257 образцов биоматериала получено с гладкой кожи (84,3%), 20 – с кожи паховых складок (6,5%), 21 – с кожи волосистой части головы (6,9%), 7 – с кожи кистей, стоп (2,3%). Из биоматериала ногтевых пластин *Malassezia* spp. не отмечена ни в одном случае.

**Выводы.** Обнаружение *Malassezia* spp. лишь в 2,2% случаев, вероятно, связано с климатическими особенностями северного региона. Продолжительный зимний период, сухость воздуха изменяют состав биотома кожи и препятствуют колонизации дрожжеподобными грибами. Скудная выявляемость *Malassezia* spp. может быть объяснена также использованием в диагностике лишь микроскопического метода.

#### OF THE ETIOLOGICAL ROLE OF MICROMYCETES OF THE GENUS MALASSEZIA IN THE PATHOLOGY OF SKIN AND ITS APPENDAGES IN THE NORTHERN REGION

Olechitkaia O.V., Kucheva O.A., Efanova E.N., Ulitina I.V.

<sup>1</sup>Surgut Clinical Dermatovenerologic Dispensary; <sup>2</sup>Surgut State University, Surgut, Russia

**The purpose of the study** is to study the etiological role of micromycetes of the genus *Malassezia* in the pathology of the skin and its appendages in patients with dermatovenerological profile in the KVD of Surgut and to attract the attention of dermatovenerologists to *Malassezia* spp. in the spectrum of pathogens of mycotic skin processes.

**Materials and methods.** For the period 2018 were researched 13987 samples scales smooth skin, hair, nails, hands, feet, scales brushes, stop using the method of brightfield and fluorescent microscopy. Studies on dermatofungi were conducted in patients with a clear pathological process on the skin and its appendages, with suspected mycogenic lesions.

**Results.** Of the 13987 samples studied, 305 positive results with the identification of *Malassezia* spp. were obtained. (2,2% of cases). Of the total number of positive results, 257 samples of biomaterial were obtained from smooth skin (84,3%), 20 – from the skin of inguinal folds (6,5%), 21 – from the skin of the scalp (6,9%), 7 – from the skin of hands, feet (2,3%). *Malassezia* spp. not detected in any case from biomaterial of nail plates.

**Conclusion.** *Malassezia* spp. was detected in 2,2% of cases, probably due to the climatic features of the Northern region. Long winter, the dry air change the composition of biotone skin prevent the colonization with the yeast fungi. Poor detectability of *Malassezia* spp. can also be explained by the use in the diagnosis of only a microscopic method.

#### К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ШТАММОМ ESCHERICHIA COLI O157:H7

Омарова С.М., Саидова П.С., Исаева Р.И.

Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

В последние годы в ряде стран отмечаются вспышки эшерихиоза, вызванно-

го высокопатогенным для человека штаммом *Escherichia coli* O157:H7. Особенно опасна эта инфекция для детей, т.к. нарушает работу почек, причем у 3-5% больных настолько серьезно, что дети погибают. В последние годы все чаще *E. coli* O157:H7 является возбудителем не только диарей, но и геморрагических колитов, гемолитического-уремического синдрома и тромботической пурпуры. Рекомендованная в нашей стране модифицированная среда Эндо слабо селективная, и в случае посева клинического материала, содержащего роящиеся формы протеев, выделение возбудителя в чистой культуре не представляется возможным.

**Цель** – изучение диагностической эффективности электролит-дефицитной питательной среды для выделения *E. coli* O157:H7 в бактериологической диагностике ОКИ.

**Материалы и методы.** Для возможности использования электролит-дефицитной основы в качестве питательного субстрата в составе предлагаемой среды было изучено ее влияние на рост 14 тест-штаммов *E. coli* O157:H7. При этом установлено, что электролит-дефицитная питательная основа обеспечивает рост всех испытанных штаммов *E. coli* O157:H7 из разведений  $10^6$ .

**Результаты.** В качестве дифференциального маркера в состав среды введен сорбит. При этом была оттитрована концентрация сорбита (1,2%), обеспечивающая в сочетании с pH-индикатором – бромтимоловым синим четкую дифференциацию тест-штаммов *E. coli* O157:H7 от других серотипов *E. coli*. Тест-штаммы *E. coli* O157:H7 образовывали бесцветные колонии (сорбитотрицательные), колонии других серотипов *E. coli* образовывали ярко-желтые колонии (сорбитоположительные). Подавление ассоциативной микрофлоры было решено путем включения в состав среды кристаллического фиолетового, обладающего бактериостатическим действием на грамположительные микроорганизмы, в частности, штаммы *S. aureus*, *S. epidermidis* из разведения  $10^4$ .

**Выводы.** На основании полученных результатов был определен оптимальный состав среды для выделения и предварительной идентификации *E. coli* O157:H7, содержащей электролит-дефицитную питательную основу, сорбит, бромтимоловый синий, кристаллический фиолетовый, агар. В связи с возрастанием роли *E. coli* O157:H7 в этиологии острых кишечных заболеваний разработанная среда будет способствовать улучшению бактериологической диагностики различных форм эшерихиозов.

#### TO THE QUESTION OF DIAGNOSIS ACUTE INTESTINAL INFECTIONS CAUSED BY *ESCHERICHIA COLI* O157: H7 STRAIN

Omarova S.M., Saidova P.S., Isaeva R.I.

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

In recent years, outbreaks of colibacillosis caused by the highly pathogenic *E. coli* O157: H7 strain have been observed in a number of countries. This infection is especially dangerous for children leading to kidney dysfunction, and in 3-5% of cases to patient's death. In recent years, more and more often *E. coli* O157: H7 is the causative agent not only of diarrhea, but also of hemorrhagic colitis, hemolytic-uremic syndrome, and thrombotic purpura. The modified Endo medium recommended in our country is poorly selective, and in case of seeding clinical material containing swarming forms of proteus, isolation of the pathogen in pure culture is not possible.

**The purpose of the study.** The evaluate the diagnostic efficiency of the electrolyte-deficient nutrient medium for the isolation of *E. coli* O157: H7 in the bacteriological diagnosis of acute intestinal infections.

**Materials and methods.** For using an electrolyte-deficient base as a nutrient substrate in the composition of the proposed medium, its influence on the growth of 14 test *E. coli* O157: H7 strains was studied. It was found that the electrolyte-deficient nutrient base provides the growth of all tested *E. coli* O157: H7 strains from  $10^6$  dilutions.

**Results.** Sorbitol was introduced into the medium as a differential marker. At the same time, the concentration of sorbitol (1.2%) was titrated, providing, in combination with the pH indicator bromthymol blue, a clear differentiation of test strains of *E. coli* O157: H7 from other *E. coli* serotypes. Test strains of *E. coli* O157: H7 formed colorless colonies (sorbitolotus), colonies of other serotypes of *E. coli* formed bright yellow colonies (sorbitolopositive). Suppression of associative microbiota was solved by incorporating crystal violet in the medium, which has a bacteriostatic effect on gram-positive microorganisms, in particular *S. aureus*, *S. epidermidis* strains from a  $10^4$  dilution.

**Conclusion.** The obtained results led to determining the optimal composition of the medium for the isolation and preliminary identification of *E. coli* O157: H7, containing an electrolyte-deficient nutrient base, sorbitol, bromthymol blue, crystal violet, agar. Due to the increasing role of *E. coli* O157: H7 in the etiology of acute intestinal diseases, the developed environment will contribute to improving the bacteriological diagnosis of various forms of escherichiosis.

#### БАКТЕРИИ *FRANCISELLA TULARENSIS* ПОДВИДА *HOLARCTICA* ФОРМИРУЮТ У МОРСКИХ СВИНОК ЗАЩИТУ ОТ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ *F. TULARENSIS* ПОДВИДА *TULARENSIS*

Павлов В.М., Мокриевич А.Н., Комбарова Т.И., Миронова Р.И., Вахрамеева Г.М., Титарева Г.М., Дятлов И.А.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

**Цель исследования** – изучение влияния способов иммунизации морских свинок потенциальным вакцинным штаммом *Francisella tularensis* 15/23-1ΔrecA на формирование протективного иммунитета к интраназальному заражению высоковирулентным штаммом *F. tularensis* subsp. *tularensis*.

**Материалы и методы.** Исследовали бактериальные штаммы: *F. tularensis* 15/23-1ΔrecA (туляреминый вакцинный штамм 15 НИИЭГ без одной копии гена *iglC* и без гена *recA*); *F. tularensis* Schu (subsp. *tularensis*, природный изолят), *F. tularensis* 503 (subsp. *holarctica*, природный изолят). Морских свинок (возраст – 5-7 недель) иммунизировали подкожно, интраназально и перорально суспензией ночной агаровой культуры *F. tularensis*.

**Результаты.** Штамм *F. tularensis* 15/23-1ΔrecA авирулентен для морских свинок до дозы  $2 \cdot 10^7$  КОЕ вне зависимости от способа иммунизации. Морские свинки, иммунизированные интраназально в дозе  $2 \cdot 10^8$  КОЕ, выжили от последующего интраназального заражения бактериями *F. tularensis* Schu (доза  $1 \cdot 10^9$  КОЕ). Животные, иммунизированные перорально дозой  $3 \cdot 10^8$  КОЕ, выжили после заражения *F. tularensis* Schu ( $1 \cdot 10^9$  КОЕ), а иммунизированные подкожно дозой  $3,6 \cdot 10^8$  КОЕ погибли от заражения штаммом Schu в дозе  $1 \cdot 10^9$  КОЕ. Уровень иммунитета у морских свинок, предварительно иммунизированных подкожно и выживших

после подкожного заражения штаммом *F. tularensis* 503 (доза  $2 \cdot 10^9$  КОЕ), был достаточен для защиты животных от последующего интраназального заражения штаммом Schu в дозе  $1 \cdot 10^9$  КОЕ.

**Выводы.** Экспериментальный вакцинный штамм *F. tularensis* 15/23-1ΔrecA формирует у морских свинок протективный иммунитет, позволяющий им выживать от подкожного заражения вирулентным штаммом *F. tularensis* 503. Бустерная «иммунизация» бактериями подвида *holarctica* усиливает специфический иммунитет, достаточный для подавления туляреминой инфекции, вызванной бактериями *F. tularensis* subsp. *tularensis* при интраназальном заражении. Бактерии *F. tularensis* подвида *holarctica* содержат достаточный набор протективных антигенов для формирования защиты экспериментальных животных от подкожного и интраназального заражения бактериями подвида *tularensis*.

#### FRANCISELLA TULARENSIS SUBSP. HOLARCTICA INDUCE PROTECTION FROM *F. TULARENSIS* SUBSP. TULARENSIS INTRANASAL CHALLENGE IN GUINEA PIGS

Pavlov V.M., Mokrievich A.N., Kombarova T.I., Mironova R.I., Vakhrameeva G.M., Titareva G.M., Dyatlov I.A.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study.** To evaluate the influence of immunization methods for guinea pigs with the potential vaccine strain *Francisella tularensis* 15/23-1ΔrecA on protective immunity formation to intranasal challenge with the highly virulent *F. tularensis* subsp. *tularensis*.

**Materials and methods.** Bacterial strains: *F. tularensis* 15/23-1ΔrecA (tularemia vaccine strain 15 NIEG without copy of the *iglC* gene and without *recA* gene); *F. tularensis* Schu (subsp. *tularensis*, natural isolate), *F. tularensis* 503 (subsp. *holarctica*, natural isolate). Guinea pigs (5-7 weeks old) were immunized subcutaneously, intranasally and orally with *F. tularensis* night agar culture suspension.

*F. tularensis* 15/23-1ΔrecA is avirulent for guinea pigs up to a dose of  $2 \cdot 10^7$  CFU, regardless of immunization method. The guinea pigs immunized intranasally at a dose of  $2 \cdot 10^8$  CFU survived from subsequent intranasal infection by *F. tularensis* Schu (dose  $1 \cdot 10^9$  CFU). The animals immunized orally with dose of  $3 \cdot 10^8$  CFU survived after infection with *F. tularensis* Schu ( $1 \cdot 10^9$  CFU), but those immunized subcutaneously with dose of  $3,6 \cdot 10^8$  CFU died after Schu challenge (dose of  $1 \cdot 10^9$  CFU). The level of immunity in the guinea pigs, previously immunized subcutaneously and survived after *F. tularensis* 503 (dose  $2 \cdot 10^9$  CFU) subcutaneous infection, was sufficient to protect the animals from subsequent intranasal infection with Schu strain at dose of  $1 \cdot 10^9$  CFU.

**Conclusion.** The experimental vaccine strain *F. tularensis* 15/23-1ΔrecA induced a protective immunity in the guinea pigs that contributed to the survival from subcutaneous challenge with the virulent *F. tularensis* 503. Booster "immunization" with subspecies *holarctica* bacteria enhanced specific immunity sufficient to suppress tularemia infection caused with intranasal challenge of *F. tularensis* subsp. *tularensis*. *F. tularensis* subsp. *holarctica* bacteria have sufficient set of protective antigens for developing protection against subcutaneous or intranasal infection with *F. tularensis* subsp. *tularensis*.

#### МИКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕМОНТНО-СТРОИТЕЛЬНЫХ РАБОТ

Павлова И.Э., Богомолова Т.С., Доршаква Е.В.

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – изучение видового состава микромицетов-контаминантов и биодеструкторов помещений в Санкт-Петербурге, их потенциальную опасность для здоровья людей и меры защиты при проведении ремонтных работ.

**Результаты.** При обследовании 70 помещений на наличие микромицетов в период с 2010-2018 гг. на различных субстратах и в воздухе были выявлены следующие виды грибов: *Penicillium* spp., *Aspergillus* spp., *Cladosporium* sp., *Fusarium* sp., *Aureobasidium pullulans*, *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Scopulariopsis brevicaulis*, *Chaetomium* spp., *Stachybotrys* spp., *Trichoderma* spp. и др.

Фактор риска инвазивного аспергиллеза и мукомицоза – вдыхание воздуха, контаминированного спорами *Aspergillus* spp. и *Mucoromycetes*.

Микромицеты-контаминанты воздуха помещений, продуцирующие микотоксины (потенциально токсичные для человека низкомолекулярные вторичные метаболиты грибов): *Stachybotrys* spp., *Chaetomium* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. Пути и способы попадания микотоксинов в организм: пероральный – через рот, трансдермальный – через кожу, ингаляционный (аэрогенный) – через дыхательные пути.

Основные микромицеты-контаминанты помещений, источники аллергенов: *Penicillium* spp., *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Alternaria* spp. и другие плесневые грибы. Микромицеты попадают в организм аэрогенным и трансдермальным путями.

Стандартная маска – это та, которая так популярна в России, состоит из тонкого слоя нетканого материала. При этом расстояние между волокнами материала составляет несколько десятков микрометров. Минимальный размер споры гриба – от 2 микрометров. Большая доля спор пройдет сквозь ткань маски, но за счет удара о волокна ткани часть спор не попадет в органы дыхания. Маска прилегает к лицу неплотно, поэтому воздух легко «подсасывается» сбоку (обычно на щеках и подбородке) и попадает в органы дыхания.

Стандарт делит противоаэрозольные респираторы на три класса: FFP1 используется при ПДК 4 (предельно допустимая концентрация вредных веществ в воздухе), FFP2 – ПДК 12, FFP – ПДК 50. Отметим, что для большинства спор грибов и бактерий не установлены предельно допустимые нормы концентрации в воздухе, поэтому для данных вредных факторов желательно применять респираторы с максимальными классами защиты. Противоаэрозольные респираторы в условиях воздействия вышеперечисленных частиц используют одну смену.

Микромицеты, поражающие органы зрения: *Chysoconilia sitophila*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium* spp. Поражение микромицетами обычно развивается при механическом повреждении глаз. Очки с прозрачными стеклами должны защищать от микромицетов и от воздействия твердых частиц глаза спереди и с боков (т.е. они закрытые, сверху и снизу). Для защиты кожных покровов применяют резиновые перчатки, перчатки латексные (хлопчатобумажные не рекомендуют).

**Заключение.** При проведении ремонтных работ в пораженных грибами помещениях необходимо использовать эффективные меры защиты дыхательных путей, глаз и кожных покровов: противоаэрозольные респираторы, очки, перчатки.



**MYCOLOGICAL ASPECTS OF SAFETY PRECAUTIONS DURING BUILDING REPAIRING**

Pavlova I.E., Bogomolova T.S., Dorshakova E.V.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**Aim:** to study species distribution of micromycetes – contaminants and biodestructors of buildings in Saint Petersburg, their potential hazard for human health and preventive measures during building repairing.

**Results.** In the period of 2010-2018 70 buildings were investigated for the presence of indoor fungi in the air and on the surfaces of different materials. The following fungal species were revealed: *Penicillium* spp., *Aspergillus* spp., *Cladosporium* sp., *Fusarium* sp., *Aureobasidium pullulans*, *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Scopulariopsis brevicaulis*, *Chaetomium* spp., *Stachybotrys* spp., *Trichoderma* spp.

Breathing of air containing *Aspergillus* spp. and *Mucoromycetes* spores is a risk factor for invasive aspergillosis and mucormycosis.

Micromycetes contaminating indoor air which produce mycotoxins (potentially toxic for man low molecular fungal secondary metabolites): *Stachybotrys* spp., *Chaetomium* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. The routes of mycotoxins penetration into the human body: oral, transdermal, inhalation.

Major micromycetes – contaminants of indoor air possessing allergenic activity: *Penicillium* spp., *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Alternaria* spp. and other molds. They penetrate the organism by inhalation and transdermal routes.

Standard face mask which is popular in Russia consists of one layer of synthetic fabric. The distance between fabric fibers is several dozen micrometers (mcm). Minimal size of fungal spores – 2 mcm. Major part of spores will introduce the mask fabric and reach respiratory ways.

Anti-aerosol respirators may be of three classes. For fungi and most of bacteria there are no established norms for safety concentrations in the indoor air. So it is recommended to use respirators with maximal class of safety precautions. Changing of anti-aerosol respirator is necessary after each working day.

Micromycetes which may damage eyes: *Chrysonilia sitophila*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium* spp. Fungal damage usually occurs at mechanical eye trauma. Glasses should be worn to defend from fungi and mechanical particles during building repairing. Hands skin should be defended by latex gloves.

**Conclusion.** During repairing works in mold contaminated buildings effective methods of safety precautions must be used for defense of respiratory tract, eyes and skin: anti-aerosol respirators, glasses and gloves.

**ГИБРИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗЫ И АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

Панов А.А., Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Исакова Е.Б., Мирчинк Е.П., Бычкова О.П., Тренин А.С.

НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия

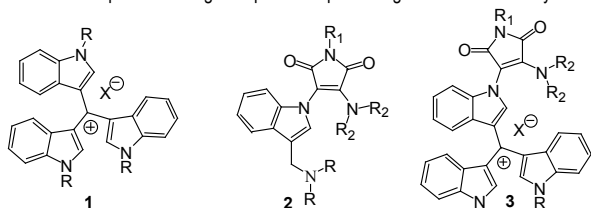
**HYBRID ANTIBIOTICS BASED ON PROTEIN KINASE INHIBITORS WITH SOME ANTIMICROBIAL AGENTS: SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES**

Panov A.A., Lavrenov S.N., Simonov A.Y., Isakova E.B., Mirchink E.P., Bychkova O.P., Trenin A.S.

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Development of new antibiotics is now possible either by search of new naturally occurring biologically active compound or by means of total synthesis [Trenin A.S. Antibiotics and chemotherapy. 2015; 60 (7-8); Lavrenov S.N., et al. Bioorg. Med. Chem. 2010; 18 (18)].

Recently we synthesized tris-(1-alkylindol-3-yl)methylum salts (1), which showed high antibacterial and antifungal activity [Stepanova E.V., et al. *Russian Chemical Bulletin*. 2010; 59 (12)] and 4-substituted 3-[3-dialkylaminomethyl]indol-1-yl] maleimides (2), which are capable of inhibition of vital protein kinases [Simonov A.Y., et al. Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical Series, 2008; 57(9)]. It seems promising to combine these two classes into hybrid molecules (3) in an attempt to make more active compound bearing both pharmacophore fragment simultaneously.



25 Compounds of the structure 3 were synthesized and tested for antibacterial and antifungal activity [NCCLS Reference Method for Antibacterial Susceptibility Testing, USA 2000; Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Pennsylvania, M38-A2, 2008; CLSI M27-S3, 2013]. Some of them turned out to be active against mycelial fungi, yeasts and bacteria, including antimicrobial-resistant strains.

**СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 3-(ТИОАРИЛ)-МАЛЕИМИДА**

Панов А.А., Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Королёв А.М., Тренин А.С.

НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия

**Цель исследования.** Ранее сообщалось об антибактериальной и противогрибковой активности производных 3-бромо-4-(тиоарил)-малеимида, 3-(тиоарил)-малеимида, а также 3-бромо-4-(аминоарил)-малеимида. Для дальнейшего поиска перспективных противомикробных агентов нами был проведен синтез производных 3-(тиоарил)-малеимида, включая симметричные 3,4-бис(тиоарил)-малеимида и исследована их антибактериальная и противогрибковая активность.

**Материалы и методы.** Производные 3,4-бис(тиоарил)-малеимида были по-

лучены реакцией 3,4-дибромомалеимида с замещёнными производными тиофенола, производные 3-гидрокси-4-(тиоарил)-малеимида – в условиях реакции Фол между 2-(арилтио)ацетамидами и диэтилоксалатом.

**Результаты.** Все соединения оказались активны в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, а также оказывали слабовыраженное противогрибковое действие. Наиболее активные соединения подавляли рост *Aspergillus niger* в концентрации 4-8 мкг/мл.

**Заключение.** 3-гидрокси-4-(тиоарил)-малеимида и производные 3,4-бис(тиоарил)-малеимида представляют собой новый класс соединений, обладающих антимикробной активностью.

**SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF 3-(THIOARYL)-MALEIMIDE DERIVATIVES**

Panov A.A., Simonov A.Y., Lavrenov S.N., Korolev A.M., Trenin A.S.

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

**Purpose of the study.** The antibacterial and antifungal activities of 3-bromo-4-(thioaryl)maleimide, 3-(thioaryl)-maleimide, and 3-bromo-4-(aminoaryl) maleimide derivatives have been previously reported. In order to search for promising antimicrobial agents, we synthesized new 3-(thioaryl)-maleimide derivatives, including symmetrical 3,4-bis-(thioaryl)-maleimides, and investigated their antibacterial and antifungal activity.

**Materials and methods.** Derivatives of 3,4-bis(thioaryl)-maleimide were obtained by the reaction of 3,4-dibromomaleimide with substituted thiophenol derivatives. Derivatives of 3-hydroxy-4-(thioaryl) maleimide were obtained under the Foul reaction conditions between 2-(arylthio) acetamides and diethyl oxalate.

**Results.** All compounds were active against Gram-positive bacteria *S. aureus*, and also had a mild antifungal effect. The most active compounds inhibited the growth of *Aspergillus niger* at a concentration of 4-8 µg/ml.

**Conclusion.** 3-Hydroxy-4-(thioaryl)-maleimides and 3,4-bis-(thioaryl)-maleimide derivatives represent a new class of compounds with promising antimicrobial activity.

**ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНКИ CANDIDA ALBICANS ПРИ РАЗНОЙ PH ПАСТУХОВ Д.М.**

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Грибы рода *Candida* являются условно-патогенными микроорганизмами и входят в состав биопленки полости рта здорового человека, однако при иммуносупрессии, вызванной длительным применением некоторых медикаментозных препаратов или соматическими заболеваниями, происходит их чрезмерная пролиферация, что ведет к заболеванию. На сегодняшний день кандидоз – один из самых распространенных микозов, который проявляется образованием белесоватых отложений в полости рта и неприятными ощущениями. Полость рта – второй по размерам микробиоценоз в нашем организме, где происходит частая смена pH, которая может изменяться как при воздействии внешних факторов (диета), так и при воздействии внутренних (общесоматическое и местное состояние).

**Цель исследования** – оценка выраженности биопленкообразующей активности штаммов *Candida albicans* при разных pH.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на штаммах *C. albicans*, выделенных со слизистой оболочки полости рта. Биопленкообразующую активность (БПА) изучали в плоскостных планшетах по методике [O’Toole, 2010]. Для изучения влияния pH на БПА штаммы культивировали в бульоне Сабуро с pH 5,0; 7,0 и 8,0 при температуре 37 °C в течение 24 часов.

**Результаты.** В среде с pH 5,0 биопленка штаммами *C. albicans* практически не формировалась (0,129±0,018 у.е.), при повышении pH до 7,0 БПА – увеличилась в 5 раз (0,594±0,095 у.е.; p<0,05). При дальнейшем повышении pH до 8,0 БПА грибов она несколько снизилась до 0,273±0,049 у.е. (p<0,05 к пробам с pH 5,0 и 7,0). Вероятно, при pH 7,0 создаются оптимальные условия для формирования биопленок *C. albicans*, что в свою очередь требует регулярного удаления компонентов биопленки.

**Заключение.** Показана зависимость биопленкообразующей активности *C. albicans* от pH среды.

**FORMATION OF CANDIDA ALBICANS BIOFILMS AT DIFFERENT PH**

Pastukhov D.M.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Fungi of the genus *Candida* are conditionally pathogenic microorganisms and are part of the oral biofilm of a healthy person, however, with immunosuppression caused by prolonged use of certain drugs or somatic diseases, their excessive proliferation occurs, leading to the disease. Today, candidiasis is one of the most common mycoses, manifested by the formation of whitish deposits in the mouth and unpleasant sensations. The oral cavity is the second largest microbiocenosis in our body, where frequent changes of pH occur, which can change, both under the influence of external factors – diet, and under the influence of internal factors – somatic and local condition.

**The purpose of the study** is to assess the severity of the biofilm-forming activity of *Candida albicans* strains at different pH.

**Materials and methods.** Studies have been conducted on *C. albicans* strains isolated from the oral mucosa. Biofilm-forming activity (BPA) was studied in flat-bottomed plates by the method of [O’Toole, 2010]. To study the effect of pH on BPA, the strains were cultivated in Sabouraud broth with a pH of 5.0; 7.0 and 8.0 at a temperature of 37 °C for 24 hours.

**Results.** In a medium with a pH of 5.0, the biofilm of *C. albicans* strains practically did not form (0,129±0,018 c.u.), with an increase in pH to 7.0 BPA increased 5-fold (0,594±0,095 c.u.; p<0,05). With a further increase in pH to 8.0, the BPA of fungi somewhat decreased to 0,273±0,049 c.u. (p<0,05 for samples with pH 5.0 and 7.0). It can be assumed that at pH 7.0 optimal conditions are created for the formation of *C. albicans* biofilms, which in turn requires regular removal of the components of the biofilm.

**Conclusion.** The dependence of the *C. albicans* biofilm-forming activity on the pH of the medium is shown.

**МИКРОБИОТА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИБИОТИКОВ**

Петрова О.А., Червинец В.М., Червинец Ю.В.

Тверской государственный медицинский университет, Тверь Россия

**Цель исследования** – мониторинг состава микробиоты толстого кишечника

ка у недоношенных новорожденных детей в зависимости от назначения антибиотиков.

**Материалы и методы.** Проведено бактериологическое исследование ротовой жидкости и фекалий 23 недоношенных новорожденных детей с применением оптимальных питательных сред (HiMedia) и идентификационных систем (bioMérieux). Первичный забор материала выполняли в первые 3-6 суток жизни ребенка, до начала антибактериальной терапии, повторный забор материала – после 7-10 дневного перерыва от курса антибиотиков. Работу выполняли с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ РФ. Показаниями к назначению антибиотикотерапии стали клиническое состояние детей, заключения лабораторных и инструментальных исследований. Курс группы полусинтетических пенициллинов (ампициллин) получили 100% больных.

**Результаты.** У недоношенных новорожденных детей при первичном посеве фекалий выделяли: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. – в 61%, *Lactobacillus* spp., *Klebsiella* spp., *Peptostreptococcus* spp. – 38%, *Escherichia coli*, *Bacillus* spp. – 33%, *Peptococcus* spp. – 28%, *Micrococcus* spp., *Staphylococcus aureus* – 23%, *Stomatococcus* spp. – 19%, *Bacteroides* spp. – 14%, *Candida* spp., *Veillonella* spp., *Bifidobacterium* spp., *Proteus* spp. – 9%, *Streptococcus intermedius*, *Streptobacillus* spp., *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp. – 4%. Количественный состав микробиоты ротовой жидкости составлял от 4 до 9 lg КОЕ/г.

После отмены антибиотика через 7-10 дней фекалии исследовали повторно. В 87% случаев обнаружили *Enterococcus* spp., в 75% – *Klebsiella* spp., *Bifidobacterium* spp., в 50% – *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., в 38% – *Clostridium* spp., в 37% – *E. coli*, *Proteus* spp., *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., в 25% – *Neisseria* spp., *Stomatococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria innocua*, *Peptococcus* spp., в 12% – *Bacillus cereus*, *Actinomyces israelii*. Количественный состав микробиоты фекалий составлял от 5 до 9 lg КОЕ/мл.

**Заключение.** На фоне снижения выделяемой нормальной микробиоты, бифидумбактерий, лактобактерий отмечено увеличение частоты и количества патогенной и условно-патогенной микробиоты: *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* spp., *Klebsiella* spp., *Bacteroides* spp., *Bacillus cereus*, *Actinomyces israelii*. Такое дисбиотическое состояние микробиоценоза кишечника при наличии отягчающих условий создает угрозу здоровью ребенка.

#### MICROBIOTA OF PREMATURE INFANTS WITH ANTIBIOTICS

Petrova O.A., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V.

Tver State Medical University, Tver, Russia

**The purpose of the study** is to monitor the composition of the microbiota of the colon and newborns, depending on the purpose of antibiotics.

**Materials and methods.** A study of 23 preterm infants was conducted. Conducted bacteriological examination of oral fluid and feces with the use of optimum nutrient media (HiMedia) and identification systems (bioMérieux). Primary sampling of the material was made in the first 3-6 days of the child's life, before the start of antibacterial therapy, re-sampling of the material after a 7-10 day break from the course of antibiotics. The work was carried out with the permission of the ethical Committee of the Tver state medical University of Minzdrav of Russia. The indication for the appointment of antibiotic therapy was the clinical condition of the child, the conclusion of laboratory and instrumental studies. 100% of premature babies received the course of the group of semisynthetic penicillins (ampicillin).

**Results.** In preterm newborn infants during the initial seeding of feces stood out: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. – 61%, *Lactobacillus* spp., *Klebsiella* spp., *Peptostreptococcus* spp. – 38%, *E. coli*, *Bacillus* spp. – 33%, *Peptococcus* spp. – 28%, *Micrococcus* spp., *Staphylococcus aureus* – 23%, *Stomatococcus* spp. – 19%, *Bacteroides* spp. – 14%, *Candida* spp., *Veillonella* spp., *Bifidobacterium* spp., *Proteus* spp. – 9%, *Streptococcus intermedius*, *Streptobacillus* spp., *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp. – 4%. The quantitative composition of microbiota of oral fluid ranged from 4 to 9 lg CFU/g.

After the abolition of the antibiotic after 7-10 days, the feces were re-examined. *Enterococcus* spp. was isolated in 87% of cases, in 75% – *Klebsiella* spp., *Bifidobacterium* spp., 50% – *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., in 38% – *Clostridium* spp., in 37% – *E. coli*, *Proteus* spp., *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., 25% – *Neisseria* spp., *Stomatococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Listeria innocua*, *Peptococcus* spp., 12% – *Bacillus cereus*, *Actinomyces israelii*. The quantitative composition of fecal microbiota ranged from 5 to 9 lg CFU/ml.

**Conclusion.** Against the background of reduction of normal microbiota, bifidumbacteria, lactobacilli, there is an increase in the frequency and number of pathogenic and opportunistic microbiota: *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* spp., *Klebsiella* spp., *Bacteroides* spp., *Bacillus cereus*, *Actinomyces israelii*. Such a dysbiotic state of intestinal microbiocenosis in the presence of aggravating conditions poses a threat to the health of the child.

#### КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНАЯ KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ПРОДУЦИРУЮЩАЯ OXA-48, В НАЦИОНАЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н.БЛОХИНА (РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ)

Петухова И.Н.<sup>1</sup>, Дмитриева Н.В.<sup>1</sup>, Эдельштейн М.В.<sup>2</sup>, Григорьевская З.В.<sup>1</sup>, Агинова В.В.<sup>2</sup>, Багирова Н.С.<sup>1</sup>, Терещенко И.В.<sup>1</sup>, Шек Е.А.<sup>2</sup>, Скленова Е.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва; <sup>2</sup>НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск; <sup>3</sup>Медицинский колледж №1, Москва, Россия

#### CARBAPENEM-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCING OXA-48 IN N.N.BLOKHIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY (THE RUSSIAN FEDERATION)

Petukhova I.N.<sup>1</sup>, Dmitrieva N.V.<sup>1</sup>, Edelstein M.V.<sup>2</sup>, Grigorievskaya Z.V.<sup>1</sup>, Aginova V.V.<sup>2</sup>, Bagirova N.S.<sup>1</sup>, Tereshchenko I.V.<sup>1</sup>, Sheck E.A.<sup>2</sup>, Skleenova E.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow; <sup>2</sup>Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk; <sup>3</sup>Medical College №1, Moscow, Russia

**The purpose of the study** was to investigate the rate and types of carbapenemases/metal-β-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* isolates from the patients who received anticancer treatment in 1000-bed hospital of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Russia) in January-September 2018.

**Materials and methods.** 214 *K. pneumoniae* strains were isolated from the patients with nosocomial infections during 9 months. The identification was carried out using MS MALDI-TOF; the antimicrobial susceptibility testing was performed by means of WalkAway and VITEK-2 analyzers. In 26 *K. pneumoniae* isolates phenotypic expression of the carbapenemases using Carbapenem Inactivation Method (CIM) was assessed. Metal-β-lactamases (VIM, IMP, NDM) and carbapenemases OXA-48 and KPC were determined using real-time PCR.

**Results.** More than 50% of 214 *K. pneumoniae* isolates were multi- and extremely drug-resistant. 34% of the isolates were resistant to imipenem and 65% – to meropenem. 37 carbapenem-resistant strains of *K. pneumoniae*, isolated from wound discharge and drainage (21/37, 56.8%), endotracheal aspirate (9/37, 24.3%), bile (5/37, 13.5%), blood (1/37, 2.7%), cerebrospinal fluid (1/37, 2.7%), were analyzed for production of carbapenemases/metal-β-lactamases. The phenotypic expression of carbapenemases was confirmed by CIM test in 24/26 (92.3%) of the isolates. 32/37 (86.5%) isolates of *K. pneumoniae* produced OXA-48 carbapenemases and none produced KPC. 1/37 (2.7%) produced NDM metal-β-lactamase (the strain was isolated from bile). IMP and VIM metal-β-lactamases were not detected.

**Conclusion.** 86.5% strains of *K. pneumoniae* were producers of OXA-48 carbapenemases and 1/37 produced NDM metal-β-lactamase facilitating the treatment and posing an epidemiological challenge.

#### ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМой: АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА

Пивоварова В.И. (научный руководитель: О.В. Шадринова)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – выявление особенностей инвазивного аспергиллеза (ИА) у больных множественной миеломой (ММ).

**Материалы и методы.** Провели ретроспективный анализ данных 337 взрослых онкогематологических пациентов с ИА. В основную группу включили 39 больных ММ, медиана возраста – 56 лет (41-79 лет), женщины – 59%. Группу сравнения составили 298 онкогематологических пациентов, медиана возраста – 53 года (40-78 лет), женщины – 56%. Фоновыми состояниями у лиц группы сравнения были: острый лейкоз – 45%, лимфомы – 36%, хронический лейкоз – 13%, миелодиспластический синдром – 5%, другие – 1%. Диагностировали ИА и оценивали эффективность терапии в соответствии с критериями EORTC/MSG, 2008

**Результаты.** При анализе факторов риска развития ИА выявили, что у больных ММ реже, чем в группе сравнения, наблюдали агранулоцитоз (51% vs 76%, p=0.03; медиана 14 vs 18 дней) и лимфцитопению (33% vs 53%, медиана 10 vs 12,5 дней). Среди пациентов с ММ было меньше рецидивов алло-ТГСК (8% vs 13%), однако достоверно чаще им проводили ауто-ТГСК (28% vs 4%, p=0.01), глюкокортикостероиды в терапии также чаще использовали у лиц основной группы (87,5% vs 59,5%).

Основной сайт инфекции – легкие (97,4% vs 97,3%), преимущественно выявляли двустороннее поражение (69% vs 77%). Наиболее частыми клиническими симптомами были лихорадка (80% vs 78%) и кашель (69% vs 61%). Особенностями клинических проявлений ИА у больных ММ являлись более частые жалобы на боли в грудной клетке (16% vs 5%, p=0.03) и отсутствие кровохарканья (0% vs 6,4%, p=0.001).

Рост *Aspergillus* spp. при посеве биосубстратов получили в 69% vs 46% случаев. Этиология ИА у больных ММ: *A. niger* – 45%, *A. fumigatus* – 35%, *A. flavus* – 10%, *A. candidus* – 5%, *A. ochraceus* – 5%. Антимикотическую терапию получало большинство пациентов (100% vs 98%), преимущественно использовали вориконазол (68,2% vs 64%). Общая выживаемость больных ММ в течение 12-ти недель составила 96%, что было статистически достоверно выше показателя группы сравнения (80%), p=0.01.

**Заключение.** Среди больных множественной миеломой было меньше рецидивов алло-ТГСК (8%), реже выявляли агранулоцитоз (51%), чаще в терапии использовали глюкокортикостероиды (87,5%). Основной сайт инфекции – легкие (97,4%). Наиболее частые возбудители: *A. niger* – 45%, *A. fumigatus* – 35%. Общая 12-недельная выживаемость больных ММ достоверно выше показателей общей корты гематологических больных инвазивным аспергиллезом – 94%.

#### INVASIVE ASPERGILLOSIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: REGISTER DATA ANALYSIS

Pivovarova V.I., Shadrivova O.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To identify the features of invasive aspergillosis (IA) in the patients with multiple myeloma (MM).

**Materials and methods.** Retrospective data analysis of 337 adult oncohematological patients with IA. The main group included 39 patients with MM, the median age – 56 years (41-79 years), female – 59%. The control group included 298 oncohematological patients, the median age – 53 years (40-78 years), females – 56%; background conditions included acute leukemia – 45%, lymphoma – 36%; chronic leukemia – 13%, myelodysplastic syndrome – 5%; others – 1%. EORTC/MSG, 2008 criteria were used for the IA diagnosis.

**Results.** The main risk factors were agranulocytosis (51% vs 76%, p=0.03; median 14 vs 18 days), lymphocytopenia (33% vs 53%, median 10 vs 12,5 days) and taking steroid drugs (87,5% vs 59,5%). There were less Allo-HSCT recipients in MM patients (8% vs 13%), and significantly more auto-HSCT (28% vs 4%, p=0.01). The main sites of infection were lungs (97,4% vs 97,3%), predominantly bilateral pulmonary lesion (69% vs 77%). The most common clinical symptoms were fever (80% vs 78%) and cough (69% vs 61%). The features of IA clinical manifestations in the patients with MM more often were chest pain (16% vs 5%, p = 0,03) and the absence of hemoptysis (0% vs 6,4%, p=0.001). Positive culture *Aspergillus* spp. was received in 69% vs 46%. The etiology of IA in the patients with MM: *A. niger* – 45%, *A. fumigatus* – 35%, *A. flavus* – 10%, *A. candidus* – 5%, *A. ochraceus* – 5%. 100% of the patients with MM and 98% oncohematological patients received antifungal therapy (voriconazole – 68,2% vs 64%). The overall 12-weeks survival rate in the patients was 96% vs 80%, p = 0,01.

**Conclusion.** Among the patients with multiple myeloma there were less recipients of agranulocytosis (51%) and allo-HSCT (8%); glucocorticosteroids were used more frequently (87,5%). The main sites of infection were lungs (97,4%). The main etiological agents were *A. niger* – 45%, *A. fumigatus* – 35%. Overall 12-weeks survival rate in the MM patients was significantly higher compared to the control group (94% vs 80%, p=0.01).



### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВОГО СЛУЧАЯ КАНДИДОЗА, ОБУСЛОВЛЕННОГО *CANDIDA AURIS* В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Пинегина О.Н.<sup>1</sup>, Спиридонова А.А.<sup>1</sup>, Афанасьев А.А.<sup>1</sup>, Кулагина О.Я.<sup>1</sup>, Зуева Е.В.<sup>2</sup>, Афиногенова А.Г.<sup>2,4</sup>, Пчелин И.М.<sup>3</sup>, Тараскина А.Е.<sup>3</sup>, Васильева Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; <sup>2</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; <sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*Candida auris* – возбудитель, представляющий серьезную угрозу для здравоохранения, демонстрирует высокий уровень устойчивости к противогрибковым препаратам и сопряженной летальности. *C. auris* вызывает внутрибольничные вспышки; эпидемический процесс включает колонизированных пациентов и больных с кандидемией. В Санкт-Петербурге ранее не регистрировали случаи выделения *C. auris*.

**Цель** – описание особенностей лабораторной диагностики первого случая системного кандидоза, обусловленного *C. auris*, в стационарах Санкт-Петербурга.

**Объекты и методы.** *C. auris* неоднократно была выделена из крови, центрального венозного катетера и мочи пациента (мужчина, 75 лет) на 106 сутки нахождения в ОРИТ (всего 125 суток) после неоднократных операций на брюшной полости (первоначально – острая кишечная непроходимость), перенесенного сепсиса с исходом в хроническое критическое состояние.

**Результаты.** Гемокультура была выделена после инкубации крови во флаконах для культивирования аэробов BD BACTEC TM PLUS+Aerobic/F (Becton Dickinson). Хороший рост культуры наблюдали через 48 часов инкубации на всех лабораторных средах. На колумбийском агаре (BioMedia) культура росла в виде белых, блестящих колоний, без гемолиза, на хромогенном агаре для *Candida* (Средофф) – в виде светло-бежевых колоний. При микроскопии культуры обнаружены округлые дрожжевые почкующиеся клетки 2-3х3-4 мкм, без псевдомиецелия. В результате биохимических исследований (Auxacolor2, Bio-Rad) отмечали принадлежность культуры к *Saccharomyces cerevisiae*. Идентификация выделенной культуры методом MALDI-TOF масс-спектрометрии при прямом нанесении клеток на мишень с использованием HCCA матрицы и анализ с помощью программного обеспечения MALDI Biotyper 3.1 показали принадлежность культуры к *C. auris* (наиболее высокий коэффициент совпадения – 1,78±0,6 16-ти спектров изолята был со штаммом *C. auris* DSM strain). Оценки сравнения с двумя другими эталонными спектрами *C. auris* CBS strains варьировали в диапазоне 1,70-1,55. Поскольку библиотека референсных спектров ограничена тремя профилями *C. auris*, остальные наиболее близко совпадающие спектры были представлены штаммами бактерий разных родов и имели оценку <1,5. Далее видовой идентификация клинического изолята *C. auris* была подтверждена методом ДНК секвенирования региона ITS рДНК согласно рекомендациям CLSI MM18-A и депонирована в базу данных GenBank (регистрационный номер MG706148). Проведенный молекулярно-генетический анализ позволил определить вероятное географическое происхождение – штамм принадлежал к индо-пакистанской (Южно-Азиатской) кладе.

При определении чувствительности к антимикотикам (Sensititre Y08, TrekDiagnostic Systems) были получены следующие значения минимальных ингибирующих концентраций: флуконазол >256 мкг/мл, итраконазол – 1 мкг/мл, кетоконазол – 1 мкг/мл, вориконазол – 4 мкг/мл, позаконазол – 0,5 мкг/мл, амфотерицин В – 1 мкг/мл, каспофунгин – 0,25 мкг/мл, 5-фторцитозин – 0,25 мкг/мл. Согласно инструкции производителя, штамм можно расширить как чувствительный к амфотерицину В, каспофунгину, 5-фторцитозину.

**Выводы.** Идентификация *C. auris* методами классической микробиологии (микроскопия, биохимический анализ) была затруднительна. Несмотря на оценку совпадения с библиотечными профилями *C. auris* ниже 2,0 (MALDI-TOF), результаты могут свидетельствовать об идентификации изолята на уровне вида, т.к. эти данные подтверждены молекулярно-генетическими методами. Сложность лабораторной диагностики, связанная с видовой идентификацией культуры *C. auris*, требует настороженного отношения у микробиологов, эпидемиологов, клинических фармакологов и лечащих врачей в отношении изолятов *Candida* spp., проявляющих высокий уровень резистентности.

### LABORATORY DIAGNOSTICS OF THE FIRST CASE OF CANDIDOSIS CAUSED BY *CANDIDA AURIS* IN ST. PETERSBURG

Pinegina O.N.<sup>1</sup>, Spiridonova A.A.<sup>1</sup>, Afanasyev A.A.<sup>1</sup>, Kulagina O.Y.<sup>1</sup>, Zueva E.V.<sup>2</sup>, Afinogenova A.G.<sup>2,4</sup>, Pchelin I.M.<sup>3</sup>, Taraskina A.E.<sup>3</sup>, Vasileva N.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University; <sup>2</sup>St. Petersburg Pasteur Institute; <sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>4</sup>St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

*Candida auris* is a pathogen that poses a serious threat to health, demonstrates a high level of resistance to antifungal drugs and associated mortality. *C. auris* causes nosocomial outbreaks; the epidemic process includes colonized patients and patients with candidemia. There were no cases of isolation of *C. auris* in St. Petersburg before.

**The purpose of the study** is to describe the features of laboratory diagnosis of the first case of systemic candidiasis due to *C. auris* in St. Petersburg.

**Materials and methods.** *C. auris* was repeatedly isolated from the blood, central venous catheter and urine of the patient (male, 75 years old) for 106 days in the ICU (a total of 125 days) after repeated operations on the abdominal cavity (initially acute intestinal obstruction), suffered sepsis with an outcome in chronic critical illness.

**Results.** Blood culture was isolated after incubation of the blood in bottles for the cultivation of aerobes BD BACTEC TM PLUS + Aerobic/F (Becton Dickinson). Good culture growth was observed after 48 hours of incubation in all laboratory media. On Colombian agar (BioMedia) *C. auris* produces shiny and white cream-colored colonies without hemolysis, on a chromogenic agar for *Candida* (Sredoff) it produces light beige colonies. The microscopic morphology of *C. auris* cells appears to be oval cells 2-3-3-4 μm without pseudohyphae formation. The results of biochemical studies (Auxacolor2, Bio-Rad) showed that the culture belonged to *Saccharomyces cerevisiae*. Identification of the isolated culture was carried out by MALDI-TOF mass spectrometry with direct application of cells on the 96 place target and using the HCCA matrix. The identification of the isolate was assessed using the "MALDI Biotyper 3.1" software by calculating the coincidence coefficients of the obtained spectra of the sample under study with the data of the reference spectra profiles from the Bruker taxonomic library. From different colonies of the isolate studied, 16 spectra of good quality were obtained. The highest coincidence rate (score 1.78±0.6) of all 16 spectra of the isolate was with the *C. auris* strain DSM. Evaluation of comparison with two other reference spectra of *C. auris* strains CBS varied in the range of 1,70-1,55. Since the library of reference spectra

is limited to three *C. auris* profiles, the remaining most closely matching spectra were represented by bacterial strains belonging to different genera, and had a scores of <1,5. Further, the species identification of the clinical isolate *C. auris* was confirmed by DNA sequencing of the ITS rDNA region according CLSI MM18-A and deposited into the GenBank database (accession number MG706148). Molecular genetic analysis allowed us to determine the probable geographical origin - the strain belonged to the Indian/Pakistani (South Asian) clade.

Antifungal susceptibility testing according to Sensititre Y08 (TrekDiagnostic Systems), shows following MICs: fluconazole >256 μg/ml, itraconazole 1 μg/ml, ketoconazole 1 μg/ml, voriconazole 4 μg/ml, posaconazole 0,5 μg/ml, amphotericin B 1 μg/ml, caspofungin 0,25 μg/ml, 5-fluorocytosine 0,25 μg/ml. According to the manufacturer's instructions, the strain can be regarded as sensitive to amphotericin B, caspofungin, 5-fluorocytosine.

**Conclusion.** Identification of *C. auris* by classical microbiology methods (microscopy, biochemical analysis) was difficult. Nevertheless, despite the evaluation of the identity with the *C. auris* library profiles below 2,0 (MALDI-TOF), the results may indicate the identification of the isolate at the species level, because these data are confirmed by molecular genetic methods. *C. auris* can be misidentified as a number of different organisms when using traditional phenotypic methods for yeast identification. Therefore, careful attention is required from microbiologists, epidemiologists, clinical pharmacologists and physicians in respect of the *Candida* spp. showing a high level of resistance.

### БУГОРКОВЫЕ СИФИЛИДЫ В СОЧЕТАНИИ С ПОЗДНИМ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ СИФИЛИСОМ

Пирятинская А.Б., Дудко В.Ю., Смирнова И.О., Карякина Л.А., Агабабаева Ж.А., Козминский Е.Б., Смирнова Н.В., Петунова Я.Г., Северов А.А.

Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербургский государственный университет, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – изучение особенностей диагностики и ведения больных с поздними формами сифилиса.

**Материалы и методы.** В исследуемую группу вошли 608 пациентов, поступивших в 2018 г. на 4 венерологическое отделение, из них: 186 – в раннем периоде сифилиса (30,6%), 212 – с диагнозом позднего скрытого сифилиса (34,8%) и 210 – с диагнозом серорезистентного сифилиса (34,6%). При исследовании ликвора из 181 больного с поздним сифилисом у 73 (40,3%) диагностировали поздний асимптомный нейросифилис; нейросифилис с симптомами выявлен у 10 человек (5,52%), 1 пациент был со спинной сухоткой. У 34% пациентов был сифилис сердечно-сосудистой системы.

Приводим случай клинического наблюдения. Пациентка Б., 49 лет, поступила на отделение с диагнозом «сифилис скрытый поздний; бугорковые сифилиды?». Выявлена активно в женской консультации по месту жительства при исследовании крови на сифилис. При серологическом исследовании крови от 16.10.18 г.: РМП – отр., ИФА – IgM – отр., IgG – К/П – 10,60, РПГА 4+. При осмотре больной на коже в области левого бедра обнаружены сгруппированные, плотной консистенции, красно-синюшного цвета, размером от 0,5 до 1 см пролиферативные высыпания, единичные атрофические слегка втянутые рубчики с гиперпигментацией по периферии, существующие в течение 3-х лет. При гистологическом исследовании высыпаний в сетчатом слое дермы отмечали инфекционные гранулемы, состоящие из гистиоцитов, плазматических клеток и гигантских клеток Лангханса с выраженным эндо-, мезо- и периваскулитом.

При исследовании ликвора данных за специфическую патологию не получено. При выполнении ЭХО-ЭКГ выявлен поздний сифилис сердечно-сосудистой системы – специфический аортит 2 ст.

**Результаты.** Все наблюдаемые пациенты получили в условиях стационара полноценный курс специфической терапии согласно современным клиническим рекомендациям.

**Выводы.** В последние годы отмечен рост выявления поздних форм висцерального и нейросифилиса. Необходимо оптимизировать «обратную связь» между венерологами и смежными специалистами, а также соблюдать требования по обследованию пациентов на сифилис согласно распоряжению КЗ СПб и ЦГСН от 31/12 2002г № 500-р/37.

### NODULAR SYPHILIDES IN COMBINATION WITH LATE VISCERAL SYPHILIS

Piryatinskaya A.B., Dudko V.Y., Smirnova I.O., Karyakina L.A., Agababaeva Z.A., Kozminsky E.B., Smirnova N.V., Petunova Y.G., Severov A.A.

City Skin and Venereal Diseases Dispensary, St. Petersburg University, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to describe the features of diagnostics and management of the patients with late forms of syphilis.

**Materials and methods.** The study group included 608 patients admitted to 4<sup>th</sup> Venereology Department in 2018, including 186 patients with early syphilis (30,6%), 212 patients were diagnosed with late latent syphilis, which accounted to 34,8%, and 210 patients (34,6%) were diagnosed with seroresistant syphilis. The examination of 181 patients with late syphilis revealed out late asymptomatic neurosyphilis in 73 patients (40,3%); neurosyphilis with symptoms was identified in 10 patients (5,52%), 1 patient had tabes dorsalis. 34% patients showed specific pathology in form of the cardiovascular syphilis. The case of clinical observation is presented below. Patient B., 49 years old, was admitted to the ward with a diagnosis of "Late latent syphilis. Nodular syphilides?". It was identified at the female counselling center at the place of residence during blood monitoring for syphilis. Blood serological test dated 16.10.18, precipitation test – negative, ELISA – IgM – negative, IgG – K/P – 10,60, TPHA 4+. During the examination of the patient's skin in the left thigh area there were dense red-cyanotic color grouped proliferative rash, diameter from a pea size up to a cherry stone size, single atrophic slightly inverted cicatrices with peripheral hyperpigmentation remaining for 3 years. The histological examination of the rash in the reticular dermis showed infectious granulomas consisting of histiocytes, plasma cells and abnormal giant Langhans cells with intense endo-, meso- and perivasculitis. The analysis of the cerebrospinal fluid showed no signs of specific pathology. Echocardiogram showed late syphilis of the cardiovascular system – specific aortitis.

**Results.** All the observed patients received a full course of specific in-patient therapy in accordance with modern clinical guidelines.

**Conclusion.** In recent years there was an increase in detection of late forms of neurosyphilis with asymptomatic clinical course and symptoms as well as late syphilis of the cardiovascular system. It is necessary to comply with the requirements for

identifying patients with syphilis according to the Decree of the Healthcare Committee of Saint Petersburg and Sanitary and Epidemiological Supervision Center dated 31/12 2002 N 500-p/37.

### РЕДКИЙ ТРОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТОЗ

Пирятинская В.А., Карякина Л.А., Смирнова О.Н., Гусева С.Н., Винничук С.А., Радченко И.Д.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – описание редких тропических инфекционных дерматозов (2 случая кожного лейшманиоза, привезенного из Испании).

**Материалы и методы.** Клинико-эпидемиологическими вариантами кожного лейшманиоза (болезнь Боровского, язва пендинская и др.) являются антропонозный (городской, поздно-изъязвляющийся) и зоонозный (сельский, остронекротизирующий).

За последние 4 года в России зарегистрирован завоз лейшманиоза из 11 стран, в том числе из Испании. Кожный лейшманиоз относится к трансмиссивным заболеваниям кожи, вызванным лейшманиями, переносчиком которого являются мелкие кровососущие москиты.

Приводим собственные наблюдения.

Мужчина, 47 лет, обратился с жалобами на высыпания на коже. Находясь на отдыхе в Испании, через 6 недель после укуса насекомого появились отек и покраснение, умеренная болезненность. На разгибательной поверхности правого предплечья – узел в диаметре до 2,5 см конусовидной формы буровато-красного цвета, в центре которого намечается некроз. Из соскоба были приготовлены мазки, окрашенные по Романовскому. В большом количестве обнаружены безжгутиковые формы *Leishmania tropica*.

Пациент, 50 лет, обратился с жалобами на высыпание в области задней поверхности шеи. Образование на коже появилось через 4 недели после укуса насекомого, больной отдыхал в Испании. В течение 4 месяцев обращался за помощью к дерматологам, онкологу, диагноз не был поставлен. При осмотре на коже задней поверхности шеи, ближе к левой ушной раковине, располагалась конусовидной формы, плотный, безболезненный инфильтрат в диаметре до 3-х см, буровато-красного цвета с небольшим некрозом в центре.

Проведено патоморфологическое исследование. В сетчатом слое дермы – периваскулярная инфильтрация, очаг продуктивного воспаления, представленных лимфоцитами, плазмидитами и макрофагами, в которых при окраске по Романовскому-Гимзе и PAS-реакции обнаружены мелкие включения. Подобная гистологическая картина может наблюдаться при лейшманиозе.

**Результаты.** На основании эпиданамнеза, клиники, результатов лабораторного исследования (наличие безжгутиковых лейшманий) у одного больного и патоморфологического исследования у второго поставлен диагноз кожного лейшманиоза сельского типа. Назначено лечение: «Humantin» (аналог момонциина) в капсулах по 250 мг 6 раз в сутки в течение 10 дней. Проведена лазеротерапия с последующим применением мази с паромомицином 2 раза в сутки.

**Выводы.** Во избежание ошибок диагностики кожного лейшманиоза необходимо обращать внимание на сбор эпиданамнеза, особенности клинической картины и результатов микроскопического или патоморфологического исследования.

### RARE TROPICAL DERMATOSIS

Piryatinskaya V.A., Karyakina L.A., Smirnova O.N., Guseva S.N., Vinnichuk S.A., Radchenko I.D.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to describe 2 cases of cutaneous leishmaniasis brought from Spain.

Over the past 4 years, Russia has registered the delivery of leishmaniasis from 11 countries, including from Spain. Cutaneous leishmaniasis refers to transmissible skin diseases caused by leishmania, which is carried by small mosquitoes.

**Materials and methods.** We provide the results of our own observations. In the beginning of March 2018 a 47-year old man came to our clinic complaining of a rash on the skin without any subjective sensations. According to the patient, the disease onset was in September 2017. Over the past 6 months the patient repeatedly visited dermatologists and oncologists, they have diagnosed dermatofibroma and even basal cell carcinoma of the skin. According to the patient, during his vacation in Spain 6 weeks after an insect bite he noticed a swelling and redness accompanied by moderate tenderness. At examination, on the extensor surface of the right forearm there is a node, diameter up to 2.5 cm, it is cone-shaped, it has brownish-red color, in the center of the lesion there is necrosis, its palpation results in mild soreness. Peripheral lymph nodes are not enlarged. General condition of the patient is satisfactory.

Laboratory diagnostics was carried out by scraping with a scalpel along the edge of the infiltrate up to the moment of production of a serous bloody fluid. The scrapings were used to prepare some smears, stained using Romanowsky technique. There are many flagellar forms of *Leishmania tropica*. The patient was diagnosed with cutaneous leishmaniasis.

We provide information about the 2<sup>nd</sup> case of cutaneous leishmaniasis. A 50-year-old patient visited outpatient admissions department in December 2018 complaining of a rash on the posterior surface of the neck, without any subjective sensations. According to the anamnesis of the disease the lesion on the skin appeared in August 2018, 4 weeks after an insect bite, when the patient was on vacation in Spain. At examination on the skin of posterior neck surface, closer to the left ear, there is a cone-shaped, dense, painless infiltrate, diameter of up to 3 cm. There is brownish-red infiltrate with a smooth surface with a small initial necrosis in the center. General condition of the patient is normal. In order to confirm the diagnosis, pathomorphological study was performed. In the reticular dermis there is some perivascular infiltration, productive inflammation focus, containing lymphocytes, plasma cells and macrophages, which, when stained using Romanowsky-Giemsa and PAS methods, have small inclusions. Final diagnosis: cutaneous leishmaniasis of zoonotic type.

**Results.** On the basis of epidemiology, clinic picture, results of laboratory studies, the diagnosis of cutaneous leishmaniasis of rural type was made. Laser therapy and "Humantin" were prescribed.

**Conclusion.** In order to avoid diagnostic errors of cutaneous leishmaniasis, it is necessary to pay special attention to epidemiological history taking, duration of the clinical picture and microscopic and pathomorphological investigations.

### МОНИТОРИНГ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПРИВИВКАМ НАСЕЛЕНИЯ В ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДСИСТЕМЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКОЙ

Платонова Т.А.<sup>1</sup>, Голубкова А.А.<sup>1,2</sup>, Смирнова С.С.<sup>1,2</sup>, Ольшванг О.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций, Екатеринбург, Россия

**Цель исследования** – определение значимости мониторинга приверженности прививкам населения в системе эпидемиологического надзора за иммунопрофилактикой по данным социологических исследований.

**Материалы и методы.** Для изучения приверженности прививкам методом анкетирования был проведен опрос 865 родителей, 1325 сотрудников медицинских организаций, 750 студентов и 216 преподавателей медицинского университета. Для этих целей при мониторинге социальных медиа и онлайн-СМИ впервые был апробирован специализированный электронный сервис (IQbuzz).

**Результаты.** Установлено, что 79,3% родителей, участвующих в опросе, были настроены к прививкам положительно, 6,4% – отрицательно и 14,3% – сомневались в их эффективности и безопасности. Основным источником информации, формирующим отношение к прививкам у родителей, было мнение медицинских работников, на второй позиции – данные из Интернета. При опросе сотрудников медицинских организаций были выявлены 187 человек (14,1%), преимущественно из числа стажированных специалистов, которые относились к вакцинопрофилактике крайне негативно. Студентов медицинского университета, сомневающихся в эффективности прививок, было 66 (8,8%), в том числе большинство – с младших курсов. Среди преподавателей негативные отзывы о прививках встречали в 8,3% анкет (18 чел.), преимущественно среди сотрудников теоретических кафедр. При оценке активности обсуждения темы «Вакцинация» в Интернете в течение последних 10 лет отмечен значительный прирост количества записей, в том числе как положительных, так и негативных, смешанных и нейтральных, с максимальным пиком в 2016 г. При этом количество негативных в отношении прививок сообщений продолжало увеличиваться и в 2017 г.

**Заключение.** Мониторинг приверженности населения вакцинации позволил определить с целевой аудиторией для реализации дополнительных образовательных мероприятий, что свидетельствует о необходимости включения в информационную подсистему эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой социологических исследований как самостоятельной компоненты и необходимости использования электронных онлайн-ресурсов в образовательных технологиях.

### MONITORING THE POPULATION ADHERENCE TO VACCINATION IN THE INFORMATION SUBSYSTEM OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE FOR VACCINATION

Platonova T.A.<sup>1</sup>, Golubkova A.A.<sup>1,2</sup>, Smirnova S.S.<sup>1,2</sup>, Olshvang O.Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, <sup>2</sup>Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, Yekaterinburg, Russia

**The purpose of the study** is to determine the importance of monitoring population adherence to vaccination in the system of epidemiological surveillance for immunoprophylaxis, according to sociological studies.

**Materials and methods.** A survey of 865 parents, 1325 healthcare workers, 750 students and 216 teachers of the medical university was conducted to study the adherence to vaccination by means of a questionnaire. For these purposes, a specialized electronic service (IQbuzz) was first tested, when monitoring social media and online media.

**Results.** It was found that 79.3% of parents participating in the survey were positive, 6.4% were negative and 14.3% doubted their effectiveness and safety. The main source of information, forming the attitude to vaccinations in parents, was the opinion of healthcare workers, the second source was data from the Internet. 187 persons (14.1%) were identified during the survey of healthcare workers, mainly among the experienced professionals who treated vaccination very negatively. There were 66 (8.8%) of medical students, the majority of them were junior students, who doubted the effectiveness of vaccinations. Among teachers, negative reviews about vaccinations were found in 8.3% of questionnaires (18 persons), mainly among the staff of theoretical departments. In assessing the discussion of the topic "Vaccination" on the Internet over the past 10 years, there has been a significant increase in the number of records, including positive and negative, mixed and neutral ones, with a maximum peak in 2016. Furthermore, the number of people who have negative attitude towards vaccination continued to grow in 2017.

**Conclusion.** Monitoring the population adherence to vaccination made it possible to determine the target audience for the implementation of additional educational activities which indicates the need to include sociological research in the information subsystem of epidemiological surveillance for vaccination as an independent component and the need to use electronic online resources in educational technologies.

### МУЛЬТИФАКТОРНОЕ ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КОРИ В МЕГАПОЛИСЕ НА ЭТАПЕ ЭЛИМИНАЦИИ ИНФЕКЦИИ

Платонова Т.А.<sup>1</sup>, Голубкова А.А.<sup>1,2</sup>, Ольшванг О.Ю.<sup>1</sup>, Обабков В.Н.<sup>3,4</sup>, Колесникова С.Ю.<sup>3</sup>, Смирнова С.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций; <sup>3</sup>Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина; <sup>4</sup>Европейско-азиатская медицинская компания, Екатеринбург, Россия

**Цель исследования** – прогнозирование заболеваемости корью и определение приоритетных мероприятий для контроля инфекции в условиях активизации эпидемического процесса кори на этапе ее элиминации на основании построения имитационной математической модели.

**Материалы и методы.** С учетом ключевых детерминант, определяющих современные характеристики эпидемического процесса кори, в специальном программном обеспечении AnyLogic Professional 7.0 была построена имитационная математическая модель для прогноза развития ситуации на ближайшую и отдаленную перспективу. После обработки результатов моделирования в программах Microsoft SQL Server Management Studio, Power BI получено более 1500 вариантов развития эпидемического процесса при разных значениях переменных.

**Результаты.** Установлено, что при низком охвате прививками детей в «индикаторных» возрастных группах и населения в целом (до 60%) имел место высокий риск возникновения вспышек кори как в ближайшие, так и в отдаленные сроки



от запуска моделируемого процесса. Увеличение охвата прививками до 90-95% пролонгировало период эпидемиологического благополучия на территории, однако по-прежнему сохранялась вероятность регистрации вспышечной заболеваемости в отдаленные периоды. При введении бустерных доз вакцины каждые 10 лет не менее чем 60% населения ситуация сохранялась стабильной в течение 30 лет, а при охвате ревакцинирующими прививками более 80% – в течение 50 лет.

**Заключение.** Проведение имитационного математического моделирования эпидемического процесса регистрации вспышечной заболеваемости направлением для управления ситуацией на этапе элиминации инфекции, такие как контроль своевременности и полнота охвата прививками детей в декретированных возрастах (не менее 95%), поддержание высокой иммунной прослойки совокупного населения – не менее 90% и введение ревакцинации против кори каждые 10 лет с охватом прививками – не менее 80-90% ранее не болевших корью лиц.

#### MULTIFACTORIAL SIMULATION OF THE EPIDEMIC PROCESS OF MEASLES IN THE MEGALOPOLIS AT THE STAGE OF ELIMINATION OF THE INFECTION

Platonova T.A.<sup>1</sup>, Golubkova A.A.<sup>1,2</sup>, Olshvang O.Yu.<sup>1</sup>, Obabkov V.N.<sup>3,4</sup>, Kolesnikova S.Yu.<sup>2</sup>, Smirnova S.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University; <sup>2</sup>Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections;

<sup>3</sup>Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin;

<sup>4</sup>European and Asian Medical Company, Yekaterinburg, Russia

**The purpose of research** is to predict the incidence of measles and to determine priority measures for the control of the infection, on the basis of building a simulation mathematical model, in the conditions of activation of the epidemic process of measles at the stage of its elimination.

**Materials and methods.** Taking into account the key determinants of the current characteristics of the epidemic process of measles, a simulation mathematical model was built in a special software AnyLogic Professional 7.0 to predict the short-term and long-term development of the situation. After processing the simulation results in Microsoft SQL Server Management Studio and Power BI, more than 1,500 options for the development of the epidemic process have been obtained at different values of variables.

**Results.** It was found that in case of low vaccination coverage of children in the "indicator" age groups and the general population (up to 60%), there was a high risk of measles outbreaks both in the short and long terms since the start of the simulated process. The increase of vaccine coverage to 90-95% prolonged the period of epidemiological welfare in the territory, however there is still the possibility of records of the outbreak in distant periods. With the introduction of booster doses of the vaccine every 10 years, at least 60% of the population remained stable for 30 years, and in case of revaccination coverage more than 80% of population would be stable for 50 years.

**Conclusion.** The mathematical simulation of the epidemic process of measles allowed to determine the priority directions for managing the situation at the stage of elimination of the infection, such as monitoring the timeliness and completeness of vaccination coverage of children in the decreed age (at least 95%), maintaining a high immune layer of the total population (at least 90%) and the introduction of revaccination against measles every 10 years with the vaccination coverage of at least 80-90% of people who did not have measles before.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛНОЙ ГЕНОМНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИОФАГА VIBRIO PHAGE ROSTOV-6

Погозова М.П., Гаевская Н.Е., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Романова Л.В., Кочеткова А.О.

Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия

Изучение генетических особенностей бактериофагов холерного вибриона позволяет определить пригодность фага для экспериментальной деятельности, фагдиагностики или фаготерапии.

**Цель исследования** – полногеномное секвенирование холерного бактериофага Rostov-6, входящего в число экспериментальных диагностических фагов.

**Материалы и методы.** ДНК бактериофага секвенирована с помощью полногеномного секвенатора Miseq (Illumina). Сборку генома осуществляли с использованием ассемблеров, позволяющих объединять риды в контиги. Сравнение собранного генома бактериофага с аннотированными геномами известных фагов проводили при помощи алгоритма blast.

**Результаты.** Размер генома бактериофага Rostov-6 – 39934 т.п.н., и в нем идентифицировано 15 ORF. Путем сравнения в базе GenBank (NCBI) генами обнаружено 13 последовательностей, гомологичных бактериальным геномам, что составляет 86,67% от общего, и всего 2 похожи на фаговые – 13,33%. Судя по наличию бактериальных генов и интегразы, бактериофаг Rostov-6 является умеренным. В структуре генома обнаружены последовательности не только от бактерий рода *Vibrio*, а также архей и микоплазм. Эти генетические элементы занимают достаточно крупные участки генома. С помощью биоинформационного анализа стало известно, что исследованный бактериофаг гомологичен на 96% с геномом *Vibrio phage VP2* (GenBank (NCBI) AY505112.1). К сожалению, данные об этом фаге не были опубликованы, что затрудняет оценку его значимости. Однако есть публикация по другому сходному фагу phiVC8, который охарактеризован как литический и перспективный для фаготерапии и мониторинга холерных вибрионов. Бактериофаг Rostov-6 можно считать уникальным, так как идентичных ему не было обнаружено.

**Заключение.** *Vibrio phage Rostov-6* может быть успешно использован при мониторинге холерных вибрионов из окружающей среды. Наличие интегразы затрудняет его использование в фаготерапии. Геном *Vibrio phage Rostov-6* доступен в международной базе GenBank (NCBI) под номером MH105773.

#### DETERMINING COMPLETE GENOMIC SEQUENCE OF THE VIBRIO PHAGE ROSTOV-6 BACTERIOPHAGE

Pogozhova M.P., Gayevskaya N.E., Pisanov R.V., Vodopyanov A.S., Romanova L.V., Kochetkova A.O.

Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

Studying genetic features of bacteriophages cholera vibrio allows defining suitability of a phage for the experimental activity, a phage diagnosis or phagotherapy.

**The purpose of the study** was full-genomic sequencing of a cholera bacteriophage of Rostov-6 being among the experimental diagnostic phages.

**Materials and methods.** DNA of a bacteriophage was sequenced by means of the full-genomic Miseq (Illumina) sequenator. Assembly of a genome was carried out with

the use of assemblers, allowing to annotated reads in kontig. The comparison of a collected bacteriophage genome with the annotated genomes of the known phages was carried out by means of a blastn algorithm.

**Results.** The size of a Rostov-6 bacteriophage genome of a 39934 bp. 15 ORF were identified. By comparing with the genes available in GenBank (NCBI) base, 13 sequences homologous to bacterial genomes were revealed accounting to 86.67% of the total number, and only 2 similar to phage ones – 13.33%. Judging by existence of bacterial genes and integrate the bacteriophage of Rostov-6 is moderate. The genome structure included not only the sequences from sort *Vibrio* bacteria but also the Archaean and mycoplasmas. These genetic elements occupy rather large sites of a genome. By means of the bioinformatics analysis it was found that the studied bacteriophage is 96% homologous with a genome of *Vibrio phage VP2* (GenBank (NCBI) AY505112.1). Unfortunately, the data on this phage weren't published complicating the monitoring of its significance. However, there is a publication on another similar phage of phiVC8 which is characterized as lytic and perspective for a phagotherapy and monitoring cholera vibrios. The bacteriophage of Rostov-6 can be considered unique as there were no identical ones revealed.

**Conclusion.** Thus, *Vibrio phage Rostov-6* can be successfully used when monitoring cholera vibrios from a surrounding medium. Existence of an integrate complicates its use in a phagotherapy. The genome of *Vibrio phage Rostov-6* is available in the international base GenBank (NCBI) with the number MH105773.

#### АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА К ПОЛИКОМПОНЕНТНЫМ БАКТЕРИОФАГАМ

Полищук И.С., Алешукина И.С., Алешукина А.В.

Ростов НИИ микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель исследования** – сравнительный анализ чувствительности представителей микробиоты влагалища к поликомпонентным бактериофагам.

**Материалы и методы.** Обследовано 53 женщины, пробы исследовали методом истощающего штриха на плотные питательные среды (Сабура, ЖСА, КА, среда Эндо г. Оболенск) и среду UriSelect-4 (BIO-RAD). Для идентификации видов бактерий использовали настольный масс-спектрометр Microflex с базой данных MALDI Biotyper. В качестве тестируемых препаратов применяли поливалентные бактериофаги: Секстафаг (1), Пиобактреофаг (2), Интестибактерофаг (3), гель с бактериофагами «Фаголин» (4). Гелевый бактериофаг наносили отпечатком на культуру посредством бактериологической петли d=0,5 см загнутой под углом 90°. Литическую активность фага оценивали по пятибалльной шкале («4-х крестовая оценка»).

**Результаты.** Частота выявления бактериального вагиноза среди пациенток была высока, выявлено 100% случаев (53). Чаще всего у обследованных женщин встречался ассоциативный вагиноз – 81% случаев (43), монокомпонентный вагиноз выявляли в 19% (10). При вагинозах, представленных монокультурами, в 80% случаев обнаруживали *Staphylococcus* spp., в 20% – *Enterococcus* spp. При ассоциативном вагинозе, вызванном двумя видами бактерий, наиболее часто наблюдали ассоциации *Enterococcus* spp. – *Staphylococcus* spp. (43%), *Candida* spp. – *Staphylococcus* spp. (30%), *Staphylococcus* spp. – *Escherichia coli* (21%), *Staphylococcus* spp. – *Streptococcus* spp. (6%). В ассоциациях из трех микроорганизмов, обуславливающих бактериальный вагиноз, в 100% отмечали представителей рода *Staphylococcus*, в 91% – *Enterobacteriaceae*, в 27% – *Candida* spp., в 18% – *Bacillus* spp. Чувствительность к бактериофагам определена у 114 культур, которые были проверены на фагочувствительность к 4 бактериофагам. Чувствительность к жидкой форме бактериофага обнаружена у 47% пациенток (25): к фагу №1 – у 15% (8), к фагу №2 – у 11% (6), к фагу №3 – у 21% (11), к фагу №4 – у 91% (48). При этом совпадение чувствительности для фага №1 с фагом №4 составили 9% случаев, №2 с фагом №4 – 7,5%, №3 с фагом №4 – 15%.

**Заключение.** В результате исследования выявили выраженную чувствительность исследуемых культур к гелевой форме бактериофага в опытах *in vitro*.

#### SENSITIVITY ANALYSIS OF MICROBIOTA OF THE VAGINA TO MULTICOMPONENT BACTERIOPHAGES

Polishchuk I.S., Aleshukina I.S., Aleshukina A.V.

Rostov Scientific Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia

**The purpose of the study** is comparative analysis of the sensitivity of vaginal microbiota to multicomponent bacteriophages

**Materials and methods.** 53 women were inspected, probes were examined by method of the exhausting stroke on dense nutrient mediums (Sabouraud, ZhSA, KA, Endo's circle Obolensk) and the UriSelect-4 (BIO-RAD) environment. For identification of species of bacteria the desktop mass-spectrometer Microflex with the MALDI Biotyper database was used. Polyvalent bacteriophages were used as the tested medicines: Sextafag (1), Piobaktreiofag (2), Intestibakteriofag (3), gel with bacteriophages of Fagolin (4). The gel bacteriophage was applied with a print on culture by means of a bacteriological loop of d=0.5 cm bent at an angle 90 degrees. The assessment of lytic activity of a phage was carried out on a five-point scale ("4th cross assessment").

**Results.** The frequency of detection of bacterial vaginosis among patients was high, 100% of cases were revealed (53). Associative vaginosis was the most common in the examined women – 81% of cases (43), monocomponent vaginosis was detected in 19% (10). In vaginosis represented by monocultures, *Staphylococcus* spp. was found in 80% of cases, in 20% – *Enterococcus* spp. In associative vaginosis caused by two types of bacteria, *Enterococcus* spp. associations were most frequently observed. – *Staphylococcus* spp. (43%), *Candida* spp. – *Staphylococcus* spp. (30%), *Staphylococcus* spp. – *Escherichia coli* (21%), *Staphylococcus* spp. – *Streptococcus* spp. (6%). In associations of three microorganisms that cause bacterial vaginosis, 100% reported members of the genus *Staphylococcus*, 91% – *Enterobacteriaceae*, 27% – *Candida* spp., 18% – *Bacillus* spp. Sensitivity to bacteriophages was identified in 114 of the cultures that were tested for focustile to 4 phages. Sensitivity to the liquid form of bacteriophage was found in 47% of patients (25): to phage №1 – in 15% (8), to phage №2 – in 11% (6), to phage №3 – in 21% (11), to phage №4 – in 91% (48). The coincidence sensitivity for phage №1 phage number 4 was 9% of the cases, №2 Fage №4 – 7,5%, №3 FA №4 – 15%.

**Conclusion.** The study revealed a pronounced sensitivity of the studied cultures to the gel form of bacteriophage in experiments *in vitro*.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

Полосенко О.В., Шепелин А.П., Марчихина И.И.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия

Важным условием эффективности бактериологических исследований по выделению энтеробактерий является адекватный выбор и качество питательных сред. Это позволяет определить таксономически значимые признаки выросших культур микроорганизмов, а, следовательно, правильно их идентифицировать.

**Цель исследования** – сравнительный анализ по биологическим показателям селективных бульонов, дифференциально-диагностических питательных сред для выделения и идентификации представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

**Методы и средства.** Исследовано 70 тест-штаммов микроорганизмов, полученных из специализированной коллекции ГКПМ-Оболensk, из них – 35 тест-штаммов энтеробактерий. Были смоделированы различные варианты смесей из тест-штаммов сальмонелл, шигелл, протеев, эшерихий.

**Результаты.** Основные этапы бактериологического исследования выполняли классическим методом – после селективного накопления в средах (магниева среда, селенитовый бульон, бульон Мюллера-Кауфмана, RVS-бульон), изучали морфологические и тинкториальные свойства на агаре Эндо-ГФМ, Йерсиния-агаре и новых питательных средах (XLD-агаре, Лактозом ТТХ агаре с тергитолом 7, дифференциально-диагностических средах для выделения клебсиелл и протеев).

Сравнительная оценка качества испытываемых сред по биологическим показателям на расширенном наборе тест-штаммов показала полное соответствие назначению каждой из этих питательных сред и ряд преимуществ новых высокоселективных и многокомпонентных питательных сред: XLD-агара, Лактозного ТТХ агара с тергитолом 7, обеспечивающих четкую дифференциацию сальмонелл, шигелл, эшерихий и протеев, в отличие от сред Эндо-ГФМ и Йерсиния-агара, на которых наблюдали рост протея в виде очагового роения, что затрудняло выделение других представителей энтеробактерий. Доказана высокая эффективность и селективность новых дифференциально-диагностических сред для выделения клебсиелл и протеев.

**Заключение.** Использование новых дифференциально-диагностических питательных сред позволит усовершенствовать методы микробиологического анализа, что улучшит качество микробиологических исследований, а также использовать меньший набор питательных сред при проведении исследований.

## COMPARING RECENT NUTRIENT MEDIA FOR ISOLATING ENTEROBACTERIA

Polosenko O.V., Shepelin A.P., Marchikhina I.I.

State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

An important condition for an effective bacteriological research to isolate enterobacteria is an appropriate choice and quality of nutrient media. This makes it possible to determine taxonomically important traits of and, consequently, to correctly identify cultured microorganisms.

**The purpose of the study** is to compare selective broths and differential diagnostic nutrient media for isolation and identification of members of the family *Enterobacteriaceae* by their biological parameters.

**Materials and methods.** 70 test strains of microorganisms provided by the specialized collection SCPM-Obolensk, including 35 test strains of enterobacteria, were investigated. Various model mixtures of strains of genera *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, and *Escherichia* were tested.

**Results.** Main steps of the bacteriological research were carried out by the conventional method: selective enrichment in media such as magnesium medium, Selenite broth, Muller-Kaufman broth, and RVS-broth followed by assessing morphological and tinctorial properties of the cultures using Endo-GFM agar, Yersinia agar and new media such as XLD-agar and tergitol 7-added Lactose TTX agar, differential diagnostic media, to isolate *Klebsiella* and *Proteus*.

Using an extended panel of test strains the quality of the media by their biological characteristics was assessed. Each medium was consistent with its purpose. Some advantages of new highly selective and multi-component nutrient media such as XLD-agar, and tergitol 7-added Lactose TTX agar clearly differentiating *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* and *Proteus* in contrast to Endo-GFM and Yersinia agar, where the growth of *Proteus* is accompanied by swarming hindering the identification of the other members of enterobacteria, were demonstrated. High efficiency and selectivity of the new differential diagnostic media in isolating *Klebsiella* and *Proteus* were confirmed.

**Conclusion.** The use of the new differential diagnostic nutrient media will improve microbiological methods, and minimize the number of nutrient media needed for research.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ КРИПТОКОККОЗА У ПАЦИЕНТА БЕЗ ФАКТОРОВ РИСКА

Пономаренко В.А., Десятки Е.А., Борзова Ю.В., Мелехина Ю.Э., Богомолова Т.С., Игнатова С.М., Клишко Н.Н., Васильева Н.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

Криптококкоз – заболевание, вызываемое дрожжевыми грибами рода *Cryptococcus*. По оценкам экспертов организации GAFFI, ежегодно в мире криптококкозом заболевают более 1 млн. человек (летальность – 20-70%), преимущественно ВИЧ-позитивные и другие иммунокомпрометированные пациенты, реже – больные без факторов риска.

**Цель** – демонстрация клинического случая криптококкоза легких у пациента без факторов риска.

**Материалы и методы.** Использовали критерии диагностики инвазивных микозов EORTC/MSG 2008.

**Результаты.** Пациент Н., 56 лет, с 2014 г. наблюдался у пульмонолога с диагнозом «бронхиальная астма смешанного генеза, средней степени тяжести», комбинирован на терапии: Симбикорт 160/4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день. Летом 2018 г. обратился к терапевту по месту жительства с жалобами на кашель, нарастание одышки при минимальной физической нагрузке, слабость. При обследовании на догоспитальном этапе данных за туберкулез легких не получено, в клиническом анализе крови выявлено повышение эозинофилов  $0,7-1,5 \cdot 10^9$  /мл, уровень Ig E общего в сыворотке крови – 859 Ед/мл. По данным компьютерной

томографии органов грудной полости (КТ ОГП) от 28.12.18 г. выявили множественные бронхоэктазы по типу бронхоцеле с плотным содержимым, локальные участки бронхоэктаза и утолщения стенок бронхов. При исследовании промывной жидкости из бронхов при микроскопии отмечали фрагменты мицелия грибов и положительный антиген *Cryptococcus*. 19.02.19 г. пациент был госпитализирован в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. При обследовании в крови выявлен положительный антиген *Cryptococcus*, IgG к антигену *Aspergillus* в крови не обнаружены. При микробиологическом исследовании ликвора при микроскопии элементов гриба не отмечали, при посеве – роста микромицетов нет, получен положительный антиген *Cryptococcus*. При микробиологическом исследовании промывной жидкости из бронхов (ПЖБ) при микроскопии элементов гриба не выявили, при посеве роста микромицетов не получено, антиген *Aspergillus* – отрицательный (ИОП=0,10), антиген *Cryptococcus* – отрицательный. При иммунологическом обследовании уровень Т-хелперов (CD3+CD4+) периферической крови был в пределах нормальных значений –  $0,850 \cdot 10^9$  /л (N0,580-1,300·10<sup>9</sup>/л).

По данным КТ ОГП от 20.02.19 г.: отрицательная динамика в виде увеличения размеров и нечеткости контуров участков по типу бронхоцеле в S6 справа с инфильтрацией легочной ткани вокруг. Диагностирован диссеминированный криптококкоз с поражением легких, криптококковый менингит. По жизненным показателям назначена антимикотическая терапия амфотерицином 50 мг/сут в течение 14-ти дней. Применение амфотерицина В вызвало электролитные нарушения, в связи с чем препарат был заменен на флуконазол 800 мг/сут. Пациент с улучшением был переведен на амбулаторный этап лечения с рекомендацией продолжить антимикотическую терапию в течение десяти недель с последующим контрольным обследованием в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

**Вывод.** Криптококкоз может вызывать заболевание у иммунокомпетентных пациентов, что диктует необходимость мониторинга различных маркеров микотической инфекции, в том числе у пациентов без факторов риска, для своевременной диагностики и эффективного лечения.

## THE CLINICAL CASE OF CRYPTOCOCCOSIS IN THE PATIENT WITHOUT RISK FACTORS

Ponomarenko V.A., Desyatik E.A., Borzova Yu.V., Melekhina Yu.E., Bogomolova T.S., Ignatieva S.M., Klimko N.N., Vasilyeva N.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

Cryptococcosis is a disease caused by yeast fungi of the genus *Cryptococcus*. According to the experts of the GAFFI organization, the annual incidence of cryptococcosis is 1 million cases (mortality – 20-70%) worldwide, mainly HIV-positive and other immunocompromised patients, less often – patients without risk factors.

**The purpose of the study.** To demonstrate the clinical case of lung cryptococcosis in the patient without risk factors.

**Materials and methods.** The EORTC/MSG 2008 criteria for diagnosing invasive fungal infections were used.

**Results.** Patient N., 56 years, since 2014 has been observed by the pulmonologist with a diagnosis of "bronchial asthma of mixed genesis, moderate severity", receiving the following therapy: Simbikort 160/4,5 mcg 2 inhalations 2 times a day. In the summer of 2018, he visited the therapist at the place of residence with complaints of cough, increased shortness of breath with minimal physical activity, weakness. The examination at the prehospital stage didn't reveal pulmonary tuberculosis; the clinical analysis of blood revealed an increase in eosinophils  $0,7-1,5 \cdot 10^9$ /ml, the level of IgE total in serum – 859 U/ml. The computed tomography of the thoracic cavity (CT OGP) dated 28<sup>th</sup> December 2018 revealed the multiple bronchiectasis of bronchocele type with dense content, local areas of bronchiolitis and thickening of the walls of the bronchi. In the study of washing fluid from the bronchi under microscopy, the fragments of the fungi mycelium and a positive antigen *Cryptococcus* were noted. On 19<sup>th</sup> February 2019 the patient was hospitalized in the P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology. The examination of blood revealed a positive *Cryptococcus* antigen; IgG to the antigen of *Aspergillus* in the blood was not detected. During the microbiological study of cerebrospinal fluid, the microscopy didn't reveal fungus elements in the seeding; the growth of micromycetes was not observed; a positive *Cryptococcus* antigen was found. During the microbiological investigation of flushing fluid from the bronchi (PIB), the microscopy didn't reveal the fungus elements; when sowing there was no growth of micromycetes; the *Aspergillus* antigen – negative (IOP=0,10); *Cryptococcus* antigen – negative. In immunological examination, the level of peripheral blood T-helpers (CD3+CD4+) was within the normal values –  $0,850 \cdot 10^9$ /l (N0,580-1,300·10<sup>9</sup>/l).

The CT of the thoracic organs dated 20<sup>th</sup> February 2019 showed the negative dynamics represented by larger and more blurred area contours of the bronchocele type in the right S6 with infiltration of the lung tissue around. Disseminated cryptococcosis with lung lesions, cryptococcal meningitis was diagnosed. According to life indications, antimicrobial therapy with amphotericin 50 mg/day for 14 days was prescribed. The use of amphotericin B caused electrolyte disorders, and therefore, the drug was replaced by fluconazole 800 mg dily. The patient with improvement was transferred to the outpatient stage of treatment with the recommendation to continue antimicrobial therapy for ten weeks, followed by a follow-up examination in the P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology.

**Conclusion.** Cryptococcosis can cause disease in immunocompetent patients, which necessitates monitoring various markers of mycotic infection, including patients without risk factors for timely diagnosis and effective treatment.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ПЕРСИСТЕНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ УРОНЕФРОЛИТИАЗЕ

Попова Л.П., Пашкова Т.М.

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Оренбург, Россия

**Цель исследования** – изучение влияния в эксперименте *in vitro* ряда фитопрепаратов, используемых для лечения и профилактики инфекций мочевой системы, на способность к инaktivации лизосома и образованию биопленок приоритетных видов уробийты, выделенной от больных с мочекаменной болезнью.

**Материалы и методы.** В работе использованы официальные препараты растительного происхождения для приема внутрь: Канефрон («Бионорика СЕ», Германия), Уролесан (ПАО «Галичфарм», Украина) и Роватинекс (Rowa Pharmaceuticals Ltd., Ирландия). Штаммы *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, бактерии рода *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (n=42) выделены из мочи пациентов с уронефролитиазом, находившихся на лечении в урологическом отделении Орен-



бургской областной клинической больницы №1. Способность образовывать биопленки (БПО) определяли по O'Toole G. с соавт. (2000), антилизоцимную активность (АЛА) микроорганизмов – фотометрическим методом. Оценку действия фитопрепаратов на АЛА и БПО осуществляли оригинальным методом. Готовили взвесь на физиологическом растворе по стандарту мутности (концентрация 1·10<sup>9</sup> КОЕ/мл) из культур, выросших на плотной питательной среде, 0,1 мл взвеси культивировали с 0,1 мл фитопрепарата в течение 1 часа при 37 °С, затем высевали на плотную питательную среду и выращивали 18-24 часа при 37 °С. Далее определяли БПО и АЛА бактерий. Контролем при использовании Канефрона служил спирт, Уролесана и Роватинекса – оливковое масло.

**Результаты.** Установлено преимущественно ингибирующее влияние фитопрепаратов на АЛА микроорганизмов. Канефрон, Уролесан, Роватинекс снижали АЛА *P. aeruginosa* на 26,8; 32,9; 32,9%, *K. oxytoca* – на 42,4; 49,4; 38,2%, *M. morgani* – на 36,6; 37,3; 26,7%, *S. freundi* – на 20,3; 15,6; 17,2% соответственно. Канефрон характеризовался наибольшей активностью в отношении АЛА *S. aureus* и *E. coli*, подавляя у них экспрессию признака на 58,9% и 48,4% соответственно. АЛА бактерий рода *Enterobacter* spp. Уролесан и Роватинекс ингибировали на 20,2% и 17,3%, а Канефрон повышал на 25,3%. Вместе с тем, лишь Канефрон подавлял способность изученных микроорганизмов к биопленкообразованию, тогда как Уролесан и Роватинекс стимулировали данный признак.

**Заключение.** Использование изученных препаратов целесообразно с учетом их влияния на персистентный потенциал микроорганизмов, выделенных из мочи при уронефролитиазе у конкретного пациента и выбором препарата, максимальное ингибирующее персистентные свойства.

### STUDYING THE EFFECT OF PHYTOPREPARATIONS ON THE PERSISTENT POTENTIAL OF THE MICROORGANISMS ALLOCATED AT URONEPHROLITHIASIS

Popova L.P., Pashkova T.M.

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg, Russia

**The purpose of the study.** In the *in vitro* experiment, to study the effect of a number of herbal remedies used to treat and prevent infections of the urinary system on the ability to inactivate lysozyme and the formation of biofilms of high-priority urobiota species isolated from the patients with urolithiasis.

**Materials and methods.** The study used the following official preparations of plant origin for oral administration: Canephron (Bionorica CE, Germany), Urolesan (PJSC Galichpharm, Ukraine) and Rovatinex (Rowa Pharmaceuticals Ltd., Ireland). The strains of *S. aureus*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *M. morgani*, *S. freundi*, bacteria of the genus *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* (n = 42) were isolated from the urine of the patients with uronephrolithiasis treated in the urology department of the Orenburg Regional Clinical Hospital №1. The ability to form biofilms (BF) was determined by O'Toole G. et al. (2000), antilysozyme activity (ALA) of microorganisms – by photometric method. The evaluation of the effects of phytopreparations on ALA and BF was carried out using the original method. A suspension was prepared on a physiological solution according to the turbidity standard (concentration 1·10<sup>9</sup> CFU/ml) from cultures grown on solid nutrient medium, 0,1 ml of the suspension was cultivated with 0,1 ml of phytopreparation for 1 hour at 37 °C, then sown on solid nutrient medium and grown for 18-24 hours at 37 °C. Next, BF and ALA bacteria were determined. The control when using Canephron was alcohol, Urolesan and Rovatinex – olive oil.

**Results.** The inhibitory effect of phytopreparations on the ALA of microorganisms has been established. Canephron, Urolesan, Rovatinex reduced the *P. aeruginosa* ALA by 26,8; 32,9; 32,9%, *K. oxytoca* – by 42,4; 49,4; 38,2%, *M. morgani* – by 36,6; 37,3; 26,7%, *S. freundi* – by 20,3; 15,6; 17,2%, respectively. Canephron was the most active against ALA *S. aureus* and *E. coli*, inhibiting the expression of the trait by 58,9% and 48,4%, respectively. ALA bacteria of the genus *Enterobacter* spp. Urolesan and Rovatinex inhibited by 20,2% and 17,3%, and Canephron increased by 25,3%. At the same time, only Canephron suppressed the ability of the studied microorganisms to biofilm formation, whereas Urolesan and Rovatinex stimulated this trait.

**Conclusion.** The use of the studied drugs is advisable in view of their effect on the persistent potential of microorganisms isolated from urine in uronephrolithiasis in a particular patient and the choice of a drug that maximally inhibits persistent properties.

### КАНДИДЕМИЯ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЗИТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

Попова М.О.<sup>1</sup>, Рогачева Ю.А.<sup>1</sup>, Волкова А. Г.<sup>1</sup>, Пинегина О.Н.<sup>1</sup>, Зубаровская Л.С.<sup>1</sup>, Клишко Н.Н.<sup>1,2</sup>, Афанасьев Б.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; <sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Инвазивный кандидоз / кандидемия редкий – инвазивный микоз, связанный с высоким уровнем летальности у пациентов с гематологическими заболеваниями. **Цель исследования** – изучение эпидемиологии кандидемии у большой группы реципиентов гемопоэтических стволовых клеток в течение десятилетнего периода высокой трансплантационной активности CIC 725.

**Материалы и методы.** 2430 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток выполнено в клинике CIC725 в период с 2008 по 2017 гг.: 1647 аллогенных ТГСК (алло-ТГСК) и 783 аутологичных ТГСК (ауто-ТГСК). Ретроспективное исследование включало 26 случаев кандидемии у пациентов с гематологическими заболеваниями реципиентов ТГСК. Критерии EORTC/MSG 2008 были использованы для постановки диагноза кандидемии так же, как и для оценки ответа на терапию.

**Результаты.** Частота кандидемии за 10-летний период у реципиентов ТГСК составила 1%: частота у пациентов после алло-ТГСК – 1,2%, при ауто-ТГСК – 0,7%. Основным заболеванием у реципиентов ТГСК с кандидемией был острый лейкоз у 65% (n=17) больных. Медиана возраста – 10 лет (1 месяц-59 лет). В исследуемой популяции алло-ТГСК была выполнена от неродственного донора у 50% (n=13) пациентов, гапло-ТГСК – у 26% и ауто-ТГСК – у 24% (n=6). Полная ремиссия на момент трансплантации не была достигнута у 27% (n=7) больных. Первичная противогрибковая профилактика включала назначение флуконазола – 35% пациентов (n=9), эхинокандины – 15% (n=4), без профилактики – 23% (n=6); в качестве вторичной профилактики был использован вориконазол у 27% (n=7). Медиана дня возникновения кандидемии оставила 109 дней после алло-ТГСК (3-1337) и 20 дней (8-33) – после ауто-ТГСК. Наиболее частым возбудителем были грибы *Candida parapsilosis* (38%), *S. albicans* (19%), *S. krusei* (11%). Септический синдром развивался в 60% случаев. Общая выживаемость (ОВ) в течение

30 дней от диагностики кандидемии составила 65%. При использовании эхинокандинов в качестве стартовой терапии ОВ в течение 30 дней составила 100% и 65% – у пациентов с применением других противогрибковых препаратов (p=0,09). Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) при диагностике кандидемии – единственный фактор, достоверно улучшающий общую 30-дневную выживаемость (91% vs 17%, p =0,001).

**Заключение.** Частота кандидемий у реципиентов ТГСК в течение 10-летнего периода наблюдения составила 1%: 1,2% у пациентов после алло-ТГСК и 0,7% – после ауто-ТГСК. Кандидемия является поздним осложнением после алло-ТГСК, в сравнении с ауто-ТГСК. Общая 30-дневная выживаемость с момента постановки диагноза составила 65%. Удаление ЦВК улучшают общую выживаемость гематологических пациентов с кандидемией.

### INVASIVE YEAST INFECTIONS AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Popova M.O.<sup>1</sup>, Rogacheva Y.A.<sup>1</sup>, Volkova A.G.<sup>1</sup>, Markova I.V.<sup>1</sup>, Frolova A.S.<sup>1</sup>, Mikhailova N.B.<sup>1</sup>, Zubarovskaya L.S.<sup>1</sup>, Klimko N.N.<sup>1,2</sup>, Afanasyev B.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Invasive yeast infection is rare invasive fungal disease associated with high mortality rate in hematological patients. Data on Invasive yeast infection in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients are limited.

**The purpose of the study** was to estimate epidemiology of invasive yeast infections in large HSCT recipients' cohort for the 10-year period transplant activity in CIC725.

**Materials and methods.** Between 2008 and 2017 2430 stem cell transplantations have been performed in CIC 725: 1647 allogeneic HSCT and 783 autologous HSCT. The retrospective study included 30 cases of invasive yeast infections in the patients with hematological malignancies and non-malignant hematological diseases after HSCT. EORTC/MSG 2008 criteria were used for the diagnosis of proven yeast infections as well as to evaluate response to therapy.

**Results.** The incidence of invasive yeast infections for the 10-year period of high transplant activity was 1,2%: 1,4% in allo-HSCT recipients (n=23), 0,9% – auto-HSCT (n=7) predominantly in the patients with acute leukemia – 67% (n=20). The median age was 10 y.o. (from 1 month to 59 years). In the study population allo-HSCT from unrelated donor was performed in 50% (n=15), haplo-HSCT in 27% (n=8) and auto-HSCT in 23% (n=7). In the study cohort 30% of patients had no complete remission at the moment of HSCT. The primary antifungal prophylaxis included fluconazole – 37% (n=11), echinocandins – 13% (n=4), without prophylaxis – 23% (n=7); as a secondary prophylaxis – voriconazole in 27% (n=8). The median day of the invasive yeast infections onset after allo-HSCT was 109 days (3-1337), auto-HSCT – 20 days (8-33). The etiology of invasive yeast infections was: *Candida* spp. – 87% (n=26), *Malassezia furfur* – 7% (n=2), *Trichosporon asahii* – 3% (n=1), *Cryptococcus* spp. – 3% (n=1). Febrile fever was the main clinical symptom and septic syndrome developed in 60% of cases. OS after 30 days from diagnosis of invasive yeast infection was 63%. The central venous catheter removal was the only factor significantly improving OS after 30 days after invasive yeast infection diagnosis (91% vs 17%, p=0,001).

**Conclusion.** The incidence of invasive yeast infections for the 10 years of observation was 1,2%: 1,4% in allo-HSCT recipients, 0,9% – auto-HSCT. The main etiology was *Candida* spp. (87%). The overall survival after 30 days from the diagnosis of invasive yeast infections was 60%. Removing a central venous catheter improves the overall survival in the hematological patients after HSCT with invasive yeast infections.

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭТИОЛОГИЯ ОНИХОМИКОЗА СТОП И КИСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Пупкова М.А.

Кожно-венерологический диспансер №3, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение распространенности онихомикоза стоп и кистей у пациентов, обратившихся в КВД в 2018 г., определение спектра микроорганизмов, выделенных из данных образцов.

**Материалы и методы.** За 2018 г. в микологическую лабораторию КВД №3 г. Санкт-Петербурга из других КВД города был прислан 8651 образец соскобов с ногтевых пластин стоп и кистей с предварительными диагнозами онихомикоза или ониходистрофии, из них 1097 образцов – с ногтевых пластин кистей. Для прямой микроскопии материала использовали раствор, состоящий из раствора щелочи, димексида, метиленового синего и дистиллированной воды. Препараты сначала просматривали в световом микроскопе, в случае отрицательного результата – в люминесцентном микроскопе (Carl Zeiss, AXIO Lab.A1) с добавлением люминесцентного красителя (кальцифлуора белого), отмечали наличие или отсутствие грибных структур. Посев осуществляли на агар Сабуру (Conda, Испания) с добавлением хлорамфеникола для устранения бактериальной контаминации и 1% оливкового масла с 0,08% бычьей желчи для выделения грибов рода *Malassezia*. Также применяли среду DTM (HiMedia, Индия) для выделения дерматомицетов. Использовали одну пробирку со средой Сабуру или две пробирки (Сабуру и DTM) со скошенным агаром (в зависимости от количества материала). Посевы инкубировали в термостатах при 27 °С в течение 2-4 недель.

**Результаты.** Из 8651 образцов в 2296 случаях (26,5%) микроскопически были выявлены элементы гриба в образцах со стоп, в 241 случаях (22%) – с кистей. В остальных случаях микроскопия была либо отрицательная, либо из-за нехватки материала не проведена. В эти данные входит и обнаружение элементов с применением кальцифлуора белого. Из 1408 (16,3%) образцов с ногтей стоп и кистей получен рост дерматомицетов, являющихся или предположительно являющихся возбудителями онихомикоза. С ногтей стоп выделено 1075 микроорганизмов (76,3%) и с ногтей кистей – 333 (23,7%). Среди них дерматомицеты были изолированы со стоп и кистей в 53,3%.

Возбудители	Со стоп (n=1075)	С кистей (n=333)
<i>Trichophyton</i> spp.	61,9%	10,5%
<i>Microsporum canis</i>	4,1%	2,1%

В 44,7% случаев со стоп и кистей выделены однократно плесневые и дрожжевые недерматомицеты, такие как:

Микромицеты	Со стоп (n=1075)	С кистей (n=333)
<i>Acremonium</i> spp.	0,6%	0,3%
<i>Aspergillus</i> spp.	0,7%	0
<i>Fusarium</i> spp.	0,5%	0,3%
<i>Geotrichum</i> spp.	0	0,3%
<i>Candida</i> spp.	29%	83,2%
<i>Malassezia</i> spp.	0,8%	0,6%
<i>Scopulariopsis</i> spp.	0,5%	0,3%
<i>Trichosporon</i> spp.	0,09%	0

В 2% случаев (со стоп и кистей) выделены ассоциации нескольких микромицетов. Провести повторные посевы для уточнения этиологической роли недерматомицетов не представилось возможным.

**Выводы.** Онихомикоз кистей и стоп распространен в Санкт-Петербурге. Преобладающими возбудителями являются грибы родов *Trichophyton* и *Candida*. Также немаловажную роль играют недерматомицеты. Для точной диагностики онихомикоза необходимо проводить полное микологическое исследование образцов (микроскопическое и культуральное), соблюдая правила забора материала. Для подтверждения этиологической роли недерматомицетов требуются повторные посевы образцов биоматериала.

## PREVALENCE AND ETIOLOGY OF ONYCHOMYCOSIS IN DERMATOVENEROLOGIC DISPENSARY PATIENTS IN SAINT-PETERSBURG

Pupkova M.A.

dermatovenerologic Dispensary № 3, St. Petersburg, Russia

**The purpose of study** is to study the prevalence of onychomycosis of feet and hands in patients who applied to the dermatovenerologic dispensary in 2018 and to determine the range of micromycetes isolated from these samples.

**Materials and methods.** For 2018 in the mycological laboratory of the clinic №3 in St. Petersburg from other cities dermatovenerologic dispensary 8651 sample scrapings of the nail plates of feet and hands with a preliminary diagnosis of onychomycosis or onychodystrophy were sent. Of these, 1097 sample nail plates of hands. For direct microscopy of the material, a solution consisting of a solution of alkali, dimexide, methylene blue and distilled water was used. The preparations were first viewed in a light microscope. In the case of a negative result, the preparations were viewed in a fluorescent microscope (Carl Zeiss, AXIO Lab.A1) with the addition of a fluorescent dye – calcofluor white, noted the presence or absence of fungal structures. Sowing was carried out on SDA (Conda, Spain) with the addition of chloramphenicol to eliminate bacterial contamination and 1% olive oil with 0,08% ox bile for allocation of *Malassezia* spp. The DTM media (HiMedia, India) was also used for isolation of dermatomycetes. We used one tube with Sabouraud medium or two tubes (Sabouraud and DTM) with beveled agar (depending on the amount of material). The crops were incubated in the thermostat at 27 °C for 2-4 weeks.

**Results.** From 8651 samples in 2296 cases (26,5%) microscopically revealed elements of the fungus in samples from the feet, in 241 cases (22%) from hands. In other cases, microscopy was either negative, or due to lack of material is not carried out. In these data include the detection of elements with a combination of calcofluor white. From 1408 (16,3%) samples from the nails of feet and hands, the growth of micromycetes, which are or presumably are the causative agents of onychomycosis, was obtained. With feet nails 1075 selected micromycetes (76,3%) and nail brushes – 333 (23,7%). Among them dermatomycetes were found in samples from feet and hands at 53,3%.

Pathogenes	From feet (n=1075)	From hands (n=333)
<i>Trichophyton</i> spp.	61,9%	10,5%
<i>Microsporum canis</i>	4,1%	2,1%

In 44,7% of cases from feet and hands once selected molds and yeast non-dermatomycetes such as:

Micromycetes	From feet (n=1075)	From hands (n=333)
<i>Acremonium</i> spp.	0,6%	0,3%
<i>Aspergillus</i> spp.	0,7%	0
<i>Fusarium</i> spp.	0,5%	0,3%
<i>Geotrichum</i> spp.	0	0,3%
<i>Candida</i> spp.	29%	83,2%
<i>Malassezia</i> spp.	0,8%	0,6%
<i>Scopulariopsis</i> spp.	0,5%	0,3%
<i>Trichosporon</i> spp.	0,09%	0

In 2% of cases (from feet and hands) were found associations of several micromycetes. A re-crop to clarify the etiological role of non-dermatomycetes was not possible.

**Conclusions** Onychomycosis of hands and feet is common in Saint-Petersburg. The predominant causative agents are fungi of the genera *Trichophyton* and *Candida*. Also, the important role played non-dermatomycetes. For accurate diagnosis of onychomycosis it is necessary to conduct a complete mycological examination of samples (microscopic and cultural), observing the rules of sampling. To confirm the etiological role of non-dermatomycetes requires repeated sowing of biomaterial samples.

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ВИДОВОГО РАЗНООБРАЗИЯ ДЕРМАТОМИЦЕТОВ РОДА *TRICHOPHYTON*

Пчелин И.М.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

На протяжении последних 20 лет в таксономии дерматомицетов регулярно вносятся изменения. В научной литературе обсуждаются дальнейшие шаги по пересмотру классификации группы, однако отсутствует общая концепция того, как их следует предпринимать.

**Цель исследования** – критический анализ имеющихся данных по разнообразию дерматомицетов и подходов к их трансляции в таксоны видового уровня.

**Результаты.** Большая часть решений в области таксономии принимается на основании следующих концепций вида: биологической, филогенетической, экологической и морфологической.

Популяция *Trichophyton rubrum* имеет хорошо очерченную двухчастную структуру, которая выявляется при изучении полиморфизма белок-кодирующих последовательностей, локусов вторичных повторов рДНК, а также микросателлитов. Это позволяет их рассматривать как самостоятельные виды в рамках филогенетической концепции вида. Вместе с признаваемыми в настоящее время видами *T. soudanense* и *T. violaceum*, хорошо различимыми по морфологии, *T. rubrum* образует компактную ветвь на филогенетическом древе рода *Trichophyton*. Геном *T. rubrum* содержит две белок-кодирующие последовательности, для которых нет ортологов в геноме *T. violaceum*. Геном *T. violaceum*, в свою очередь, содержит 15 таких последовательностей. Виды имеют ярко выраженные различия по клинической картине вызываемых заболеваний: если *T. rubrum* поражает чаще всего ногти и кожу стоп, то *T. violaceum* инфицирует в основном волосистую часть головы. Считается, что данные различия могут быть объяснены различным репертуаром адгезинов. Однако сходство последовательностей геномов *T. rubrum* и *T. violaceum* достигает 99%, в связи с чем обсуждается синонимичность этих таксонов, имеющих ярко выраженные экологические различия.

На мультилокусных филогенетических древах *T. interdigitale* и близкие к нему изоляты образуют хорошо очерченную группу. Также *T. interdigitale* вызывает заболевания с иными клиническими проявлениями по сравнению с *T. mentagrophytes*. Однако самостоятельный статус *T. interdigitale* не подтверждается при проведении филогенетического анализа. Генотипы региона ITS *T. mentagrophytes* и *T. interdigitale* образуют непрерывный ряд в филогенетических сетях, построенных по мультилокусным выравниваниям, шум преобладает над сигналом. Это может служить основанием для объединения двух видов.

Наконец, в литературе можно найти описание получения фертильных гибридов *T. mentagrophytes* и *T. simii*, способных скрещиваться, в том числе с *T. benhamiae*, с образованием фертильного потомства. *T. simii* скрещивался и с *T. benhamiae*, также с образованием фертильного потомства, что свидетельствует в пользу объединения ветвей *T. mentagrophytes* и *T. benhamiae* в единый вид на основании биологической концепции.

**Заключение.** Генетическое разнообразие рода *Trichophyton* имеет многоуровневую структуру и разбито на виды достаточно мелко в связи с их значимостью для медицины. При относительно хорошей изученности биоразнообразия существуют концептуальные основы как для слияния существующих видов, так и для их дальнейшего разделения.

Поскольку к интерпретации генетического разнообразия нет единственного правильного подхода, любые изменения в таксономии должны делаться только при крайней необходимости.

## A THEORETICAL APPROACH TO STUDYING SPECIES DIVERSITY IN THE GENUS *TRICHOPHYTON*

Pchelin I.M.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Over the past 20 years, changes are regularly introduced to dermatophyte taxonomy. Further steps are discussed in the literature to revise the classification of the group, but there is no general concept of how to take them.

**The purpose of the study** is to analyze critically the available data on the diversity of dermatophytes and approaches to their translation into species level taxa.

**Results.** Most decisions in taxonomy are made on the basis of the following species concepts: biological, phylogenetic, ecological, and morphological.

The population of *T. rubrum* has a well-defined bipartite structure, inferable from the polymorphism of protein-coding sequences, secondary rDNA repeats and microsatellites. Therefore it is possible to consider these subpopulations as independent species within the framework of the phylogenetic concept of the species. Together with the currently recognized species *T. soudanense* and *T. violaceum*, well distinguished by morphology, *T. rubrum* forms a compact branch on the phylogenetic tree of the genus *Trichophyton*. The genome of *T. rubrum* contains two protein-coding sequences for which there are no orthologs in the *T. violaceum* genome. The genome of *T. violaceum*, in turn, contains 15 such sequences. Species have pronounced differences in the clinical picture of the diseases caused. *Trichophyton rubrum* affects mainly the nails and sole skin, whereas *T. violaceum* mainly infects the scalp. It is believed that these differences can be explained by a different repertoire of adhesins. However, the similarity of *T. rubrum* and *T. violaceum* genome sequences reaches 99%, provoking synonymization of these taxa despite pronounced ecological differences between them.

On multilocus phylogenetic trees *T. interdigitale* and related *T. mentagrophytes* isolates form a well-defined group. Also, *T. interdigitale* causes diseases with different clinical manifestations as compared with *T. mentagrophytes*. However, the independent status of *T. interdigitale* is not confirmed during phylogenetic analysis. The genotypes of the ITS region of *T. mentagrophytes* and *T. interdigitale* form a continuum. In phylogenetic networks, based on multilocus alignments, the noise prevails over the signal. This can be a basis for uniting the two species.

Finally, in the literature there are observations on fertile hybrids of *T. mentagrophytes* and *T. simii* that can be particularly bred with *T. benhamiae*, producing fertile progeny. *Trichophyton simii* was able to mate with *T. benhamiae*, also with the formation of fertile offsprings, which argues in favor of uniting *T. mentagrophytes* and *T. benhamiae* clades into a single species, based on the biological concept.

**Conclusion.** The genetic diversity of the genus *Trichophyton* has multi-level structure, and is divided into species in a rather fractional manner, due to their importance to medicine. With relatively well-studied biodiversity, there is conceptual basis not only for merging existing species, but also for further separating them. Since there is no universal approach to interpreting genetic diversity, any changes in taxonomy should be made only with great caution.

## IT В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Разновоский К.И.<sup>1</sup>, Раводин Р.А.<sup>1</sup>, Серебрякова И.С.<sup>1</sup>, Мирзоян В.Л.<sup>1</sup>, Полева Т.А.<sup>2</sup>, Саитов И.А.<sup>2</sup>, Фильченков А.А.<sup>2</sup>, Якушенко С.С.<sup>3</sup>, Гусаров М.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Университет информационных технологий,

механики и оптики, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Липецкий Областной кожно-

венерологический диспансер, Липецк; <sup>4</sup>Кожно-венерологический диспансер №1,

Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – разработка модуля автоматического определения первичных элементов кожной сыпи на изображениях поражённых участков кожи, что позволило бы в дальнейшем приблизиться к созданию систем автоматизированной



диагностики болезней кожи по изображениям.

**Материал и методы.** Основной задачей машинного обучения является сбор качественных данных и оценка формируемых моделей обучения. Ввиду отсутствия общедоступных датасетов первичных морфологических элементов кожи мы собрали необходимые изображения из Интернета с помощью сервиса Google Images для следующих классов: пятно, узел, папула, папула плоская, гнойничок. Для скачивания изображений, выдаваемых сервисом, был применен Selenium Webdriver, позволяющий эмулировать действия пользователя и скачать изображения без использования ручного труда. По разным запросам удалось загрузить от 600 до 800 изображений на класс. Следующим этапом по подготовке датасета было его разбиение на тренировочное и валидационное множества. Чтобы оценка качества работы алгоритма была достоверной, валидационное множество было отобрано из скачанных изображений экспертом-дерматовенерологом в количестве 20 изображений на класс, после чего при помощи детектора особых точек ORB дубликаты валидационных изображений были найдены и удалены из тренировочного множества.

**Результаты.** Применение разных способов обучения показало, что наилучшим подходом является переобучение всех слоев нейронной сети, предобученной на ImageNet, с разной скоростью обучения: низкой – для более нижних слоев и более высокой – для верхних. При исследовании выявили сравнимые и даже превосходящие результаты по сравнению с применением методов машинного обучения к выбранным вручную признакам цвета, текстуры и формы: точность 77,5% против 65, 63% – при классификации 4-х классов и 81,67% – при классификации 3-х классов.

**Выводы.** Разработанный подход глубокого обучения, демонстрирующий ряд преимуществ по сравнению с результатами, которые удалось получить при помощи методов машинного обучения к выбранным вручную признакам. Во-первых, наша модель способна достичь более высокой точности при выполнении задачи классификации 3-х классов с точностью 81,67% против 70,71% и 4-х классов с точностью 77,5% против 65,63%. Во-вторых, мы работали со всеми скачанными изображениями, не испытывая необходимости отбрасывать фотографии, содержащие неровности поверхности или имеющие нечеткие границы поражения, исключая необходимость ручной обработки изображений.

## IT IN DERMATOVENEROLOGY

Raznatovsky K.I.<sup>1</sup>, Ravodin R.A.<sup>1</sup>, Serebryakova I.S.<sup>1</sup>, Mirzoyan V.L.<sup>1</sup>, Polevaya T.A.<sup>2</sup>, Saitov I. A.<sup>2</sup>, Filchenkov A. A.<sup>3</sup>, Yakushechenko S.S., Gusearov M.V.

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg;

<sup>2</sup>University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg;

<sup>3</sup>Lipetsk Regional Skin-Venereal Dispensary, Lipetsk; <sup>4</sup>Skin-Venereal Dispensary №1, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to develop a module for automatic detection of primary elements of skin lesion on images of affected areas of the skin, which would allow in the future to come closer to the creation of systems for automated diagnosis of skin diseases from images.

**Material and methods:** the main task of machine learning is the collection of qualitative data and evaluation of the generated learning models. Due to the lack of publicly available data sets of primary morphological elements of the skin rash, we have collected the necessary images from the Internet, using Google Images service for the following classes: spot, node, papule, flat papule, pustule. Selenium Webdriver was used to download images issued by the service, allowing to emulate user actions and download images without using manual labor. According to different requests, it was possible to download from 600 to 800 images per class. The next stage in the preparation of the dataset was its division into training and validation sets. To assess the quality of the algorithm was reliable, the validation set was selected from the downloaded images by an expert-dermatovenerologist in the amount of 20 images per class, and then using the detector of special points ORB duplicate validation images were found and removed from the training set.

**Results:** the use of different methods of training showed that the best approach is to retrain all layers of the neural network, pre-trained on ImageNet, with different learning speeds: lower for the lower layers and higher for the upper ones. Our study showed comparable and even superior results compared to the application of machine learning methods to manually selected features of color, texture and shape: accuracy 77.5% versus 65, 63% in the classification of 4 classes and 81,67% in the classification of 3 classes.

**Conclusion:** a deep learning approach has been developed, which demonstrates a number of advantages over the results obtained using machine learning methods to manually selected features. First, our model is able to achieve higher accuracy as when performing the task of classification of 3 classes with an accuracy of 81,67% against 70,71% and 4 classes with an accuracy of 77,5% against 65,63%. Secondly, we worked with all downloaded images without having to discard photos that contain surface irregularities or have fuzzy boundaries of the lesion, eliminating the need for manual image processing.

## ИНФЕКЦИОННАЯ НАГРУЗКА И МАРКЕРЫ АТОПИИ – ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Решетникова И.Д., Агафонова Е.В., Исаева Г.Ш.

Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

**Цель исследования** – анализ взаимосвязей между серологическими маркерами инфекций и atopическим статусом пациентов.

**Материалы и методы.** В условиях консультативной поликлиники обследованы группы пациентов с клиническими симптомами atopических заболеваний (ринорея, заложенность носа, рецидивирующий кашель, приступы удушья, кожные рецидивирующие высыпания в сочетании с кожным зудом). Всем больным проводили лабораторное аллергологическое обследование – уровень общего IgE и специфических IgE (ингаляционные и пищевые, технология Immucaps, "Phadia 100"). Определение инфекционной нагрузки патогенами включало IgG антитела к антигену *Cag A Helicobacter pylori* (n=879), IgM и суммарные антитела к антигенам лямблий (N=4320), описторхисов, токсокар, эхинококков и трихинел (N=1689), IgG антитела к антигенам аскарид (N=2890), IgG и IgE антитела к антигенам анисакиды (N=2546). Основанием для изучения данных патогенов было то, что проявления инфицирования часто формируют клинические «маски» atopических заболеваний.

**Результаты.** Выявлено наличие серопозитивных сывороток к антигену *Cag A H. pylori* в 31,5%, в 14,1% обнаружены суммарные, в 1,5% – антитела класса IgM

к антигенам лямблий. Количество серопозитивных сывороток, содержащих суммарные антитела, было максимальным в группе детей раннего и дошкольного возраста (6,6%), уменьшалось в группе детей школьного возраста (3,0%, p<0,05) и вновь нарастало у взрослых (4,4%, p<0,05). Серопозитивные сыворотки к антигенам описторхисов выявлены в 9,8%, токсокар – в 25,9%, аскарид – в 10,6%, анисакиды – в 2,5%.

**Выводы.** С использованием методов математического моделирования (логическая регрессия, корреляционный анализ) показано, что характер влияния патогенов на специфический IgE ответ может изменяться в разные возрастные периоды. Связь между инфекционной нагрузкой и специфическим atopическим статусом неоднозначна: выявляются различные типы воздействий – оппозиционный, синергический и отсутствие эффекта при моновоздействии. *H. pylori* может оказывать оппозитивное влияние на формирование atopического статуса у пациентов раннего и дошкольного возраста и синергическое – у детей школьного возраста и взрослых. У детей отмечено синергическое влияние хронической лямблиозной инвазии. Результаты, полученные в нашем исследовании, также подтверждают мнение большинства специалистов о наличии оппозитивных взаимосвязей между гельминтозами и специфическим atopическим статусом пациентов.

## INFECTIOUS LOAD AND MARKERS OF ATOPY – IS THERE A RELATIONSHIP?

Reshetnikova I.D., Agafonova E.V., Isaeva G.Sh.

Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**The purpose of the study.** Analysis of the relationship between serological markers of infections and atopical status of patients.

**Materials and methods.** In terms of a consultative polyclinic, groups of patients with clinical symptoms of atopical diseases (rhinorrhea, nasal congestion, recurrent cough, choking attacks, skin recurrent rashes in combination with pruritus) were examined. All patients underwent laboratory allergological examination – the level of total IgE and specific Ig E (inhalation and nutritional, Immucaps technology, "Phadia 100"). Determination of infectious load by pathogens included – IgG antibodies to *Cag A* antigen *Helicobacter pylori* (n=879), IgM and total antibodies to Giardia antigens (N=4320), opisthorchis, toxocar, echinococcus and trichinel (N=1689), IgG antibodies to ascaris antigens (N=2890), IgG and IgE antibodies to anisakide antigens (N=2546). The basis for studying these pathogens was that the manifestations of infection often form clinical "masks" of atopical diseases.

**Results.** The presence of seropositive sera against the antigen *Cag A* of *H. pylori* in 31.5% was revealed, in 14.1% of the total, 1.5% of IgM antibodies to Giardia antigens were detected. The number of seropositive sera containing total antibodies was maximum in the group of children of early and preschool age (6.6%), decreased in the group of children of school age (3.0%, p<0,05) and increased again in adults (4.4%, p<0,05). Seropositive sera against opisthorchis antigens were detected in 9.8%, toxocar in 25.9%, ascaris in 10.6%, anisakis in 2.5%.

**Conclusion.** Using the methods of mathematical modeling (logical regression, correlation analysis), it was shown that the nature of the influence of pathogens on the specific Ig E response can change at different age periods. The relationship between the infectious load and the specific atopical status is ambiguous various types of effects are revealed – oppositeness, synergistic, and lack of effect in mono-effects. *H. pylori* may have the opposite effect on the formation of atopical status in patients of early and preschool age and synergistic in children of school age and adults. In children, the synergistic effect of chronic lamblia infection is shown. The results obtained in our study also confirm the opinion of the majority of specialists about the presence of opposite interactions between helminth infections and specific atopical status of patients.

## ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ / РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

Рогачева Ю.А.<sup>1</sup>, Попова М.О.<sup>1</sup>, Волкова А. Г.<sup>1</sup>, Пинегина О.Н.<sup>1</sup>, Зубаровская Л.С.<sup>1</sup>, Климов Н.Н.<sup>1,2</sup>, Афанасьев Б.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; <sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Количество исследований о частоте и эпидемиологии инвазивных микозов (ИМ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим (р/р) течением лимфомы Ходжкина (ЛХ) ограничены.

**Цель исследования** – оценка частоты и эпидемиологии ИМ у пациентов с р/р ЛХ.

**Материалы и методы.** В период с 2002 по 2018 гг. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой было выполнено 86 алло-ТГСК у пациентов с р/р ЛХ. Медиана возраста – 27 (13-49) лет, дети (<18 лет) – 13% (n=11). Алло-ТГСК от неродственных полностью совместимых доноров проведена у 45,4% (n=39) пациентов, полностью совместимых родственных доноров – у 24,4% (n=21), от неродственных несовместимых доноров – у 15,1% (n=13) и гапло – у 15,1% (n=13). Первичная противогрибковая профилактика была представлена флуконазолом в 85%, вторичная профилактика – вориконазол (100%). EORTC/MSG 2008 критерии использовали для постановки диагноза и оценки ответа на антимикотическую терапию. У лиц с выявленными изменениями легких на КТ до проведения алло-ТГСК была выполнена бронхоскопия с последующим исследованием БАЛ. «Активный ИМ» означает, что ИМ был диагностирован до проведения алло-ТГСК. Медиана наблюдения составляет 12 месяцев [1-71].

**Результаты.** ИМ у пациентов с р/р ЛХ до проведения алло-ТГСК был установлен у 12,8% (n=11) пациентов. Все случаи ИМ перед ТГСК были представлены инвазивным аспергиллезом (ИА), основной орган поражения – легкие. Антимикотическая терапия была проведена в 81,8% случаев с медианой длительности 2 месяца. Полный ответ на противогрибковую терапию получен у 45,4% больных, частичный ответ или стабилизация – у 36,4%, «активный ИМ» имели 18,2%. После алло-ТГСК все пациенты получали вторичную профилактику вориконазолом. Частота рецидива или прогрессирования ИМ после проведения трансплантации составила 18,2%, медиана дня – 49 (19-79), все пациенты были успешно пролечены вориконазолом. ИМ после алло-ТГСК у больных без ИМ в анамнезе развился в 17,6% (n=13/74). Этиология ИМ после проведения алло-ТГСК была представлена ИА – 69%, инвазивным кандидозом – 15%, мукормикозом – 8% и обусловленным комбинацией *Aspergillus fumigatus* + *Rhizopus stolonifer* инвазивным микозом

– 8%. Медиана дня развития ИМ после алло-ТГСК составила 114 дней (1-489). Основным органом поражения – легкие (88%), общим клиническим симптомом для всех пациентов была фебрильная нейтропения (100%). Антимикотическая терапия: вориконазол – 59%, микафунгин – 17%, позаконазол – 8%, липидный амфотерицин В – 8% и комбинация липидного амфотерицина В с каспифунгином – 8%. Общая выживаемость (ОВ) в течение 12 недель после постановки диагноза ИМ составила 80%. ОВ в течение 2 лет у детей и взрослых с р/р ЛХ после алло-ТГСК составила 73,3%. Развитие ИМ после алло-ТГСК не ухудшало ОВ в течение двух лет (69,2% vs 74%,  $p=0,77$ ). Предшествующий ИМ не оказывал статистически значимого влияния на общую 2-х летнюю выживаемость в обеих группах (63,6% vs 74,7%,  $p=0,47$ ).

**Заключение.** ИМ развился до аллогенной трансплантации в группе детей и взрослых с р/р ЛХ в 12,8% случаев. Впервые выявленный ИМ после алло-ТГСК развился в 17,6%. ИМ является поздним осложнением после трансплантации. Несмотря на высокую частоту развития ИМ, осложнение не влияло на ОВ в течение двух лет у пациентов с р/р ЛХ после алло-ТГСК.

#### INVASIVE FUNGAL DISEASES IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Rogacheva Y.A.<sup>1</sup>, Popova M.O.<sup>1</sup>, Volkova A.G.<sup>1</sup>, Markova I.V.<sup>1</sup>, Frolova A.S.<sup>1</sup>, Mikhailova N.B.<sup>1</sup>, Zubarovskaya L.S.<sup>1</sup>, Klimko N.N.<sup>1,2</sup>, Afanasyev B.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to evaluate the epidemiology of IFD in allo-HSCT recipients with refractory/recurrent (r/r) Hodgkin's lymphoma (HL).

**Materials and methods.** The single center prospective observational study included 86 patients with classical r/r HL who underwent allo-HSCT from 2002 to 2018. The median age was 27 (13-49) y.o., children (<18 y.o.) – 13% (n=11). Allo-HSCT from MUD was performed in 45,4% (n=39), MRD – 24,4% (n=21), MMUD – 15,1% (n=13), haplo – 15,1% (n=13), with RIC (100%) and predominantly TTY-based GVHD prophylaxis (71%). Primary antifungal prophylaxis was flucanazole in 85%, secondary – voriconazole (100%). EORTC/MSG 2008 criteria for diagnosis and response to therapy were used. "Active IFD" means IFD was diagnosed just before HSCT. Median follow-up time was 12 months [1-71].

**Results.** The incidence of pre-existing IFD in allo-HSCT recipients with r/r HL was 12,8% (n=11). All cases of IFD prior to HSCT were invasive aspergillosis (IA) with lungs involvement. Antifungal therapy before allo-HSCT was used in 81,8% patients with a median duration of 2 months. Complete response to antifungal therapy was in 45,4% of patients, partial response or stabilization – in 36,4%, and 18,2% patients had an "active IFD". After allo-HSCT all patients received voriconazole as an antifungal therapy or secondary prophylaxis. Cumulative incidence of relapse or progression of IA after allo-HSCT was 18,2% with the median 49 days [19-79] of onset after HSCT, which were successfully treated with voriconazole. The incidence of IFD after allo-HSCT for naive patients was 17,6% (n=13/74). Etiology of IFD after allo-HSCT was IA – 69%, invasive candidiasis (IC) – 15%, mucormycosis – 8%, and combined IFD caused by *Aspergillus fumigatus* + *Rhizopus stolonifer* – 8%. The median day of onset of IFD after allo-HSCT was day+ 114 [1-489]. Antifungal therapy was the following: voriconazole – 59%, micafungin – 17%, posaconazole – 8%, lipid amphotericin B – 8% and combination lipid amphotericin B with caspofungin – 8%. A 12-week overall survival (OS) after allo-HSCT was 80%. The 2-year OS in the children and adults with r/r HL after allo-HSCT was 73,3%. Development of IFD after allo-HSCT didn't decrease the 2-year OS rate (69,2% vs 74%,  $p=0,77$ , figure 1a). The impact of prior IFD on 2-year OS in allo-HSCT recipients was not statistically significant in all the groups (63,6% vs 74,7%,  $p=0,47$ ), and separately in children and adults.

**Conclusion.** The incidence of pre-existing IFD in the children and adults with r/r Hodgkin's lymphoma allo-HSCT recipients was 12,8%. The incidence of IFD after allo-HSCT in naive patients with Hodgkin's lymphoma was 17,6%. IFD was a late complication after allo-HSCT. Despite the high incidence of IFD, the complication didn't influence the OS in the children and adults with r/r Hodgkin lymphoma before or after allo-HSCT.

#### СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Рудаков Н.В., Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Савельев Д.А., Блох А.И.

Омский НИИ природно-очаговых инфекций; Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

**Цель исследования** – изучение динамики и интенсивности эпидемического процесса иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) по федеральным округам (ФО) и субъектам Российской Федерации (РФ) в 2009-2018 гг.

**Материалы и методы.** Анализ заболеваемости ИКБ в РФ за 2009-2018 гг. проведен на основании формы №2 государственной статистической отчетности с применением стандартных статистических методов, в том числе метода линейной регрессии.

**Результаты.** Заболеваемость ИКБ во всех ФО, за исключением Южного (ЮФО) и Северо-Кавказского (СКФО), характеризуется цикличностью с тенденцией к снижению на протяжении 2009-2018 гг. В целом по России среднегодовой темп снижения (СТС) составил 4,7%. Максимальные СТС отмечены для Приволжского (ПФО), Северо-Западного (СЗФО) и Уральского (УФО) ФО (-10,1%, -8,7% и 7,0% соответственно), несмотря на наличие в их составе субъектов со среднесезонным показателем заболеваемости ИКБ, превышающим общероссийский в 2 и более раз. В ПФО – это Пермский край, Кировская область, Удмуртская Республика; в СЗФО – Вологодская и Калининградская области; в УФО – Свердловская область. В большинстве субъектов Уральского ФО (СФО) заболеваемость ИКБ превышает общероссийский уровень, особенно в Республике Тыва, Республике Хакасия, Красноярском крае, Томской и Новосибирской областях. СТС заболеваемости ИКБ в СФО составил -2,7%, в Центральном ФО (ЦФО) – -0,8%, в Дальневосточном ФО (ДФО) – -1,3%. Напряженная ситуация по ИКБ в ЦФО сохраняется в Ярославской и Костромской областях, где среднесезонные показатели заболеваемости в 2-3 раза превышают общероссийский. Ежегодное превышение последнего отмечено для Калужской, Липецкой и Московской областей. В ДФО аналогичная ситуация характерна для Сахалинской области и Приморского края. В ЮФО (Краснодарский край и Волгоградская область) и СКФО (Ставропольский край) за анализируемый период выявлена тенденция к

росту заболеваемости ИКБ со среднегодовым темпом +18,1% и +5,1% соответственно на фоне относительно низкого уровня.

**Заключение.** В течение 2009-2018 гг. наметился тренд на снижение заболеваемости ИКБ как в целом по РФ, так и в большинстве федеральных округов, особенно на территориях с высокой интенсивностью эпидемического процесса. Вместе с тем, для сохранения наметившейся тенденции необходимы постоянный мониторинг активности и структуры природных очагов и совершенствование профилактических мероприятий.

#### MODERN TENDENCIES OF DEVELOPMENT OF EPIDEMIC PROCESS OF IXODES TICK-BORNE BORRELIOSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Rudakov N.V., Rudakova S.A., Penyevskaya N.A., Savelyev D.A., Blokh A.I.

Omsk Research Institute of Natural Focal Infections; Omsk State Medical University, Omsk, Russia

**The purpose of the study** is to study of the dynamics and intensity of the epidemic process of tick-borne borreliosis (TBB) in Federal districts (FD) and subjects of the Russian Federation (RF) in 2009-2018.

**Materials and methods.** The analysis of the incidence of TBB in Russia for 2009-2018 was carried out based on form №2 of the state statistical reporting using standard statistical methods, including the method of linear regression.

**Results.** The incidence of TBB in all FD, with the exception of the South (SFD) and the North Caucasus (North Caucasus Federal district), is cyclic with a tendency towards the reduction over the 2009-2018. The average annual rate of decline (AARD) in Russia was 4,7%. The maximum AARD marked for the Privolzhsky FD, Northwest FD and the Ural (Ural Federal district) districts (-10,1%, -8,7% and 7,0%, respectively), despite the presence in their composition of subjects with a mean annual incidence of TBB in excess of the all-Russian indicator in 2 and more times. In the Volga Federal district-Perm region, Kirov region, Udmurt Republic; in the northwestern Federal district the Volgoda and Kaliningrad region; in the Urals – Sverdlovsk region. In most subjects of the Siberian Federal district (SFD), the incidence of TBB exceeds the all-Russian level, especially in the Republic of Tuva, the Republic of Khakassia, Krasnoyarsk, Tomsk and Novosibirsk regions. AARD the incidence of TBB in the SFD amounted to -2,7%, in the Central Federal district (CFD) is -0,8%, in the far Eastern Federal district (FEFD) is a contraction of 1,3%. The tense situation on TBB in the Central Federal district remains in the Yaroslavl and Kostroma regions, where the average long-term morbidity rates are 2-3 times higher than the all-Russian level. The annual excess of the latter was noted for Kaluga, Lipetsk and Moscow regions. In the far Eastern Federal district, a similar situation is typical for the Sakhalin and Primorsky regions. In the southern Federal district (Krasnodar and Volgograd regions) and North Caucasus Federal district (Stavropol region) for the analyzed period the tendency to increase the incidence of TBB with an annual average increase of +18,1% and +5,1% respectively against the background of relatively low level.

**Conclusion.** During 2009-2018, there was a trend in reduction the incidence of TBB, both in Russia as a whole and in most Federal districts, especially in areas with high intensity of the epidemic process. At the same time, to maintain the current trend, it is necessary to constantly monitor the activity and structure of natural foci and improve preventive measures.

#### ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ БИОПЛЕНК ЛАКТОБАЦИЛЛУС PLANTARUM 8РА-3 НА РАЗЛИЧНЫХ ХОСИТЕЛЯХ В УСЛОВИЯХ МИКРОГРАВИТАЦИИ

<sup>1</sup>Рыбальченко О.В., <sup>2</sup>Орлова О.Г., <sup>3</sup>Потокин И.Л., <sup>4</sup>Черкасова Г.В.

<sup>1,2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, <sup>3</sup>Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

Влияние невесомости на организм человека представляет собой одну из главных медико-биологических проблем, понимание которой чрезвычайно важно для решения вопросов жизнеобеспечения долгосрочных полетов и межпланетных станций. При исследовании влияния микрогравитации особое внимание следует уделять участию в этом процессе бактерий, которые, являясь обязательным компонентом микробиоценоза всех живых систем, включая человека, могут оказывать на него как положительное, так и негативное воздействие, в том числе и во время космических полетов.

**Материалы и методы.** Объект исследования – лактобактерии *Lactobacillus plantarum* 8РА-3. Изучение влияния микрогравитации на развитие биопленок *L. plantarum* 8РА-3 проводили в специальной аппаратуре на российском сегменте МКС. Выращивание бактерий осуществляли в присутствии носителей различной природы: полимерная подложка на основе агарозы, целлюлозный носитель, полистирол. Сравнительный анализ роста биопленочных форм клеток, развивающихся на различных носителях в условиях космического полета и в наземных условиях, выполняли микробиологическими, спектроскопическими и электронно-микроскопическими методами с использованием сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии.

**Результаты.** Исследование возможности *L. plantarum* 8РА-3 к формированию биопленки на различных носителях показало, что наибольшую скорость образования и структурированность имели биопленки на полимерных носителях на основе агарозы и в условиях микрогравитации, и в наземных экспериментах. Более низкие показатели проявили носители их полимерного материала. Отметим, что в условиях микрогравитации во всех изученных вариантах интенсивность биопленкообразования лактобактерий была значительно выше, чем в наземных условиях.

**Заключение.** Впервые осуществлена разработка метода исследования закономерностей формирования бактериальных биопленок в динамике на поверхности носителей различной природы в условиях микрогравитации на РС МКС. Полученные данные лягут в основу исследований, которые позволят более детально изучить не только механизмы формирования, но и ингибирования микробных биопленок в условиях макро- и микрогравитации, что даст возможность выявить закономерности, объясняющие особенности развития микробных сообществ подобного типа.

#### PATTERNS OF BIOFILM FORMATION OF LACTOBACILLUS PLANTARUM 8РА-3 ON VARIOUS MEDIA IN MICROGRAVITY

<sup>1,2</sup>Rybalchenko O.V., <sup>2</sup>Orlova O.G., <sup>3</sup>Potokin I.L., <sup>4</sup>Cherkasova G.V.

<sup>1</sup>St. Petersburg State University, <sup>2</sup>State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia

The impact of weightlessness on the human body is one of the main medical and



biological problems, the understanding of which is extremely important to address the issues of life support for long-term flights and interplanetary stations. In the study of the effects of microgravity, special attention should be paid to the participation of bacteria in this process, which, as a mandatory component of the microbiocenosis of all living systems, including humans, can have both positive and negative effects on it, including during space flights.

**Materials and methods.** The object of study – *Lactobacillus plantarum* 8PA-3. The study of the effect of microgravity on the development of *L. plantarum* 8PA-3 biofilms was carried out in special equipment on the Russian segment of the ISS. Cultivation of bacteria was carried out in the presence of carriers of different nature: polymer substrate based on agarose, cellulose carrier, polystyrene. Comparative analysis of the growth of biofilm cell forms developing on different carriers in space flight and in ground conditions was performed by microbiological, spectroscopic and electron microscopic methods using scanning and transmission electron microscopy.

**Results.** The study of the possibility of *L. plantarum* 8PA-3 to form biofilms on different carriers showed that the highest rate of formation and structuring had biofilms on polymer carriers based on agarose and in microgravity, and in ground experiments. Lower rates showed carriers of their polymeric material. It should be noted that in microgravity in all studied variants the intensity of biofilm formation of lactobacilli was significantly higher than in ground conditions.

**Conclusion.** For the first time a method of research of laws of formation of bacterial biofilms in the dynamics on the surface of supports of different nature in the conditions of microgravity on the ISS RS was developed. The obtained data will form the basis of studies that will allow to study in more detail not only the mechanisms of formation, but also inhibition of microbial biofilms in macro-and microgravity, which will make it possible to identify patterns that explain the features of the development of microbial communities of this type.

### ОСОБЕННОСТИ ЛАНОСТЕРОЛ-14А-ДЕМЕТИЛАЗЫ CYP51B У ASPERGILLUS FUMIGATUS И ЕЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С CYP51A

Рябинин И.А., Алиева Л.В., Волонцевича А.-М., Жолы Я.С.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – выявление структурно-пространственных особенностей мишени триазольных антимикотиков – CYP51B у *Aspergillus fumigatus*, включая взаимодействие с CYP51A.

**Материалы и методы.** Первичную структуру ланостерол-14 $\alpha$ -деметиلاзы из протеома *A. fumigatus* Af263 выкопировали из Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG) [Nierman W.C. et al., 2005]. Моделирование третичной структуры фермента выполнили в ресурсе Swiss-Model [Waterhouse A. et al., 2018], дальнейший анализ после реконструкции осуществили для кристаллографической модели «4um.2.A» – CYP51B из *A. fumigatus* в комплексе с вориконазолом [Hargrove T.Y., 2015]. Анализ вторичной и третичной структуры фермента произвели благодаря сетевым редакторам PDBsum и MOLEonline.

**Результаты.** Вторичная структура фермента включает 21  $\alpha$ -спирали, 4  $\beta$ -листа, 3  $\beta$ -шпильки, 12  $\beta$ -тяжей, 36  $\beta$ -поворотов, 3  $\gamma$ -поворота. Выявили 40 внутримолекулярных сайтов взаимодействия  $\alpha$ -спиралей. В активном центре фермента расположен кофактор – гем железа, который в данном случае координационно связан со специфическим ингибитором – вориконазолом: 8-ой атом азота молекулы вориконазола в 1,2,4-триазольном кольце связан с атомом железа в геме. Межмолекулярные контакты между цепью изоформы А и изоформы В имеют нековалентный характер (Ван-дер-Ваальсовы силы), занимают площадь поверхности глобул, равную 407Å<sup>2</sup> и 420Å<sup>2</sup> на цепи А и цепи В соответственно, охватывают всего 19 аминокислотных остатков. Фенилаланин 512 цепи А связан с пролином (490), лейцином (489) и глицином (491) цепи В; валин (86) CYP51A координируется также с пролином (490) CYP51B; в другом участке соприкасающихся глобул наблюдают почти симметричное взаимодействие: фенилаланин (512) CYP51B связан с пролином (490), лейцином (489) и валином (492) CYP51A, последний указанный остаток так же координируется боковым радикалом с аргинином (510) CYP51B. Лизин (191) изоформы А соприкасается с остатком валина (492) изоформы В; обе изоформы соприкасаются симметричными остатками фенилаланина в положении 59 (со стороны изоформы А в этом контакте также принимает участие триптофан (58)). Общий объем глобулы фермента CYP51B составил 44305 Å<sup>3</sup>.

**Заключение.** Главным механизмом устойчивости возбудителей инвазивного аспергиллеза к триазольным от сих пор считали мутации в гене *cyp51A*, однако последние данные указывают также на значимое влияние со стороны *cyp51B* как в форме гиперэкспрессии этого гена, так и в форме мутаций в кодирующей части [Abastabar M., 2019]. Возможный, но не оцененный фактор, влияющий на развитие резистентности, – изменение взаимодействия двух изоформ.

### FEATURES OF LANOSTEROL-14A-DEMETHYLASE CYP51B FROM ASPERGILLUS FUMIGATUS AND ITS SPATIAL INTERACTION WITH CYP51A

Riabini I.A., Alieva L.V., Volontsevich A.-M., Jolya Y.S.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to identify the structural and spatial features of the triazole antimycotics target – CYP51B from *A. fumigatus* including its interaction with CYP51A.

**Materials and methods.** The primary structure of lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase from the *Aspergillus fumigatus* Af263 proteome was copied from the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) [Nierman W.C. et al., 2005]. Modeling of the tertiary structure of the enzyme was performed in the Swiss-Model resource [Waterhouse A. et al., 2018], further analysis after reconstruction was carried out for the crystallographic model «4um.2.A» – CYP51B from *A. fumigatus* in combination with voriconazole [Hargrove T.Y., 2015]. The analysis of the enzyme secondary and tertiary structures was performed with PDBsum and MOLEonline.

**Results.** The secondary structure of the enzyme includes 21  $\alpha$ -helix, 4  $\beta$ -sheets, 3  $\beta$ -hairpins, 12  $\beta$ -strands, 36  $\beta$ -turns, 3  $\gamma$ -turns. 40 intramolecular sites of interaction of  $\alpha$ -helices were found. A cofactor – iron heme, which in this case is coordinated to a specific inhibitor – voriconazole, is situated in the active center of the enzyme: the 8th nitrogen atom of the voriconazole molecule in the 1,2,4-triazole ring is bound to the iron atom in heme. Intermolecular contacts between the chain of isoform A and isoform B are non-covalent (Van-der-Waals forces), they occupy globular surface

area of 407Å<sup>2</sup> and 420Å<sup>2</sup> on chain A and B chain, respectively, covering 19 amino acid residues. Phenylalanine 512 in chain A is bound to proline (490), leucine (489) and glycine (491) of chain B; valine (86) in CYP51A is also coordinated with proline (490) of CYP51B; in another part of the contacting globules, an almost symmetrical interaction was observed: phenylalanine (512) of CYP51B is associated with proline (490), leucine (489) and valine (492) of CYP51A, the last specified residue is also coordinated by the side radical with arginine (510) in CYP51B. Lysine (191) of isoform A is in contact with the residue of valine (492) of isoform B; both isoforms are in contact with symmetrical phenylalanine residues at position 59 (on the side of Isoform A, tryptophan (58) also takes part in this contact). The total volume of the CYP51B enzyme globule was 44305 Å<sup>3</sup>.

**Conclusion.** Up to now, mutations in the *cyp51A* gene have been considered to be the main mechanism of resistance to triazoles of invasive aspergillosis causative agents. However, the recent data also indicate a significant influence from *cyp51B*, both by overexpression of this gene, and by mutations in the coding part [Abastabar M., 2019]. A possible, but invaluable factor influencing the development of resistance is the change in the interaction of the two isoforms.

### ОТБОР КАНДИДАТНЫХ ПАР АПТАМЕРОВ И МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕСТ-СИСТЕМЕ НА ОСНОВЕ ИММУНО-АПТАМЕРНОЙ ПЦР ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ PAL LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Рябо А.К., Зенинская Н.А., Марин М.А., Калмантаева О.В., Карцева А.С., Силкина М.В., Мутян Я.О., Фирстова В.В., Шемякин И.Г.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Россия

**Цель исследования** – подбор пары лигандов, состоящей из моноклонального антитела (МКАТ) и аптамера, позволяющих эффективно определять пептидогликан-ассоциированный липопротеин (PAL) *Legionella pneumophila*, для использования их в дальнейшей разработке диагностической тест-системы на основе иммуно-аптаммерной ПЦР (иаПЦР).

**Материалы и методы.** Ранее нами были получены панели мышиных МКАТ (10 клонов) и аптамеров (3 аптамера), специфических в отношении PAL патогенных легионелл. Для выбора оптимальной пары лигандов (МКАТ и аптамеров) проводили анализ по принципу иаПЦР. На поверхности лунок ПЦР-планшета индивидуально иммобилизовали различные клоны МКАТ имеющейся панели в количестве 1 мкг/лунку, блокировали свободные центры связывания инертными белками, инкубировали тестовые лунки с рекомбинантным PAL в количестве 0,1 мкг/лунку, в контрольные лунки с чистым буфером, после чего инкубировали с одним из аптамеров. Финальную отмывку проводили высокосольным раствором для наиболее эффективного удаления несвязавшихся молекул ДНК. Сигнал от связывания детектировали в ПЦР-ПВ со специфическими к концевым областям аптамеров праймерами, применяли интеркалирующий краситель SYBR Green I.

**Результаты и обсуждение.** Для успешного конструирования иаПЦР тест-системы необходимо подобрать такую пару лигандов, которая будет обеспечивать высокую специфичность и чувствительность определения анализа. Детекция методом амплификации ДНК усиливает сигнал от единичных молекул и увеличивает предел детекции, но также она связана с риском получения ложноположительных сигналов вследствие неспецифического связывания или контаминации. Поэтому так важно изначально выбрать такую пару, которая не будет проявлять неспецифическое взаимодействие. Было проанализировано взаимодействие 30 пар МКАТ-аптамер, по результатам для дальнейшей оптимизации были выбраны 6 пар, которые давали минимальный фоновый сигнал и максимальную разницу между уровнем фона и сигналом детекции PAL.

**Заключение.** Полученные кандидатные пары МКАТ-аптамер будут использованы для оптимизации и конструирования диагностической тест-системы для определения PAL патогенных легионелл в иаПЦР.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора

### SELECTION OF CANDIDATE PAIRS OF APTAMERS AND MONOCLONAL ANTIBODIES FOR USE IN THE IMMUNO-APTAMER PCR BASED TEST SYSTEM FOR DETECTION OF LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Riabko A.K., Zeninskaya N.A., Marin M.A., Kalmantaeva O.V., Kartseva A.S., Silkina M.V., Mutyan Ya.O., Firstova V.V., Shemyakin I.G.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study.** Select a pair of ligands consisting of a monoclonal antibody (MAb) and an aptamer that can efficiently determine peptidoglycan-associated lipoprotein (PAL) of *Legionella pneumophila* for using it in the further development of diagnostic test system based on immuno-aptamer PCR (iaPCR) method.

**Materials and methods.** Earlier, we obtained panels of mouse MAbs (10 clones) and aptamers (3 aptamers) with specificity to PAL of pathogenic legionella. The analysis based on iaPCR principle was performed to select the optimal pair of ligands (MAbs and aptamers). Clones of MAbs of the available panel were individually immobilized on the surface of the PCR plate wells (1  $\mu$ g/well), then free binding sites were blocked with inert proteins. After that, the test wells were incubated with recombinant PAL in the amount of 0.1  $\mu$ g/well, and the control wells were incubated with buffer only. After this step all the wells (test and control) were incubated with one of the aptamers. The final washing was performed with a high-salt solution for the most efficient removal of unbound DNA molecules. The signal from binding was detected in RT-PCR with primers specific to the terminal regions of the aptamers, and the intercalating dye SYBR Green I was used.

**Results and discussion.** It's necessary to select a pair of ligands that will provide high specificity and sensitivity of the analyte detection to successful development of any iaPCR test system. Detection by DNA amplification reinforces the signal from single molecules and increases the detection limit, but it is also associated with the risk of false positive results due to non-specific bindings or contamination. Therefore, it is of great importance to initially choose such a pair that will not exhibit nonspecific interaction. 30 pairs of MAbs and aptamers were analyzed in this work. According to the results, 6 pairs which gave the minimum background signal and the maximum difference between the background level and the PAL detection signal were selected for further optimization.

**Conclusion.** Selected candidate pairs of the MAbs and aptamers will be used to optimize and design a diagnostic test system for detecting PAL of pathogenic legionella in iaPCR.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

### СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА САЛЬМОНЕЛЛ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ АМБУЛАТОРНЮЮ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ

<sup>1</sup>Сатосова Н.В., <sup>1</sup>Любимова А.В., <sup>1</sup>Кицбашвили Р.В., <sup>2</sup>Борухович Л.С.,  
<sup>3</sup>Войтенкова Е.В., <sup>3</sup>Сузаева Л.В., <sup>3</sup>Забровская А.В.

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, <sup>2</sup>ООО «Глобус Мед», <sup>3</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – оценка серотиповой структуры сальмонеллеза в Санкт-Петербурге.

**Материалы и методы.** Изучено 138 культур *Salmonella*, выделенных от жителей Санкт-Петербурга. Идентификацию проводили в лаборатории «Глобус Мед». Изучение чувствительности к антимикробным препаратам выделенных культур *Salmonella* осуществляли в лаборатории кишечных инфекций ФБУН НИИЭМ им. Пастера.

**Результаты.** Сальмонеллез был бактериологически подтвержден у 138 пациентов с острыми кишечными инфекциями, что составило 40,9% от всех гастроэнтеритов бактериальной этиологии. Выделенные возбудители принадлежали к девяти сероварам: *S. Enteritidis* (112 штаммов, 81,2%), *S. Typhimurium* (12 штаммов, 8,7%), *S. Infantis* (4 штамма, 2,9%), *S. London* (1 штамм, 0,7%), *S. Bredeney* (2 штамма, 1,4%), *S. Potsdam* (2 штамма, 1,4%), *S. Kentucky* (2 штамма, 1,4%), *S. Senftenberg* (1 штамм, 0,7%), *Salmonella* нетипируемые (2 штамма, 1,4%). В возрастной структуре заболевших доля детей раннего возраста (0-2 лет) составила 24,0%, от 3 до 6 лет – 49,0%, школьного возраста (7-17 лет) – 13,0%, взрослых – 14,0%. Большинство случаев сальмонеллеза выявлены в возрастной группе от 0 до 6 лет. У детей до 2 лет были выделены все девять сероваров сальмонелл. В возрасте от 3 лет и старше в этиологической структуре преобладали *S. Enteritidis* (87,7%) и *S. Typhimurium* (6,6%). В возрастной структуре заболевших сальмонеллезом, вызванным сероваром *S. Enteritidis*, доля детей раннего возраста (0-2 лет) составила 17,0%, от 3 до 6 лет – 55,0%, школьного возраста (7-17 лет) – 14,0%, взрослых – 14,0%. Таким образом, большинство случаев сальмонеллеза, вызванного сероваром *S. Enteritidis*, отмечено у детей от 0 до 6 лет. При этом 42% детей возраста 3-6 лет не посещали детские образовательные учреждения, а 58% – посещали. Более 60,0% штаммов *Salmonella* были устойчивы к антимикробным препаратам, назначаемым для лечения среднетяжелых и тяжелых форм сальмонеллеза: фторхинолонам и нитрофуранам (*S. Enteritidis*, *S. Bredeney*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*).

**Выводы.** В Санкт-Петербурге преобладал сальмонеллез, вызванный *S. Enteritidis*. Можно предположить наличие общи источников инфекции для организованных и неорганизованных детей. Разнообразие серологической структуры у детей от 0-2 лет требует дальнейшего изучения и конкретизации ведущих факторов передачи сальмонеллезов.

### THE SEROLOGICAL STRUCTURE OF SALMONELLA ISOLATED FROM PATIENTS RECEIVING OUTPATIENT MEDICAL CARE

<sup>1</sup>Satosova N.V., <sup>1</sup>Lyubimova A.V., <sup>1</sup>Kitsbashvili R.V., <sup>2</sup>Borukhovich L.S.,  
<sup>3</sup>Voytenkova E.V., <sup>3</sup>Suzhaeva L.V., <sup>3</sup>Zabrovskaya A.V.

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>«Globus Med»; <sup>3</sup>Pasteur's Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

**Purpose of the study.** To determine the etiological structure of salmonellosis.

**Materials and methods.** 138 strains of *Salmonella* were studied. The identification was performed in the laboratory "Globus Med". Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* strains was studied in the laboratory of intestinal infections Saint-Petersburg Pasteur Institute.

**Results.** Salmonellosis was bacteriologically confirmed in 138 patients, which accounted for 40.9% of all gastroenteritis of bacterial etiology. The isolated pathogens belonged to 9 serotypes: *S. Enteritidis* (112 strains, 81.2%), *S. Typhimurium* (12 strains, 8.7%), *S. Infantis* (4 strains, 2.9%), *S. London* (1 strain, 0.7%), *S. Bredeney* (2 strains, 1.4%), *S. Potsdam* (2 strains, 1.4%), *S. Kentucky* (2 strains, 1.4%), *S. Senftenberg* (1 strain, 0.7%), *Salmonella* no typing (2 strains, 1.4%). In the age structure of the patients, the proportion of young children (0-2 years old) was 24.0%, from 3 to 6 years – 49.0%; school age (7-17 years old) – 13.0%; adults – 14.0%. Most cases of salmonellosis were in children of the age group from 0 to 6 years. In the children under 2 years old salmonellosis were caused by all 9 serotypes. At the age of 3 years and older, *S. Enteritidis* (87.7%) and *S. Typhimurium* (6.6%) prevailed in the etiological structure. In the age structure of the patients with salmonellosis caused by *S. Enteritidis*, the proportion of young children (0-2 years old) was 17.0%; from 3 to 6 years – 55.0%; school age (7-17 years old) – 14.0%; adults – 14.0%. Most cases of salmonellosis caused by *S. Enteritidis* were found in the children from 0 to 6 years old. 42% of the children aged 3-6 did not attend children's educational institutions, and 58% attended. More than 60.0% of *Salmonella* isolates were resistant to antimicrobials prescribed for the treatment of severe forms of salmonellosis: fluoroquinolones and nitrofurans (*S. Enteritidis*, *S. Bredeney*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*).

**Conclusion.** Salmonellosis caused by *S. Enteritidis* prevails in St. Petersburg. There is a common source of infection for organized and unorganized children. The diversity of the serological structure in children from 0-2 years old requires further study and specification of the leading factors and ways of transmission of salmonella infections.

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КАРБАПЕНМОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ В СТАЦИОНАРАХ ЛИПЕЦКОЙ ОБЛАСТИ В 2017-2018 ГГ.

Сафронова Е.В.<sup>1</sup>, Астахова М.В.<sup>1</sup>, Мигита О.А.<sup>1</sup>, Сухова Л.П.<sup>1</sup>, Скленева Е.Ю.<sup>2</sup>,  
Стягова Н.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Областной кожно-венерологический диспансер, Липецк; <sup>2</sup>НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск; <sup>3</sup>Липецкая городская больница №1 им. Н.А. Семашко, Елец, Россия

**Цель** – изучение распространенности карбапенемаз у различных штаммов грамотрицательных микроорганизмов, оценка возможности выявления устойчивости к карбапенемам рутинными фенотипическими методами, доступными практической бактериологической лабораторией.

**Материалы и методы.** Определение чувствительности к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом (ДДМ) согласно Клиническим рекомендациям (КР-2018.03). *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* тестировали к имипенему и меропенему, представителей семейства – к эртапенему.

Кроме того, для подтверждения устойчивости к карбапенемам выполняли CIM-тест, а сомнительных изолятов определяли МПК имипенема/меропенема методом градиентной диффузии с помощью MIC-тестов (Oxoid, Великобритания). *P. aeruginosa* тестировали на наличие металло-бета-лактамазы (МБЛ) «методом двойных дисков» с ЭДТА. Штаммы, показавшие *in vitro* устойчивость к карбапенемам, отправляли в НИИ Антимикробной химиотерапии (г. Смоленск) для дальнейшего молекулярно-генетического исследования методом ПЦР-ПВ в рамках проекта «АРЕХ»

**Результаты.** В 2017 г. было исследовано 53 изолята грамотрицательных бактерий, устойчивых к меропенему, имипенему и эртапенему (*P. aeruginosa* – n=29, *A. baumannii* – n=21, *Enterobacter cloacae* – n=2, *Klebsiella pneumoniae* – n=1). Штаммы были выделены в 4-х стационарах г. Липецка, в отделениях хирургического профиля и ОРИТ. Из 29 штаммов *P. aeruginosa* продукция blaVIM-гена установлена у 23 (79%). У 16 штаммов *A. baumannii* обнаружены OXA карбапенемазы (76%) – 5 OXA-23 и 11 OXA-40. У штаммов энтеробактерий карбапенемазы не выявлены. В 2018 г. количество карбапенеморезистентных штаммов существенно возросло – всего 83 штамма (*P. aeruginosa* – n=27, *A. baumannii* – n=44, *K. pneumoniae* – n=11, *E. coli* – n=1). Такие штаммы обнаружили еще в 2-х стационарах г. Липецка и в одной из больниц г. Ельца. Молекулярно-генетическими методами МБЛ VIM-типа была выявлена у 13 *P. aeruginosa* (48%), OXA-23 – у 13 штаммов и OXA-40 – у 25 штаммов *A. baumannii* (86%), OXA-48 – у 7 штаммов *K. pneumoniae* (63%). Штамм *E. coli* был носителем NDM-металло-бета-лактамазы и обладал экстремальной резистентностью к антибиотикам.

**Выводы.** Карбапенеморезистентные штаммы встречаются практически во всех стационарах Липецкой области. Рутинных фенотипических тестов недостаточно для выявления устойчивости к карбапенемам, нужно внедрять молекулярно-генетические методы в практику бактериологических лабораторий.

### DISTRIBUTION OF CARBAPENEM-RESISTANT STRAINS OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN THE HOSPITALS OF LIPETSK REGION IN 2017-2018

Safronova E.V.<sup>1</sup>, Astakhova M.V.<sup>1</sup>, Migita O.A.<sup>1</sup>, Sukhova L.P.<sup>1</sup>, Sklenova E.Yu.<sup>2</sup>,  
Styagova N.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Regional Dermatovenerologic Dispensary, Lipetsk; <sup>2</sup>Smolensk Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk; <sup>3</sup>Yelets City Hospital №1 named after N.A. Semashko, Yelets, Russia

**The purpose of the study** is to evaluate the prevalence of carbapenemases in different gram-negative strains; to assess the possibility of detecting resistance to carbapenems by simple phenotypic methods used in practical bacteriology.

**Materials and methods.** The determination of antibiotic sensitivity was carried out by disco-diffusion method (DDM) in accordance with the Clinical guidelines (version 2018.03). *P. aeruginosa* and *A. baumannii* were tested by imipenem and meropenem, and *Enterobacteriaceae* for ertapenem. In addition, to determine the resistance to carbapenems Carbapenem Inactivation Method (CIM) was used. In ambiguous isolates the MIC of imipenem or meropenem was determined by MIC Evaluator- tests (Oxoid, UK). *P. aeruginosa* for presence of metal-beta-lactamase (MBL) was tested by "double discs with EDTA". The strains showing resistance to carbapenems *in vitro* were sent to Smolensk Institute of Antimicrobial Chemotherapy for molecular genetic research by PCR- Real Time about the project "APEX".

**Results.** 53 strains of gram-negative bacteria resistant to carbapenems were studied in 2017. (*P. aeruginosa* – n=29, *A. baumannii* – n=21, *K. pneumoniae* – n=11, *Enterobacter cloacae* – n=2). These strains were found in four hospitals of Lipetsk, in surgical and intensive care units. Of the 29 strains of *P. aeruginosa* blaVIM production was detected in 23 (79%), 5 strains *A. baumannii* were producers of OXA-23 and 11 stains OXA-40 (76%). Among *Enterobacteriaceae* carbapenemase production with PCR-RT was not detected. In 2018, the number of carbapenem-resistant strains increased (*P. aeruginosa* – n=27, *A. baumannii* – n=44, *K. pneumoniae* – n=11, *E. coli* – n=1). Such strains were found in two more hospitals of Lipetsk and in one of the hospitals of Yelets. PCR-RT was used to detect MBL carbapenemase VIM in 13 strains *P. aeruginosa* (48%), OXA-23 and OXA-40 were in 13 and 25 strains of *A. baumannii* (86%), 7 *K. pneumoniae* had OXA-48 (63%). And only one *E. coli* strain had NDM metal-beta-lactamase with extreme drug resistance.

**Conclusion.** Carbapenem-resistant strains of gram-negative bacteria were found in most hospitals of the Lipetsk region. Routine phenotypic methods are not enough to detect resistance of carbapenems, thus it is necessary to introduce PCR methods in the practice of bacteriological laboratories.

### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Сахаров В.И., Русяжкова И.А., Борзова Ю.В., Яворский Е.В., Шурпицкая О.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – оценка преимуществ использования метода MALDI-TOF у коморбидных пациентов с сепсисом.

**Материалы и методы.** В исследовании были включены 13 больных (средний возраст – 69 лет), находившихся на лечении в ОРИТ терапевтического профиля клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова г. Санкт-Петербурга и соответствовавших критериям включения. Всем пациентам был выполнен стандартный перечень клинических и микробиологических исследований. Идентификацию возбудителя проводили с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии.

**Результаты.** Среднее время получения положительных результатов микробиологического исследования гемокультуры с идентификацией возбудителя составило 38 часов. При анализе данных микробиологического мониторинга у 38% пациентов с сепсисом выявлена бактериемия. У 66% больных обнаружены грамотрицательные микроорганизмы, в том числе *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*, у 33% – грамположительные (*Enterococcus faecium*). Также у одного пациента наблюдали микст-инфекцию – сочетание *E. faecium* и *A. baumannii*. Установлена достоверно значимая корреляция между большими баллами индекса коморбидности Charlson и высокими баллами на момент поступления на шкалу SOFA (p<0,05). Также данные больные чаще нуждались в вазопрессорной и респираторной поддержке. Напрямую коррелировали повышенный уровень лактата/признаки гипоксемии и наличие септической энцефалопатии, коэффициент корреляции Пирсона составил 0,754824. Тяжесть течения сепсиса, определенная по шкале SOFA, напрямую коррелировала с наличием у пациента когнитивной дисфункции, коэффициент корреляции составил 0,7149 – прямая



линейная корреляция.

**Выводы.** В результате проведенного исследования была выявлена связь между коморбидной патологией и тяжестью течения сепсиса. Преимуществом метода MALDI-TOF является быстрая идентификация возбудителя, по частоте сравниваемая с классическими культуральными исследованиями, с последующим ранним стартом этиотропной антибактериальной терапии.

#### MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF SEPSIS IN PATIENTS WITH COMORBIDITY

Sakharov V.I., Ruslyakova I.A., Borzova Y.V., Jaworski E.V., Shurpitskaya O. A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to assess the benefits of MALDI-TOF in comorbid patients with sepsis.

**Materials and methods.** The study included 13 patients (mean age – 69 years) who were treated in the intensive care unit of therapeutic profile of the clinic of I. I. Mechnikov NWSMU, Saint-Petersburg and met the inclusion criteria. All patients underwent a standard list of clinical and microbiological examinations. Identification of the pathogen was performed using MALDI-TOF mass spectrometry.

**Results.** The average time of obtaining positive results of microbiological study of hemoculture with the identification of the pathogen was 38 hours. The analysis of microbiological monitoring data revealed bacteremia in 38% of patients with sepsis. Gram – negative microorganisms, including *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*, were found in 66% of patients, gram-positive (*Enterococcus faecium*) – in 33%. Also, one patient was observed mixed infection – a combination of *E. faecium* and *A. baumannii*. A significant correlation between large scores of Charlson comorbidity index and high scores at the time of admission on the SOFA scale ( $p \leq 0,05$ ) was established. Also, these patients are often in need of vasopressor and respiratory support. The increased lactate level/signs of hypoxemia and the presence of septic encephalopathy were directly correlated, the Pearson correlation coefficient was 0,754824. The severity of sepsis, as determined by the SOFA scale, was directly correlated with the presence of cognitive dysfunction in the patient, the correlation coefficient was 0,7149 – a direct linear correlation.

**Summary.** As a result of the study, a relationship between comorbid pathology and the severity of sepsis was revealed. The advantage of the MALDI-TOF method was the rapid identification of the pathogen, comparable in frequency with classical cultural studies, followed by an early start of etiologic antibacterial therapy.

#### БИОГРАДИРУЕМЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ АНТИМИКОТИКОВ

Свенская Ю.И., Ленгерт Е.В., Терентюк Г.С., Тальникова Е.Е.

Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

**Цель исследования** – разработка подходов, обеспечивающих повышение терапевтической эффективности противогрибковых средств для лечения поверхностных микозов, благодаря увеличению их локальной концентрации и вероятности аккумуляции в области поражения в результате обеспечения эффективной интра- и трансдермальной доставки, что призвано обеспечить уменьшение дозы используемого препарата одновременно со снижением токсических эффектов, связанных с его приемом.

**Материалы и методы.** Субмикронные и микроразмерные частицы карбоната кальция были получены методом кристаллизации из раствора при непосредственном сливании солей хлорида кальция и карбоната натрия. Иммуобилизацию антимикотика в частицы карбоната кальция осуществляли методом его адсорбции из раствора и копреципитации в процессе синтеза. Оценку загрузки носителей выполняли методами высокоэффективной жидкостной хроматографии на установке Stayer HPLC-UV (Аквион) и спектрофлуориметрии с помощью фотометра Synergy H1 (BioTek). Трансдермальную доставку контейнеров проводили путем нанесения суспензии частиц на исследуемую поверхность кожи белой лабораторной крысы с последующим их внедрением в придатки кожи при помощи терапевтического ультразвука Dinatron 125 (Dinatronics). *In vivo* мониторинг заполнения волосяных фолликулов осуществляли методом оптической когерентной томографии с помощью прибора Spectral Radar OCT System OCP930SR 022 (Thorlabs).

**Результаты.** Разработка подходов, связанных с иммобилизацией антимикотических средств в различные наноразмерные и субмикронные контейнеры, является особенно популярной в последние десятилетия [Soliman G.M. J. Pharmaceutics. 2017, 523, 15-32]. Применение матриц-носителей для иммобилизации активного вещества играет ключевую роль также и в обеспечении их эффективной трансфолликулярной доставки [Lademann J. Opt. Health Sci. 2015]. Физико-химические параметры таких носителей оказывают большое влияние на глубину и обильность заполнения волосяных фолликулов.

Разрабатываемый в ходе наших исследований подход предполагает применение мезопористых субмикронных частиц карбоната кальция в качестве матриц для иммобилизации антимикотиков. Данные частицы обладают пористой структурой с диаметром пор от 20 до 60 нм, а также рядом достоинств, как биосовместимость, мягкие условия разрушения, простота приготовления и низкая себестоимость. Пористость частиц определяет эффективность включения лекарственных форм в их объем [Svenskaya Yu. I. Colloid Surf. B. 2016; Svenskaya Y.I. et al. Adv. Powder Technol. 2016; Svenskaya Y. et al. Biophys. Chem. 2013; Parakhonskiy B.V. Angew. Chem. Int. Ed. 2012; Parakhonskiy B.V. Colloid Surf. B. 2014]. Промодернизирована успешно иммобилизация антимикотиков «Нафтифин» и «Гризеофульвин» в их объем. Поверхностное применение таких контейнеров-носителей антимикотика в сочетании с сонофорезом на белых лабораторных крысах *in vivo* привело к обильному и глубокому заполнению волосяных фолликулов, что продемонстрировало эффективность их трансдермальной доставки и аккумуляции.

**Заключение.** Разрабатываемый в ходе исследования способ доставки противогрибковых средств через придатки кожи к местам непосредственной локализации патологических процессов при помощи субмикронных пористых частиц карбоната рассматривается как перспективный, поскольку обеспечивает ее адресность, эффективность и инвазивность.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-73-20172).

#### BIODEGRADABLE CARRIERS FOR TRANSDERMAL DELIVERY OF ANTIFUNGAL DRUGS

Svenskaya Yu.I., Lengert E.V., Terentyuk G.S., Talnikova E.E.

Saratov State University; Saratov State Medical University, Saratov, Russia

**The purpose of the study.** The study aimed at the development a novel approach towards the superficial mycoses treatment allowing the therapeutic efficacy enhancement of antifungal agent as a result of effective intra- and transdermal delivery providing its accumulation and localization in the area of lesion. Such approach is intended to provide the reduction of a therapeutic dose for antifungal drug lowering the toxic effects associated with its administration.

**Materials and methods.** Submicron calcium carbonate particles were synthesized by precipitation from the mixture of equimolar solutions of calcium chloride and sodium carbonate. Antifungal drugs were loaded into these particles by adsorption from the drug solution onto the particle surface and by co-precipitation techniques, meaning the drug entrapment during the particle synthesis procedure. The amount of the loaded drug was estimated by both, spectrofluorimetric and high-performance liquid chromatography (HPLC) methods. The fluorescence signal was recorded with a Synergy H1 microplate reader (BioTek, USA). HPLC was performed using a Stayer HPLC-UV system (Аквион, Russia). Transdermal delivery of calcium carbonate carriers into hair follicles was performed *in vivo* in rats, sonophoresis was used as a physical enhancer of the transdermal particle penetration using the Dinatron 125 (Dinatronics). The efficiency of carrier delivery into hair follicles was judged by the means of optical coherent tomography monitoring of rat skin *in vivo* using Spectral Radar OCT System OCP930SR 022 (Thorlabs).

**Results.** Immobilization of antifungal drugs into various nano- and submicron carriers is a perspective approach in modern antifungal therapy [Soliman G.M. J. Pharmaceutics. 2017]. Recent studies have drawn interest on different particulate delivery systems for transfollicular drug delivery, allowing the enhanced penetration of the encapsulated substance into the hair follicles [Lademann J. Opt. Health Sci. 2015]. Physical and chemical properties of the particles were shown as playing an important role in the penetration depth of the follicle. The approach developed in the course of our research suggests the use of mesoporous submicron particles of calcium carbonate as matrices for antimycotics immobilization. These particles appear as porous polycrystals of the spherical shape, that are perspective for application as smart containers for various personal care and biomedical applications, owing to their biocompatibility, biodegradability, large surface area and ability to decompose rapidly under mild conditions. High porosity of vaterite polycrystalline determines the high drug payload [Svenskaya Yu. I. Colloid Surf. B. 2016; Svenskaya Y.I. et al. Adv. Powder Technol. 2016; Svenskaya Y. et al. Biophys. Chem. 2013; Parakhonskiy B.V. Angew. Chem. Int. Ed. 2012; Parakhonskiy B.V. Colloid Surf. B. 2014]. Effective entrapment of Naffifine and Griseofulvin antifungal drugs into the carriers has been demonstrated. Furthermore, the efficient transdermal transportation of the proposing system under sonophoresis has been shown *in vivo* in rats. The obtained drug carriers have demonstrated the accumulation inside the hair follicles.

**Conclusions.** The proposed approach towards antimycotics delivery through the skin appendages to the sites of direct localization of pathological processes using submicron porous carbonate particles is considered as promising as it ensures targeting, effectiveness and non-invasiveness of such transportation.

This study was supported by Russian Science Foundation (project № 17-73-20172).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Светличная Ю.С.<sup>1,2</sup>, Дарьина М.Г.<sup>1,2</sup>, Захватова А.С.<sup>1,2</sup>, Молчановская М.А.<sup>1</sup>, Зуева Л.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – создание городской системы слежения за распространенностью резистентных к антимикробным препаратам (АМП) потенциальных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

**Материалы и методы.** В Санкт-Петербурге ежемесячно осуществляется сбор и обработка сведений от 50 стационаров о чувствительности к АМП штаммов шести клинически-значимых возбудителей ИСМП с последующим отображением результатов в информационно-аналитическом модуле региональной медицинской информационной системы.

**Результаты.** Всего в 2018 г. из проб биологического материала пациентов стационаров выделено: 15667 (2017 г. – 13 888) штаммов *Staphylococcus aureus*, из них 20,9% (2017 г. – 20,7%) резистентных к цефокситину (MRSA), что может свидетельствовать о резистентности ко всем β-лактамам АМП; 13754 (2017 г. – 12 003) штаммов *Escherichia coli* и 15074 (2017 г. – 11 933) штаммов *Klebsiella spp.*, из них резистентных к меропенему – 1,9% (2017 г. – 2,8%) и 33,3% (2017 г. – 30,6%) соответственно, что может демонстрировать наличие продукции карбапенемаз и резистентности ко всем β-лактамам АМП; 4478 (2017 г. – 4 070) штаммов *P. aeruginosa* и 4185 (2017 г. – 4 066) штаммов *Acinetobacter spp.*, из них резистентных к меропенему – 45,4% (2017 г. – 44,9%) и 71,2% (2017 г. – 69,7%) соответственно, что может указывать на устойчивость ко многим потенциально эффективным АМП, в частности антипсевдомонадным пенициллинам и цефалоспорином, в т.ч. ингибиторозащитным, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам; 9,037 (2017 г. – 7 367) штаммов *Enterococcus spp.*, из них 6,0% (2017 г. – 5,4%), резистентных к ванкомицину, что предполагает устойчивость к большей части имеющихся в клинической практике АМП, приводящей к неудовлетворительным результатам лечения инфекций, вызванных ванкомицинорезистентными энтерококками (VRE).

**Заключение.** Сведения о распространенности в стационарах мегаполиса устойчивых к АМП потенциальных возбудителей ИСМП стали доступны специалистам разных уровней для осуществления эффективного эпидемиологического надзора и разработки программ по сдерживанию роста антимикробной резистентности.

## THE RESULTS OF THE INTRODUCTION REGIONAL TRACKING OF MICROORGANISMS ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Svetlichnaya Y.S.<sup>1,2</sup>, Darina M.G.<sup>1,2</sup>, Zahvatova A.S.<sup>1,2</sup>, Molchanovskaya M.A.<sup>1</sup>, Zueva L.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>Medical Information and Analytical Center, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is creating an urban system for tracking the prevalence of antimicrobial resistance of potential pathogens associated with the provision of medical care.

**Materials and methods.** In St. Petersburg, data from 50 hospitals is collected and processed monthly, including the data about the sensitivity to antimicrobial agents of strains six clinically significant HCAI pathogens is carried out, followed by displaying the results in the information and analytical module of the regional medical information system.

**Results.** In 2018 from samples of biological material of hospital patients were isolated: 15 667 (2017 – 13 888) *S. aureus* strains, of which 20.9% (2017 – 20.7%) are resistant to cefoxitin (MRSA), which may indicate resistance to all  $\beta$ -lactam antimicrobials; 13754 (2017 – 12 003) *E. coli* strains and 15074 (2017 – 11 933) *Klebsiella* spp. strains, 1.9% (2017 – 2.8%) and 33.3% (2017 – 30.6%) are resistant to meropenem, respectively, which may demonstrate the presence of carbapenemase production and resistance to all  $\beta$ -lactam antimicrobials; 4478 (2017 – 4 070) strains of *P. aeruginosa* and 4185 (2017 – 4 066) strains of *Acinetobacter* spp., of them resistant to meropenem 45.4% (2017 – 44.9%) and 71.2% (2017 – 69.7%), respectively, which may indicate resistance to many potentially effective antimicrobials, in particular antipseudomonadny penicillins and cephalosporins, including inhibitor-resistant, carbapenems, aminoglycosides, fluoroquinolones; 9,037 (2017 – 7 367) strains of *Enterococcus* spp. of these, 6.0% (2017 – 5.4%) are resistant to vancomycin, suggesting resistance to most of the antimicrobials existing in clinical practice, leading to unsatisfactory results in the treatment of infections caused by vancomycin-resistant enterococci (VRE).

**Conclusion.** Information on the prevalence of potential antimicrobial-resistant HCAI agents in hospitals in the megalopolis has become available to specialists at different levels for effective epidemiological surveillance and development of programs to restrain the antimicrobial resistance growth.

## КЛИНИКО-ИНФОРМАЦИОННАЯ АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА МОНИТОРИНГА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОБИОТЫ И РАЦИОНАЛИЗАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

Селиверстов Д.<sup>1,2</sup>, Лежнева Е.<sup>1</sup>, Юдин В.<sup>1,2</sup>, Хубезов Д.<sup>1,2</sup>, Быстрова Т.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Областная клиническая больница; <sup>2</sup>Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

**Цель исследования** – разработка клиничко-информационной автоматизированной системы (КИАС), позволяющей в реальном времени отслеживать динамику изменений резистентности микробиоты и микробного ландшафта и рационализировать антибактериальную терапию (АБТ) в многопрофильной клинической больнице (МПКБ).

**Материалы и методы.** С 2013 г. программа и база данных «Микрофлора» созданы и эффективно используются в МПКБ. В качестве среды разработки для программы и базы данных была выбрана Microsoft Visual Foxpro 9.0, SQL-запросы применяются для анализа, отчеты загружаются в формат Microsoft Excel. Исходными данными программы являются формы микробиологического анализа микробиоты пациентов с указанием выделенных возбудителей и их чувствительности к списку антибактериальных препаратов (АБП). В программе используются 4 основных справочника с возможностью редактирования пользователем (1 – биоматериал, 2 – диагнозы, 3 – микрофлора, 4 – АБП). На основании введенных данных выполняются следующие виды анализа: 1. Определение количества исследований, проведенных в контексте взятого биоматериала. 2. Определение выделенной микробиоты по количеству положительных анализов для каждого возбудителя. 3. Чувствительность выделенной микробиоты к списку АБП с расчетом процента чувствительных проб. 4. Подбор оптимального АБП в МПКБ с учетом выявленной чувствительности к АБП (в разрезе отделений, нозологических форм).

**Результаты.** Всего за 5 лет было проведено 15310 микробиологических исследований различных биологических материалов. Анализ природы и чувствительности клинически значимой микробиоты позволил разделить группы АБП, используемые в МПКБ, на 5 групп: 1 – АБП для начала эмпирической терапии до получения результатов микробиологических исследований (АБП с чувствительностью микробиоты от 70 до 100%); 2 – АБП 1-го ряда (применяются при неэффективности АБП 1-й группы); 3 – АБП 2-го ряда (используется при изменении микробного ландшафта и необходимости изменения АБТ, чувствительность микробиоты должна быть от 70% и выше); 4 – АБП резервной группы (чувствительность микробиоты – от 70 до 100%); 5. «Запрещенные» к использованию АБП, чувствительность к которым составляет 30% или менее. АБП 5-й группы переводятся во 2-ю или 3-ю группу, когда чувствительность микробиоты к ним восстанавливается более 70%, в 1-ю группу – от 70 до 100%.

**Выводы.** Разработанная клиничко-информационная автоматизированная система (КИАС) с соответствующим программным обеспечением позволяет предотвращать развитие панрезистентности к АБП в МПКБ, рационально планировать закупки АБП в МПКБ на следующий год, снизить затраты на закупку АБП на 30-35%, снизить среднюю длительность законченного клинического случая на 22-26%.

## CLINICAL AND INFORMATION AUTOMATED MONITORING SYSTEM OF SENSITIVITY OF MICROBIOTA AND RATIONALIZATION OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN A MULTIDISCIPLINARY CLINICAL HOSPITAL

Seliverstov D.<sup>1,2</sup>, Lezhneva E.<sup>1</sup>, Yudin V.<sup>1,2</sup>, Khubezov D.<sup>1,2</sup>, Bystrova T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ryazan State Regional Clinical Hospital; <sup>2</sup>Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

**The purpose of the study** is to develop a clinical-automated system that allows monitoring in real time dynamics of changes in resistance of microbiota and microbial landscape and rationalize anti-bacterial therapy in a multidisciplinary clinical hospital.

**Materials and methods.** Since 2013, the program and the database "Microflora" have been created and effectively used by the RSRCH. Microsoft Visual Foxpro 9.0 was chosen as the development environment for the program and the database, SQL

queries are used for analysis, the reports are uploaded to the Microsoft Excel format. The initial data of the program are the forms of specific analyzes of the microbiota of patients, indicating the specific pathogens and their sensitivity to the list of ABD. The program uses 4 main directories with the possibility of editing by the user (1 – biomaterials; 2 – diagnoses; 3 – pathogens; 4 – ABDs). Based on the data entered, the following types of analysis are performed: 1. Determination of the number of studies carried out in the context of the biomaterial taken. 2. Determination of the isolated microbiota with the number of positive analyzes for each pathogen. 3. The sensitivity of the selected microbiota to the list of ABDs with the calculation of the percent of sensitive tests. 4. Selection of the optimal ABT in the MDCH, taking into account the revealed sensitivity to ABD (in the section of the departments, nosological forms).

**Results.** In just 5 years, 15310 microbiological studies of various biological materials were performed. The analysis of the nature and sensitivity of a clinically significant microbiota made it possible to divide the ABD groups used in the MDCH into 5 groups: 1 – ABDs for starting empirical therapy before obtaining the results of microbiological studies (this is an ABDs with a sensitivity of microbiota from 70 to 100%); 2 – ADDs of the 1st row (are applied at inefficiency of ABDs 1st group); 3 – ABDs of the 2nd row (used when changing the microbial landscape and the need to change the ABT, the sensitivity of the microbiota should be from 70% and higher); 4 – ABDs of the reserve group (sensitivity of the microbiota from 70 to 100%), 5 "Forbidden" to the use of ABDs, sensitivity to which is 30% or less. ABDs of the 5th group are transferred to the 2nd or 3rd group when the sensitivity of the microbiota restored to them more than 70% in the 1st group – from 70 to 100%.

**Conclusion.** The developed system of SIAS with the appropriate software allows: to prevent the development of pan-resistance to ABDs in the MDCH; to plan the purchases of ABDs by MDCH for the next year rationally; to reduce the costs of the MDCH for the purchase of ABDs by 30-35%; to reduce the average duration of the completed clinical case in the by 22-26%.

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТРИБУТИЛОВОАКРИЛАТ-СОДЕРЖАЩИХ СОПОЛИМЕРОВ НА ВИДЫ *PENICILLIUM*

Сергеева Л.Е.

Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия

Неизменный интерес представляют полимерные биоцидные дисперсии на основе оловоорганических соединений, изготовленные в виде водных суспензий, – латексы. Преимущества этих соединений заключаются в том, что они хорошо связываются с субстратами и при распаде, в конечном счете, разлагаются до простых неорганических соединений олова.

**Цель** – исследование характера воздействия на виды *Penicillium in vitro* оловоорганического биоцидного латекса АБП-40. Он нейтрален и содержание в нем сухого остатка – 38%, десятую часть этого количества составляет эмульгатор.

**Материалы и методы.** Использовали музейные штаммы *Penicillium melinii* Thom, *P. chermesinum* Biourge, *P. spinulosum* Thom. в качестве тест-культур. Все штаммы изолированы с полимерных субстратов. Инфицирование исследуемых субстратов *in vitro* осуществляли водной суспензией конидий с помощью репликатора. При введении полимерной дисперсии в бумагу применяли два способа: введение в бумажную массу перед отливом и пропитку образцов в растворе в следующих концентрациях: 0,002; 0,005; 0,01; 0,05; 0,1; 0,7; 1,0; 1,5 и 10%. Введение латекса в питательную среду выполняли следующим образом. В охлажденный до 70 °С агар Чапека вводили необходимое количество латекса. Полученную среду разливали в чашки Петри. Результаты оценивали, используя метод дисков, по наличию или отсутствию зоны роста. При обработке данных вычисляли среднее арифметическое значение и среднее квадратичное отклонение. Достоверность различий устанавливали по критерию Стьюдента (*t*). Различия были достоверны по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Испытано воздействие оловоорганического биоцидного латекса на 2 штамма *P. melinii*, 3 штамма *P. chermesinum* и 1 штамм *P. spinulosum*. Всего в 2012 г. изучено 165 проб, в 2004 г. – 328 проб. Для всех испытанных штаммов рост полностью подавлялся при концентрации 1%, что в 15-20 раз превышает фунгицидную концентрацию латекса в образцах бумаги. Ингибирование уменьшалось для *P. spinulosum* следующим образом: 1,0; 0,2; 0,1; 0,005; 0,02, а для *P. chermesinum* и *P. melinii* – 1,0; 0,2; 0,1; 0,005; 0,002; 0,01. Отметим, что конидии обработанных культур при этом не утрачивали своей жизнеспособности, и на среде без биоцида из них развивались в основном колонии с типичными морфолого-культуральными признаками, имеющие, однако, в 50% случаев удлинённый лаг-период.

Кроме зоны отсутствия роста вокруг дисков, пропитанных анализируемым препаратом, у тест-культур *P. chermesinum* наблюдали зону стерильного роста, характеризующую отсутствием спороношения. В целом можно отметить, что при введении латекса в бумажную массу фунгицидной является концентрация такого же порядка, как при пропитке, но в пересчете на общее количество воды в бумажной массе перед отливом.

Определение фактического содержания испытанного биоцидного препарата в образцах бумаги при хранении показало, что защита бумаги латексом как путем пропитки, так и при введении в бумажную массу перед отливом недолговечна. После ускоренного искусственного термического старения в течение 90 часов фунгицидные свойства полностью теряются, то есть защита испытанным оловоорганическим препаратом АБП-40 является недостаточно долговечной. Аналогичное подтверждение дало и световое старение в течение 15 часов.

**Заключение.** Данное исследование позволило определить способность оловоорганических соединений ингибировать рост культур *P. melinii* Thom, *P. chermesinum* Biourge и *P. spinulosum* Thom.

## ANALYSIS OF THE IMPACT EFFICIENCY OF TRIBUTYL TINACRYLATE CONTAINING COPOLYMERS ON THE TYPES OF *PENICILLIUM*

Sergeeva L.E.

Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, St. Petersburg, Russia

Polymeric bioicidal dispersions based on organotin compounds made in the form of aqueous suspensions - latexes - are of constant interest. The advantages of these compounds are that they bind well to substrates and eventually decompose into simple inorganic tin compounds.

**The purpose of the study.** The evaluate the impact of organotin bioicidal latex ABP-40 on the species *Penicillium in vitro*. It is neutral and the dry residue content is



38% with the tenth of this quantity being an emulsifier.

**Materials and methods.** The museum strains of *Penicillium melinii* Thom, *P. chermesinum* Biourge, *P. spinulosum* Thom were used as test cultures. All strains of the test cultures were isolated from polymeric substrates. Infection of the studied substrates was carried out in vitro with an aqueous suspension of conidia using a replicator. During the injection of the polymer dispersion into paper, two methods were used: injection into the paper pulp before the pulp filling process and the impregnation of the samples in the solution in the following concentrations: 0.002; 0.005; 0.01; 0.05; 0.1; 0.7; 1.0; 1.5 and 10%.

Injection of latex into the nutrient medium was carried out as follows. In Chapek's agar cooled to 70 °C, the required amount of latex was injected. The resulting medium was poured into Petri dishes. The evaluation of the results was carried out by the presence or absence of the growth zone using the disc method. When processing the data, the arithmetic mean value and the standard deviation were calculated. The significance of differences was assessed by Student's t-test. The differences were significant compared with the control at  $p < 0.05$ .

**Results.** The effect of organotin biocidal latex was tested on 2 strains of *P. melinii*, 3 strains of *P. chermesinum*, and 1 strain of *P. spinulosum*. In 2012, a total of 165 samples were studied, in 2004 – 328 samples. For all the tested strains, growth was completely suppressed at a concentration of 1%, which is 15–20 times higher than the fungicidal concentration of latex in the paper samples. Inhibition decreased for *P. spinulosum* as follows: 1.0; 0.2; 0.1; 0.005; 0.02, and for *P. chermesinum* and *P. melinii* as follows: 1.0; 0.2; 0.1; 0.005; 0.002; 0.01. It should be noted that the conidia of the treated cultures did not lose their viability, and colonies with typical morphological and cultural characteristics grew on the medium without a biocide. However, they had an extended lag period in 50% of the cases.

Except for the zone of no growth around the disks impregnated with the analyzed preparation, the test cultures of *P. chermesinum* were observed to have a zone of sterile growth characterized by the absence of sporulation. In general, it can be said that when injecting latex into paper pulp, the fungicidal concentration is of the same order as during impregnation, but in terms of the total amount of water in the paper pulp before the pulp filling process.

The determination of the actual content of the tested biocidal preparation in the paper samples during storage showed that paper protection with latex both by impregnation and by injection into the pulp before pouring is nondurable. After accelerated artificial thermal aging during 90 hours, the fungicidal properties are completely lost. Thus, the protection of the tested organotin preparation ABP-40 is not durable enough. A similar confirmation gave light to artificial 15-hour aging.

**Conclusion.** This study allowed determining the ability of organotin compounds to inhibit the growth of the cultures *P. melinii* Thom, *P. chermesinum* Biourge and *P. spinulosum* Thom cultures.

#### ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ ГЛАДКОЙ КОЖИ

Серебрякова И.С., Корнишева В.Г., Богданова Т.С., Равдин Р.А., Чаплыгин А.В., Мирзоян В.Л., Левина Ю.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Микозы кожи являются распространенной патологией.

**Цель** – анализ ошибок в диагностике микозов гладкой кожи.

**Материалы и методы.** Проанализированы ошибки диагностики двух клинических случаев у пациентов.

**Результаты.** Пациент 1, 42 года, обратился на амбулаторный прием с жалобами на высыпания на коже правого предплечья. В анамнезе – атопический дерматит. Болен на протяжении 3 недель после появления пятна на левом предплечье. Лечился у дерматолога в частной клинике с диагнозом «экзема». Получал наружную терапию кремами (комбинированные препараты с глюкокортикостероидами, антибиотиками и противогрибковыми препаратами) в течение 3-х недель без выраженного эффекта. При осмотре на разгибательной поверхности левого предплечья выявили округлый очаг диаметром 6 см с четкими границами, представленный эритемой (более выраженной по краям), и покрытый крупнопластинчатый шелушением. Рост волос в очаге отсутствовал. При посеве патологического материала на среду Сабуро получен рост *Microsporum incurvatum/gypseum*. На основании клинической картины и результатов микологического исследования поставлен диагноз микроспории гладкой кожи. Пациент получал тербинафин по 250 мг в сутки 3 недели с положительным эффектом.

Пациентка 2, 32 лет, отмечала появление первых высыпаний на коже живота на месте инъекции гормонального препарата спустя 3 недели после ее назначения для стимуляции суперовуляции в связи с подготовкой к ЭКО в репродуктивной клинике. Получала лечение по поводу микоза гладкой кожи у дерматовенеролога в частной клинике в течение 15 дней без эффекта. Высыпания постепенно стали распространяться на кожу туловища. В связи с распространением сыпи, отсутствием эффекта от проводимой терапии больная обратилась на амбулаторный прием в НИИ медицинской микологии им П.Н. Кашкина с жалобами на высыпания на коже туловища, сопровождающиеся умеренным чувством зуда. Отметила, что перед появлением сыпи было легкое недомогание. При осмотре на животе и в области грудины наблюдали два «материнских» эритемато-сквамозных очага овальной формы с более светлым центром диаметром 4 см и множественные мелкие (0,5–1,0 см), овальные, розовые пятна на шее, бедрах и боковых поверхностях туловища, вытянутые по линиям Лангера. Диагноз «микоз гладкой кожи» был исключен после микологического исследования. Больной было назначено лечение по поводу розового лишая Жибера.

**Выводы.** Ошибкой, приведшей к постановке неправильных диагнозов у представленных пациентов, было отсутствие проведения микологических исследований – микроскопии кожных чешуек, посева патологического материала на среду Сабуро.

#### MISTAKES IN DIAGNOSING SMOOTH SKIN MYCOSIS

Serebryakova I.S., Kornisheva V.G., Bogdanova T.S., Ravdin R.A., Chaplygin V.A., Mirzoyan L.V., Levina Yu.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Mycoses of the skin are a common pathology.

**The purpose of the study** is to analyze errors in the diagnosis of smooth skin mycoses.

**Materials and methods.** The mistakes in diagnosing two clinical cases in patients were analyzed.

**Results.** Patient 1, 42 years old, came to an outpatient appointment with complaints of rash on the skin of the right forearm. She had of atopic dermatitis in anamnesis. Ill for 3 weeks after the appearance of spots on the left forearm. He was treated by a dermatologist in a private clinic with a diagnosis of "eczema". He received external therapy with creams (combined drugs with glucocorticosteroids, antibiotics and antifungal drugs) for 3 weeks without a pronounced effect. Examination of the extensor surface of the left forearm revealed a rounded hearth with a diameter of 6 cm with clear boundaries, represented by erythema (more pronounced at the edges), and covered with large-plate peeling. Hair growth in the hearth was absent. When sowing the pathological material on the Sabouraud medium, the growth of *Microsporum incurvatum/gypseum* was obtained. On the basis of the clinical picture and the results of the mycological study, the diagnosis of smooth skin microsporia was made. The patient received terbinafin 250 mg per day for 3 weeks with a positive effect.

The patient 2, 32 years, firstly noted the appearance of the rash on the skin of the abdomen at the injection site of a hormonal drug 3 weeks after its appointment to stimulate superovulation in connection with the preparation for IVF in the reproductive clinic. She received treatment for smooth skin mycosis from a dermatovenerologist in a private clinic for 15 days without effect. Rashes gradually began to spread to the skin of the body. Due to the spread of the rash, the lack of effect of the therapy, the patient turned to an outpatient appointment at the research Institute of medical Mycology named after P. N. Kashkin with complaints of rash on the skin of the body, accompanied by a moderate sense of itching. Noted that before the rash was a slight malaise. During the examination of the abdomen and chest two "parent" erythematous-squamous lesion were found, oval in shape with a brighter center with a diameter of 4 cm and multiple small (0.5–1.0 cm), oval, pink patches on the neck, thighs and the sides of the torso, elongated along the lines of Langer. The diagnosis of "smooth skin mycosis" was excluded after mycological examination. The patient was prescribed treatment for pink lichen Gibert.

**Conclusion.** An error that led to the formulation of incorrect diagnoses in the described patients was the lack of mycological studies – microcopy of skin flakes, sowing of pathological material on the Sabouraud medium.

#### РЕКОНСТРУКЦИЯ СОСТАВА СПЕКТРООБРАЗУЮЩИХ БЕЛКОВ COCCIDIOIDES IMMITIS, ФОРМИРУЮЩИХ МАСС-СПЕКТР ПРИ MALDI-TOF-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Серова Н.Ю., Правдивец А.С. (Научный руководитель: Рябинин И.А.)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – определение вероятного состава белков *Coccidioides immitis*, участвующих в формировании идентификационного масс-спектра при MALDI-TOF-масс-спектрометрии.

**Материалы и методы.** Использовали данные полногеномного ДНК-секвенирования штамма *C. immitis* RS, полученные Sharpton T.J. и соавторами в 2009 г. Для поиска потенциальных спектрообразующих белков применили обратный вариант алгоритма, предложенного ранее [Riabini I.A., Vasilyeva N.V., The 3rd CRICMID, 2016]. Поиск полипептидов в ресурсе TagIdent проводили по базе Swiss-Prot в двух диапазонах молекулярных масс: 90–17910 Da (для случаев формирования у ионов заряда +1) и 18000–36000 Da (для случаев формирования заряда +2). Реконструкцию масс-спектрометрического «псевдогеля» осуществляли с помощью LibreCalc, выкопировку картин третичной структуры белков выполнили в PDBsum.

**Результаты.** Среди потенциальных образователей ионов с зарядами +1 и +2 оказались, соответственно, 21 и 54 белка, имеющих цитоплазматическое, рибосомальное, митохондриальное и ядерное происхождение, а также связанных с клеточной стенкой, эндоплазматическим ретикуломом, пузырьками Гольджи и элементами цитоскелета. Белки, формирующие при MALDI-TOF-MS однозарядные ионы (основной тип при линейной масс-спектрометрии для видовой идентификации), у *C. immitis* состоят из 72–163 аминокислотных остатков, имеют молекулярную массу 7968–17399 Da и  $pI=3.82–11.16$ . Два обнаруженных секретируемых белка – сериновая протеаза и сфингомиелиназа D, вероятно, связаны с вирулентностью *C. immitis*. Другой фактор – бластоцидин-S-дезаминаза (инактиватор [ацетил]бластоцидина S и цитомидина) – обуславливает адаптацию гриба в почве, которая колонизирована стрептомицетами – продуцентами пиримидиновых антибиотиков.

**Заключение.** Проведенный анализ позволил спрогнозировать состав спектрообразующих полипептидов в диапазоне «средних» и «больших» величин  $m/z$  в MALDI-масс-спектре, наиболее легкие из найденных белков имеют  $M_r=8$  kDa. Таким образом, пептидная часть спектра осталась нерасшифрованной. Данное явление, по-видимому, связано с тем, что в геноме *C. immitis* еще не обнаружили кодируемых «сигнальных» пептидов, чье отщепление можно предвидеть; и большая часть пептидома формируется как отражение процессов протеолиза, разнонаправленных по функциональному значению и трудно предсказуемых методами биоинформатики. В ином случае данный диапазон может быть заполнен пиками от двузарядных ионов белков с  $M_r=8–14$  kDa.

#### RECONSTRUCTION OF THE SPECTRA-FORMING PROTEINS' COMPOSITION OF COCCIDIOIDES IMMITIS, FORMING THE MASS-SPECTRUM DURING MALDI-TOF-MASS-SPECTROMETRY

Serova N.Y., Pravdivets A.S. (Scientific supervisor: Ryabinin I.A.)

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to determine the probable composition of *C. immitis* proteins, which are involved in the formation of an identification mass-spectrum during MALDI-TOF-mass spectrometry.

**Materials and methods.** Whole-genome-DNA-sequencing data of *C. immitis* RS strain obtained by Sharpton T.J. et al., 2009 were used. The reverse version of the earlier proposed algorithm [Riabini I.A., Vasilyeva N.V., The 3rd CRICMID, 2016] was used to search for potential spectro-forming proteins. The search for polypeptides in the TagIdent resource was carried out in Swiss-Prot in two molecular weight ranges: 90–17910 Da (for cases of +1 charge ions formation) and 18000–36000 Da (for cases of +2 charge ions formation). The reconstruction of the mass-spectrometric «pseudo-gel» was carried out with employment of LibreCalc, the copying of pictures of the proteins' tertiary structures was performed in PDBsum.

**Results.** Among potential ion formers with charges +1 and +2, there were, respectively, 21 and 54 proteins with cytoplasmic, ribosomal, mitochondrial and nuclear origin, as well as those associated with the cell wall, endoplasmic reticulum,

Golgi vesicles and cytoskeleton elements. At MALDI-TOF-MS, single-charged ions form proteins (the main type in linear mass-spectrometry for species identification), in *C. immitis* consist of 72-163 amino acid residues, have a molecular weight of 7968-17399 Da and pI = 3.82-11.16. Two of the secreted proteins found, serine protease and sphingomyelinase D, are probably associated with the virulence of *C. immitis*. Another factor – blastocidin-S-deaminase (inactivator of [acetyl]blastocidin-S & cytomyacin) – determines the adaptation in the soil, which is colonized by streptomycetes – producers of primidone antibiotics.

**Conclusion.** The performed analysis made it possible to predict the composition of spectra-forming polypeptides in the range of «medium» and «large» m/z values of MALDI-mass-spectrum, the lightest of the found proteins have Mr≈8 kDa. Thus, the peptide part of the spectrum remained undeciphered. This phenomenon, apparently, is due to the fact that in the *C. immitis* genome no encoded «signal» peptides have yet been found whose cleavage can be foreseen, and most of the peptide is formed as a reflection of proteolysis processes that are multidirectional in their functional significance and difficult to predict with using bioinformatics methods. Otherwise, this range can be filled with peaks from doubly charged protein ions with neutral Mr=8-14 kDa.

#### ВЕРОЯТНЫЙ ВИДОВОЙ СОСТАВ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ КОМПЛЕКСА ACINETOBACTER BAUMANNII – ACINETOBACTER CALCOACETICUS

Сиволодский Е.П.<sup>1,2</sup>, Зуева Е.В.<sup>2</sup>, Горелова Г.В.<sup>1</sup>, Богословская С.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, <sup>2</sup>Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – определение вероятного видового состава бактерий комплекса *Acinetobacter baumannii* – *Acinetobacter calcoaceticus* (ABC-complex), выделенных из клинического материала.

**Материалы и методы.** Изучили 134 штамма бактерий рода *Acinetobacter*, изолированных в 2017-2018 гг. из клинических материалов в клинико-бактериологической лаборатории Военно-медицинской академии. Принадлежность штаммов к комплексу *A. baumannii* – *A. calcoaceticus* определяли традиционными культуральными и биохимическими тестами. Видовую идентификацию ацинетобактеров проводили методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии с базой данных MALDI Biotyper (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

**Результаты.** В клиническом материале не обнаружили бактерий вида *A. calcoaceticus*. Методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии выявили представителей *A. baumannii*, характеризующихся высокой вероятностью идентификации вида – 55 штаммов, вероятной идентификацией вида – 47 штаммов. Среди представителей *A. pittii* один штамм отличался высокой вероятностью идентификации вида, 6 штаммов – вероятной идентификацией вида. В выборке изолятов *A. nosocomialis* с высокой вероятностью идентификации вида определили 1 штамм, с вероятной идентификацией вида – 5 штаммов. 19 штаммов *Acinetobacter* spp. удалось определить только с уровнем достоверности идентификации до рода.

Высокая удельная доля штаммов без надежной видовой идентификации обусловлена, вероятно, отсутствием в используемой нами базе данных MALDI Biotyper масс-спектров представителей новых видов, входящих в комплекс *A. baumannii* – *A. calcoaceticus* (например, *A. seiferti*, *A. dijkschoorniae*).

**Заключение.** Для изученной выборки установлен вероятный видовой состав клинических изолятов бактерий комплекса *A. baumannii* – *A. calcoaceticus* (ABC-complex): *A. baumannii* – 76,1%, *A. pittii* – 5,2%, *A. nosocomialis* – 4,5%; *A. calcoaceticus* – отсутствует, *Acinetobacter* spp. (вид достоверно не установлен) – 14,2% штаммов.

#### THE PROBABLE SPECIES COMPOSITION OF THE ACINETOBACTER BAUMANNII – ACINETOBACTER CALCOACETICUS-COMPLEX CLINICAL ISOLATES

Сиволодский Е.П.<sup>1,2</sup>, Зуева Е.В.<sup>2</sup>, Горелова Г.В.<sup>1</sup>, Богословская С.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named S.M. Kirov, <sup>2</sup>St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to determine the probable species composition of the bacterial isolates from clinical materials belonging to the *A. baumannii*–*A. calcoaceticus*-complex (ABC-complex).

**Materials and methods.** We studied 134 strains of the bacteria from the genus *Acinetobacter* isolated from clinical materials in the clinical and bacteriological laboratory of the Military Medical Academy in 2017-2018. The affiliation of the strains to the *A. baumannii*–*A. calcoaceticus*-complex was determined by traditional cultural and biochemical tests. Species identification of acinetobacters was carried out by MALDI-TOF-mass-spectrometry with the MALDI Biotyper database (Bruker Daltonik GmbH, Germany).

**Results.** No bacteria of the *A. calcoaceticus* species were found in the clinical materials. MALDI-TOF-mass-spectrometry allowed to reveal the representatives of *A. baumannii* isolates characterized by a high probability of species identification – 55 strains and probable species identification – 47 strains. Among the representatives of *A. pittii*, one strain was distinguished by a high probability of species identification, 6 strains – with probable species identification. In the selection of *A. nosocomialis* isolates 1 strain was identified with a high probability of species identification and 5 strains were identified with possible species identification. It was possible to determine 19 strains of *Acinetobacter* spp. only with the of genus-level reliability. A high proportion of strains without reliable species identification is probably due to the lack of mass-spectro-profiles of representatives of the new species from *A. baumannii*–*A. calcoaceticus*-complex (for example, *A. seiferti*, *A. dijkschoorniae*) in the MALDI Biotyper database.

**Conclusion.** Thus, for the studied sample, the probable species composition of the clinical isolates of bacteria of the *A. baumannii*–*A. calcoaceticus*-complex (ABC-complex) was established: *A. baumannii* – 76,1%, *A. pittii* – 5,2%, *A. nosocomialis* – 4,5%; *A. calcoaceticus* – absent, *Acinetobacter* spp. (view not reliably established) – 14,2% of the strains.

#### СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИИНДОЛИЛМЕТИЛИЯ, СОДЕРЖАЩИХ ИНДОЛИЛМАЛЕИНИМИДНЫЙ ФРАГМЕНТ

Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Панов А.А., Тренин А.С.

НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия

Производные трииндолилметилия, аналоги природного антибактериального

препарата турбомидина А, известны своей высокой антимикробной активностью [Лавренов С. И др. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 63 (7-8)]. Соединения ряда трииндолилметилия, полученные нами ранее, обладали малой селективностью действия и высокой токсичностью к здоровым клеткам человека.

**Цель исследования** – получение новых производных трииндолилметилия, включающих в свою структуру сопряженный индолилмалеинимидный фрагмент, тем самым образуя новый гибридный хемотип. Для решения поставленной задачи были разработаны методы синтеза гибридных структур.

**Материалы и методы.** Антибактериальную активность изучали на штаммах Gr+ и Gr- бактерий, токсичность – в отношении здоровых клеточных линий HEK293. Цитотоксичность исследовали на линиях опухолевых клеток HCT116 и K562, противогрибковую активность тестировали на грибных культурах дрожжей: *Candida albicans* ATCC 14053, *Cryptococcus humicola* ATCC 9949, *Saccharomyces cerevisiae* INA S-1, Несовершенных грибов: *Aspergillus niger* ATCC 16404, *Fusarium oxysporum* VKM F-140.

**Заключение.** Для новых, полученных нами соединений, показана высокая антимикробная активность. Гибридные производные трииндолилметилия, включающие в свою структуру индолилмалеинимидный фрагмент, обладают меньшей токсичностью к здоровым клеткам организма человека по сравнению с исследованными ранее производными трииндолилметилия. Изученная серия соединений этого хемотипа свидетельствует о перспективности исследований в этом направлении.

#### SYNTHESIS AND STUDY OF ANTI-MICROBIAL ACTIVITY OF TRIINDOLIMETHYL DERIVATIVES CONTAINING INDOLIMALEINIMIDY FRAGMENT

Simonov A.Yu., Lavrenov S.N., Panov A.A., Trenin A.S.

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Triindolymethylum derivatives, related to known natural antibacterial drug Turbomycin A, have high antimicrobial activity [Lavrenov S.N., et al. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2018; 63 (7-8)]. The compounds of the triindolymethylum series that we obtained earlier had a low selectivity of action and high toxicity to healthy human cell cells.

**The purpose of the study** presented in the report is to obtain new derivatives of triindolymethylum, which include a conjugated indolyl maleimide fragment in their structure, thereby forming a new hybrid chemotype. To solve the problem, methods for the synthesis of hybrid structures were developed.

**Materials and methods.** Antibacterial activity was studied on strains of G+ and G- bacteria, toxicity was studied on healthy HEK293 cell lines. Cytotoxicity was studied on HCT116 and K562 tumor cell lines, antifungal activity was tested on yeast fungal cultures: *Candida albicans* ATCC 14053, *Cryptococcus humicola* ATCC 9949, *Saccharomyces cerevisiae* INA S-1, *Aspergillus niger* ATCC 16404, *Fusarium oxysporum* VKM F-140.

**Conclusion.** For new compounds obtained by us, high antimicrobial activity was shown. Hybrid derivatives of triindolymethylum, which include in their structure an indolyl maleimide fragment, have less toxicity on healthy cells of the human body compared to previously studied triindolymethylum derivatives. The studied series of compounds of this chemotype indicate promising research in this direction.

#### ИЗУЧЕНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ CANDIDA ALBICANS В УСЛОВИЯХ ПЕРИОДИЧЕСКОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ СМЕШАННОЙ КУЛЬТУРЫ

Симонова Е.В., Дадурова А.С.

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Распространенность носительства грибов рода *Candida* в здоровой популяции человека дает основания рассматривать его как физиологическую норму, обеспечивающую гомеостатическое равновесие. Количественные и качественные показатели характеризуют норму их взаимоотношений в структуре микробиоценоза человека и имеют важное значение как индикатора состояния здоровья, поскольку именно взаимозависимость микробных коактантов способна обеспечить существование экологической системы «человек-микробиота» как целого, поддерживая ее равновесие на метаболическом, клеточном и молекулярно-генетическом уровнях.

**Цель работы** – изучение взаимосвязи *Candida albicans* с бактериальными коактантами в искусственно сформированной экологической системе.

**Материалы и методы.** Изучение микробной антагонистической активности *in vitro* проводили на симбиотической модели, в которую были включены штаммы *C. albicans*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, выделенные из биотопа здорового человека и культивируемые в условиях периодического роста. Для дифференцирования микробных культур и определения их кинетических характеристик выполняли количественный посев на элективные питательные среды. У клонов, выделенных в разные периоды развития *C. albicans*, определяли их биологическую активность, включая лецитиназную, протеолитическую, дыхательную, ДНК-зную и фосфатазную.

**Результаты.** Установлено, что кривая роста *C. albicans*, развивающейся как в условиях монокультурирования, так и совместно с бактериальными коактантами, имеет аналогичную зависимость с выраженным периодом экспоненциальной стадии развития и переходом ее в стадию стационарного роста. Однако при совместном культивировании с бактериями период течения экспоненциального периода, а, следовательно, период вхождения в стадию гибели в симбиотической модели пролонгирован во времени. Отмечена сукцессия, особенно на ранних этапах развития периодической культуры, вследствие этого наблюдается снижение численности бактериальных популяций, что ведет к изменению показателя соотношения коактантов с увеличением доли *C. albicans*. Наиболее распространенными факторами патогенности среды культур *C. albicans* являются протеиназа и лецитиназа, а также достаточно часто обнаруживаются ДНК-азная и фосфатазная активности. Реже выявляли культуры, имеющие высокую степень дыхательной активности (30,9%). В целом биопрофиль культур, выделенных в условиях монокультурирования и симбиотической модели, имел много общего, но отмечали и их различия. Прежде всего, в условиях монокультурирования у *C. albicans* преимущественно выделяли клоны, способные продуцировать одновременно два фактора патогенности, тогда как при культивировании в симбиотической модели среди изолированных клонов одновременно регистрировали до четырех факторов с преобладанием биопрофиля лецитиназа, протеиназа и фосфатаза.

**Заключение.** Совместное культивирование микроорганизмов ведет к микро-



экологическому дисбалансу, вследствие чего меняются не только количественные показатели у коактантов, но и у *C. albicans* формируются клоны с повышенным потенциалом патогенности, что имеет селективное преимущество. Микроэкологическая система в норме всегда имеет сбалансированный набор микроорганизмов, которые находятся в состоянии, близком к стационарному. При этом она выступает как единое целое благодаря сложной многоуровневой системе кооперации между микробными популяциями и работает в их интересах. Являясь саморегулирующей биологической системой, она способна противостоять внешним условиям только в пределах нормы реакции, механизм взаимодействия носит симбиотический характер, а направленность этого процесса определяется биологическими свойствами микроорганизмов.

#### STUDY OF ADAPTIVE CAPACITY OF *C. ALBICANS* UNDER THE CONDITIONS OF BATCH FERMENTATION OF MIXED CULTURE

Simonova E.V., Dadueva A.S.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

**The purpose of the study.** The range of candidal carriage in healthy human population affords grounds for considering it a physiological norm providing homeostatic equilibrium. Quantitative and qualitative indices characterize their interrelation norm in the structure of human microbiocenosis, are of great importance as an indicator of health condition since the correlation of microbial coactants can provide the existence of the ecological system "human-microbiota" as a unity maintaining its equilibrium at the metabolic, cellular and molecular genetic levels. In this regard, the study of the correlation of *C. albicans* and bacterial coactants in the artificially formed ecological system became the aim of the work.

**Materials and methods.** Microbial antagonistic activity *in vitro* was studied on a symbiotic model in which we included *C. albicans*, *E. coli* and *S. aureus* strains obtained from the biotope of a healthy person and cultured within the conditions of periodic growth. Quantitative inoculation on the elective culture media was performed to differentiate germ cultures and reveal their kinetics. In clones obtained in different periods of growth of *C. albicans* we determined the biologically active substances providing them with protective properties such as: lecithinase, proteolytic, and respiratory activities, as well as DNAase and phosphatase.

**Results.** It was determined that the curve of growth of *C. albicans* developing both under the conditions of monocultivation and in combination with bacterial coactants is in a similar correlation with an expressed period of exponential phase of growth and its transition to the stage of steady-state growth. However, in coculturing the period of exponential phase and consequently the time of transition to the phase of death in the symbiotic model are prolonged. Succession is observed, especially in the early stages of growth of batch culture, consequently the amount of bacterial populations decreases, as a result there is change in the index of correlation of coactants with an increased proportion of *C. albicans*. The most common pathogenicity factor among *C. albicans* cultures are proteinase and lecithinase, DNAase and phosphatase activity is quite frequently revealed. Cultures with high respiratory activity (30.9%) are seen more rarely. Generally, the bioprofile of cultures obtained under the conditions of monocultivation and symbiotic model has much in common but some differences are noted. Primarily, under the conditions of monocultivation the clones capable of simultaneous producing two pathogenicity factors are predominantly isolated in *C. albicans*, while in cultivation in symbiotic model up to four factors are simultaneously registered among the isolated clones with the prevalence of bioprofile lecithinase, proteinase and phosphatase.

**Conclusions.** Cocultivation of microorganisms leads to microecological disbalance which results not only in the changed quantitative indices in coactants but also in the formation of clones in *C. albicans* with an increased pathogenicity potential that has a selective advantage. Stabilized microecosystem normally has a balanced amount of microorganisms that are in a near steady state. Therewith, it is a single whole due to a complex multilevel cooperation system between microbial populations and is working for their benefit. Being a self-regulating biological system it is able to resist the external environment only within the reaction norm, and the interaction mechanism is symbiotic in character, and the process direction depends on the biological properties of microorganisms.

#### ВСПЫШКИ СТАФИЛОКОККОВЫХ ТОКСИКОИНФЕКЦИЙ В РОССИИ: РОЛЬ КОНВЕРТИРУЮЩИХ ПРОФАГОВ СЕМЕЙСТВА SIPHOVIRIDAE

Скрябин Ю.П., Абаев И.В., Дятлов И.А.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Россия

Мобильные генетические элементы кодируют различные гены вирулентности *Staphylococcus aureus*. В частности, умеренные бактериофаги несут в своём геноме гены разнообразных токсинов, в том числе энтеротоксина А (SEA) и эксфолиативного токсина А (ETA). Эпидемиологическое значение бактериофагов, кодирующих гены токсинов, заключается в их способности осуществлять положительную и отрицательную конверсию штаммов *S. aureus*. Интеграция ETA- и SEA-конвертирующих бактериофагов в бактериальный геном приводит к расширению экологической ниши штаммов *S. aureus* определенных генетических линий, преобразуя их в возбудители эксфолиативного дерматита и пищевых инфекций.

**Цель исследования** – сравнительный молекулярно-эпидемиологический анализ ETA- и SEA-конвертирующих бактериофагов, обнаруженных в геномах штаммов *S. aureus*, выделенных при вспышках стафилококковых инфекций в России в 2012-2017 гг.

**Материалы и методы.** Для проведения анализа использовали определенные нами 36 последовательности профагов phiSa1 и phiSa3 типов в геномах штаммов *S. aureus*, выделенных во время вспышек эксфолиативного дерматита и пищевых инфекций в России, с помощью программ BLAST, Mauve, BRIG, Easyfig, MEGA, SplitsTree и др.

**Результаты.** Идентифицированы последовательности ETA- и SEA-конвертирующих бактериофагов phiSa1 и phiSa3 типов в геномах 36 штаммов *S. aureus* – возбудителей эксфолиативного дерматита и стафилококковых пищевых инфекций. Проведён филогенетический анализ последовательностей геномов профагов, определены консервативные и переменные регионы. Выполнен сравнительный анализ переменных регионов, отвечающих за интеграцию бактериофага и репликация ДНК. Профаги phiSa1 типа идентифицированы в штаммах *S. aureus* клональных линий 8, 15 и 121. Профаги phiSa3 типа выявлены в штаммах *S. aureus* клональных линий 1, 5 и 30. При филогенетическом анализе профаги phiSa1 и phiSa3 типов кластеризуются в соответствии с генетической линией *S. aureus*. Показаны эволюционные и географические различия конвертирующих бактериофагов, ассоциированных с различными клональными ли-

ями *S. aureus*.

**Заключение.** Анализ последовательностей ETA- и SEA-конвертирующих бактериофагов показывает их роль и значение в эпидемическом потенциале штаммов *S. aureus* – возбудителей пищевых инфекций и эксфолиативного дерматита. Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### OUTBREAKS OF THE STAPHYLOCOCCAL TOXIC INFECTIONS IN RUSSIA: THE ROLE OF CONVERTING PROPHAGES OF THE SIPHOVIRIDAE FAMILY

Skraybin Y.P., Abaev I.V., Dyatlov I.A.

Science State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology, Obolensk, Russia

Mobile genetic elements encode various virulence genes of *S. aureus*. In particular, temperate bacteriophages carry genes of various toxins in their genome, including enterotoxin A (SEA) and exfoliative toxin A (ETA). The epidemiological significance of bacteriophages encoding the genes of toxins lies in their ability to carry out positive and negative conversion of *S. aureus* strains. The integration of ETA- and SEA-converting bacteriophages into the bacterial genome leads to the expansion of the ecological niche of the *S. aureus* strains of certain genetic lines, transforming them into pathogens capable of causing exfoliative dermatitis and food infections.

**The purpose of the study.** Comparative molecular-epidemiological analysis of ETA- and SEA-converting bacteriophages detected in genomes of *S. aureus* strains isolated during the outbreaks of staphylococcal infections in Russia in 2012-2017.

**Materials and methods.** For the analysis, we used 36 sequences of phiSa1 and phiSa3 type prophages identified in the genomes of the *S. aureus* strains isolated during the outbreaks of exfoliative dermatitis and food infections in Russia. The analysis was performed using programs BLAST, Mauve, BRIG, Easyfig, MEGA, SplitsTree, etc. **Results.** The sequences of ETA- and SEA-converting bacteriophages of phiSa1 and phiSa3 types of the genomes of the 36 *S. aureus* strains causing exfoliative dermatitis and staphylococcal food infections were identified. The phylogenetic analysis of the genome sequences of prophages was carried out, conservative and variable regions were determined. The comparative analysis of variable regions responsible for bacteriophage integration and DNA replication was performed. PhiSa1 type prophages have been identified in *S. aureus* strains of clonal lines 8, 15, and 121. PhiSa3 type prophages have been identified in *S. aureus* strains of clonal lines 1, 5, and 30. The phylogenetic analysis of the prophages of phiSa1 and phiSa3 types showed clusterization in accordance with the *S. aureus* genetic line. The evolutionary and geographical differences of converting bacteriophages associated with different clonal lines of *S. aureus* are shown.

**Conclusion.** The analysis of the ETA- and SEA-converting bacteriophage sequences shows their role and importance in the epidemic potential of the *S. aureus* strains, pathogens of food infections and exfoliative dermatitis.

The work was carried out within the sectoral program of the Federal Service on Surveillance for Consumer rights protection and human well-being.

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЕЗИНФЕКТАНТОВ И АНТИСЕПТИКОВ В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ MALASSEZIA FURFUR

Слукин П.В.<sup>1</sup>, Родченко Ю.В.<sup>2</sup>, Ермоленко З.М.<sup>1</sup>, Любасовская Л.А.<sup>2</sup>, Фурсова Н.К.<sup>1</sup>, Припутневич Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск; <sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Россия

*Malassezia* spp. входят в состав нормальной микрофлоры людей, но в ряде случаев ассоциированы с дерматологическими заболеваниями и системными инфекциями, в том числе с инфекциями кровотока в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных (Prohic et al., 2016; Iatta et al., 2017).

**Цель исследования** – оценка чувствительности *Malassezia furfur* к дезинфектантам и антисептикам, применяемым в ОРИТ новорожденных.

**Материалы и методы.** Штаммы *M. furfur* (n=10), выделенные от новорожденных детей в ОРИТ с 2015 по 2018 гг., культивировали на плотной питательной среде Сабуро (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) с 10 мл/л оливкового масла (согласно Gresco, 2000). Чувствительность к дезинфектантам («Лизарин спрей») (ООО «Гигиена плюс», РФ), «Экобриз» и «Экобриз-окси» (ООО «Мир дезинфекции», РФ) определяли методом обработки поверхностей из поливинилхлоридного линолеума. Чувствительность к антисептикам «Септоцид Р плюс» (ЗАО «БелА-септика», РФ), «Октенидерм» («Шюльке и Майр ГмбХ», Германия), «Бетасептин» и «Мастерсепт» (ЗАО «Медлэкспром», РФ) выявляли на таких же поверхностях, используя режимы для гигиенической обработки рук (в соответствии с МУ 3.5.1.3439-17 и инструкциями производителей). В качестве отрицательного контроля применяли обработку стерильной водопроводной водой. Наличие антимикотической активности учитывали при снижении числа колониеобразующих единиц (КОЕ) *M. furfur* до уровня 0,01% от контроля.

**Результаты.** Высокоактивными в отношении всех тест-штаммов *M. furfur* оказались «Октенидерм» и «Экобриз-окси»; слабоактивными (снижение КОЕ <2 порядков) – «Бетасептин», «Септоцид плюс» и «Мастерсепт»; не проявляющими активности в использованных режимах – «Лизарин-спрей» и «Экобриз».

**Выводы.** Показана эффективность использования препарата «Экобриз-окси» для обработки абиотических поверхностей и препарата «Октенидерм» – для обработки рук персонала в целях деконтаминации от дрожжевых грибов *M. furfur*. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

#### ASSESSMENT OF DISINFECTANTS AND ANTISEPTICS EFFICIENCY AGAINST MALASSEZIA FURFUR CLINICAL STRAINS

Slukin P.V.<sup>1</sup>, Rodchenko Yu.V.<sup>2</sup>, Ermolenko Z.M.<sup>1</sup>, Lyubasovskaya L.A.<sup>2</sup>, Fursova N.K.<sup>1</sup>, Priputnevich T.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk; <sup>2</sup> V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Yeast lipophilic fungi *Malassezia* spp. are the component of the cutaneous normal biota of humans and warm-blooded animals. However, in some cases they were associated with dermatological diseases and systemic infections, including bloodstream infections in the Intensive Care Units (ICUs) of newborns (Prohic et al., 2016; Iatta et al., 2017).

The purpose of the study was to assess the sensitivity of *Malassezia furfur*

clinical strains to disinfectants and antiseptics used for disinfecting hands of personnel and surfaces in the ICU of newborns.

**Materials and methods.** The *M. furfur* strains (n=10) were isolated from the newborn patients of Moscow ICU in the period from 2015 to 2018. Fungi growing was carried out on a solid nutrient medium Sabouraud (SRCAMB, Obolensk) with 10 mL of olive oil, according to Crespo, 2000. The sensitivity of fungi to disinfectants "Lizarin Spray" (Hygiene Plus LLC, Russia), "Ecobriz" and "Ecobriz-Oxy" (Disinfection World LLC, Russia) was determined using a polyvinyl chloride linoleum surface treatment method. Sensitivity to antiseptics "Septocid P plus" (BelAseptika, RB), "Okteniderm" (Schülke and Mayr GmbH, Germany), "Betaseptin" and "Mastersept" (Medlexprom, Russia) were determined on the same surfaces, using modes for hygienic disinfection of hands. The sensitivity was determined in accordance with Guidelines 3.5.1.3439-17 and manufacturers' instructions. Sterile water treatment was used as a negative control. Antimycotic activity was detected by reducing the number of Colony Forming Units (CFU) of *M. furfur* to the level of 0.01% of the control.

**Results.** "Okteniderm" and "Ecobriz-Oxy" solutions were highly active against all test-strains of *M. furfur*. "Betaseptin", "Septocid P plus" and "Mastersept" solutions were poorly active (CFU reduction was at least 2-Log). "Lizarin-Spray" and "Ecobriz" solutions were not active against the *M. furfur* test strains in the test modes used.

**Conclusion.** The "Ecobriz-Oxy" is an effective agent for treating abiotic surfaces. The "Okteniderm" is effective means for the staff hands treating used for decontaminating against yeast fungi *M. furfur*.

The study was performed as part of the sectoral program of Federal Service on Surveillance for Consumer rights protection and human well-being.

### ВЛИЯНИЕ КОЛОНИЗАЦИИ КОЖИ СКАЛЬПА ГРИБАМИ РОДА MALASSEZIA НА ТРИХОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПРИ ПСОРИАЗЕ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

Смолина О.А., Корнишева В.Г., Богданова Т.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение влияния колонизации скальпа грибами рода *Malassezia* на трихоскопические признаки у пациентов с псориазом кожи волосистой части головы.

**Материалы и методы.** Обследован 81 больной в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст – 45 лет) с диагнозом «вульгарный псориаз с поражением кожи волосистой части головы»: 51 (63%) женщина, 30 (37%) мужчин. Тяжесть поражения скальпа оценивали с помощью индекса PSSI (Psoriasis Severity Scalp Index). С псориазических высыпаний исследование кожных чешуек проводили методом люминесцентной микроскопии с использованием калькофлуора белого. Для культурального исследования патологический материал засеивали на агаризованную среду Лиминга-Нотмана. В области псориазических высыпаний плотность роста волос на см<sup>2</sup>, определение средней толщины волос анализировали с помощью программы Trichoscience с применением камеры Aramo-SG (Корея).

**Результаты.** При микроскопическом исследовании патологического материала от 81 пациента дрожжевые клетки *Malassezia* spp. выявлены у 36 (44,4%). Рост грибов получен у 34 (42%) больных, индекс PSSI которых составил 45,2±13,3 баллов. Индекс PSSI пациентов (45), у которых грибы не обнаружены, – 19,6±11,8 баллов, p<0,05. При трихоскопическом исследовании лиц с колонизацией скальпа грибами среднее количество волос на см<sup>2</sup> составило 204,2±32, средняя толщина волос – 0,08±0,004. У больных, не имевших колонизацию *Malassezia* spp., среднее количество волос на см<sup>2</sup> было 214±35,9 (p>0,05), средняя толщина волос – 0,08±0,005 (p>0,05).

**Выводы.** Колонизация кожи скальпа грибами рода *Malassezia* выявлена у 42% больных псориазом кожи волосистой части головы. Колонизация кожи *Malassezia* spp. способствовала большей тяжести псориазического поражения кожи волосистой части головы (индекс PSSI p<0,05) и незначительному снижению плотности роста волос в области псориазических высыпаний (p>0,05). Влияния микотической колонизации на толщину волос не отмечали.

### EFFECT OF COLONIZATION OF SKIN SCALP BY MALASSEZIA ON TRICHOSCOPIC SIGNS IN THE SCALP PSORIASIS

Smolina O.A., Kornisheva V.G., Bogdanova T.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Study of the effect of colonization of the scalp by *Malassezia* on trichoscopic signs in patients with scalp psoriasis.

**Materials and methods.** A total of 81 patients aged from 18 to 82 years (mean age 45 years) with a diagnosis of vulgar psoriasis with skin lesions of the scalp (51 (63%) women, 30 (37%) men) were examined. The severity of a scalp injury was assessed using the PSSI (Psoriasis Severity Scalp Index). With psoriatic lesions, the study of skin scales was carried out using luminescent microscopy using white calcofluor. For culture, pathological material was seeded on Liming-Notman agar medium. In the area of psoriatic lesions, hair growth density per cm<sup>2</sup>, determination of the average hair thickness was studied using the Trichoscience program using the Aramo-SG camera (Korea).

**Results.** Microscopic examination of pathological material from 81 patients revealed *Malassezia* spp. yeast cells in 36 (44,4%) patients. The growth of the fungi of the genus *Malassezia* was obtained in 34 (42%) patients, whose PSSI index was 45,2±13,3 points. The PSSI index of patients (45) in whom fungi were not found was 19,6±11,8 points, p<0,05. During trichoscopic examination of patients with colonization of scalp by fungi, the average amount of hair per cm<sup>2</sup> was 204,2±32, the average thickness of hair was 0,08±0,004. In patients without colonization of *Malassezia* spp., the average amount of hair per cm<sup>2</sup> was 214±35,9 (p>0,05), the average thickness of the hair was 0,08±0,005 (p>0,05).

**Conclusions.** Colonization of the skin of the scalp of *Malassezia* was detected in 42% of patients with scalp psoriasis. Colonization of the skin of *Malassezia* spp. contributed to a greater severity of psoriatic lesion of the scalp (PSSI index p<0,05) and a slight decrease in hair growth density in the area of psoriatic lesions (p>0,05). The effect of mycotic colonization on the thickness of the hair was not detected.

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ СТАФИЛОКОККОВ СРЕДИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ АБСЦЕССОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Смоляр Я.В., Григорян Д.В., Малицкая Е.В., Тарасенко В.С., Азнабаева Л.М. Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Рост распространенности метициллинорезистентных стафилококков, устойчивых ко всем бета-лактамам антибиотиками, делает проблему выбора антибактериальных препаратов актуальной.

**Цель исследования** – оценка распространенности метициллинорезистентных стафилококков среди возбудителей абсцессов мягких тканей.

**Материалы и методы.** Обследовано 30 больных абсцессами мягких тканей, находящихся на лечении в ГБУЗ «ГКБ № 1» г. Оренбурга. Из биологического материала, взятого во время операции и в динамике, выделено 75 штаммов микроорганизмов, у которых изучали морфологию при окраске мазков по Грамму. Бактериологическое исследование чистых культур возбудителей проводили по классическим бактериологическим методикам. Для определения видовой принадлежности использовали диагностические биохимические тест-системы MikroLaTest («Lachema», Чехия). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли методом диффузии в агар с помощью стандартных дисков фирмы «НИЦФ» (г. Санкт-Петербург). Детекцию продукции бета-лактамазы оценивали по чувствительности к бензилпенициллину. Наличие ПСБ2а устанавливали по чувствительности к оксациллину.

**Результаты.** От больных абсцессами мягких тканей выделено 75 штаммов микроорганизмов, причем 90% (67) – *Staphylococcus*, из которых 39 (53%) – коагулазопозитивные *S. aureus* и 28 (37%) – коагулазонегативные стафилококки. При анализе антибиотикорезистентности возбудителей абсцессов мягких тканей установлено, что у 32% (24 штамма) выявлена метициллинорезистентность, причем 6 штаммов – *S. aureus* и 18 – коагулазонегативные стафилококки.

**Выводы.** Метициллинорезистентные стафилококки, устойчивые ко всем бета-лактамам антибактериальным препаратам, играют значительную роль в этиологии абсцессов мягких тканей. Для эмпирической антибактериальной терапии таких пациентов рационально использовать антибактериальные препараты других групп – гликопептиды и фторхинолоны.

### PREVALENCE OF METHICILLIN – RESISTANT STAPHYLOCOCCI AMONG AGENTS OF SOFT TISSUE ABSCESSES

Smolyar Ya.V., Grigoryan D.V., Malitskaya E.V., Tarasenko V.S., Aznabayeva L.M.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

The increase in the prevalence of methicillin-resistant staphylococci resistant to all beta-lactam antibiotics leaves the issue of choice of antibacterial drugs relevant.

**The purpose of the study** is to evaluate the role of methicillin-resistant staphylococci in the etiology of soft tissue abscesses.

**Materials and methods.** A total of 30 patients with soft tissue abscesses undergoing treatment in the City Clinical Hospital №1 in Orenburg were examined. From all the biological material taken during the operation and in the dynamics, 75 strains of microorganisms were isolated, in which morphology was studied when staining smears according to Gram. Bacteriological examination of pure cultures of pathogens was performed according to classical bacteriological methods. To determine the species, diagnostic biochemical test systems MikroLaTest (Lachema, Czech Republic) were used. The sensitivity of microorganisms to antibiotics was determined by diffusion into agar using standard disks of the NCF company, St. Petersburg. Detection of beta-lactamase production was assessed by sensitivity to benzylpenicillin. The presence of PBP 2a was determined by sensitivity to oxacillin.

**Results.** 75 strains of microorganisms were isolated from patients with soft tissue abscesses, with 90% (67 strains) being *St.*, of which 39 strains (53%) are coagulase-positive and 28 strains (37%) are coagulase-negative staphylococci. In the analysis of antibiotic resistance of soft tissue abscess pathogens, it was established that 32% (24 strains) had methicillin resistance, with 6 strains – *S.* and 18 – coagulase-negative staphylococci.

**Conclusions.** Methicillin-resistant staphylococci are resistant to all beta-lactam antibiotics, play a significant role in the etiology of soft tissue abscesses. For empirical antibiotic therapy in these patients it is more efficiently to use antibiotics of other groups – glycopeptides and fluoroquinolones.

### КОМОРБИДНОСТЬ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ ОБРАЩЕНИИ К ДЕРМАТОЛОГУ

Соколова Т.В., Давиденко М.С.

Медицинский институт непрерывного образования, Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

**Цель исследования** – ретроспективный анализ спектра и структуры значимой для дерматолога соматической патологии у детей и подростков при атопическом дерматите (АтД) на момент первичного обращения.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 125 амбулаторных карт детей (0-14 лет) и подростков (15-17) по данным Подольского ГКВД. Разработана индивидуальная регистрационная карта, результаты которой шифровали в EXCEL.

**Результаты.** Среди 125 больных 2/3 (61,6%) составляли лица мужского пола и 1/3 (38,4%) – женского. Детей (53,6%) и подростков (46,4%) было практически поровну. Запись о наличии сопутствующей патологии была в 105 (84%) картах. Патологию органов пищеварения имели 51,4% пациентов: гастрит (30 человек), гастродуоденит (18), язвенная болезнь (3), эзофагит (2), панкреатит (1). Около половины больных (45,7%) имели заболевания лор-органов: ринит (37), ларингит (9), отит (2), а более 1/3 (36,2%) – конъюнктивит. Нередкими были поверхностный кандидоз кожи и слизистых оболочек (23,8%), а также заболевания желчевыводящей системы (19%) и органов дыхания (21,9%). Два отсутствующих заболевания имели 57 детей (54,3%), три и более – 45,7%. Атопический марш (АМ) – сочетание АтД с бронхиальной астмой/аллергическим ринитом/конъюнктивитом – зарегистрирован у 68 (54,4%) больных. Наиболее частым проявлением АМ были аллергический конъюнктивит (55,9%) и аллергический ринит (54,4%), а редким – бронхиальная астма (13,2%). При этом один вариант клинической манифестации АМ наблюдали значительно чаще (79,4%), чем два (20,6%).

**Вывод.** Патологии органов и систем при АтД являются триггерным фактором, отягощающим его течение, что указывает на междисциплинарную значимость проблемы. Наиболее часто при первичном обращении больные акцентировали



руют внимание на персистирующем течении заболеваний органов пищеварения (51,4%) и ЛОР-органов (45,7%). Коморбидность соматической патологии (3 и более заболеваний) выявлена почти в половине (45,7%) случаев. Этиологическим фактором перечисленных выше соматических заболеваний зачастую являлся *Staphylococcus aureus*, локализирующийся не только на коже. Общеизвестно, что аллергизирующее действие *S. aureus* и *Candida albicans* значительно усиливается в условиях микст-инфекции. Об этом может свидетельствовать высокая частота регистрации атопического марша (54,4%) у больных, среди которых много подростков в возрасте от 15 до 17 лет (46,4%), у которых имеются клинические проявления поверхностного кандидоза кожи и слизистых оболочек (23,8%).

#### COMORBIDITY OF SOMATIC PATHOLOGY IN ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WHEN REFERRING TO A DERMATOLOGIST

Sokolova T.V., Davidenko M.S.

Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

**The purpose of the research** is to conduct a retrospective analysis of the spectrum and structure of somatic significant for a dermatologist pathology in children and adolescents with atopic dermatitis (ATD) at the time of primary treatment.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 125 out-patient records of the children (0-14 years) and adolescents (15-17) according to the Podolsk dermatovenerologic dispensary was carried out. An individual registration card was developed with the results encrypted in EXCEL.

**Results.** Among 125 patients 2/3 (61,6%) were men and 1/3 (38,4%) were women. The number of children (53,6%) and adolescents (46,4%) was almost the same. The presence of concomitant pathology was registered in 105 (84%) cards. Pathology of the digestive system was registered in half (51,4%) of the patients: gastritis (30 patients), duodenitis (18), peptic ulcer (3), esophagitis (2), pancreatitis (1). About half of the patients (45,7%) had ENT diseases: rhinitis (37), laryngitis (9), otitis (2), and more than 1/3 (36,2%) – conjunctivitis. There were frequent superficial candidiasis of the skin and mucous membranes (23,8%) and diseases of the biliary system (19%) and respiratory organs (21,9%). Two concomitant diseases were present in 57 (54,3%) patients, three or more (45,7%). Atopic March (AM) – combination of ATD with bronchial asthma/allergic rhinitis/conjunctivitis – was registered in 68 (54,4%) patients. The most frequent manifestations of AM were allergic conjunctivitis (55,9%) and allergic rhinitis (54,4%), and rare – bronchial asthma (13,2%). Moreover, one variant of AM clinical manifestation was observed much more frequently (79,4%) than two (20,6%).

**Conclusion.** Pathology of organs and systems in ATD is a trigger factor, aggravating its course, which indicates the interdisciplinary significance of the problem. The most common in the primary treatment of patients focus on the persistent course of digestive system diseases (51,4%) and ENT organs (45,7%). Comorbidity of somatic pathology (3 or more diseases) was revealed in almost half (45,7%) of cases. Often the etiological factor of the above-listed somatic diseases is *S. aureus* localized not only on the skin. It is well known that the allergenic effects of the *S. aureus* and *C. albicans* are greatly enhanced under conditions of mixed infections. This can be evidenced by the high frequency of registration of the atopic march (54,4%) in the patients aged 15 to 17 years (46,4%), who have clinical manifestations of superficial candidiasis of the skin and mucous membranes (23,8%).

#### КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ

Соколова Т.В., Давиденко М.С.

Медицинский институт непрерывного образования, Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

**Цель исследования** – сравнительный анализ встречаемости диагностических критериев Hanifin и Rajka (1980) и Британских критериев [Williams, 2000] при атопическом дерматите (АтД) у детей и подростков.

**Материалы и методы.** По Hanifin и Rajka выделяют 5 основных (ОК) и 17 дополнительных критериев (ДК). Британская классификация включает один ОК (зуд) и 5 ДК. В первом случае диагноз ставится при наличии 3-х ОК и не менее 3-х ДК, во втором – зуд и 3-х ДК. Повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови – ДК только у Hanifin и Rajka. Проведен ретроспективный анализ 125 амбулаторных карт детей и подростков, состоящих на учете в Подольском КВД с диагнозом АтД. Использована «Индивидуальная регистрационная карта больного АтД».

**Результаты.** В выборке в 1,6 раза преобладали пациенты мужского пола (61,7% против 38,3%), возраст – от 5 до 17 лет, детей до 14 лет (53,9%) и подростков (46,1%) поровну. Экзогенную форму (IgE +) АтД имели 56,5%, а эндогенную (IgE -) – 44,5%. Использование Британских критериев АтД показало, что зуд (ОК) был практически у всех больных (123 или 98,4%). Анамнестические сведения о поражении складок кожи (гибательная поверхность локтей, коленей, голеностопных суставов, шеи и вокруг глаз) (ДК) установлены в 94,4% (118 человек) случаев. Наличие атопических заболеваний у родственников I линии родства, по данным анамнеза (ДК), имело место у 111 (88,8%) пациентов, а астмы или поллиноза («атопического марша», русский вариант) – у 72 (57,6%). Сухость всех кожных покровов в течение последнего года (ДК) была присуща всем больным (100%). Начало заболевания в возрасте до 2 лет (ДК) зарегистрировано у 98 (78,4%) человек. Клинические проявления заболевания в виде дерматита на гибательных поверхностях конечностей и поражение кожи лица («атопическое лицо», русский вариант) выявлены у 96,0% (120) больных. Однако среди ДК по Hanifin и Rajka значимыми были белый дермографизм (122 пациента, 97,6%), обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов: аллергены, раздражители, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д. (119, 95,2%). При нормальном значении общего IgE у 44,5% больных применение методов специфической иммунодиагностики (Phadiatop, эозинофильный катионный протеин) и кожных аллергических проб позволило увеличить число пациентов с лабораторно верифицированным диагнозом до 99 (79,2%).

**Вывод.** Британские критерии валидны для диагностики АтД.

#### CRITERIA FOR DIAGNOSTIC ATOPIC DERMATITIS: PAST AND PRESENT

Sokolova T.V., Davidenko M.S.

Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

**The purpose of the research** is to conduct a comparative analysis of the incidence

of the diagnostic criteria Hanifin and Rajka (1980) and the British criteria [Williams, 2000] for atopic dermatitis (AtD) in children and adolescents.

**Materials and methods.** According to Hanifin and Rajka, there are 5 main (MC) and 17 additional (AC) criteria. The British classification includes one obligatory criterion (itch) and 5 AC. In the first case, the diagnosis is made in the presence of 3 MC and at least 3 AC, in the second – itch and 3 AC. Increase of total and specific IgE in serum – AC only Hanifin and Rajka. A retrospective analysis of 125 outpatient cards of children and adolescents, registered in the Podolsk dermatovenerologic dispensary, with a diagnosis of AtD, was carried out. Used «Individual registration card of the AtD patient».

**Results.** In research male patients predominated 1.6 times 1.6 times (61,7% versus 38,3%), patients aged 5 to 17 years old, children under 14 years old (53,9%) and adolescents (46,1%) equally. 56,5% had an exogenous form (IgE +) of AtD, and 44,5% had an endogenous form (IgE -). The use of the British criteria for MC AtD has shown that almost all patients had itch (MC) (123 or 98,4%). Anamnestic information about the lesion of the folds of the skin (flexion surface of the knees, elbows, ankles, neck and around the eyes) (AC) is set in 94,4% (118 patients) of cases. The presence of atopic diseases in relatives of the I lineage according to anamnesis (AC) occurred in 111 (88,8%) patients, and in asthma or pollinosis («atopic march», russian version) – in 72 (57,6%). Dryness of all skin over the last year (AC) was inherent in all patients (100%). The onset of the disease before the age of 2 years (AC) was recorded in 98 (78,4%) patients. Clinical manifestations of the disease in the form of dermatitis on the flexor surfaces of the extremities and lesions of the skin («atopic face», russian version) were detected in 96,0% (120) patients. Among AC according to Hanifin and Rajka white dermographism (122 patients or 97,6%), aggravation of the process under the influence of provoking factors: allergens, irritants, food products, emotional stress, etc. were added (119 or 95,2%). With a normal value of total IgE in 44,5% of patients, the use of specific immunodiagnosics methods (Phadiatop, eosinophilic cationic protein) and skin allergy tests allowed an increase in the number of patients with a laboratory-verified diagnosis up to 99 (79,2%).

**Conclusion.** British criteria are valid for the diagnosis of AtD.

#### НОРВЕЖСКАЯ ЧЕСОТКА В РОССИИ: РЕАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Соколова Т.В., Малярчук А.П., Лопатина Ю.В.

Медицинский институт непрерывного образования, Московский государственный университет пищевых производств, Московский государственный университет им. Ломоносова, Москва, Россия

**Цель исследования** – повышение информированности врачей о частоте регистрации и особенностях течения норвежской чесотки (НЧ) в России на основании данных литературы и собственных клинических наблюдений.

**Материалы и методы.** Осуществлен анализ данных 32 научных статей российских ученых за последние 20 лет. Обобщен материал многолетних собственных исследований.

**Результаты.** Дерматовенерологами описано 49 случаев НЧ у больных в 10 регионах России (Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Республика Татарстан, Свердловская, Челябинская, Кировская, Тверская области, Забайкальский край). В Свердловской области из 32 больных 78% проживали в психоневрологических интернатах и домах инвалидов. Впервые выявлены 3 случая реинфекции. НЧ в настоящее время возникает у больных с коморбидностью патологии органов и систем организма.

Опыт работы с больными чесоткой на протяжении 35 лет, изучение особенностей течения заболевания на фоне различных дерматозов, владение методами лабораторной и инструментальной (метод дерматоскопии) диагностики позволили нам дополнить основные диагностические критерии НЧ. Они представлены в новом пособии для врачей «Чесотка», иллюстрированном 110 фотографиями и рисунками. Приведено 15 диагностических критериев НЧ, дано описание особенностей течения чесотки у больных с психическими заболеваниями. Применение этих знаний на практике поможет врачам избежать диагностических ошибок.

За последние 4 месяца нами выявлено два случая НЧ в Московской области (Подольск и Апрелевка). Первая пациентка имела давность заболевания 4 года. НЧ возникла на фоне сенильной деменции, заболеваний сердечно-сосудистой системы и при длительном (4 года) локальном использовании топических глюкокортикостероидов (ТГКС). Вторая пациентка заболела в сентябре 2018 г. Ее лечили по поводу сенильного зуда ТГКС. Профилактически на ограниченные участки кожи наносили скабициды. Методом скотч-проб на коже больной выявлено огромное число клещей. В обоих случаях диагностические ошибки допустили несколько врачей. Вокруг больных возникли семейные очаги чесотки.

**Вывод.** В настоящее время НЧ перестала быть редким заболеванием. Регистрация больных происходит на фоне резкого снижения заболеваемости чесоткой в России по данным официальной статистики. Одним из основных недостатков описания локального статуса авторами статей является отсутствие указания на чесоточные ходы. Тактика лечения НЧ индивидуальна у каждого пациента, а эффективность лечения необходимо оценивать и по гибели клещей.

#### NORWEGIAN SCABIES IN RUSSIA: A REAL VIEW ON THE PROBLEM

Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., Lopatina Yu.V.

Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production, Moscow State University Lomonosov, Moscow, Russia

**The purpose of the research** is to increase the informing of doctors about the frequency of registration and features of the course of Norwegian scabies (NS) in Russia based on literature data and author's clinical observations.

**Materials and methods.** The data analysis of 32 science articles of Russian researchers over the past 20 years was carried out. The material of many years of author's research was summarized.

**Results.** Dermatovenerologists described 49 cases of NS in patients in 10 regions of Russia (Moscow, Moscow Region, St. Petersburg, Republic of Tatarstan, Sverdlovsk, Chelyabinsk, Kirov, Tver and Zabaikalsky Regions). In the Sverdlovsk Region, of 32 patients, 78% lived in psycho-neurological boarding schools and homes for people with disabilities. For the first time 3 cases of reinfection were detected. Currently NS occurs in patients with co-morbidity of the pathology of organs and body systems.

Experience with scabies for 35 years, research the characteristics of the course of the disease accompanied with various dermatoses, proficiency in laboratory and instrumental methods (dermatoscopy) of diagnostics allowed us to supplement the basic diagnostic criteria of NS. They are presented in a new guide for doctors «Scabies», illustrated with 110 photos and drawings. There are 15 diagnostic criteria

for NS, a description of the features of the course of scabies in patients with mental illness is given. The application of this knowledge in practice will help doctors avoid diagnostic mistakes.

Over the past 4 months, we have detected two cases of NS in the Moscow Region (Podolsk and Aprelevka). The first patient had a disease duration of 4 years. NS accompanied with senile dementia, diseases of the cardiovascular system and with prolonged (4 years) local use of topical glucocorticosteroids (TGCS). The second patient fell ill in September 2018. She was treated for senile itching by TGCS. Prophylactic treatment of scabies was carried out on limited areas. By the method of adhesive tape samples on the skin of the patient revealed a huge amount of scabies mites. In both cases several doctors made diagnostic mistakes. Family foci of scabies arose around the patients.

**Conclusion.** Currently, NS has ceased to be a rare disease. Registration of patients occurs against the background of a sharp decline in the incidence of scabies in Russia according to official statistics. One of the main drawbacks of the description of local status by the authors of the articles is the absence of reference to scabies burrows. The treatment tactic of NS is individual for each patient, and the effectiveness of the treatment should be evaluated according to the death of scabies mites.

#### РИСК ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Соловьева К.Ю., Атрейас В.Ш., Воеводина В.А., Кравчук Э.С., Левчина М.Ю., Танажа Г., Червинцев Ю.В.

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

**Цель исследования** – определение уровня антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis* у новорожденных 1-го месяца жизни, детей 8-12 лет и подростков 16-18 лет.

**Материалы и методы.** Использован биологический материал от 95 здоровых людей Твери и Тверской области: 35 новорожденных (1 месяц), 32 детей (8-12 лет), 28 подростков (16-18 лет). Степень чувствительности стафилококка к антибиотикам (ципрофлоксацину, хлорамфениколу, ванкомицину, эритромицину, клиндамицину, оксациллину, тетрациклину, мупироцину, фузидиевой кислоте, рифампицину и гентамицину) определяли методом серийных разведений по стандартам EUCAST/CLSI.

**Результаты.** Изоляты различных видов стафилококка были взяты от новорожденных (25 штаммов *S. aureus* и 10 – *S. epidermidis*), детей (32 штамма *S. epidermidis*), подростков (7 штаммов *S. aureus* – из верхних отделов дыхательных путей и 21 штамм *S. aureus* – из ЖКТ). Средние показатели резистентности (от 16 до 60%) выявлены у штаммов *S. aureus* из всех групп к оксациллину (16%), эритромицину (36%), тетрациклину (41%), клиндамицину (47%), мупироцину (60%). Большинство штаммов стафилококка из всех групп показали низкую резистентность (<30%) к хлорамфениколу, ципрофлоксацину и ванкомицину. Практически отсутствовала резистентность к хлорамфениколу у *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных от подростков и детей, а также к ципрофлоксацину – у *S. aureus*, изолированных из верхних отделов дыхательных путей и ЖКТ подростков. Штаммы *S. epidermidis* у новорожденных оказались одинаково чувствительными к хлорамфениколу и ципрофлоксацину (90%). Все образцы стафилококка показали абсолютную резистентность к рифампицину. Большинство штаммов стафилококка имели высокую резистентность к гентамицину (около 90%) и около 75% – к фузидиевой кислоте. Штаммы *S. epidermidis* у новорожденных были на 20% чувствительнее к гентамицину, чем штаммы *S. aureus*. Штаммы *S. epidermidis* от детей 8-12 лет проявляли наибольшую чувствительность к фузидиевой кислоте (47%), чем к гентамицину (9%).

**Выводы.** Все штаммы стафилококка, выделенные от детей разных возрастных групп г. Твери и Тверской области, показали низкую резистентность к хлорамфениколу, ципрофлоксацину и ванкомицину, среднюю – к оксациллину эритромицину, тетрациклину, клиндамицину, мупироцину, высокую – к рифампицину, гентамицину и фузидиевой кислоте.

#### THE RISK OF USING BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTICS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS

Soloveva K.Yu., Athreya V.S., Voevodina V.A., Kravchuk E.S., Levchina M.Yu., Taneja G., Chervintsev Yu.V.

Tver State Medical University, Tver, Russia

**The purpose of the study.** To analyze antibiotic resistance offered by *Staphylococcus aureus* & *Staphylococcus epidermidis* among new born, children & teenagers.

**Materials and methods.** The work involved a total of 95 participants from the city of Tver and the Tver region, Russia, comprising 35 new borns, 32 children (8-12 years) and 28 teenagers (16-18 years). Serial dilution method was used to evaluate resistance of *Staphylococcus* species against antibiotics such as ciprofloxacin, chloramphenicol, vancomycin, erythromycin, clindamycin, oxacillin, tetracycline, mupirocin, fusidic acid, rifampicin, gentamicin, with the help of EUCAST/CLSI standards.

**Results.** The isolations of *Staphylococcus* species were done in the new born (35 strains of *S. aureus* and 10 strains of *S. epidermidis*), in the children (32 strains of *S. aureus*), in the teenagers (7 strains of *S. aureus* from the upper respiratory tract and 21 same strains from the gastro-intestinal tract).

The average resistance rates (from 16 to 60%) were found in *S. aureus* strains isolated from all the groups to oxacillin (16%), erythromycin (36%), tetracycline (41%), clindamycin (47%), mupirocin (60%). The majority *Staphylococcus* strains showed low resistance (<16%) to chloramphenicol, ciprofloxacin and vancomycin. There is practically no resistance to chloramphenicol in *S. aureus* and *S. epidermidis* isolated from the teenagers and children, as well as to ciprofloxacin in *S. aureus* isolated from the upper respiratory tract and the digestive tract of the teenagers. The strains of *S. epidermidis* in the newborns were equally sensitive to chloramphenicol and ciprofloxacin (90%). All the *Staphylococcus* strains showed absolute resistance to rifampicin. Most strains showed high resistance against gentamicin (90%) and fusidic acid (75%). In comparison, the strains of *S. aureus* among the newborns were 20% more resistant against gentamicin than the strains of *S. epidermidis*. The *S. epidermidis* strains from the children 8–12 years old showed the greater sensitivity to fusidic acid (47%) than to gentamicin (9%).

**Conclusion.** All the *Staphylococcus* strains isolated from the children of different age groups of Tver and its region showed low resistance to chloramphenicol, ciprofloxacin and vancomycin, average resistance to oxacillin, erythromycin, tetracycline, clindamycin, mupirocin and high resistance to rifampicin, gentamicin and fusidic acid.

#### ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОМОВ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ ИЗ КОЛЛЕКЦИОННЫХ ФОНДОВ ГКПМ-ОБОЛЕНСК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОПОРОВОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ НА ПЛАТФОРМЕ MINION

Соломенцев В.И., Сизова А.А., Скрыбин Ю.П., Кисличкина А.А., Майская Н.В., Иванов С.А., Фролов В.Б., Дентовская С.В., Анисимов А.П., Богун А.Г.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Россия

**Цель исследования** – определение эффективности изучения геномов патогенных бактерий, депонированных в ГКПМ-Оболенск, методом мономолекулярного нанопорового секвенирования.

**Материалы и методы.** Работы проводили на оборудовании MinION производства компании Oxford Nanopore Technologies. Использовали ячейки FLO-MIN106, наборы для приготовления библиотек SQK-LSK108 Ligation Sequencing Kit 1D и Rapid Barcoding Sequencing (SQK-RBK004). ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции.

**Результаты.** Геномы трёх штаммов – *Yersinia pestis* C-678, *Klebsiella pneumoniae* B-7849 и *Staphylococcus aureus* 2015-C45-1803 проанализированы с помощью набора SQK-LSK108, основанного на приготовлении библиотек посредством фрагментации ДНК и лигирования адаптеров. Секвенирование осуществляли на одной ячейке с промывками после каждого запуска. Установлено, что эффективность повторных анализов после промывки проточной ячейки оказывается недостаточной.

Геномы восьми штаммов – *Y. pestis* C-771, *Y. pestis* C-776, *Y. pestis* I-1996, *Y. pestis* I-3113, *Y. pestis* C-590, *Y. pestis* C-359, *Y. pestis* C-197, *Y. pestis* C-235 были секвенированы с использованием набора SQK-RBK004 для быстрого приготовления библиотек, основанного на реакции тагментации. Проведены два раунда секвенирования, в ходе которых получены архивы размером 3 326 945 407 и 1 515 999 406 нуклеотидов. С применением программ Canu, Flye и Unicycler проведена сборка бактериальных геномов. Программа Flye не позволила реконструировать последовательности хромосом только одного штамма – *Y. pestis* I-1996. С помощью программ Canu и Unicycler были реконструированы последовательности хромосом двух штаммов каждая (Canu – штаммы *Y. pestis* C-197 и *Y. pestis* C-235, Unicycler – штаммы *Y. pestis* C-739 и *Y. pestis* I-1996). Применение трёх программ помогло реконструировать хромосомы всех штаммов чумного микроба.

**Выводы.** Установлено снижение эффективности секвенирования после промывки проточной ячейки. Показана высокая эффективность реконструкции бактериальных хромосом с использованием технологии молекулярного нанопорового секвенирования.

#### THE INVESTIGATION OF THE GENOMES OF PATHOGENIC BACTERIA FROM COLLECTION FUNDS GKPM-OBOLENSK USING NANOPOROUS SEQUENCING PLATFORM MINION

Solomentsev V.I., Sizova A.A., Skryabin Y.P., Kislichkina A.A., Maiskaya N.V., Ivanov S.A., Frolov V.B., Dentsovskaya S.V., Anisimov A.P., Bogun A.G.

State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology, Obolensk, Russia

**The purpose of the study** is studying the efficiency of monomolecular nanopore sequencing of the genomes of pathogenic bacteria deposited in "GKPM-Obolensk".

**Materials and methods.** The work was carried out on MinION (Oxford Nanopore Technologies). The flow cell FLO-MIN106, kits Ligation Sequencing Kit 1D Barcoding (SQK-LSK108) and Rapid Sequencing (SQK-RBK004) were used. DNA was extracted by phenol-chloroform method.

**Results.** The genomes of three strains (*Yersinia pestis* C-678, *Klebsiella pneumoniae* B-7849 and *Staphylococcus aureus* 2015-C45-1803) were made using the kit SQK-LSK108, which applied DNA fragmentation and adapter ligation for the library preparation. The sequencing was carried out on one flow cell with flushing after each run. It is found that the efficiency of analyses after washing the flow cell is insufficient.

The genomes of eight strains (*Y. pestis* C-771, *Y. pestis* C-776, *Y. pestis* I-1996, *Y. pestis* I-3113, *Y. pestis* C-590, *Y. pestis* C-359, *Y. pestis* C-197, *Y. pestis* C-235) were sequenced using the kit SQK-RBK004 (method of the fast preparation of the libraries based on the reaction of the tagmentation). Two sequencing runs were carried out, and were obtained the archives of 3 326 945 407 and 1 515 999 406 nucleotides. The bacterial genomes were assembled using Canu, Flye and Unicycler programs. The Flye program did not allow the reconstructing the chromosome of only one strain *Y. pestis* I-1996. The programs Canu and Unicycler were able to reconstruct the sequence of two strains chromosomes (Canu – *Y. pestis* C-197 and *Y. pestis* C-235, Unicycler – *Y. pestis* C-739 and *Y. pestis* I-1996). The using of three programs were allowed to reconstruct the chromosomes of all strains.

**Conclusions.** The decline of the sequencing efficiency after washing the flow cell was found. The high efficiency of bacterial chromosome reconstruction was shown using molecular nanopore sequencing technology.

#### ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ РЕКТАЛЬНОГО НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ И КАРБАПЕНЕМАЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПОСТУПИВШИХ НА ПЛАНОВУЮ ГОСПИТАЛИЗАЦИЮ В ОДИН ИЗ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ СТАЦИОНАРОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Старкова П.<sup>1</sup>, Лазарева И.<sup>2</sup>, Агеев В.<sup>2</sup>, Сидоренко С.<sup>2,3</sup>, Лебедева М.<sup>4</sup>, Мясникова Е.<sup>4</sup>, Навацкая А.<sup>4</sup>, Митрошина Г.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский национальный исследовательский институт информационных технологий, механики и оптики; <sup>2</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней; <sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>4</sup>Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время в разных регионах мира все чаще описывают вспышки внутрибольничных инфекций с летальными исходами (Gu et al. 2018), вызванные гипервирулентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*, продуцентами различных типов генов карбапенемаз. Ректальное носительство является постоянным резервуаром как генов, связанных с гипервирулентностью, так и генов карбапенемаз, которые могут явиться возможной угрозой эпидемиологическому благополучию стационара в случае их распространения и закрепления в нём.

**Цель исследования** – оценка распространения ректального носительства резистентных к карбапенемам грамотрицательных бактерий на момент плановой госпитализации пациентов в стационар, а также наличия основных маркеров ги-



первирулентности (Russo et al. 2015) в резистентных к карбапенемам изолятах *K. pneumoniae*, выделенных из этих же ректальных образцов.

**Материалы и методы.** У пациентов, поступавших для плановой госпитализации в стационар, в течение недели были взяты ректальные образцы. Образцы инкубировали в течение 18-24 часов в бульоне Мюллера-Хилтона с меропенемом (C=8 мкг/мл). Для дальнейшей селекции устойчивых к меропенему штаммов грамотрицательных бактерий образцы высевали на селективную среду с меропенемом в той же концентрации и инкубировали в течение 18-24 часов при 37 °С. Выросшие после инкубации на средах с меропенемом изоляты считались резистентными к меропенему. Идентификацию выросших изолятов проводили методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS, Bruker, Германия). Наличие генов карбапенемаз детектировали с помощью готовых наборов для реал-тайм ПЦР, InterLabService. Отсутствие карбапенемазной активности изолятов подтверждали методом инактивации карбапенемов (carbapenem inactivation method CIM, Kim van der Zwaluw et al., 2015). Маркеры гипервирулентности – *iucA*, *iroB*, *terB*, *peg-344*, *prmpA*, *prmpA2*, *irp2* детектировали с помощью ПЦР с использованием последовательности праймеров и условий амплификации в соответствии с Thomas A. Russo et al., 2018.

**Результаты.** После культивации на селективных средах с меропенемом было выделено 119 изолятов (от 86 пациентов). Полученные изоляты принадлежали к 25 различным видам, большая доля которых относилась к *Escherichia coli* (45), *Pseudomonas aeruginosa* (11) и *K. pneumoniae* (22). Генов карбапенемаз выявлено не было. Все изоляты показали отсутствие карбапенемазной активности по CIM. В изолятах *K. pneumoniae* были детектированы основные маркеры гипервирулентности, предположительно, плазмидной локализации: *prmpA*, *prmpA2*, *n=6* (регуляторы гипермукоидного фенотипа А); *iucA*, *n=5* (азобактин); *iroB*, *n=2* (сальмохелин); а также, *irp2*, *n=10* (иерсиниабактин); *peg-344*, *n=7* (внутренний мембранный транспортер); *terB*, *n=2* (устойчивость к теллуриту), предположительно, хромосомной локализации.

**Заключение.** Отсутствие генов карбапенемаз в изолятах из ректальных образцов «плановых» пациентов свидетельствует о благоприятной эпидемиологической обстановке во внебольничной среде по данной проблеме. Резистентность к меропенему у выделенных изолятов, по-видимому, была связана с другими клеточными механизмами устойчивости. Наличие среди изолятов *K. pneumoniae* генов, относящихся к маркерам гипервирулентности, может представлять серьезную проблему (для данного и других стационаров), поскольку многие из них имеют плазмидную локализацию и могут с легкостью передаваться от гипервирулентных к множественно резистентным штаммам с последующим формированием гипервирулентных полирезистентных внутрибольничных генетических линий.

#### ESTIMATING THE RECTAL CARRIAGE OF VIRULENCE AND CARBAPENEMASES GENES AMONG PLANNED HOSPITALIZATION PATIENTS IN THE SPECIALIZED HOSPITAL IN SAINT PETERSBURG

Starkova P.<sup>1</sup>, Lazareva I.<sup>2</sup>, Ageevets V.<sup>2</sup>, Sidorenko S.<sup>2,3</sup>, Lebedeva M.<sup>4</sup>, Myasnikova E.<sup>4</sup>, Navatskaya A.<sup>4</sup>, Mitroshina G.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg National Research Institute of Information Technologies, Mechanics and Optics; <sup>2</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; <sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>4</sup> Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Currently, the outbreaks of nosocomial infections caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains that produce different types of carbapenemases often lead to fatal outcomes (Gu et al. 2018). Rectal carriage is a permanent location of both genes associated with hypervirulence and carbapenemase production. Thus, spreading and consolidating of the abovementioned genes may have influence on the hospital epidemiological well-being. The purpose of this study is to estimate during the planned patients' hospitalization, firstly, the spread of rectal carriage of Gram-negative bacteria that are resistant to carbapenems and secondly, the presence of the main markers of hypervirulence (Russo et al. 2015) among the isolated *K. pneumoniae* samples that are resistant to carbapenems.

**Materials and methods.** During the week rectal smears were received from all the patients submitted for planned hospitalization. Then, the specimens were incubated within 18-24 hours in Muller-Hilton broth with meropenem (C=8 µg/ml). For a further selection of Gram-negative bacteria strains that are resistant to meropenem, the samples were sown on a selective medium with the same concentration of meropenem and incubated for 18-24 hours at 37 °C. The isolates grown after incubation on media with meropenem were considered to be resistant to meropenem. The identification of grown isolates was conducted using mass spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker, Germany). The presence of carbapenemase genes was detected using AmplySens<sup>®</sup>MDR KPC / OXA-48-FL real-time PCR kits (blaKPC, blaOXA-48-like), AmplySens<sup>®</sup>MDR MBL-FL (blaVIM, blaIMP, blaNDM), InterLabService. Primers' sequences for the genes associated with a hypervirulence (*iucA*, *iroB*, *terB*, *peg-344*, *prmpA*, *prmpA2*, *irp2*) and amplification conditions were used in accordance with the article of Thomas A. Russo, 2018.

**Results.** As a result, 119 samples (from 86 patients) were after cultivation on environments with meropenem. The isolates obtained belonged to 25 different species with prevailing *Escherichia coli* (45), *Pseudomonas aeruginosa* (11) and *K. pneumoniae* (22). Carbapenemase genes were not identified. Among the isolated *K. pneumoniae* samples the main hypervirulence markers, located on the virulence plasmid, were detected: yersiniabactin (*n=10*, by the presence of the *irp2* gene); regulators of hypermucoid phenotype A (*n=6*, by the presence of the *prmpA*, *prmpA2* genes); internal membrane transporter (*n=7*, by the presence of *peg-344* genes); aerobactin (*n=5*, by the presence of *iucA* genes); tellurite resistance cluster (*n=2*, by the presence of the *terB* gene) and salmochelin (*n=2*, by the presence of the *iroB* gene).

**Conclusion.** The absence of carbapenemase producers among the isolated from rectal samples gram-negative bacteria, which are, however, resistant to carbapenems, has shown an appropriate nosocomial epidemiological state of the hospital. The resistance to meropenem among the isolated samples is, apparently, related to other resistance mechanisms. The presence of genes related to hypervirulence markers among *K. pneumoniae* isolates can be a challenge for the hospital since many of them have a plasmid localization and, consequently, can be easily transferred from hypervirulent to multidrug resistant strains followed by the formation of hypervirulent multidrug resistant genetic lines.

#### СОСТАВ РАБОТ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОМ ОБСЛЕДОВАНИИ СТРОИТЕЛЬНЫХ КОНСТРУКЦИЙ, ИМЕЮЩИХ ПРИЗНАКИ БИОПОВРЕЖДЕНИЯ

Старцев С.А.

ООО «БиоспейсСтрой», Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования.** Когда речь заходит о микологическом обследовании, то внимание фокусируется на исследовании проб повреждённых материалов, определении количественного и качественного состав микобиоты в отобранных пробах. Однако, если строительная конструкция подвергается постоянному увлажнению, то в качестве доминирующих биодеструкторов, как правило, выступают не только грибы, но и бактерии. Они формируют агрессивное микробное сообщество.

**Материалы и методы.** Заказчику, как правило, необходимо понимание, как эффективно ликвидировать последствия биоповреждения и устранить причины их возникновения. Для этого микробиологическое обследование должно сопровождаться инженерным обследованием.

**Результаты.** Перечень работ по комплексному микробиологическому обследованию повреждённых строительных конструкций:

1. Визуальное обследование объекта.
2. Измерение влажности и температуры воздуха в обследуемых помещениях.
3. Измерение влажности материалов повреждённых конструкций неразрушающим методом.
4. Выявление причин биоповреждения строительных конструкций.
5. Определение степени биоповреждения строительных конструкций (РВСН 20-01-2006, СП 28.13330.2012).
6. Отбор проб повреждённых материалов и воздуха, который осуществляется методами:
  - соскоб с поверхности в зоне поражения;
  - отпечаток с поверхности материала на питательную среду;
  - зондирование (на глубину не менее 50 мм);
  - отбор проб воздуха (пробоотборным устройством ПУ-1Б или путем экспонирования открытых чашек Петри с питательной средой в течение определенного времени).
7. Картирование выявленных зон биоповреждений.
8. Лабораторное исследование отобранных проб. Определение количественного и видового состава биодеструкторов.
9. Определение степени агрессивности и условной патогенности выявленных микроорганизмов.
10. Определение категории технического состояния строительных конструкций по ГОСТ 31937-2011.
11. Разработка рекомендаций по ликвидации последствий, предупреждению и профилактике биоповреждений строительных конструкций в зависимости от степени повреждений.
12. В случае необходимости, проведение поверочных расчётов для выяснения остаточного ресурса повреждённой строительной конструкции.

#### STRUCTURE OF WORKS DURING COMPREHENSIVE MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF THE BUILDING CONSTRUCTIONS HAVING SIGNS OF BIODAMAGE

Startsev S.A.

LLC Biospace Stroy, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** For mycological inspection the attention is focused on a research of samples of the destroyed materials, definition of the quantitative and qualitative structure of mycobiota in the selected samples. If the building construction is exposed to constant humidification micromycetes and bacteria, as a rule, are dominating biodestructors.

**Materials and methods.** For the customer of works is very important to know how efficiently to liquidate consequences of biodamage and to remove the causes of their appearance. For this purpose, microbiological inspection has to be followed by engineering inspection.

**Results.** List of works on comprehensive microbiological examination of the defective building constructions:

1. Visual inspection of an object.
2. Measurement of humidity and air temperature in the surveyed rooms.
3. Measurement of humidity of materials of the defective designs by a non-destructed methods.
4. Identification of the reasons of biodamage of building constructions.
5. Definition of extent of biodamage of building constructions (RVSN 20-01-2006, SP 28.13330.2012).
6. Sample drawing of the defective materials and air. Sample drawing is carried out by methods:
  - scrape from surface in zone of destruction;
  - replica from surface of material on nutrient media;
  - intubation (on depth not less than 50 mm);
  - air sampling (with a sampling device PU-1B or by exposing open Petri dishes with a nutrient medium for a certain time);
7. Mapping of the revealed zones of biodeterioration;
8. A laboratory research of the selected samples; determination of the structure of biodestructors community;
9. Definition of degree of aggression and potential patogenicity revealed micromycetes.
10. Determination of category of technical condition of building constructions in accordance with GOST 31937-2011.
11. Development of recommendations on liquidation, preventions and prophylaxis of biodamages of building constructions depending on extent of damages.
12. In case of need, carrying out testing calculations for clarification of a residual resource of the defective building construction.

#### ЦИТОЛОГИЯ КЛЕТОК ВЕГЕТАТИВНОГО МИЦЕЛИЯ TRICHOPHYTON TONSU-RANS MALSTEN

Степанова А.А., Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Чилина Г.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение ультраструктурных аспектов морфогенеза

клеток вегетативного мицелия *Trichophyton tonsurans*, выращенных *in vitro*.

**Материал и методы.** Исследовали штамм *T. tonsurans* (РКПГФ-214/898), выделенный от больного онхимикозом. Культуру гриба выращивали на агаризированной среде Сабуро при 28 °С и исследовали через 5, 10 и 20 дней после посева. Метод подготовки образцов для ТЭМ описан нами ранее [Степанова, Синицкая, 2004]. Ультратонкие срезы изучали в трансмиссионном электронном микроскопе Jem 100 SX (Jeol, Tokyo).

**Результаты.** Установили, что зрелые клетки гиф воздушного и субстратного мицелия *T. tonsurans* сходны между собой по размерам и форме интерфазных ядер, уровню развития хондриома и наличию компонентов эндомембранной системы. Основными признаками дифференциации клеток гиф воздушного мицелия *T. tonsurans* были: формирование небольшого числа мелких вакуолей и синтез умеренного числа запасных веществ в форме липидных включений и розеток гликогена, тогда как субстратного – пролиферация митохондрий и синтез более разнообразных типов запасных веществ (липидные включения, розетки гликогена, фиброзиновые тельца) и в намного большем количестве. В целом зрелые клетки субстратного мицелия в условиях культуры имели более активный облик по сравнению с таковыми воздушного, что можно объяснить его тесным взаимодействием с питательной средой и необходимостью получать питательные вещества за счет ее разрушения и последующей адсорбции продуктов распада.

**Заключение.** По данным электронной микроскопии, несмотря на наличие существенных различий в морфогенезе клеток воздушного и субстратного мицелия у *T. tonsurans in vitro*, он проходил однотипно в отдельно взятых гифах, что сближало его с другими ранее исследованными видами дерматомицетов.

#### CYTOLOGY OF THE CELLS OF *TRICHOPHYTON TONSURANS* MALSTEN VEGETATIVE MYCELIUM

Stepanova A.A., Vasilyeva N.V., Raznatovskiy K.I., Chilina G.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to study the ultrastructural aspects of the hyphal cells morphogenesis in *T. tonsurans*, growing *in vitro*.

**Material and methods.** Studied *T. tonsurans* (РКПГФ-214/898) strain was isolated from the patient with onychomycosis. Fungal cultures were cultivated on the Sabouraud medium at 28 °C and investigated after 5, 10 and 20 days of the growing. The methods of samples preparation for TEM was described earlier [Stepanova, Sinitskaya, 2004]. Ultrathin sections were studied in the TEM Jem 100 SX (Jeol, Tokyo).

**Results.** The conducted researches showed that the mature hyphal cells of aerial and submerged mycelium of *T. tonsurans* were similar among themselves in the sizes and the form of interphase nucleus, the level of chondriome development and presence of the components of the endomembrane system. The main signs of the hyphal cells of aerial mycelium differentiation in *T. tonsurans* were – the formation of the small amount of small vacuoles and synthesis of moderate number of storage substances in the form of lipid inclusions and rosettes of the glycogen whereas submerged – proliferation of the mitochondries, synthesis of more variable types of storage substances (lipid inclusions, rosettes of glycogen, fibrous bodies) and in bigger quantity. In general mature cells of the submerged mycelium in the culture conditions had more active appearance in comparison with those aerial that it was possible to explain with its close interaction with nutrient medium and necessity to receive nutrients due to its destruction and the subsequent adsorption of products of deintegration.

**Conclusion.** Despite the TEM data, presence of considerable differences in the morphogenesis of the aerial and submerged cells of mycelium of *T. tonsurans in vitro*, it was the same type within one hypha that pulled its together with another earlier studied species of dermato-mycetes.

#### СКАНИРУЮЩАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ КРИПТИЧЕСКОГО ВИДА *ASPERGILLUS TUBINGENSIS* MOSSERAY

Степанова А.А., Васильева Н.В., Ямагучи М., Чибана Х., Чилина Г.А., Богомолова Т.С., Баракаева Ф.Р.

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; Центр исследований по медицинской микологии, Университет г. Чива, Япония

**Цель исследования** – изучение клеток культур *Aspergillus tubingensis* в сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) и сравнение этих данных с ранее изученным криптическим видом – *A. niger* (Степанова с соавт., 2018).

**Материал и методы.** Изучали штамм (РКПГФ-104/ВКМФ-412) *A. tubingensis* Mosseray, изолированный от пациента. Для СЭМ участки колоний гриба после 7 и 10 суток роста на среде Чапека при 27 °С фиксировали 3 часа в 3% растворе глутарового альдегида, пост-фиксировали в течение ночи в 1% растворе тетроксидом осмия, обезвоживали в серии спиртов (30°→70°), высушивали при критической точке 15 минут на приборе HCP-2, напыляли золотом и изучали в СЭМ JSM 35.

**Результаты.** Стенки зрелых клеток гиф воздушного мицелия имели продольно расположенные складки, присутствие которых обусловлено наличием внеклеточного матрикса. В колониях изученного штамма *A. tubingensis* обнаружены два типа конидиогенных аппаратов (КА), которые различались по размерам, присутствию метул, фиалид и наличию цепочек конидий. Последние не характерны для *A. niger*. Конидиеносцы КА на всех стадиях развития снабжены гладкими (мелкие конидиофоры) и тонко-гранулярными (крупные конидиофоры) клеточными стенками. Показано, что фиалиды и конидии в КА *A. tubingensis* развиваются асинхронно. Контур крупных головок зрелых КА у *A. tubingensis* не в такой мере строго сферический по сравнению с *A. niger*, что объясняется различиями в высоте фиалид. Зрелые конидии, формируемые двумя типами КА *A. tubingensis*, имели сходные размеры (от 3,0 до 3,2 мкм) и структуру поверхности клеточной стенки (плотно расположенные невысокие шипики). Напротив, зрелые конидии *A. niger* снабжены невысокими извилистыми складками. Для КА *A. tubingensis* присуще асинхронное формирование фиалид и конидий, что характерно и для *A. niger*.

**Заключение.** Показаны четкие различия в микроморфологии всех типов клеток между двумя криптическими видами *A. tubingensis* и *A. niger*. Актуальным представляется изучение ультраструктуры септального порового аппарата клеток гиф для окончательного решения вопроса относительно степени родства между этими двумя видами аспергиллов.

#### SCANNING ELECTRON MICROSCOPY OF THE *ASPERGILLUS TUBINGENSIS* MOSSERAY CRYPTIC SPECIES

Stepanova A.A., Vasilyeva N.V., Yamaguchi M., Chibana H., Chilina G.A., Bogomolova T.S., Barakaeva F.R.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; Medical Mycology Research Center, Chiba University, Chiba, Japan

**The purpose of the study.** This work aimed at studying the *A. tubingensis* cells cultures with the scanning electron microscope method and at comparing these data with previously investigated cryptic species *A. niger* (Stepanova et al., 2018).

**Materials and methods.** The paper studied the strain (РКПГФ-104/ВКМФ-412) of *A. tubingensis* Mosseray isolated from the patient. For performing SEM the part of fungal colonies after 7 and 20 days of growing on Czapek's nutrient medium were fixed in 3% glutaraldehyde for 3 hours, post-fixed overnight in 1% osmium tetroxide, dehydrated by ethanol series (30°→70°), critical-point dried (HCP-2) for 15 min, coated with gold and examined in JSM 35.

**Results.** Walls of aerial mycelium mature cells had longitudinally-folded texture that was caused by presence of extracellular matrix on their surface. The colony of the *A. tubingensis* revealed two types of conidiophores (C) which differed in size, presence of metules, phialides and the presence of conidial chains. The latter were not typical for *A. niger*. C in all stages of their development have smooth (small conidiophores) and fine-granular (large ones) cell walls. It was shown that phialides and conidia in Ch of *A. tubingensis* developed asynchronously. The contour of mature head in large-sized Ch in *A. tubingensis* was not strongly spherical in comparison with *A. niger* what is explained by differences in the height of phialides.

The mature conidia which developed in *A. tubingensis* showed two types of C which were simple according to the sizes (from 3,0 to 3,2 μm) and their cell walls surface structure (densely located spinules). On the contrary, mature conidia in *A. niger* have short sinuous folds. For the C of *A. tubingensis* the asynchronously development of phialides and conidia were typical, as well as for *A. niger*.

**Conclusion.** The obtained data demonstrated essential differences in the micromorphology of all types of cells between the two cryptic species *A. tubingensis* and *A. niger*. Of current interest is studying the ultrastructure of the septal pore apparatus in the hyphal cells of this two species for final resolving the question about the degree of filiation between these species.

#### ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ МЕТАБОЛИТЫ *LACTOCOCCUS LACTIS* SSP. *LACTIS* ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Стоянова Л.Г.<sup>1</sup>, Сульимова Т.Д.<sup>2</sup>, Даянь Го<sup>3</sup>, Лейлей Чэнь<sup>3</sup>

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; <sup>2</sup>Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления, Улан-Удэ, Россия; <sup>3</sup>Институт агропродовольственной науки и технологии и провинциальная ключевая лаборатория технологии переработки сельскохозяйственной продукции провинции Шандун, Шандунская академия сельскохозяйственных наук, Цзинань, Китай

Пищевые грибы вызывают серьезную порчу хранимой пищи и выделяют вредные для здоровья микотоксины.

**Цель исследования.** В связи с распространением полирезистентности возбудителей инфекций к антибиотикам и препаратам в медицине есть проблема – поиск новых способов лечения человека.

**Материалы и методы.** Выделены эффективные штаммы *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* (база данных GenBank № DQ 255954, EF100777 - EF114305) из сырого молока, молочных продуктов, а также продуктов функционального питания смешанного молочнокислого и спиртового брожения, которые традиционно использовались людьми как биоконсерванты, а также для профилактики и лечения желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, грибковых заболеваний.

**Результаты.** Штаммы проявляли широкий спектр активности в отношении патогенов: *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* sp. и грибы *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Rhodotorula aurantiaca*, *Candida albicans*. Выделенные штаммы обладали высокой антибиотической активностью до 3600 МЕ/мл по сравнению с пищевым консервантом Nisaplaine (Applin & Barrett, UK), 1500-2700 МЕ/мл – по сравнению с противогрибковым антибиотиком Нистатином. Это редкое биологическое свойство для штаммов этого вида. Антимикробные метаболиты были идентифицированы как новые вещества, которые отсутствовали в базе данных Берди (BNPD). Компоненты с низкой молекулярной массой (506-829 Да) были гидрофобными и содержали кето-, альдегидные и алкильные остатки, ответственные за противогрибковую активность. Модельные эксперименты на лабораторных животных (биомодель самок мышей CBRB) подтвердили отсутствие токсичности.

**Выводы.** Уникальные свойства штаммов, такие как: стабильность в условиях желудочно-кишечного тракта, спектр бактерицидного и противогрибкового действия на возбудителей болезней, высокая антиоксидантная (20 ед./мг белка), протеолитическая активность, накопление молочной кислоты (до 16,48 ммоль / л), диацетила, а также ненасыщенных жирных кислот могут оказывать синергетическое противогрибковое действие и играть полезную роль для здоровья человека.

#### ANTIFUNGAL METABOLITES FROM *LACTOCOCCUS LACTIS* SSP. *LACTIS* FOR HUMAN HEALTH

Stojanova L.G.<sup>1</sup>, Sul'timova T.D.<sup>2</sup>, Danyang Guo<sup>3</sup>, Leilei Chen<sup>3</sup>

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>East Siberia State University of Technology and Management, Ulan-Ude, Russia; <sup>3</sup>Institute of Agro-Food Science and Technology & Shandong Provincial Key Laboratory of Agro-Products Processing Technology, Shandong Academy of Agricultural Sciences, Jinan 250100, China

Fungi cause serious damage to stored food and release mycotoxins harmful to health.

**The aim of the study.** In connection with the spread of polyresistance of pathogens to antibiotics and drugs in medicine, there is a problem – the search for new ways to treat a person.

**Materials and methods.** Selected effective strains of *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* (GenBank database No. DQ 255954, EF100777 - EF114305) from raw milk, dairy products, as well as functional foods of mixed lactic acid and alcohol fermentation, which were traditionally used by people as biopreservatives, as well as for the



prevention and treatment of the gastrointestinal tract, cardio-vascular system, fungal diseases.

**Results.** The strains exhibited a wide spectrum of activity against pathogens: *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* sp., and *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Penicillium* sp., *Rhodotorula aurantiaca*, *Candida albicans*. The isolated strains had a high antibiotic activity up to 3600 IU/ml compared with the food preservative Nisapline (Applin & Barrett, UK), 1500-2700 IU/ml compared with the antifungal antibiotic Nystatin. This is a rare biological property for strains of this species. Antimicrobial metabolites were identified as new substances that were not available in the Birdie database (BNPD). The low molecular weight components (506-829 Da) were hydrophobic and contained keto, aldehyde, and alkyl residues responsible for antifungal activity. Model experiments on laboratory animals (biomodel of female CBRB mice) confirmed the absence of toxicity.

**Conclusions.** Thus, the unique properties of the strains, since: stability in the conditions of the gastrointestinal tract, the spectrum of bactericidal and antifungal effects on pathogens, as well as high antioxidantase (20 units/mg protein), proteolytic activity, accumulation of lactic acid (up to 16, 48 mmol/L), diacyetyl, as well as unsaturated fatty acids can have a synergistic antifungal effect and may play a useful role for human health.

#### ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ИЗОЛЯТОВ ВОЗБУДИТЕЛЯ КРИПТОКОККОЗА, ВЫДЕЛЕННЫХ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Строменко О.А., Суркова Р.С., Маркин А.М., Лопастейская Я.А., Липницкий А.В., Викторов Д.В., Топорков А.В.

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия

**Цель исследования** – изучение биохимического профиля клинических изолятов возбудителя криптококкоза в Волгоградской области.

**Материалы и методы.** Выделение чистой культуры проводили сотрудники Референс-центра по мониторингу за возбудителями особо опасных микозов при ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора путем посева исследуемого материала на среду Сабуро и инкубации при 37 °С в течение 2 дней. Видовую принадлежность определяли с использованием биохимической тест-системы для идентификации дрожжеподобных грибов AUXACOLOR II (Bio-Rad), а также с помощью автоматического микробиологического анализатора Vitek 2 Compact.

**Результаты.** В Волгограде и Волгоградской области в 2016 г. было выделено 4 клинических изолята возбудителя криптококкоза – *Cryptococcus neoformans*, обозначенные цифро-буквенным кодом К1, К2, К3 и К4. Все культуры изолированы из спинномозговой жидкости больных. Изоляты К2, К3 и К4 были четко идентифицированы как представители вида *C. neoformans* тест-системой AUXACOLOR II. Изолят К1 отличался от остальных спектром ферментативной активности, а его принадлежность к виду *C. neoformans* была установлена с использованием системы Vitek 2 Compact с вероятностью 90%. Одной из наиболее интересных особенностей данного изолята было отсутствие фенолоксидазной активности, отличающей штаммы *C. neoformans* по степени вирулентности и выступающей в качестве одного из основных критериев принадлежности к виду *C. neoformans*. Интересным является факт выделения изолята К1 из спинномозговой жидкости больного с предположительным диагнозом менингита без ВИЧ-инфекции и выраженной степени иммуносупрессии. Однако отметим, что данное осложнение возникло у пациента на фоне проводимой противотуберкулезной терапии, хотя возбудитель туберкулеза выделен не был.

**Заключение.** Сотрудниками Референс-центра был обнаружен вирулентный штамм, лишенный одного из основных факторов патогенности, характерного для большинства возбудителей криптококкоза. Изолят *C. neoformans* К1 указывает на наличие определенной гетерогенности внутри популяции *C. neoformans* в Волгоградской области, что требует дополнительных исследований с вовлечением молекулярно-генетических методов типирования микроорганизмов.

#### PHENOTYPIC PECULIARITIES OF SOME ISOLATES OF THE PATHOGEN OF CRYPTOCOCCOSIS DETERMINED IN THE VOLGOGRAD REGION

Stromenko O.A., Surkova R.S., Markin A.M., Lopasteykaya Ya.A., Lipnitsky A.V., Viktorov D.V., Toporkov A.V.

Volgograd Research Institute for Plague Control, Volgograd, Russia

**The purpose of the study** is the study of the biochemical profile of clinical isolates of the causative agent of cryptococcosis in the Volgograd region.

**Materials and methods.** The pure culture was isolated by the staff of the Reference Center for monitoring pathogens of especially dangerous mycoses of Volgograd Research Institute for Plague Control by growing the material Sadorau medium and incubating at 37 °C for 2 days. Species affiliation was determined using a biochemical test system for identifying yeast-like fungi AUXACOLOR II (Bio-Rad), as well as using the Vitek 2 Compact microbiological analyzer.

**Results.** In 2016, in Volgograd and the Volgograd Region, 4 clinical isolates of the causative agent of cryptococcosis *Cryptococcus neoformans*, identified by the alphanumeric code K1, K2, K3 and K4, were isolated. All cultures were isolated from the cerebrospinal fluid of patients. Isolates K2, K3 and K4 were clearly identified as representatives of the *Cryptococcus neoformans* species by the AUXACOLOR II test system. Isolate K1 differed from the rest of the spectrum of enzymatic activity, and its belonging to the *Cryptococcus neoformans* species was established using the Vitek 2 Compact system with a 90% probability. One of the most interesting features of this isolate was the absence of phenoloxidase activity, which distinguishes *C. neoformans* strains in terms of virulence and serves as one of the main criteria for belonging to *C. neoformans*. An interesting fact is the isolation of the K1 isolate from the cerebrospinal fluid of a patient with a presumptive diagnosis of meningitis without HIV infection and a pronounced degree of immunosuppression. However, it should be noted that this complication arose in a patient against the background of ongoing anti-tuberculosis therapy, although the causative agent of tuberculosis was not isolated.

**Conclusion.** Employees of the Reference Center detected a virulent strain lacking one of the main pathogenicity factors characteristic of most pathogens of cryptococcosis. Isolate of *Cryptococcus neoformans* K1 indicates the presence of a certain heterogeneity within the population of *C. neoformans* in the Volgograd region, which requires additional research, involving molecular genetic methods of microbial typing.

#### ПРОСТОЙ СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ЭШЕРИХИОЗОВ КИШЕЧНОЙ И ВНЕКИШЕЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Сужаева Л.В., Макарова М.А.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

*Escherichia coli* – представитель облигатной микрофлоры кишечника. Среди патогенных представителей вида встречаются патотипы, которые вызывают диарейные заболевания: энтеропатогенные *E. coli* (EPEC), энтерогеоморрагические *E. coli* (EHEC), энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC), энтероинвазивные *E. coli* (EIEC), энтероагрегативные *E. coli* (EAggEC). Некоторые патотипы вызывают заболевания внекишечной локализации: уропатогенные *E. coli* (UPEC), менингитассоциированные *E. coli* (MNEC). Они характеризуются наличием разнообразных факторов вирулентности. Четыре основные филогенетические группы (A, B1, B2, D) представляют структуру вида *Escherichia coli*.

**Цель** – определение структуры популяции комменсальных штаммов *E. coli*, выявление генетических детерминант известных факторов вирулентности и сравнение их распространенности в геномах *E. coli* различных филогенетических групп.

**Материалы и методы.** Методом ПЦР с электрофоретической детекцией со специфическими праймерами к генам, кодирующим факторы вирулентности и маркеры филогенетических групп, исследовано 511 штаммов *E. coli*, выделенных из испражнений проживающих в Санкт-Петербурге детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет без диареи и инфекций мочевыводящих путей.

**Результаты.** Популяция *E. coli* была представлена штаммами филогенетических групп A – 33,3%, B1 – 6,7%, B2 – 34%, D – 26%. Геном штаммов *E. coli* содержал гены вирулентности EPEC (2,5%), EAggEC (4,5%). Штаммы с генами вирулентности EPEC чаще встречались в филогенетической группе B1 (18,9%), а штаммы с генами вирулентности EAggEC – в филогруппе D (12,4%). Гены вирулентности EHEC, ETEC, EIEC не обнаружены.

Геном штаммов *E. coli* содержал некоторые гены вирулентности UPEC (*hly* – 20,9%, *cnf* – 17,4%, *pap* – 29,5%, *sfa* – 19,8%, *aer* – 20,0%). Гены токсинов (*hly*, *cnf*) и адгезинов (*pap*, *sfa*) статистически значимо чаще выявлялись в штаммах филогенетической группы B2. Штаммы филогенетической группы A были наименее нагружены генами вирулентности диарейных и уропатогенных *E. coli*. Доля штаммов, принадлежащих к филогенетической группе A, у детей, находящихся на грудном вскармливании, составила 45%, в то время как у детей на смешанном и искусственном – не превышала 15%.

**Выводы.** Штаммы филогенетической группы A наименее нагружены генами вирулентности *E. coli*, вызывающими кишечные и внекишечные заболевания. Грудное вскармливание является естественным, простым и доступным способом профилактики эшерихиозов кишечной и внекишечной локализации.

#### NATURAL AND SIMPLE WAY OF PROPHYLAXION ESCHERICHIOSIS OF INTESTINAL AND EXTRA-INTESTINAL LOCALIZATION

Suzhaeva L.V., Makarova M.A.

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

*Escherichia coli* – a representative of the obligate intestinal microbiota, participating in the biotransformation of nutrients and the synthesis of biologically active molecules. Among the non-pathogenic members of the species various pathotypes are found. They cause diseases of intestinal tract (enteropathogenic *E. coli* (EPEC), enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC), enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC), enteroaggregative *E. coli* (EAggEC)) and extraintestinal infections (uropathogenic *E. coli* (UPEC), meningitis-associated *E. coli* (MNEC)). They are characterized by a variety of virulence factors. The four main phylogenetic groups (A, B1, B2, D) represent the structure of the species *Escherichia coli*.

**The purpose of the study** is to determine the phylogenetic profile of the population of *E. coli* commensal strains, to identify genetic determinants of known virulence factors and to compare their prevalence in the genomes of *Escherichia* in different phylogenetic groups.

**Materials and methods.** 511 strains of *Escherichia coli* were isolated from children faeces in age groups from 1 month to 17 years old living in St. Petersburg, without diarrhea and urinary tract infections, and studied with the PCR using electrophoretic detection with specific primers to genes encoding virulence factors and markers of phylogenetic groups.

**Results.** The studied population of *E. coli* was represented by strains of phylogenetic group: A – 33,3%, B1 – 6,7%, B2 – 34%, D – 26%.

The genome of strains *E. coli* contains virulence genes of EPEC (2,5%), EAggEC (4,5%). Strains with EPEC virulence genes are more common in phylogenetic group B1 (18,9%), whilst strains with EAggEC virulence genes are more common in phylogroup D (12,4%). Virulence genes of EHEC, ETEC, EIEC were not found.

The genome of strains *E. coli* contains some genes of UPEC virulence (*hlyB* – 20,9%, *cnf* – 17,4%, *pap* – 29,5%, *sfa* – 19,8%, *aer* – 20,0%). Genes of toxins (*hlyB*, *cnf*) and adhesins (*pap*, *sfa*) are encountered more frequently, with statistical significance, in strains of phylogenetic group B2. Strains of the phylogenetic group A are least loaded with virulence genes of *E. coli* that cause intestinal and extraintestinal disease. The proportion of strains belonging to phylogenetic group A in breastfed children was 45%, while in mixed and artificial children it did not exceed 15%.

**Conclusion.** Strains of the phylogenetic group A are least loaded with virulence genes of *E. coli* that cause intestinal and extraintestinal disease. Breastfeeding is a natural, simple and affordable way of prophylaxion escherichiosis of intestinal and extra-intestinal localization.

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СВОБОДНОЖИВУЩИХ АМЕБ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГЛУБОКИХ МИКОЗОВ

Суркова Р.С., Строменко О.А., Маркин А.М., Жога Л.К., Липницкий А.В., Викторов Д.В., Топорков А.В.

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия

**Цель исследования** – оценка возможности применения простейших *Dictyostellium discoideum* как модельных организмов для изучения возбудителей глубоких микозов.

**Материалы и методы.** В работе использовали штамм *D. discoideum* AX4 из коллекции dictybase.org и клинические изоляты *Cryptococcus* spp. и *Candida albicans*. Для культивирования амёб применяли водный агар 1,5% (Haskins E.F., de Basanta D.W., 2008). Штаммы *Cryptococcus* spp., *C. albicans* выращивали на

агаре Сабуро в течение суток. Коинкубацию грибов и амёб проводили на водном агаре в течение 14 дней при 22 °С. Результаты оценивали с помощью микроскопа Leica при увеличении x400.

**Результаты.** При совместной инкубации амёб и *C. albicans* простейшие фагоцитируют клетки грибов, и их можно наблюдать в пищеварительных вакуолях активно двигающихся амёб. По всей видимости, часть вновь оказывается во внешней среде, а часть подвергается перевариванию и разрушается. При инкубации амёб с *Cryptococcus* spp. отмечено иное взаимодействие. Нами были выбраны изоляты K1 (не синтезирующий меланин) и K2 (меланин-синтезирующий). Меланиноподобные вещества, синтезируемые микромицетами, блокируют распознавание поверхностных антигенных структур грибов, что приводит к невозможности фагоцитоза. Так, при наблюдении коинкубации *D. discoideum* и *C. neoformans* K1 достоверно снижение среднего времени жизни амёб в культуре и их количества в сравнении с коинкубацией амёб с изолятом K2. Это можно объяснить тем, что амёбы поглощали клетки не синтезирующего меланин изолята K1, но процесс фагоцитоза оставался незавершённым благодаря наличию у грибов полисахаридной капсулы, физической препятствующей перевариванию, а также способности синтезировать протеазы, разрушающие органеллы *D. discoideum* и приводящие их к гибели. При взаимодействии амёб с изолятом K2 фагоцитоз не инициировался, и среднее время жизни *D. discoideum* соответствовало среднему времени существования на кормовой культуре *Escherichia coli*.

**Заключение.** Амёбы *D. discoideum* могут быть использованы в экспериментальной работе по оценке цитотоксичности слабовирулентных, не синтезирующих меланин штаммов возбудителей криптококкоза. Отработаны методы совместного культивирования данного вида амёб с возбудителями глубоких микозов, что позволит в дальнейшем использовать аналогичные модели при изучении возбудителей особо опасных микозов.

#### THE USE OF FREE-LIVING PROTOZOA AS A MODEL OBJECT IN THE STUDY OF DEEP MYCOSIS AGENTS

Surkova R.S., Stromenko O.A., Markin A.M., Zhoga L.K., Lipnitsky A.V., Victorov D.V., Toporkov A.V.

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia

**The purpose of the study** is to evaluate the possibility of using protozoa *Dictyostelium discoideum* as model organisms for studying of the causative agents of deep mycoses.

**Materials and methods.** We used strains of *Dictyostelium discoideum* AX4 from the collection of dictybase.org (<http://dictybase.org>), and clinical isolates of *Cryptococcus* spp. and *Candida albicans*. For the cultivation of amoebas water agar 1.5% was used (Haskins E.F., de Basanta D.W., 2008). Strains of *Cryptococcus* spp., *C. albicans* were grown on Sabouraud agar during the day. Co-incubation of fungus and amoebas was carried out on the water agar for 14 days at 22 °C. The results were evaluated with a Leica microscope at x400 magnification.

**Results.** During the co-incubation of amoebas and *C. albicans* protozoa phagocytize fungal cells and they can be observed in the digestive vacuoles of actively moving amoebas. Likely, some of them appears again in environment, and other digests and disrupts. During the incubation amoebas with *Cryptococcus* spp. the other interaction noted. We have chosen the isolates K1 (non-synthesizing melanin) and K2 (melanin-synthesizing). Melanin-like substances synthesized by micromycetes block the recognition of the surface antigenic structures of fungi, which leads to the impossibility of phagocytosis. Thus, in the co-incubation of *D. discoideum* and *C. neoformans* K1, the average of lifetime amoeba in culture and their number decreased significantly compared co-incubation of amoebas with K2 isolate. This can be explained by the fact that amoebas absorbed cells of non-synthesizing melanin isolate K1, but the process of phagocytosis remained incomplete due to the presence of a polysaccharide capsule of the fungus. It physically prevents from digestion, as well as the ability to synthesize proteases destroying *D. discoideum* organelles and leading them to death. In the interaction with the K2 isolate, phagocytosis was not initiated, and the average lifetime of *D. discoideum* corresponded to the average lifetime of the fodder culture *Escherichia coli*.

**Conclusion.** Amoebas *Dictyostelium discoideum* may be used in experimental work to assess the cytotoxicity of weakly virulent non-synthesizing melanin strains of cryptococcosis. The methods of co-cultivation of this type of amoeba with causative agents of deep mycoses have been developed, which will allow further use of similar models in the study of causative agents of especially dangerous mycoses.

#### САМООЦЕНКА ЗНАНИЙ ОБ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МЕДИЦИНСКИМИ РАБОТНИКАМИ АКУШЕРСКОГО СТАЦИОНАРА

Тараненко И.В., Любимова А.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней является важной социально-экономической проблемой и происходит на фоне снижения числа разработок новых антимикробных препаратов (АМП).

**Цель исследования** – создание программы по сдерживанию антибиотикорезистентности и рационализации применения антимикробных препаратов в акушерских стационарах. Разработка программы возможна при реализации мероприятий, направленных на ограничение применения антибиотиков, проведение рутинных фармакоэпидемиологических исследований, регулярное повышение уровня знаний медицинского персонала в области антибиотикорезистентности.

**Материалы и методы.** Для реализации одного из направлений данной программы была разработана анкета для врачей акушеров-гинекологов и неонатологов. Анкета содержит 8 вопросов по теме антибиотикорезистентности и позволяет анкетированному дать оценку своим знаниям в области применения антимикробных препаратов и антибиотикорезистентных микроорганизмов. Анкетирование проводили на базе одного из родильных домов Ленинградской области. Количество принимающих человек в исследовании – 12.

**Результаты.** Анализ опроса показал, что участники оценивают удовлетворенность своими знаниями, полученными в ВУЗе, в среднем на 3,78 балла (по 5-ти бальной шкале). В вопросе о механизмах антибиотикорезистентности, классах антимикробных препаратов и принципах рационального применения антибиотиков респонденты оценили свои знания в среднем на 5,2 балла из 10. На вопросы о факторах риска и показаниях к выбору антибиотиков анкетированные перечислили препараты широкого спектра действия, однако единой схемы назначения антибиотиков не было указано. Среди 12 участников только 4 отметили, что зна-

ют об уровне антибиотикорезистентности возбудителей ВБИ, указав в качестве источника информации конференции, циклы повышения квалификации и специальную литературу. Все анкетированные ответили, что заинтересованы в обучении и получении дополнительных знаний по вопросам антибиотикорезистентности.

**Заключение.** Анкетирование показало заинтересованность среди врачей в создании стратегии по сдерживанию роста антибиотикорезистентности в акушерских стационарах.

#### SELF-ASSESSMENT OF KNOWLEDGE ABOUT ANTIBIOTIC RESISTANCE AND MEDICAL STAFF OBSTETRIC HOSPITAL

Taranenko I.V., Lubimova A.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is the global spread of antibiotic resistance among infectious agents is an important socio-economic problem and is taking place against the backdrop of a decline in the number of new antimicrobial drug (AMP) developments. The aim of the study is to create a program to contain antibiotic resistance and rationalize the use of antimicrobial drugs in obstetric hospitals. Development of the program is possible in the implementation of measures aimed at limiting the use of antibiotics, routine pharmacoepidemiological studies, regular improvement of the level of knowledge of medical personnel in the field of antibiotic resistance.

**Materials and methods.** A questionnaire for obstetricians-gynecologists and neonatologists was developed to implement one of the directions of this program. The questionnaire contains 8 questions on the topic of antibiotic resistance and allows the Respondent to assess their knowledge in the field of antimicrobial drugs and antibiotic resistant microorganisms. The survey was conducted on the basis of one of the maternity hospitals of the Leningrad region. The number of patients in the study is 12.

**Results.** The analysis of the survey showed that the participants assess the satisfaction with their knowledge obtained at the University by an average of 3.78 points (on a 5-point scale). On the question of antibiotic resistance mechanisms, antimicrobial classes and principles of rational use of antibiotics, respondents rated their knowledge by an average of 5.2 points out of 10. On questions about risk factors and indications for the choice of antibiotics, the respondents listed broad-spectrum drugs, however, a single scheme for prescribing antibiotics was not indicated. Among the 12 participants, only 4 responded that they were aware of the level of antibiotic resistance of VBI pathogens, indicating as a source of information of the conference, training cycles and special literature. All respondents said that they are interested in learning and obtaining additional knowledge on antibiotic resistance.

**Conclusion.** The survey showed interest among doctors in creating a strategy to curb the growth of antibiotic resistance in obstetric hospitals.

#### МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕТАБОЛИЗМОМ ТРИПТОФАНА: ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ В РАЗВИТИИ МИКОТИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ ЛЕГКИХ

Тараскина А.Е., Фролова Е.В.

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Совместная эволюция человека и микроорганизмов лежала в основе формирования иммунной системы человека, которая должна была развить способность различать полезных симбионтов и инвазивных патогенов, способствуя их элиминации из организма. Эта тонкая грань поведения иммунной системы была достигнута путем интеграции двух основных механизмов: резистентности к инфекции и толерантности к собственным комменсалам. Индукция иммунной толерантности обеспечивает поддержание гомеостатического баланса, предотвращает повреждение тканей и развитие гипер-воспалительных реакций, способствующих формированию аутоиммунных и аллергических патологий. Тогда как индукция иммунорезистентности проявляется, наоборот, как предотвращение инфекции и контроль микробной инвазии.

Триптофан (Трп) – незаменимая аминокислота, поступающая в организм человека преимущественно с пищей. Кроме того, что она является одной из двадцати базовых аминокислот, необходимых для сборки белков, синтезируемых клетками организма, триптофан служит единственным субстратом ряда молекул, критичных для организма, (НАД, никотиновая кислота, серотонин, мелатонин). Для млекопитающих доминирующий путь катаболизма Трп (по которому метаболизируется более 90% периферического Трп) – кинурениновый. Синтез дерииватов кинуренина из триптофана инициируется ферментами индоламин-2,3-диоксигеназой (IDO1) и триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO2).

Известно, что повышение активности IDO1 в значительной степени определяет формирование инвазивных инфекционных процессов, тогда как при подавлении каталитической активности фермента происходит развитие аутоиммунных и аллергических патологий. Однако механизмы, лежащие в основе иммунной толерантности организма человека, в настоящее время полностью не раскрыты. Грибковые патологии легких представляют удобную модель для изучения нарушений иммунной толерантности, так как могут быть ассоциированы как с гипер-воспалительными, так и гипосупрессивным состояниями иммунной системы (аллергические процессы/инвазивные инфекционные).

#### MECHANISMS OF IMMUNE TOLERANCE MEDIATED BY TRYPTOPHAN METABOLISM: POTENTIAL ROLE IN DEVELOPMENT PULMONARY FUNGAL INFECTION

Taraskina A.E., Frolova E.V.

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Co-evolution of humans and microorganisms had a particularly strong impact on the immune system, which need to develop an ability to discriminate between resident microbes – maintaining a homeostatic balance – and invasive pathogens, which it must eliminate. This complexity could be achieved by integrating two major immune defense mechanisms: infection resistance and disease tolerance. Induction of immune tolerance maintains homeostatic balance, prevents tissue injury and the development of hyper-inflammatory reactions that contribute to the formation of autoimmune and allergic pathologies. Conversely, the induction of immune resistance manifests as the avoidance of infection and control of microbial invasion.

Tryptophan (Trp), an essential amino acid, constitutes a central component in



human protein synthesis and serves as the only source of substrate facilitating the generation of a range of crucial molecules (NAD, nicotinic acid, serotonin, melatonin). For mammalian species, the kynurenine pathway is Trp's central catabolic route (more than 90% of peripheral Trp metabolism). The synthesis of kynurenine derivatives from Trp is initiated through the enzymatic activity of indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO1) and tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO2).

It is known that increasing the activity of IDO1 largely determines the formation of invasive infectious processes, whereas the suppression of the enzyme catalytic activity leads to the development of autoimmune and allergic pathologies. However, the mechanisms underlying the host immune tolerance are currently not fully disclosed. Pulmonary fungal pathologies represent a convenient model for studying impaired immune tolerance, since they can be associated with both hyper-inflammatory and hypo-suppressive conditions of the immune system (allergic processes/invasive infectious).

#### АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Терещенко И.В.<sup>1</sup>, Григорьевская З.В.<sup>1</sup>, Петухова И.Н.<sup>1</sup>, Багирова Н.С.<sup>1</sup>, Казимов А.Э.<sup>1</sup>, Ключникова И.А.<sup>1</sup>, Агинова В.В.<sup>2</sup>, Терещенко О.В.<sup>3</sup>, Дмитриева Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; <sup>2</sup>Медицинский колледж №1; <sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

#### ANAEROBIC MICROORGANISMS ISOLATED FROM ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH HEAD AND NECK TUMORS

Tereshchenko I.V.<sup>1</sup>, Grigorievskaya Z.V.<sup>1</sup>, Petukhova I.N.<sup>1</sup>, Bagirova N.S.<sup>1</sup>, Kazimov A.E.<sup>1</sup>, Klyuchnikova I.A.<sup>1</sup>, Aginova V.V.<sup>2</sup>, Tereshchenko O.V.<sup>3</sup>, Dmitrieva N.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; <sup>2</sup>Medical College №1; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Anaerobic microorganisms account for more than 70% of the bacteria isolated from the oral cavity. Often they become etiological agents of infection in cancer patients. Besides, the several studies revealed that anaerobes could cause cancer of the oral mucosa.

**The purpose of the study.** To identify anaerobic pathogens and determine antimicrobial susceptibility of anaerobic pathogens in the patients with oral cancer of various localizations.

**Materials and methods.** 35 patients with malignant tumors of the tongue, upper and lower jaw or bottom of oral cavity were included in the study. Biomaterials were obtained from the surfaces of the tumors. The identification of microorganisms was carried out using MALDI-TOF MS (Bruker, Germany). The susceptibility testing was performed using E-test strips (MIC Evaluator, Oxoid, England).

**Results.** 92 strains of anaerobic microorganisms were isolated. 9 of them were in monoculture and 83 isolates were in associations (n=26) of 2-4 anaerobes. *Prevotella* spp. (38,0%) was the most frequently isolated followed by *Veillonella* spp. (14,1%), *Actinomyces* spp. (9,8%) and *Fusobacterium* spp. (7,6%), *Gemella* spp. (6,5%), *Granulicatella* spp. (5,4%), *Lactobacillus* spp. (4,4%), *Rothia* spp. (4,4%), *Porphyromonas* spp. (2,2%) and other anaerobes (7,6%). Pigmented strains of *Prevotella* spp. were isolated in 77,1%, including *P. melaninogenica* (34,3%), *P. nigrescens* (25,7%) and *P. intermedia* (17,1%). *Veillonella* spp. included: *V. parvula* (46,1%), *V. atypica* (30,8%), *V. dispar* (23,1%). *Fusobacterium* spp. also showed minimum species diversity: *F. nucleatum* (57,1%), *F. periodonticum* (28,6%) and *F. necrophorum* (14,3%). 42,8-92,3% of isolated anaerobic microorganisms were resistant to penicillin; 5,7-23,1% – to amoxicillin/clavulanate; 22,9-76,9% – to metronidazole; only one strain (*V. atypica*) was resistant to imipenem (7,7%).

**Conclusions.** The identification of anaerobic pathogens in the patients with head and neck cancer and the determination of their antimicrobial susceptibility allows better planning of empirical and etiologic therapy, which, in turn, will improve the results of anticancer treatment.

#### МЕТАЛЛО-БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ/КАРБАПЕНЕМАЗЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ ШТАММАМИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

Терещенко О.<sup>1</sup>, Винникова В.<sup>2</sup>, Григорьевская З.В.<sup>3</sup>, Эйдельштейн М.В.<sup>4</sup>, Петухова И.Н.<sup>3</sup>, Терещенко И.В.<sup>3</sup>, Багирова Н.С.<sup>3</sup>, Агинова В.В.<sup>5</sup>, Дьякова С.А.<sup>3</sup>, Дмитриева Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; <sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва; <sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва; <sup>4</sup>НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск; <sup>5</sup>Медицинский колледж №1, Москва, Россия

#### METALLO-B-LACTAMASES/CARBAPENEMASES PRODUCED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN N.N. BLOKHIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY IN RUSSIA

Tereshchenko O.<sup>1</sup>, Vinnikova V.<sup>2</sup>, Grigorievskaya Z.V.<sup>3</sup>, Eidelstein M.V.<sup>4</sup>, Petukhova I.N.<sup>3</sup>, Tereshchenko I.V.<sup>3</sup>, Bagirova N.S.<sup>3</sup>, Aginova V.V.<sup>5</sup>, Dyakova S.A.<sup>3</sup>, Dmitrieva N.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>2</sup>A.I. Evdokimov State University of Medicine and Dentistry, Moscow; <sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow; <sup>4</sup>Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk; <sup>5</sup>Medical college №1, Moscow, Russia

**The purpose of the study.** To identify the percentage and types of metallo-β-lactamases/carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* from the patients who received anticancer treatment in 1000-bed hospital of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Russia) in January-September 2018.

**Materials and methods.** 186 *Paeruginosa* strains were isolated from the patients with nosocomial infections during 9 months. The identification was carried out using MS MALDI-TOF, the antimicrobial susceptibility testing was performed by means of WalkAway and VITEK-2 analyzers. In 16 *Paeruginosa* the strains phenotypic expression of the carbapenemases using Carbapenem Inactivation Method (CIM) were assessed. Metal-β-lactamases (VIM, IMP, NDM) and GES (GES-2 subgroup (Gly170-Asn) and GES-5 subgroup (Gly170-Ser)) were determined using real-time PCR.

**Results.** More than 50% of 186 of *P. aeruginosa* isolates were multi- and extremely drug-resistant. 59% of the strains were carbapenem (imipenem)-resistant (Car-R). 26 Car-R strains of *P. aeruginosa*, isolated from bile (11/26, 42,3%), urine (7/26, 26,9%), wound discharge (6/26, 23,1%), sputum (2/26, 7,7%) were analyzed for production of metal-β-lactamases. Phenotypic expression of carbapenemases using a CIM test was confirmed in 16/26 (37,5%) of the isolates. 12/26 (46,2%) Car-R *P. aeruginosa* produced VIM group metal-β-lactamases. IMP and NDM metal-β-lactamases were not detected. GES-5-like carbapenemases were detected in 3 of 9 isolates under the analysis (33,3%). GES-5-like carbapenemase producers were not the same strains as metal-β-lactamase producers.

**Conclusion.** 46,2% of Car-R *P. aeruginosa* isolates were producers of VIM group metal-β-lactamases. 3 of 9 (33,3%) isolates produced GES-5-like carbapenemases, but small amount of strains analyzed for this type of carbapenemases makes estimating the real number difficult. The production of metal-β-lactamases/ carbapenemases facilitates the treatment of the patients infected by them.

#### АНТИМИКОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ФАРГАЛС»

<sup>1</sup>Тилавбердиев Ш.А., <sup>2</sup>Бектимиров А.М.-Т.

<sup>1</sup>Республиканский центр по борьбе со СПИДом; <sup>2</sup>НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, Ташкент, Республика Узбекистан

**Цель исследования** – оценка антимикотической активности отечественного биотехнологического препарата «Фаргалс» в отношении микроскопических грибов рода *Candida* и рода *Aspergillus in vitro* и в клинике.

**Материалы и методы.** «Фаргалс» входит в группу «антисептические и ранозаживляющие средства», зарегистрирован Фармкомитетом МЗ РУз. и разрешен к клиническому применению. Активность определяли методом диффузии в агар. В качестве тест-культур использовали *Candida* spp. (4 штамма) и *Aspergillus* spp. (6) из Коллекции грибов НИИЭМИЗ МЗ РУз. Клиническую эффективность «Фаргалса» изучали при лечении кандидозного стоматита (КС) у 38 больных с ВИЧ-инфекцией. Больные были разделены на основную (18 больных) и контрольную (20) группы. В основной группе применяли «Фаргалс», в контрольной – традиционную терапию с помощью антисептика «Элюдрил».

**Результаты.** «Фаргалс» проявлял антимикотическую активность в отношении всех испытанных штаммов. Диаметр зоны ингибции роста *Candida* spp. составил в среднем 15 мм. *Aspergillus* spp. оказались более чувствительны: зоны ингибции их роста колебались в основном от 22 до 24 мм. Результаты тестирования активности «Фаргалса» в отношении *Candida* spp. подтверждены и другими авторами, тогда как исследование чувствительности к препарату *Aspergillus* spp. выполнено впервые. Использование «Фаргалса» при лечении КС способствовало полному купированию заболевания у 88,9±7,4% больных в основной группе и у 55,0±11,1% – в контрольной (p<0,05).

**Заключение.** Препарат «Фаргалс» обладает антимикотической активностью *in vitro* в отношении грибов рода *Candida* и рода *Aspergillus*. Оценка активности «Фаргалса» против *Aspergillus* spp. выполнена впервые. Клиническое использование препарата для терапии КС у больных с ВИЧ-инфекцией показало достоверно его большую эффективность по сравнению с традиционным лечением. Представленные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения и более широкого применения «Фаргалса» для профилактики и лечения микозов, обусловленных микроскопическими грибами родов *Candida* и *Aspergillus*.

#### ANTIMYCOTIC ACTIVITY OF NEW BIOTECHNOLOGICAL MEDICATION "FARGALS"

<sup>1</sup>Tilavberdiev Sh.A., <sup>2</sup>Bektimirov A.M.-T

Republican AIDS Center; <sup>2</sup>The Scientific Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**The purpose of the study** was to assess the antimycotic activity of the native biotechnological medication "Fargals" in relation to microscopic fungi *Candida* and *Aspergillus in vitro* types in the clinic.

**Materials and methods.** «Fargals» constituting the group of "antiseptic and early healing means", is registered by Pharmacocommittee MH RUz and is approved for clinical use. The activity was determined by method of diffusion into agar. *Candida* spp. (4 strains) and *Aspergillus* spp. (6) from Collection of fungi of Scientific Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases MH RUz were used as test cultures. Clinical efficacy of "Fargals" was studied in treatment of candidiasis stomatitis (CS) in 38 patients with HIV-infection. The patients were divided into a study (18 patients) and a control group (20). In the study group "Fargals" was used, in the controls – traditional therapy with help of antiseptic "Eludril".

**Results.** "Fargals" showed antimycotic activity in relation to all the studied strains. Diameter of *Candida* spp growth inhibition zone accounted for, on the average, 15 mm; *Aspergillus* spp. appeared to be more sensitive: zones of their growth inhibition fluctuated, mainly, from 22 to 24 mm. The results of testing "Fargals" activity in relation to *Candida* spp. were confirmed by other authors, while determining the sensitivity of the medication against *Aspergillus* spp. was made for the first time. The use of "Fargals" in treating CS provided full eradication of the disease in 88,9±7,4% of the patients in the studied group and 55,0±11,1% – in the control group (P<0,05).

**Conclusion.** "Fargals" medication possesses antimycotic activity *in vitro* in relation to fungi of *Candida* and *Aspergillus* types. The assessment of "Fargals" activity against *Aspergillus* spp. was performed for the first time. Clinical use of "Fargals" for CS therapy in the patients with HIV-infection showed reliably high efficacy in comparison with traditional treatment. The presented data indicated the rationality for further study and wider use of "Fargals" for preventing and treating of mycoses, induced by microscopic fungi of *Candida* and *Aspergillus* types.

#### ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Тилавбердиев Ш.А.<sup>1</sup>, Клишко Н.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский центр по борьбе со СПИДом, Ташкент, Республика Узбекистан; <sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – определение особенностей клинического течения и эффективности этиотропной терапии инвазивных микозов (ИМ) у иммунокомпрометированных больных с ВИЧ-инфекцией и гемобластозами (ГБ), входящих

в группу риска.

**Материалы и методы.** Обследовано 113 больных из группы риска, из них 75 (66,4%) – с ВИЧ-инфекцией и 38 (33,6%) – с ГБ. Пациенты с ВИЧ-инфекцией находились на 3-4 стадии заболевания, с уровнем CD4<200 кл/мл, с наличием респираторных и менингеальных симптомов, в возрасте от 20 до 65 (40,1±2,2) лет, мужчин – 45 (60%), женщин – 30 (40%). Больных с ГБ (лейкозы) обследовали на фоне нейтропении после курса полихимиотерапии и при септическом состоянии непонятной этиологии, в возрасте от 10 до 67 (36,1±1,7) лет, мужчин – 28 (73,7%), женщин – 10 (26,3%). Материалом для исследования служили кровь, мокрота, спинномозговая жидкость. Наряду с традиционными микологическим и рентгенологическим, использовали современные серологические тест-системы (BIO-RAD, США). После постановки этиологического диагноза незамедлительно приступали к проведению комплексного лечения. Его характер зависел как от вида обнаруженного ИМ, так и клинического состояния пациента.

**Результаты.** Из 113 иммунокомпрометированных пациентов у 44 (38,9%) выявлены ИМ, в т.ч. у больных с ВИЧ-инфекцией – 22 случая (29,3% от количества ВИЧ-больных), при ГБ – также 22 (57,9% от числа больных с ГБ). ИМ были представлены аспергиллезом (24 случая), криптококкозом (12), инвазивным кандидозом (3) и их сочетаниями (5). Этиотропная комплексная терапия пациентов с ИМ позволила у 38,6% из них (36,4% – у больных с ВИЧ-инфекцией и 40,9% – у больных с ГБ) купировать микотическое осложнение.

**Заключение.** Своевременное и адекватное лечение иммунокомпрометированных больных с оппортунистическими ИМ позволило у 38,6% из них (36,4% – у больных с ВИЧ-инфекцией и 40,9% – у больных с ГБ) получить положительные результаты (как известно, без соответствующего этиопатогенетического лечения такие больные погибают практически в 100% случаев), проявляющиеся купированием микотического осложнения, улучшением клинического состояния и существенным повышением качества жизни больных.

#### TREATMENT OF INVASIVE MYCOSIS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH HIV-INFECTION AND HEMOBLASTOSES

Tilavberdiy Sh.A.<sup>1</sup>, Klimko N.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Center to fight AIDS MH RUz, Tashkent, Republic of Uzbekistan; <sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** was to investigate specific characteristics of clinical course and efficacy of etiotropic therapy in invasive mycosis (IM) in the immunocompromised patients with HIV-infection and hemoblastoses (HB), constituting a risk group.

**Materials and methods.** The study included 113 patients from risk groups, including 75(66,4%) with HIV-infection and 38 (33,6%) – with HB. The patients with HIV-infection were at 3-4 stage of the disease, at the level CD4<200 kl/ml, with presence of respiratory and meningeal symptoms, with the age from 20 to 65 (40,1±2,2) years, males accounted for 45(60%), females – 30(40%). The patients with HB (leucosis) were studied on the basis of neutropenia after the course of polychemotherapy and in septic condition of unclear etiology, with the age from 10 to 67 (36,1±1,7) years; males were 28 (73,7%), females – 10 (26,3%). The material for investigation included blood, sputum, cerebrospinal fluid. In addition to traditional mycological and roentgen methods, modern serological test-systems (BIO-RAD, USA) were used. After making an etiological diagnosis the complex treatment was initiated. Its character depended on both the type of revealed IM and the patient's clinical condition.

**Results.** Out of 113 immunocompromised patients, 44 (38,9%) were diagnosed with IM, including the patients with HIV-infection – 22 (29,3% from the number of the HIV-patients) cases, in HB there were also 22 (57,9% from the number of the patients with HB). IM were presented by aspergillosis (24 cases), cryptococcosis (12), invasive candidiasis (3) and by their combinations (5). Etiotropic complex therapy for the patients with IM allowed relieving the mycotic complications in 38,6% of them (36,4% in the patients with HIV-infection and 40,9% in the patients with HB).

**Conclusion.** Timely and adequate treatment of immunocompromised patients with opportunistic IM allowed in 38,6% of them (36,4% in the patients with HIV-infection and in 40,9% in the patients with HB) to obtain positive results (as it is known, without appropriate etiopathogenic treatment these patients died practically in 100% of cases). The positive results were expressed by relieving mycotic complication, improving clinical condition and significant improvement in life quality.

#### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ШИГЕЛЛ И САЛЬМОНЕЛЛ, ВЫДЕЛЕННЫХ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

Тимирбаева О.Ю.<sup>1</sup>, Беляева А.А.<sup>1</sup>, Козлова Н.С.<sup>1</sup>, Пилипенко С.Б.<sup>2</sup>, Голубева Ю.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Городская психиатрическая больница №3 им. И.И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – определение антибиотикорезистентности шигелл и сальмонелл, выделенных в психиатрической больнице Санкт-Петербурга.

**Материалы и методы.** В 2016-2017 гг. в психиатрической больнице Санкт-Петербурга из фекалий пациентов были выделены 36 штаммов патогенных энтеробактерий, в том числе – 22 культуры шигелл и 14 штаммов сальмонелл. Определение чувствительности к антибиотическим препаратам (АМП) проводили методом диффузии в агар согласно клиническим рекомендациям, 2015.

**Результаты и обсуждение.** Шигеллы, изолированные в психиатрической больнице, были представлены двумя видами: *Shigella sonnei* биовара II (90,9%) и *Shigella flexneri* подсеровара 2a (9,1%). Все штаммы *S. sonnei* были выделены с 3 по 6 ноября 2016 г. во время вспышки дизентерии в одном из отделений больницы от 15 пациентов, два изолята *S. flexneri* – в другом отделении 1-2 марта 2016 г. Сальмонеллы были представлены шестью сероварами трех серогрупп (группа D – 42,9%, группа B и C – по 28,5%), при этом в 2016 г. были выявлены 8 штаммов сальмонелл 5 сероваров (*Salmonella enterica* serovar *infantis*, *S. enterica* serovar *derby*, *S. enterica* serovar *enteritidis*, *S. enterica* serovar *muenchen*, *S. enterica* serovar *santpauli*) а в 2017 г. – 6 культур двух сероваров (*S. enterica* serovar *enteritidis* и *S. enterica* serovar *typhimurium*). Установлено, что все штаммы шигелл были устойчивы хотя бы к одному АМП, при этом все они оказались резистентными к ампициллину, 90,9% – к ампициллин/сульбактаму. Удельный вес устойчивых к АМП сальмонелл был меньше, только 50% их штаммов были устойчивы хотя бы к одному препарату, в том числе 50% – к ампициллину и 42,9% – к ампициллин/сульбактаму. Ко всем остальным АМП (фторхинолонам, цефалоспорином и карбапенемам) все штаммы шигелл и сальмонелл сохраняли чувствительность.

**Выводы.** Число штаммов патогенных энтеробактерий, выделенных в психиатрической больнице в 2017 г., уменьшилось по сравнению с 2016 г. в шесть раз. Большая часть патогенных энтеробактерий (80,6%) оказались устойчивыми хотя бы к одному АМП, чаще всего – ампициллину (80,6%), в то же время все культуры шигелл и сальмонелл сохраняли чувствительность к большинству АМП (фторхинолонам, цефалоспорином и карбапенемам). Не было выявлено полирезистентных штаммов шигелл и сальмонелл.

#### ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF SHIGELLA AND SALMONELLA, ISOLATED IN PSYCHIATRIC HOSPITAL

Timirbaeva O.U.<sup>1</sup>, Belyaeva A.A.<sup>1</sup>, Kozlova N.S.<sup>1</sup>, Pilipenko S.B.<sup>2</sup>, Golubeva U.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University; <sup>2</sup>Psychiatric hospital №3, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is identifying antibiotic resistance of *Shigella* and *Salmonella*, isolated in psychiatric hospital in Saint Petersburg.

**Materials and methods.** In 2016-2017, in a psychiatric hospital of Saint Petersburg 36 strains of pathogenic enterobacteria were isolated from excrements of patients, among them were *Shigella* culture and *Salmonella* strains. Antimicrobial agents' sensitivity identification was carried using the agar diffusion method according to guidelines, 2015.

**Results.** *Shigella*, isolated in psychiatric hospital, were presented by two types: *Shigella sonnei* biovar II (90,9%) and *Shigella flexneri* serovar 2a (9,1%). All *S. sonnei* strains were isolated in the period of 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> November 2016 from 15 patients during the dysentery outbreak in one of the hospital unit, two isolates *S. flexneri* in another unit on 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> March 2016. *Salmonella* were presented by 6 serovars from 3 serogroups (group D – 42,9%, group B and C – 28,5% each), here with in 2016 8 *Salmonella* strains 5 serovars (*Salmonella enterica* serovar *infantis*, *S. enterica* serovar *derby*, *S. enterica* serovar *enteritidis*, *S. enterica* serovar *muenchen*, *S. enterica* serovar *santpauli*), and in 2017 – 6 cultures of 2 serovars (*S. enterica* serovar *enteritidis* и *S. enterica* serovar *typhimurium*). The research showed that isolated *Shigella* strains were resistant to at least one antimicrobial agent; however, all of them were resistant to ampicillin, 90,9% – to ampicillin/sulbactam. Specific gravity of resistant to antimicrobial agents *Salmonella* was less, only 50% of their strains were resistant to at least one of agents, such as, 50% to ampicillin and 42,9% to ampicillin/sulbactam. To all other antimicrobial agents (fluoroquinolones, cephalosporins and carbapenems) all isolated *Shigella* and *Salmonella* strains retain resistance.

**Conclusions:** Number of pathogenic enterobacteria strains which were isolated in psychiatric hospital in 2017 decreased 6 times in comparison with 2016. The most part of pathogenic enterobacteria (80,6%) turned to be resistant to at least one antimicrobial agent, mostly to ampicillin (80,6%), at the same time all isolated *Shigella* and *Salmonella* cultures retained resistance to most antimicrobial agents (fluoroquinolones, cephalosporins and carbapenems). No multiresistant strains of *Shigella* and *Salmonella* were defined.

#### ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ АДЕНОВИРУСОВ

Тимошечева Т.А., Амосова И.В., Иванова А.А., Мусаева Т.Д., Львов Н.И.

НИИ гриппа им. А.А. Смородиной; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение генетического разнообразия аденовирусов, циркулирующих в популяции.

**Материалы и методы.** Исследованы 1000 носоглоточных мазков от пациентов, госпитализированных в военные медицинские учреждения с симптомами острой респираторной инфекции в период с 2014 по 2017 гг. Выявление возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) человека в клинических образцах осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (ЦНИИЭ, Москва). Типы аденовирусов, обнаруженных в клинических материалах, определяли методом секвенирования по Сенжеру гена фибриллы.

**Результаты.** Аденовирусы выявлены в 326 образцах. В 26 из них, помимо аденовируса, обнаружен генетический материал респираторно-синциального вируса, в 49 – риновирус, в 15 – вирус гриппа А, в 4 – вирус гриппа В. Секвенированы гены фибриллы аденовирусов из 31 клинического материала. Тридцать секвенированных аденовирусов принадлежали группе Е (тип 4), один штамм аденовируса – к группе В (тип 7).

**Заключение.** Доля аденовирусных инфекций в общей структуре ОРВИ среди молодых людей призывного возраста может достигать 64,6%. Высокий уровень заболеваемости, пневмонии, в том числе тяжелого течения и с летальными исходами, определяют актуальность исследования антигенного разнообразия аденовирусов, циркулирующих в популяции. Систематическое изучение и анализ генома циркулирующих в популяции аденовирусов является важной и актуальной задачей для разработки и создания безопасных вакцин, эффективных лекарственных средств этиотропной терапии, а также препаратов для диагностики аденовирусной инфекции.

#### CHARACTERISTICS OF MODERN ADENOVIRUSES

Timoshcheva T.A., Amosova I.V., Ivanova A.A., Musaeva T.D., Lvov N.I.

Smorodintsev Research Institute of Influenza; S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to determine the genetic diversity of adenoviruses circulating in the population.

**Materials and methods.** 1000 nasopharyngeal swabs from patients hospitalized in military health facilities with symptoms of acute respiratory infections from 2014 to 2017 were examined. Nucleic acids of respiratory viruses were detected by real-time PCR. Sanger sequencing of 31 detected adenoviruses was performed using forward and reverse primers matching the fiber gene.

**Results.** Adenoviruses were detected in 326 samples. In 80 of those, adenovirus were present in combination with other respiratory viruses, as follows: 26 with respiratory syncytial virus; 49 with rhinoviruses; 15 with influenza A viruses, 4 with influenza B viruses. Thirty one samples wherein adenoviruses were detected were sequenced. Thirty adenoviruses classified to group E (type 4), and 1 adenovirus strain classified to group B (type 7).

**Conclusion.** The contribution of adenovirus infections to the overall structure of acute viral respiratory infections among young people of draft age can reach as high as 64,6%. Wide dissemination, the incidence of adenovirus-associated pneumonias and lethal outcomes in some complicated infections illustrate the urgency of studying the



antigenic diversity of circulating adenoviruses. Human adenoviruses 4 and 7 types are a frequent cause of acute respiratory viral outbreaks in population. The development of adenovirus-specific preventive measures could significantly reduce these indicators.

#### ОЦЕНКА САНИТАРНО-ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОГО РЕЖИМА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Тованова А.А., Мироненко О.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – обоснование оптимальной организации труда врачей-стоматологов терапевтического профиля в зависимости от степени освещенности рабочих мест.

**Методы и средства.** Изучали протоколы инструментальных исследований освещенности рабочих мест стоматологов-терапевтов в трех стоматологических городских поликлиниках, нормативную документацию.

**Результаты.** Проведена оценка параметров естественной (коэффициент естественной освещенности, световой коэффициент) и искусственной освещенности (освещенность, коэффициент пульсации) в терапевтических кабинетах МО стоматологического профиля с учетом количества кресел (1, 2, 3, 4 и более). Выявлена недостаточность искусственного освещения. Значение освещенности уменьшается с увеличением количества стоматологических кресел в кабинете (с 521 лк – 1 кресло до 438 лк – 4-7 кресел). Наименьшее значение коэффициента пульсации (9%) в кабинете с 3 стоматологическими установками.

Аналогично изменяются параметры естественной освещенности. КЕО в кабинетах с 1-3 креслами – 0,9%, с 4-7 креслами – 0,6%. Световой коэффициент в кабинетах с 1 креслом – 1:4, 2 – 1:5, 3 – 1:6, 4 и более – 1:7, при нормируемом уровне 1:4 – 1:5.

**Заключение.** Уровни естественной и искусственной освещенности на рабочих местах врачей-стоматологов терапевтического профиля достоверно связаны с количеством кресел в кабинетах и с числом врачебных ошибок, что подтверждает гипотезу о зависимости качества медицинской стоматологической помощи от условий организации труда.

#### ASSESSMENT OF THE SANITARY AND ANTI-EPIDEMIC REGIME OF DENTAL MEDICAL ORGANIZATIONS

Tovanova A.A., Mironenko O.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to substantiate the optimal organization of therapeutic profile dentists work, depending on the degree of workplaces illumination.

**Methods and means.** Protocols of instrumental studies of dentists-therapists workplaces illumination in three dental city clinics, regulatory documents.

**Results.** The estimation of the parameters of natural (factor of natural light exposure, light coefficient) and artificial lighting (illumination, coefficient of pulsation) in therapeutic offices of medical organizations of dental profile, taking into account the number of chairs (1, 2, 3, 4 and more). At the same time, there was a lack of artificial lighting. The value of light decreases with increasing number of dental chairs in the office (from 521 lux for 1 chair to 438 lux for 4-7 chairs). The smallest value of the pulsation coefficient (9%) is in the office with 3 dental units.

The parameters of natural lighting change similarly. Factor of natural light exposure in the offices with 1-3 chairs is 0.9%, while with 4-7 chairs – 0.6%. The light coefficient in cabinets with 1 chair is 1:4, with 2 chairs – 1:5, 3 chairs – 1:6, 4 and more chairs – 1:7, while the normalized level is 1:4-1:5.

**Conclusion.** Levels of natural and artificial lighting in the dentists workplaces of the therapeutic profile are reliably related to the number of chairs in the offices and the number of medical errors, which confirms the hypothesis that the quality of medical dental care depends on the conditions of work organization.

#### ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНКИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ БАКТЕРИЯМИ В ПРИСУТСТВИИ ХОЛЕСТЕРОЛА

Трапезников Ю.П., Годовалов А.П., Быкова Л.П.

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

#### BIOFILM FORMATION BY CONDITIONALLY PATHOGENIC BACTERIA IN THE PRESENCE OF CHOLESTEROL

Trapeznikov Y.P., Godovalov A.P., Bykova L.P.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**The purpose of the study** is to formulate and evaluate the formation of biofilms by conditional pathogenic bacteria in the presence of cholesterol (C).

**Materials and methods.** We used *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* and *C. albicans* from ATCC collection, which were cultured in meat-peptone broth with the addition of C at concentrations of 3, 5, 7 and 9 mmol/l. Biofilm formation was studied using determination of the ability of bacterial strains to adhesion on the surface of a 96-well polystyrene plate. Plankton cells were removed from the wells after 24-48 h of cultivation and stained by 1% crystal violet. After washing 200.0 µl of 96% ethanol was added to the wells and measured optical density of a raster at a wavelength 490 nm. The intensity of staining content the holes corresponded to the degree of film formation. Statistical processing of data was carried out using the paired version of Student's *t*-test.

**Results.** A comparative study of the intensity of biofilm-forming activity of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* and *C. albicans* identified differences in their properties. Study of the intensity of the exopolysaccharide formation showed that the amount of biofilm ranged from 0.26 to 2.43 c.u. The maximum values of the biofilm formation process in strains of *S. aureus* reached the 48th hours of cultivation. In a comparative analysis of the formation of biofilms of conditionally pathogenic organisms in the presence of C, the prevalence of *S. aureus* was showed. In the presence of C, the biofilm-forming activity of *S. aureus* was reduced. The growth of the biofilm did not depend on the C concentration. Biofilms are formed under adverse conditions for bacteria. C is the source of energy through which bacteria remain as free cells.

**Conclusion.** A decrease in the formation of biofilm in the presence of C was observed in *S. aureus*, and without influence on *S. epidermidis*, *E. coli* and *C. albicans* was detected.

#### СЛУЧАИ АСПЕРГИЛЛЕЗА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Тутьянян А.В.<sup>1</sup>, Орлова О.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии;

<sup>2</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Цель работы** – анализ заболеваемости аспергиллезом у онкогематологических больных.

**Материалы и методы.** Проведен анализ заболеваемости аспергиллезом пациентов онкогематологического отделения. Всего зарегистрировано четыре случая аспергиллеза. Все пациенты относились к группе риска по развитию инвазивного легочного аспергиллеза (гемобластоз, проведение многократных курсов химиотерапии, вторичный иммунодефицит). Больным проводили обследование на сывороточный галактоманнан методом иммуноферментного твердофазного анализа (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ), для бактериологического исследования бронхоальвеолярного лаважа использовали автоматический микробиологический анализатор.

**Результаты.** У всех четверых пациентов (100%) при исследовании отмечен положительный результат на сывороточный галактоманнан.

В одном случае при микроскопии бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявлен септированный мицелий, у двух больных при микробиологическом исследовании БАЛ выделены грибы рода *Aspergillus*: в одном случае – *Aspergillus* spp., во втором – *A. niger*, *A. flavus*.

Связь между пациентами во времени и месту (разные палаты) пребывания в отделении отсутствовала. При проведении производственного контроля воздуха как планового, так и по эпид. показаниям споры грибов не определялись.

**Выводы.** Учитывая отсутствие связи между пациентами отделения гематологии, имеющими признаки аспергиллеза (разные палаты, разное время пребывания), отсутствие роста плесневых грибов при проведении исследования воздушной среды как в палатах, так и в других помещениях отделения гематологии, выделение разного вида аспергилл, можно предположить, что случаи аспергиллеза у пациентов отделения онкогематологии относятся к случаям заноса данной инфекции.

#### CASES OF ASPERGILLOSIS IN ONCHEMATOTHERAPEUTIC PATIENTS

Tutyanyan A.V.<sup>1</sup>, Orlova O.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology; <sup>2</sup>National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

**The purpose of the study** is to analyze the incidence of aspergillosis in hematological patients.

**Materials and methods.** The analysis of the incidence of aspergillosis in the hematology unit has been carried out. Four cases of aspergillosis were registered in total. All patients were at risk of the development of invasive pulmonary aspergillosis (hemoblastosis, multiple courses of chemotherapy, secondary immunodeficiency). Patients were examined for serum galactomannan using the ELISA method of solid-phase analysis (FSBI NNIC Oncology them. NN Blokhin, Ministry of Health of Russia), for bacteriological studies of broncho-alveolar lavage used an automatic microbiological analyzer.

**Results.** All four patients (100%) at the study showed a positive result for serum galactomannan.

In one case, microscopy of broncho-alveolar lavage (BAL) revealed septate mycelium, two patients underwent microscopic examination of BAL with *Aspergillus* spp. In one case, *Aspergillus* spp., and *A. niger*, *A. flavus* in the second.

The relationship between patients in time and place (different wards) stay in the department was not found out. When carrying out production control of air both planned, and on epid. indications of fungal spores were not determined.

**Conclusion:** Considering the lack of communication between the patients of the hematology department, who have signs of aspergillosis (different wards, different stays), no growth of mold fungi when conducting air research both in wards and in other rooms of the hematology department, it is possible to distinguish different types of aspergillus from patients suggest that cases of aspergillosis in patients of the oncohematology unit refer to cases of the introduction of this infection.

#### ОЦЕНКА ДЕЗИНФИЦИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ПОЛИМЕРНОГО СОЕДИНЕНИЯ В СОСТАВЕ ФИЛЬТРУЮЩИХ ЗАГРУЗОК ДЛЯ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ ВОДЫ

Успанова Д.М., Нечаева О.В., Тихомирова Е.И.

Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А., Саратов, Россия

**Цель** – изучение противовирусной активности фильтрующих загрузок на основе комплекса ионообменной смолы и биосовместимого полимерного соединения, поскольку рост числа острых кишечных вирусных инфекций в большинстве случаев связан с употреблением воды, загрязненной возбудителями.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования был сконструирован биоцидный фильтр, содержащий комплекс ионообменной смолы и полимерного соединения – полиазолидинаммония, модифицированный гидрат-ионами йода (НПО «Константа», г. Саратов). Исследуемый полимер характеризуется широким спектром антимикробной активности, а по показателям безопасности относится к IV классу токсичности. Фильтрующие загрузки содержали различные рабочие концентрации полимера – 0,1%, 0,5%, 1%. В качестве экспериментальной модели использовали изоляты сточных вод, содержащие вирус Коксаки и ЕСНО. Образцы сточных вод, содержащие исследуемые вирусы, пропускать через варианты фильтрующих загрузок в объеме 20 мл. Полученными фильтрами заражали культуры клеток Нер-2. Посевы культивировали в питательной среде ДМЭМ при температуре 36 °С. Учет результатов проводили путем оценки цитопатического действия вируса на клетки, а также с использованием «цветной пробы».

**Результаты.** Установлено, что фильтрующие загрузки, содержащие полимер в концентрации 0,1% и 0,5%, не оказывали ингибирующего действия на вирусы Коксаки и ЕСНО, поскольку в монологах культуры клеток Нер-2 наблюдались значительные дегенеративные изменения. Учет результатов «цветной пробы» показал, что при заражении культуры клеток данными фильтрами цвет питательной среды ДМЭМ не менялся, что свидетельствовало о блокировке клеточного генома и репродукции вирусов. 1%-ый раствор полимера, входящий в состав фильтрующей загрузки, оказывал ингибирующее действие в отношении исследуемых изолятов вирусов, что выражалось в сохранении морфологии монологах культуры клеток. Цвет среды культивирования изменялся, что свидетельствовало об отсутствии ингибирования репродукции культуры клеток Нер-2 вирусами.

**Заключение.** Проведенные исследования показали, что полученный биоцидный фильтр с содержанием 1%-го раствора полимерного соединения инактивирует вирусы семейства *Picornaviridae*, что позволяет рекомендовать его для комплексной дезинфекции сточных вод и вод питьевого назначения.

#### EVALUATION OF THE DISINFECTING ABILITY OF THE POLYMER COMPOUND IN THE COMPOSITION OF THE FILTER LOADS FOR WATER DISINFECTION

Uspanova D.M., Nechaeva O.V., Tikhomirova E.I.

Saratov State Technical University named after Gagarin Yu.A., Saratov, Russia

**The purpose of the study** is to study the antiviral activity of filter media based on a complex of ion-exchange resin and a biocompatible polymer compound. Since the increase in the number of acute intestinal viral infections in most cases is associated with the use of water contaminated by pathogens.

**Materials and methods.** For the study, a biocidal filter was constructed containing a complex of ion exchange resin and polymer compound – polyazolidine ammonium, modified with iodine hydrate ions (NPO Constanta, Saratov). The polymer under study is characterized by a broad spectrum of antimicrobial activity, and in terms of safety, it is classified as class IV toxicity. Filter loading contained various working concentrations of the polymer – 0,1%; 0,5%; 1%. As an experimental model, wastewater isolates containing the Coxsackie virus and ECHO were used. Samples of wastewater containing the studied viruses were passed through filter loading options in a volume of 20 ml. The resulting filtrates infected cultures of Hep-2 cells. Crops were cultivated in the DMEM culture medium at a temperature of 36 °C. Records of the results were carried out by evaluating the cytopathic effect of the virus on cells, as well as using a "color test".

**Results.** It was established that filtering feeds containing polymer at a concentration of 0,1% and 0,5% did not inhibit the Coxsackie and ECHO viruses, since significant degenerative changes were observed in the monolayer cell culture of Hep-2. The recording of the results of the "color test" showed that when the cell culture was infected with these filtrates, the color of the DMEM nutrient medium did not change, indicating that the cell genome and the reproduction of viruses were blocked. The 1% polymer solution, which is part of the filter loading, had an inhibitory effect on the virus isolates under study, which was expressed in preserving the morphology of the cell culture monolayer. The color of the cultivation medium changed, which indicated the absence of inhibition of the reproduction of the culture of Hep-2 cells by viruses.

**Conclusion.** Thus, studies have shown that the resulting biocidal filter containing 1% solution of a polymer compound inactivates viruses of the *Picornaviridae* family. This allows recommending it for complex disinfection of wastewater and drinking water.

#### ВИРУЛЕНТНОСТЬ КИШЕЧНЫХ СТАФИЛОКОККОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Уткина Е.В. (научный руководитель: Захарова Ю.В.)

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

У ВИЧ-инфицированных пациентов растет частота вторичных заболеваний, вызванных стафилококками. Основным резервуаром кокковой флоры является кишечник.

**Цель исследования** – изучение частоты и уровня экспрессии факторов вирулентности стафилококков, изолированных из кишечного микробиоценоза ВИЧ-инфицированных детей.

**Материалы и методы.** Объект исследования – 86 штаммов стафилококков, выделенных от ВИЧ-позитивных и 65 штаммов – от ВИЧ-негативных детей. Предмет изучения – адгезивная, ДНКазная, липазная, гемолитическая активность бактерий. Обработку полученной информации проводили с помощью комплекса IBM SPSS Statistics/PS IMAGO. Средние значения количественных показателей представлены в виде медианы и значений 25 и 75 квартилей.

**Результаты.** В сравниваемых группах отсутствовали статистически значимые отличия по адгезивной активности стафилококков ( $U=1,81$ ,  $p=0,07$ ), так как индекс адгезии стафилококков у ВИЧ-позитивных детей – 3,54 (2,72; 4,62), у ВИЧ-негативных – 3,16 (2,3; 4,1). Не было отличий по частоте и уровню экспрессии у стафилококков таких факторов вирулентности как гемолитин ( $\chi^2=2,8$ ,  $df=1$ ,  $p=0,09$ ) и ДНКазы ( $\chi^2=0,02$ ,  $df=1$ ,  $p=0,89$ ). Гемолитин продуцировали 91% штаммов, выделенных от ВИЧ-позитивных детей и 89% штаммов от лиц группы сравнения. ДНКазная активность выявлена у 22,7% штаммов стафилококков от детей с ВИЧ-инфекцией и 24,4% от ВИЧ-негативных. Отличия наблюдали в частоте продукции липазы ( $\chi^2=9,47$ ,  $df=1$ ,  $p=0,02$ ). Липазной активностью обладали 76% стафилококков в группе ВИЧ-инфицированных и 56% штаммов в группе сравнения. Средний уровень липазной активности у стафилококков, выделенных от детей с ВИЧ-инфекцией, составил 39,49 (37,5; 41,2) Е/л, тогда как в группе сравнения данный показатель не превышал 18,69 (14,6; 20,1) Е/л ( $U=2,56$ ,  $p=0,01$ ). Липаза является фактором инвазии, поэтому относительный риск транслокации стафилококков через слизистую оболочку кишечника у ВИЧ-инфицированных составляет  $RR=2$  (95% ДИ 1,1-2,3), т.е. в 2 раза выше, чем у лиц без ВИЧ-статуса.

**Выводы.** Стафилококки у ВИЧ-инфицированных детей характеризуются высокой частотой и уровнями продукции липаз, что обуславливает высокие риски транслокации бактерий через слизистую оболочку кишечника и предопределяет необходимость своевременной коррекции микробиологических нарушений кишечника.

#### VIRULENCE OF INTESTINAL STAPHYLOCOCCI IN HIV- INFECTION

Utkina E.V. (Supervisor: Yu.V. Zakharova)

State Medical University, Kemerovo, Russia

In HIV-infected patients the frequency of secondary diseases caused by staphylococci is increasing. The main reservoir of coccal biota is the intestine.

**The purpose of the study** is to study the frequency and level of expression of the virulence factors of staphylococci isolated from the intestinal microbiocenosis of HIV-infected children.

**Materials and methods.** The object of the study is 86 strains of staphylococci isolated from HIV-positive and 65 strains from HIV-negative children. The subject of study is adhesive, DNase, lipase, hemolytic activity of bacteria. Processing of the information obtained using the complex IBM SPSS Statistics / PS IMAGO. Average values of quantitative indicators are presented in the form of a median and values of 25 and 75 quartiles.

**Results.** In the compared groups, there were no statistically significant differences in the adhesive activity of staphylococci ( $U=1,81$ ,  $p=0,07$ ), as the index of adhesion of

staphylococci in HIV-positive children with 3,54 (2,72; 4,62), у HIV-negative – 3,16 (2,3; 4,1). There were no differences in frequency and level of expression in staphylococci virulence factors such as hemolysin ( $\chi^2=2,8$ ,  $df=1$ ,  $p=0,09$ ) and DNase ( $\chi^2=0,02$ ,  $df=1$ ,  $p=0,89$ ). Hemolysin produced 91% of the strains isolated from HIV-positive children and 89% of the strains from children of the comparison group. DNase activity was detected in 22,7% of staphylococcal strains from children with HIV infection and 24,4% from HIV-negative children. Differences were observed in the frequency of lipase production ( $\chi^2=9,47$ ,  $df=1$ ,  $p=0,02$ ). Lipase activity possessed 76% staphylococci in HIV-infected group and 56% of the strains in the comparison group. The average level of lipase activity in staphylococci isolated from children with HIV-infection was 39,49 (37,5; 41,2) U/l, whereas in the comparison group this indicator did not exceed 18,69 (14,6; 20,1) U/l. Lipase is a factor of invasion, therefore the relative risk of translocation of staphylococci through the intestinal mucosa in HIV-infected individuals is  $RR=2$  (95% ДИ 1,1-2,3), that is 2 times higher than in people without HIV-status.

**Conclusion.** Staphylococci in HIV-infected children are characterized by high frequency and levels of lipase production, which leads to high risks of bacterial translocation through the intestinal mucosa and determines the need for timely correction of microecological intestinal disorders.

#### MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ ПАЦИЕНТОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, РАСПОЛАГАЕТСЯ ТОЛЬКО В ИНТАКТНЫХ ФАГОСОМАХ, ИНГИБИРУЯ ФАГОЛИЗОСОМАЛЬНЫЙ БИОГЕНЕЗ

Уфимцева Е.Г.<sup>1,2</sup>, Еремеева Н.И.<sup>2</sup>, Вахрушева Д.В.<sup>2</sup>, Скорняков С.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ биохимии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск; <sup>2</sup>Уральский НИИ фтизиатрической патологии, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиатрической патологии и инфекционных заболеваний, Екатеринбург, Россия

#### MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS RESIDE WITHIN INTACT PHAGOSOMES AND INHIBIT PHAGOLYSOSOMAL BIOGENESIS IN ALVEOLAR MACROPHAGES OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Ufimtseva E.G.<sup>1,2</sup>, Eremeeva N.I.<sup>2</sup>, Vakhrusheva D.V.<sup>2</sup>, Skorniyakov S.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Biochemistry, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk; <sup>2</sup>Ural Research Institute for Phthisiopulmonology, National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

**The purpose of the study.** Tuberculosis (TB) is a dangerous airborne disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) and characterized by a tight interplay between the pathogen and host cells, mainly alveolar macrophages. Instead of being eliminated, *Mtb* demonstrates a remarkable ability to survive, replicate, and persist for long periods within human host cells. Several researcher groups have reported that *Mtb* are able to escape from the phagosomal compartment into the cytoplasm of host cells infected in *in vitro* cultures. It has been proposed that *Mtb* phagosomal rupture and vacuole-to-cytosol translocation are the processes that precede and trigger host cellular death and are required both for *Mtb* replication and dissemination in humans during the development of active pulmonary TB disease. The knowledge about the *Mtb* location in TB patients' host cells is very important for the development of novel vaccines, therapeutic strategies, and drugs to reduce the burden of TB in the world.

**Materials and methods.** We have used the *ex vivo* cultures of alveolar macrophages obtained from the resected lungs of 26 patients with pulmonary TB (Ufimtseva et al., PLOS ONE 2018, 13:e0191918) to establish the unique features of *Mtb* lifestyle in host cells (Ufimtseva et al., Tuberculosis 2018, 112:1-10). We checked phagosomal integrity by confocal fluorescence microscopy using to label *Mtb* within the cytoplasm and/or disrupted phagosomes in alveolar macrophages of TB patients in *ex vivo* culture. Then, we used light microscopy on the same *ex vivo* cell cultures as on confocal fluorescent images re-stained for acid-fast *Mtb* by the Ziehl-Neelsen method. Finally, we compared the human cells on confocal fluorescent images with the same alveolar macrophages re-stained by the Ziehl-Neelsen method (Ufimtseva et al., Tuberculosis 2019, 114:77-90). Also, we have used cell staining by antibodies to human CD14, iNOS, and Bcl-2, *Mtb* LAM, ESAT-6, and Ag38, and reagents to lipids (Nile Red), reactive oxygen species (ROS, CellROX Deep Red Reagent), pro-apoptotic caspase-3/7 activation (CellEvent Caspase-3/7 Green Detection Reagent), filamentous actin (Phalloidin) and lysosomes (LysoTracker Red DND-99 dye) for the characterization of the *Mtb* phagosomes and host cell vesicles in the *ex vivo* cultures of alveolar macrophages and histological sections obtained from the resected lungs of same TB patients in confocal fluorescence microscopy assay.

**Results.** Our data indicate that *Mtb* with different virulence, as single and in colonies, with or without cording morphology, are exclusively intravacuolar pathogens with intact phagosomal membranes in viable host cells of all studied TB patients and *Mtb*-infected guinea pig. Mycobacteria were detected in the cytoplasm and/or damaged vacuoles only in alveolar macrophages with morphological signs of cell death after prolonged *ex vivo* culture, however *Mtb* were found inside phagosomes in viable alveolar macrophages or cells with apoptotic/necrotic morphology in the same *ex vivo* cell culture. The *Mtb* phagosomes interacted with human different endocytic pathways (CD14, ROS, iNOS, and lipids), but inhibited phagolysosomal biogenesis, while intracellular vesicles containing *Mtb* products (LAM, ESAT-6, and Ag38) were fused with lysosomes and filamentous actin in the same TB patients' host cells. Therefore, TB patients' alveolar macrophages retained their function to utilize vesicles with *Mtb* products. Also, we identified different numbers of ROS-, iNOS- and Nile red-positive alveolar macrophages, with or without *Mtb*, in the *ex vivo* cultures of cells obtained from the resected lungs of each TB patient. No statistically significant changes in these parameters were found between the groups of the patients with different extents of TB disease. Thus, the TB patients' alveolar macrophages had been producing ROS and iNOS, and so these macrophages had increased microbicidal potential, but contained individual and replicating *Mtb* in membrane-bound intact phagosomes with the same characteristics as human intracellular vesicles. We did not observe activation of caspase 3/7 in human host cells with *Mtb*, as single or in colonies, with or without cording morphology, or in cells without *Mtb*. Mycobacterial antigens (Ag 38, ESAT-6, and LAM) and the human CD14, iNOS, Bcl-2, and lipids were also detected in the many human alveolar macrophages and multinucleate Langhans giant cells on the histological sections from the resected lungs of same TB patients. We revealed the colocalization of *Mtb* products with human markers in a large number of vesicles in alveolar macrophages on the histological sections, but *Mtb*-infected cells were rare



both in the *ex vivo* cell cultures and on the histological sections of most TB patients.

**Conclusion.** Our findings represent the unique events of *Mtb*-host cell interactions in alveolar macrophages from the patients with pulmonary TB and provide further support to the view that *Mtb* is an intravacuolar pathogen able to arrest phagosome maturation and to evade delivery to lysosomes in the TB patients' lung host cells. Our results also indicate that the *Mtb* phagosomes are not the isolated organelles in the TB patients' alveolar macrophages, but entities dynamically interacting with the host endosomal system and communicating with the host molecular machineries. Understanding how *Mtb* survive within host cells and manipulate host signaling pathways is very important both for identification of novel therapeutic and pharmacological targets to combat TB disease.

#### ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Файзуллина Р.Р.<sup>1</sup>, Шагдильева Е.В.<sup>1</sup>, Белова О.А.<sup>2</sup>, Кузнецова Т.Н.<sup>3</sup>, Рубин Г.В.<sup>2</sup>, Воронич С.Э.<sup>2</sup>, Богомолова Т.С.<sup>1</sup>, Выборнова И.В.<sup>1</sup>, Клишко Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Детская городская больница №17 Св. Николая Чудотворца; <sup>3</sup>Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ этиологии, факторов риска, клинических проявлений, особенностей течения и результатов лечения инвазивного кандидоза (ИК) у недоношенных новорожденных детей в стационарах Санкт-Петербурга.

**Материалы и методы.** Проспективное исследование было проведено с января по декабрь 2015 г. Обследовали недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, с клиническими проявлениями инфекции и подтвержденным диагнозом ИК. Для диагностики и оценки эффективности терапии использовали критерии инвазивных микозов EORTC/MSG 2008 г.

**Результаты.** В исследование включили 6 новорожденных с ЭНМТ при рождении с диагнозом «доказанный» ИК по критериям EORTC/MSG (2008 г.), мужского пола – 33%, женского – 67%. Масса тела при рождении составила от 560 до 895 г. (медиана – 715 г.), гестационный возраст – от 23-29 недель (медиана – 26 недель). ИК развивался на 24-113 сутки жизни (медиана – 29 дней). ИК развивался у новорожденных с установленным центральным венозным катетером (ЦВК) – 100%, получавших антибактериальные препараты широкого спектра действия – 100%. Основным клиническим вариантом ИК – кандидемия (100%), очаги в печени были выявлены у одного ребенка. Грибы рода *Candida* выделены из крови у 50% пациентов, при посеве дистального отдела ЦВК – у 50%. Возбудителями ИК были: *C. parapsilosis* – 66%, *C. albicans* – 17%, идентифицированы только до рода 17% штаммов. Все исследуемые культуры были чувствительны к флуконазолу и эхинокандинам. Антифунгальную профилактику флуконазолом получали 100% новорожденных. Антибиотики в первые 24 часа после постановки диагноза назначены 100% пациентов: флуконазол (83%), микафунгин (17%). Продолжительность лечения составила 15-38 дней (медиана – 23 дней), общая 30-дневная выживаемость – 67%.

**Заключение.** Средний гестационный возраст детей при рождении – 26 недель, средняя масса тела – 715 г. Факторы риска: применение ЦВК (100%) и антибактериальных препаратов широкого спектра действия (100%). Основным возбудителем – *C. parapsilosis* (66%). Основным клиническим вариантом ИК – кандидемия (100%). Флуконазол и микафунгин были основными антимикотическими препаратами. Антимикотическую терапию эхинокандинами получали 100% больных. Общая 30-дневная выживаемость составила 67%.

#### INVASIVE CANDIDIASIS IN PREMATURE NEONATES WITH EXTREME LOW BIRTH WEIGHT

Faizullina R.R.<sup>1</sup>, Shagdileeva E.V.<sup>1</sup>, Belova O.A.<sup>2</sup>, Kuznetsova T.N.<sup>3</sup>, Rubin G.V.<sup>2</sup>, Voronich S.E.<sup>2</sup>, Bogomolova T.S.<sup>1</sup>, Vybornova I.V.<sup>1</sup>, Klimko N.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>City Children's Hospital № 17 named after St. Nicholas; <sup>3</sup>City Children's Hospital № 1, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to investigate the etiology, risk factors, clinical manifestations, features of the disease and results of treatment of invasive candidiasis (IC) in premature neonates in hospitals of St. Petersburg.

**Materials and methods.** A prospective study was conducted from January to December 2015. We evaluated premature neonates with extremely low birth weight (ELBW), with clinical manifestations of infection and a confirmed diagnosis of IC. The criteria for invasive mycoses EORTC / MSG 2008 were used to diagnose and evaluate the effectiveness of therapy.

**Results.** IC was detected in 6 neonates patients with ELBW, a diagnosis of "proven" IC according to the criteria of EORTC / MSG (2008), males – 33%, females – 67%. Birth weight was from 560 to 895 g (median – 715 g), gestational age at birth – from 23 to 29 weeks (median – 26 weeks). IC developed on the 24-113 day of life, the median 29 days. IC developed in neonates with an installed central venous catheter (CVC) – 100%, treated with broad-spectrum antibacterial drugs – 100%. The main clinical variant of IC was candidemia (100%), foci in the liver were detected in one patient. Yeast of the genus *Candida* were isolated from blood from 50% of patients, and positive culture from CVC was in 50% of patients. The pathogens of IC were *C. parapsilosis* – 66%, *C. albicans* – 17%, *Candida* sp. – 17%. All evaluated cultures were sensitive to fluconazole and echinocandins. All patients received antifungal fluconazole prophylaxis. In the first 24 hours after diagnosis, antimycotics were prescribed in 100% of patients: fluconazole (83%), micafungin (17%). The duration of treatment was from 15 to 38 days (median – 23 days). The overall 30-day survival rate was 67%.

**Conclusion.** The average gestational age at birth is 26 weeks, the average birth body weight is 715 g. Risk factors for IC: central venous catheter (100%), broad-spectrum antibacterial drugs therapy (100%). *C. parapsilosis* is more frequent among neonates with ELBW (66%). Candidemia is the leading cause of invasive candidiasis (100%). Fluconazole and micafungin were the main antimycotic drugs. 100% of patients received antimycotic therapy with echinocandins. The overall 30-day survival rate was 67%.

#### ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К РАЗМЕЩЕНИЮ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЮ ПЭТ

Федорова Е.А., Мироненко О.В., Семенов Г.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – обоснование факторов радиационной опасности на

основе анализа современной законодательно-методической базы и гигиенических требований к функционированию центров ПЭТ-диагностики с гарантией радиационной безопасности для медицинского персонала и пациентов в процессе их эксплуатации.

**Материалы и методы.** СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)», СанПиН 2.6.1.3288-15 «Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при подготовке и проведении позитронной эмиссионной томографии», СП 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)».

**Результаты.** Установлено, что строгое соблюдение гигиенических требований к размещению и строительству является важнейшим профилактическим мероприятием для обеспечения радиационной защиты пациентов и персонала. Согласно СанПиН 2.6.1.3288-15, категория потенциальной опасности для объектов производства и использования ПИРН и метенных ими РФП устанавливается на уровне IV или III. Запрещается размещать подразделения ПЭТ в жилых зданиях, в детских учреждениях и в любых других неподготовленных нежилых помещениях. Подразделения ПЭТ-центра размещаются в изолированной части здания медицинского учреждения или в отдельно расположенном здании на территории медицинской организации. В целях обеспечения радиационной безопасности циклотрон (ускоритель) помещают ниже нулевой отметки (в подвале или цокольном этаже), его расположение зависит от его конструкции, мощности, рекомендаций и гарантий производителя. Циклотрон размещают в бункере с бетонными стенами и потолочным перекрытием, толщина которых рассчитывается при проектировании, или в каньоне с лабиринтной схемой входа, и учитывают рекомендации производителя циклотрона. Стационарная радиационная защита должна обеспечивать не превышение пределов дозы в помещениях ПЭТ-центра и на прилегающей территории с учетом назначения рабочих и смежных помещений, категории облучаемых лиц и длительности облучения. Проектирование помещений ПЭТ-центра должно быть нацелено на максимально возможное разделение потоков перемещения источников излучения, пациентов, персонала, отходов радиоактивных и медицинских, а также на минимальную протяженность маршрутов перемещения РФП и радиоактивных отходов по коридорам.

**Заключение.** Как следует из выполненного исследования, вопросы размещения, проектирования, строительства центров и отделений ПЭТ-диагностики, важность архитектурно планировочных решений, разделения потоков перемещения излучения играют важную роль в гарантии радиационной безопасности.

#### HYGIENIC REQUIREMENTS FOR PLACEMENT AND FUNCTIONING OF PET

Fedorova E.A., Mironenko O.V., Semenov G.A.

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To justify radiation hazard factors based on the analysis of the current regulatory framework and hygienic requirements for the operation of PET diagnostic centers with a guarantee of radiation safety for medical personnel and patients during their operation.

**Materials and methods.** Sanitary Regulations and Standards 2.6.1.2523-09, «Radiation Safety Standards (NRB-99/2009)», Sanitary Regulations and Standards 2.6.1.3288-15 «Hygienic requirements for ensuring radiation safety in the preparation and conducting positron emission tomography», Sanitary Regulations 2.6.1.2612-10 «Principal sanitary regulations for radiation safety (OSPORB -99/2010)».

**Results.** According to the results of the research, it was found that strict adherence to hygienic requirements for placement and construction is the most important preventive measure to ensure the radiation protection of patients and staff. According to the Sanitary Regulations and Standards 2.6.1.3288-15, the category of potential danger for objects of producing and using of positron radiate radionuclides and radiopharmaceuticals labeled by them is set at level IV or III. It is prohibited to place PET units in residential buildings, in children's institutions and in any other unprepared non-residential premises. PET center units center are located in an isolated part of the building of a medical institution or in a separate building located on the territory of a medical organization. In order to ensure radiation safety, the cyclotron (nuclear accelerator) is placed below the zero mark (in the basement or ground floor), its placement depends on its design, power, recommendations and manufacturer's warranties. The cyclotron is placed in a bunker with concrete walls and a ceiling or in a canyon with a labyrinth entry scheme and takes into account the recommendations of the manufacturer of the cyclotron. Stationary radiation protection must ensure that the dose limits in the premises of the PET center and in the adjacent territory are not exceeded, taking into account the purpose of working and adjacent premises, the category of persons exposed and the duration of exposure. The design of PET center premises should be aimed at the maximum possible separation of the flow of radiation sources, patients, personnel, radioactive and medical waste, as well as the minimum length of routes for moving radiopharmaceuticals and radioactive waste along corridors.

**Conclusions.** As follows from the completed study, the issues of placement, design, construction of PET diagnostic centers and departments, the importance of architectural planning decisions, separation of radiation movement flows play an important role in ensuring radiation safety.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОСТРУКТУР НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ МИКРООРГАНИЗМОВ

Фомина М.В., Михайлова Е.А., Ляшенко И.Э.

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

**Цель исследования** – изучение влияния наночастиц оксида алюминия на процесс образования микробных биоплёнок *Escherichia coli* в условиях *in vitro*.

**Материалы и методы.** Объекты исследования – клинические штаммы *E. coli*, выделенные от больных с хроническим пиелонефритом. Использовали взвесь наночастиц металла размером 10-30 нм и 50-70 нм в концентрации 5, 10 и 15 мкг/мл. Учёт плотности биоплёнок образования после культивирования *E. coli* с нанопорошком оксида алюминия, имеющего размер, соответственно, 10-30 и 50-70 нм, выполнен с помощью универсального анализатора «Multiscan Ascent» (Финляндия). Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программ «Excel», «StatPlus v5».

**Результаты.** При анализе микробной обсеменённости после культивирования *E. coli* с наночастицами окиси алюминия размером 10-30 нм и 50-70 нм отмечали тенденцию к снижению бактериальной обсеменённости независимо от концентрации частиц в эксперименте по сравнению с контрольной группой – с 5·10<sup>6</sup> КОЕ/мл до 10<sup>3</sup> КОЕ/мл и 5·10<sup>5</sup> КОЕ/мл соответственно.

Исследование влияния наночастиц окиси алюминия на *E. coli* выявило пря-

мую зависимость между процессом плёнокообразования, размером и концентрацией наночастиц. Так, в эксперименте с наночастицами размером 10-30 нм и концентрацией 5 и 10 мкг/мл, оптическая плотность была на 22,7%↓ (0,34±0,06 ед. ОП) и 29,5%↓ (0,31±0,05 ед. ОП) соответственно (p<0,05). Что касается проб с концентрацией 15 мкг/мл, то оптическая плотность в последней была на 50%↓ (0,22±0,04 ед. ОП) по сравнению с контролем (0,44±0,09 ед. ОП) (p<0,05).

Подобная тенденция имела место и в исследовании с наночастицами оксида алюминия размером 50-70 нм. Так, в эксперименте наночастицы в концентрации 0,01 мкг/мл и 0,005 мкг/мл снижали плотность плёнокообразования на 15,9% (0,37±0,01 ед. ОП). В пробах с концентрацией частиц 0,015 мкг/мл способность к биоплёнокообразованию снижалась на 18,2% (0,36±0,03 ед. ОП) (p<0,05).

**Заключение.** Установлено снижение способности к образованию микробных биоплёнок *E. coli* под воздействием наночастиц, в первую очередь размером 30 нм, что делает перспективным дальнейшее изучение воздействия металлических наноструктур на биологические объекты микроорганизмов.

**THE STUDY OF THE EFFECT OF METAL NANOSTRUCTURES ON SPECIES OF MICROORGANISMS**

Fomina M. V., Mikhailova E. A., Lyashenko I. E.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

The purpose of research is to study the effect of aluminum oxide nanoparticles on the formation of microbial biofilms *Escherichia coli in vitro*.

**Materials and methods.** Clinical strains of *E. coli* isolated from patients with chronic pyelonephritis were used as objects of study. A suspension of metal nanoparticles of 10-30 nm and 50-70 nm in the concentration of 5, 10 and 15 µg/ml was used accounting for the density of biofilm formation after cultivation of *E. coli* with an aluminum oxide nanopowder having a size of 10-30 and 50-70 nm, respectively, was performed using a universal analyzer "Multiscan Ascent" (Finland). Statistical processing of research results was carried out using programs "Excel", "StatPlus v5".

**Results.** Analysis of microbial contamination after cultivation of *E. coli* with aluminum oxide nanoparticles of 10-30nm and 50-70nm revealed a tendency to decrease bacterial contamination regardless of the particle concentration in the experiment compared to the control group with 5·10<sup>6</sup>/ml to 10<sup>8</sup> CFU/ml and 5·10<sup>5</sup> / ml, respectively.

Investigation of the effect of aluminum oxide nanoparticles on *E. coli* revealed a direct relationship between the film formation process, size and concentration of nanoparticles. Thus, in the experiment with nanoparticles of 10-30 nm size and concentration of 5 and 10 µg/ml, the optical density was 22,7%↓ (0,34±0,06 OP units) and 29,5%↓ (0,31±0,05 OP units), respectively (p<0,05). As for samples with a concentration of 15 µg/ml, the optical density in the latter was 50%↓ (0,22±0,04 OP) compared with the control (0,44±0,09 OP) (p<0,05).

A similar trend took place in the study with nanoparticles of aluminum oxide measuring 50-70 nm. Thus, in the experiment, nanoparticles at a concentration of 0,01 µg/ml and 0,005 µg/ml reduced the density of film formation by 15,9% (0,37±0,01 units OP). In samples with a particle concentration of 0,015 µg/ml, the ability to form biofilms decreased by 18,2% (0,36±0,03 OP) (p<0,05).

**Conclusion.** Thus, a decrease in the ability to form microbial *E. coli* biofilms under the influence of nanoparticles, primarily 30 nm in size, is discovered, which makes it promising to further study the impact of metal nanostructures on biological objects of microorganisms.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ШТАММОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS И S. HAEMOLYTICUS К ПРОИЗВОДНЫМ 4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА**

Фролова В.В., Гурина С.В., Чернов Н.М., Яковлев И.П.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – определение чувствительности штаммов *Staphylococcus aureus* и *S. haemolyticus* к производным 4,4а-дигидроксантона и выявление активного соединения.

**Материалы и методы.** В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете на кафедре органической химии были синтезированы новые производные 4,4а-дигидроксантона а-ф (Рис.).

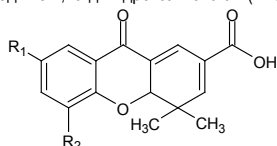


Рис. Структурная формула 4,4а-дигидроксантонов а-ф, где а: R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=H; б: R<sub>1</sub>=Br, R<sub>2</sub>=H; в: R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H; д: R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H; е: R<sub>1</sub>=Br, R<sub>2</sub>=Br; ф: R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=Br.

Противомикробную активность исследовали методом двукратных серийных разведений. Определяли минимальные ингибирующие цидные (МЦК) и статические (МСК) концентрации соединений в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и клинического штамма *S. epidermidis*, устойчивого к бензилпенициллину, цефокситину, эритромицину, гентамицину, левофлоксацину, норфлоксацину. В качестве препаратов сравнения были выбраны антибиотики: ванкомицин, схожий по спектру действия, и доксициклин, схожий по структуре с дигидроксантонами. С помощью анализатора VITEK 2 COMPACT 60 была проведена идентификация клинического штамма *S. epidermidis* и обнаружено с точностью 99%, что он относится к *S. haemolyticus*.

**Результаты.**

		<i>S. aureus</i>						Ванкомицин	Доксициклин
Соединения	а	б	в	д	е	ф			
МСК, мкг/мл	16	8	63	16	4	2	-	0,5	
МЦК, мкг/мл	32	32	125	32	8	4	2	16	
		<i>S. haemolyticus</i>							
Соединения	а	б	в	д	е	ф			
МСК, мкг/мл	-	-	-	-	2	0,5	-	1	
МЦК, мкг/мл	8	8	16	32	4	1	4	8	

**Выводы.** Соединение ф оказало выраженное антистафилококковое действие. В отношении *S. haemolyticus* активность выше, чем у препаратов сравнения.

**DETERMINATION OF SENSITIVITY OF STRAINS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND S. HAEMOLYTICUS TO THE DERIVATIVES OF 4,4A-DIHYDROXANTHONE**

Frolova V.V., Gurina S.V., Chernov N.M., Yakovlev I.P.

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

The purpose of the study is determination of sensitivity of strains of *Staphylococcus aureus* and *S. haemolyticus* to the derivatives of 4,4a-dihydroxanthone and identification of active compounds.

**Materials and methods.** At Saint-Petersburg state chemical-pharmaceutical University at the Department of organic chemistry new derivatives of 4,4a-dihydroxanthone а-ф (Fig.) were synthesized.

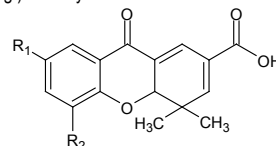


Fig. Structural formula of 4,4а-dihydroxanthones а-ф, where а: R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=H; б: R<sub>1</sub>=Br, R<sub>2</sub>=H; в: R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H; д: R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H; е: R<sub>1</sub>=Br, R<sub>2</sub>=Br; ф: R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=Br.

Antibacterial activity was investigated by the method of twofold serial dilutions. We determined minimum inhibitory cyclic (MCC) and static (MSC) concentrations of the compounds against the test-microorganism *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and clinical strain of *S. epidermidis* that is resistant to benzylpenicillin, cefoxitin, erythromycin, gentamycin, levofloxacin, and norfloxacin. Antibiotics were chosen as the drugs of comparison: vancomycin, similar in spectrum of action and doxycycline, similar in structure with dihydroxanthones. The clinical strain of *S. epidermidis* was identified using the VITEK 2 COMPACT 60 analyzer and found to 99% accuracy that it belongs to *S. haemolyticus*.

**Results.**

		<i>S. aureus</i>						Vancomycin	Doxycycline
Compounds	а	б	в	д	е	ф			
MSC, mcg/ml	16	8	63	16	4	2	-	0,5	
MCC, mcg/ml	32	32	125	32	8	4	2	16	
		<i>S. haemolyticus</i>							
Compounds	а	б	в	д	е	ф			
MSC, mcg/ml	-	-	-	-	2	0,5	-	1	
MCC, mcg/ml	8	8	16	32	4	1	4	8	

**Conclusion.** Compound ф had a pronounced antistaphylococcal effect. In relation to *S. haemolyticus* activity is higher than that of comparison drugs.

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ МИКОГЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И МУКОВИСЦИДОЗОМ**

Фролова Е.В., Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Учваткина А.Е., Филиппова Л.В., Аак О.В., Махмутова В.Р., Степаненко Т.А., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – изучение возможности применения теста активации базофилов методом проточной цитометрии для выявления микогенной сенсibilизации у больных бронхиальной астмой (БА) и муковисцидозом (МВ).

**Материалы и методы.** В исследование включили 76 больных БА (Me=32 года) и 20 пациентов с МВ (Me=23 года). Всем больным выполнены кожные тесты с грибковыми аллергенами, в сыворотке крови определены уровни общего IgE и специфических IgE (sIgE) к грибковым аллергенам, проведен тест активации базофилов с аллергеном *Aspergillus fumigatus* («АлкорБио», Россия) методом проточной цитометрии с использованием тест-системы Allerginity kit («Beckman Coulter», США).

**Результаты.** Степень активации базофилов в ответ на инкубацию с аллергеном *A. fumigatus* определяли как индекс стимуляции (ИС): отношение процента активированных базофилов в пробе с аллергеном к проценту их спонтанной активации в отрицательном контроле. ИС у больных БА и МВ с микогенной сенсibilизацией был достоверно выше по сравнению с пациентами без микогенной сенсibilизации. Результаты теста соответствовали данным анамнеза, положительным результатам кожных проб и sIgE к *A. fumigatus*. Установлена прямая положительная корреляционная связь между уровнями sIgE к *A. fumigatus* и количеством базофилов, активированных аллергеном *A. fumigatus* (r=0,58; при p<0,05). Проведенный ROC-анализ позволил установить оптимальное диагностическое значение индекса стимуляции более 2,55 как точку разделения для выявления микогенной сенсibilизации с высоким уровнем достоверности.

**Заключение.** Тест активации базофилов является перспективным методом для лабораторной диагностики микогенной сенсibilизации.

**APPLICATION OF BASOPHILES ACTIVATION TEST IN FUNGAL SENSITIZATION DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH ASTHMA AND CYSTIC FIBROSIS**

Frolova E.V., Kozlova Y.I., Borzova Y.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Aak O.V., Makhmutova V.R., Stepanenko T.A., Vasilyeva N.V., Klimko N.N.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Multidisciplinary City Hospital №2, St. Petersburg, Russia

The purpose of the study. To evaluate the possibility of applying basophiles activation test by flow cytometry to detect fungal sensitization in the patients with asthma and cystic fibrosis (CF).

**Materials and methods.** The study included 76 patients with asthma (Me=32 years) and 20 patients with CF (Me=23 years). All patients underwent skin tests with fungal allergens, serum levels of total IgE and specific IgE (sIgE) for fungal allergens were determined; basophil activation test with *A. fumigatus* («AlkorBio», Russia) allergen was performed using Allerginity kit («Beckman Coulter», USA) by flow cytometry.

**Results.** The degree of basophil activation in response to incubation with the *A. fumigatus* allergen was defined as the stimulation index (IS): the ratio of the percentage of activated basophils in the sample with the allergen to the percentage of their spontaneous activation in the negative control. The IS in the patients with asthma and



CF with fungal sensitization was significantly higher compared to the patients without fungal sensitization. The test results corresponded to disease history data, positive skin test results and sIgE to *A. fumigatus*. A direct positive correlation was established between the levels of sIgE to *A. fumigatus* and the number of basophils activated by the allergen *A. fumigatus* ( $r = 0.58$ ; with  $p < 0.05$ ). Conducted ROC analysis allowed establishing the optimal diagnostic value of the IS of more than 2.55 as the separation point for detecting fungal sensitization with a high level of confidence.

**Conclusions.** The basophil activation test is a promising method for laboratory diagnosis of fungal sensitization.

#### ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*: НОВЫЙ И ИЗВЕСТНЫЕ СИКВЕНС-ТИПЫ

Фурсова Н.К.<sup>1</sup>, Габриэлян Н.И.<sup>2</sup>, Асташкин Е.И.<sup>1</sup>, Новикова Т.С.<sup>1</sup>, Федюкина Г.Н.<sup>1</sup>, Кубанова М.Х.<sup>2</sup>, Есенова Н.М.<sup>2</sup>, Шарпаченко С.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk; <sup>2</sup>Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, Москва, Россия

*Klebsiella pneumoniae* с высоким уровнем антибиотикорезистентности – один из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций в стационарах.

**Цель** – характеристика фенотипов и генотипов, сиқвенс-типирование клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в 2018 г., описание нового сиқвенс-типа ST3551.

**Материалы и методы.** Идентификацию бактерий проводили на приборе MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Германия). Оценку чувствительности к антибактериальным препаратам функциональных групп – бета-лактамам, аминогликозидам, фторхинолонам, тетрациклам, сульфаниламидам и полимиксинам – на приборе Walk-Away 96-Plus (Backman Coulter, США). Гены антибиотикорезистентности *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, интегроны классов 1 и 2, а также гены вирулентности *klebsiella rmpA*, *aer*, *kfu*, *uge*, *wabG*, *fimH* и *allS* детектировали методом ПЦР. Мультилокусное сиқвенс-типирование осуществляли согласно протоколу базы данных bigsdb.pasteur.fr.

**Результаты.** Среди клинических изолятов *K. pneumoniae* большинство (27 из 30) отнесены к экстремально резистентным (XDR), а остальные – к множественно резистентным (MDR) патогенам, по критериям German G., 2018 и Magiorakos A., 2012. Все изоляты имели 3-5 генов бета-лактамаз, в том числе гены карбапенемаз *bla*<sub>OXA-48</sub> (n=20) и *bla*<sub>NDM-1</sub> (n=2), а также интегроны класса 1 (n=14). Выявлены гены вирулентности: *uge*, *wabG*, *fimH*, *kfu* и *allS*. Идентифицированы 6 известных сиқвенс-типов *K. pneumoniae*: ST13, ST39, ST307, ST377, ST395 и ST3346. У двух XDR изолятов *K. pneumoniae* идентифицирован новый сиқвенс-тип ST3551 (ID8330, ID8331 в базе данных bigsdb.pasteur.fr) с аллельным профилем *gapA3*, *infB4*, *mdh6*, *pgi1*, *phoE7*, *trpB4*, *ton479*. Последняя позиция в профиле – новый вариант гена *ton*.

**Выводы.** Выявлено значительное генетическое разнообразие XDR и MDR клинических изолятов *K. pneumoniae*: 7 сиқвенс-типов, 5 типов генов бета-лактамаз, интегроны класса 1, 5 типов генетических детерминант вирулентности. Определен новый сиқвенс-тип ST3551, несущий новый аллель *ton479*. Полученные данные представляют особый интерес для клинических эпидемиологов и практических клиницистов для формирования адекватных курсов и схем антибиотикотерапии в условиях глобальной антибиотикорезистентности патогенов.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ 15-15-00058-П.

#### GENETIC DIVERSITY OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* MULTI-DRUG RESISTANT CLINICAL STRAINS: NEW AND OLD SEQUENCE TYPES

Fursova N.K.<sup>1</sup>, Gabrielyan N.I.<sup>2</sup>, Astashkin E.I.<sup>1</sup>, Novikova T.S.<sup>1</sup>, Fedyukina G.N.<sup>1</sup>, Kubanova M.Kh.<sup>2</sup>, Esenova N.M.<sup>2</sup>, Sharapchenko S.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk; <sup>2</sup>Shumakov National Medical Research Center for Transplantation, Moscow, Russia

*Klebsiella pneumoniae* is the leading causative agent of nosocomial infections in intensive care units (ICUs) manifesting a high level of antibacterial resistance.

**The purpose of the study** is identifying antibacterial resistance phenotypes and genotypes, as well as sequence typing of *K. pneumoniae* clinical isolates collected in 2018, and describing the new sequence-type ST3551.

**Materials and methods.** The identification of bacteria was performed on the MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Germany); susceptibility to 12 antibacterials of 6 functional groups (beta-lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones, tetracyclines, sulfonamides and polymyxins) was determined using Walk-Away 96-Plus instrument (Backman Coulter, USA). Antibacterial resistance genes *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, class 1 and 2 integrons, as well as virulence genes *rmpA*, *aer*, *kfu*, *uge*, *wabG*, *fimH* and *allS* were detected by PCR. Multilocus sequence typing was performed according to the bigsdb.pasteur.fr. database protocol.

**Results.** Major *K. pneumoniae* clinical isolates (27 of 30) were attributed to Extremely Drug-Resistant (XDR) pathogens, and the rest of the isolates – to Multi-Drug Resistant (MDR) pathogens according to German G., 2018, and Magiorakos A., 2012 criteria. All the isolates carried 3-5 beta-lactamase genes including *bla*<sub>OXA-48</sub> (n=20) and *bla*<sub>NDM-1</sub> (n=2) carbapenemase genes, as well as class 1 integrons (n=14). The genes associated with *K. pneumoniae* virulence – *uge*, *wabG*, *fimH*, *kfu*, and *allS* were detected. The clinical isolates were attributed to 6 already known sequence types: ST13, ST39, ST307, ST377, ST395, and ST3346. In addition, we identified a novel sequence type ST3551 for two XDR *K. pneumoniae* isolates (ID8330 and ID8331 in the bigsdb.pasteur.fr. database). The allelic profile of the novel ST is the following: *gapA3*, *infB4*, *mdh6*, *pgi1*, *phoE7*, *trpB4*, and *ton479*. The last position in this profile is a new allele of the *ton* gene.

**Conclusion.** Significant genetic diversity of the XDR and MDR *K. pneumoniae* isolates was revealed in the study: seven sequence types, five types of beta-lactamase genes, class 1 integrons, five types of virulence genetic determinants. The novel sequence type ST3346 and the novel allele *ton479* were identified. The obtained data concerning *K. pneumoniae* genetic typing characterize the spread of antibiotic resistance among clinical pathogens in the ICU and are of particular interest among clinical epidemiologists and practical clinicians.

The study was supported by the RSF Grant 15-00058-P.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНЫХ ПОДАВЛЯЮЩИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕФЕРЕНТНОГО МЕТОДА МИКРОРАЗВЕДЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

Хабирова А.Д.<sup>1,3</sup>, Швец К.Ю.<sup>2,3</sup>, Глазутдинова Л.Р.<sup>3</sup>, Габбасов А.З.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный университет; <sup>2</sup>Институт биохимии и генетики Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; <sup>3</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

**Цель исследования** – изучение антимикробной активности и количественное определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) новых соединений, полученных путем введения нитрильной функции в молекулу фузидиевой кислоты, в отношении клинически значимых штаммов микроорганизмов.

**Материалы и методы.** Объектами исследования стали 10 природных соединений, полученных путем введения нитрильной группы в молекулу фузидиевой кислоты. В качестве тестовых микроорганизмов использовали музейные штаммы *Escherichia coli* (№25922 ATCC), *Pseudomonas aeruginosa* (№27853 ATCC) и *Staphylococcus aureus* (№206 ATCC USA).

Определение антимикробной активности и количественное определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) новых соединений проводили с помощью референтного метода микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона (Mueller-Hinton Broth, «HiMedia», Индия).

**Результаты.** Активным в отношении *P. aeruginosa* оказалось вещество под №2 (МПК=0,35 мг/л), а для *S. aureus* вещество под №1 проявляло антибактериальную активность (МПК=0,044 мг/л). Данное соединение подавляло рост бактерий в питательном бульоне и таким образом оптическая плотность менялась от разведения к разведению. Остальные исследуемые вещества антимикробной активностью в отношении *P. aeruginosa* и *S. aureus* не обладали. В отношении *Escherichia coli* вещество №4 действовало как стимулятор роста бактерий, поскольку наблюдали линейное возрастание оптической плотности от одного разведения к другому. Вероятно, с увеличением концентрации указанного вещества происходила интенсификация жизненного цикла бактерии и, как следствие, увеличение её концентрации в культуральной среде. Остальные исследуемые вещества антимикробной активностью в отношении бактерии *E. coli* не обладали.

**Заключение.** Референтный метод микроразведений в бульоне позволяет в короткие сроки дать количественную оценку антимикробной активности новых химических соединений в отношении клинически значимых штаммов микроорганизмов, а также отобрать наиболее эффективный из них, тем самым ускоряя процесс лечения инфекционных заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере по программе «УМНИК ХЕЛСНЕТ НТИ»-2017, Москва.

#### DETERMINATION OF MINIMUM SUPPLIED CONCENTRATIONS OF NEW CHEMICAL COMPOUNDS USING THE REFERENCE METHOD OF MICROSTREVENTIONS WITH RESPECT TO CLINICALLY SIGNIFICANT MICROORGANISM STRAINS

Khabirova A.D.<sup>1,3</sup>, Shvets K.Y.<sup>2,3</sup>, Glazutdinova L.P.<sup>3</sup>, Gabbasov A.Z.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State University; <sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics Ufa Federal Research Center; <sup>3</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**The purpose of the study** is the study of antimicrobial activity and the quantitative determination of the minimum inhibitory concentrations (MIC) of new compounds obtained by introducing the nitrile function into the fusidic acid molecule, in relation to clinically significant strains of microorganisms.

**Materials and methods.** 10 natural compounds obtained by introducing a nitrile group into fusidic acid molecules were the objects of study. Museum strains were used as test microorganisms: *Escherichia coli* (№25922 ATCC), *Pseudomonas aeruginosa* (№275853 ATCC) and *Staphylococcus aureus* (№206 ATCC USA).

Determination of antimicrobial activity and quantitative determination of minimum inhibitory concentrations (MIC) of new compounds was carried out using the reference method of microdilution in Muller-Hinton broth (Mueller-Hinton Broth, «HiMedia», India).

**Results.** According to the results of this study, substance number 2 turned out to be active against *P. aeruginosa* (the minimum inhibitory concentration was 0,35 mg/l), and for *S. aureus*, substance number 1 showed antibacterial activity (the minimum inhibitory concentration was 0,044 mg/l). This compound inhibited the growth of bacteria in the nutrient broth and thus the optical density varied from dilution to dilution. The remaining test substances had no antimicrobial activity against the species *P. aeruginosa* and *S. aureus*. In relation to *E. coli*, substance №4 acted as a stimulator of bacterial growth, since a linear increase in optical density from one dilution to another was observed. Probably, with an increase in the concentration of the indicated substance, the bacterial life cycle was intensified and, consequently, its concentration increased in the culture medium. The remaining test substances did not possess antimicrobial activity against the bacterium *E. coli*.

**Conclusion.** Thus, the reference method of microdilution in broth allows in a short time to quantify the antimicrobial activity of new chemical compounds with respect to clinically significant strains of microorganisms. And also to select the most effective of them, thereby speeding up the process of treating infectious diseases.

The work was carried out with the financial support of the Foundation for the Promotion of the Development of Small Forms of Enterprises in the Scientific and Technical Sphere under the program «UMNIK HELSNET NТИ»-2017, Moscow.

#### ВИДЫ – АССОЦИАНТЫ, ОБРАЗУЮЩИЕ БИОПЛЕНКИ НА МОЧЕПРИЕМНИКАХ У ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Хазеева К.К.,<sup>1</sup> Петухова Е.Н.,<sup>1</sup> Давлетшина Д.Ф.,<sup>1</sup> Лисовская С.А.

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия

**Цель исследования** – изучение катетер-ассоциированных биопленок у находящихся в палатах интенсивной терапии пациентов с инфекциями мочевыводящих систем.

**Материалы и методы.** Объектами исследования послужили образцы моче-приемников, взятые у больных урологического профиля с заболеваниями мочевыводящей системы. Забор проводили в выбранные временные промежутки катеризации пациентов: 1-2, 3-4 и 5-6, 7-9 сутки. После чего материал оценивали на наличие в нём микроорганизмов и сформированных ими биопленок такими

методами биотипирования, как анализ белкового профиля, MALDI-TOFMS. Для определения степени биопленкообразования на внутренней и внешней сторонах мочеиспускательных путей использовался метод Ramage et al. В работу были вовлечены коммерческие тест-системы – «Auxacolor 2» (Bio-Rad) и селективные хромогенные среды (Bio-Rad).

**Результаты.** Изучали микробиологические посевы с 112 мочеиспускательных. Монобиопленки были представлены следующими видами: *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*. Микст-биопленки состояли из двух и более видов бактерий, встречались бактериально-грибковые ассоциации, куда входили грибы рода *Candida*. Причем для смешанных биопленок была характерна сложно-организованная структура (грибы образовывали псевдомицелий и бластоспоры). Биопленки обнаружили в 65% исследуемых образцах: 45% – биопленки высокой плотности, по 27% – биопленки средней и низкой плотности. Наибольшая частота встречаемости биопленок высокой плотности была у пациентов с катетеризацией более чем 5 дней, с максимальными значениями в 0,368 оптических единиц.

**Выводы.** Обнаружены биопленочные структуры разных плотностей как на внешней, так и на внутренней сторонах мочеиспускательных, что может являться одной из причин развития вторичных инфекций у пациентов с иммунодефицитными состояниями. Увеличение срока катетеризации приводило к увеличению плотности и росту смешанных форм биопленок, что даёт основание к смене мочеиспускательных у пациентов с инфекциями мочеполовых путей не реже чем через пять суток.

#### MICROBES ASSOCIATES BIOFILM ON URINARY RECEPTORS IN PATIENTS IN THE DEPARTMENT OF REANIMATION AND INTENSIVE THERAPY

<sup>1</sup>Khazeeva K.K., <sup>1</sup>Petukhova E.N., <sup>1</sup>Davletshina D.F., <sup>1,2</sup>Lisovskaya S.A.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University; <sup>2</sup>Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

**The purpose of the study** is the study of catheter-associated biofilms of patients with urinary tract infections in patients of intensive care wards

**Materials and methods.** The objects of the study were urine samples taken from patients of the urological department with diseases of the urinary system. The sampling was carried out at selected time intervals for patient katezation: 1-2, 3-4, and 5-6, 7-9 days. After that, the material was evaluated for the presence of microorganisms and biofilms formed by them through such biotyping methods as protein profile analysis, MALDI-TOFMS. To determine the level of biofilm formation on the inner and outer sides of the urinals *in vitro*, the method Ramage et al. was used/ The work involved commercial test systems – Auxacolor 2 (Bio-Rad) and selective chromogenic media (Bio-Rad).

**Results.** Microbiological cultures from 112 urinals were investigated. Monobiofilms were represented by the following species: *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*. Mixed biofilms consisted of two or more types of bacteria, there were bacterial and fungal associations, which included the fungi of the genus *Candida*. The mixed biofilm was characterized by a complex structure (fungi formed by pseudomycelium and blastospore). Biofilms were found in 65% of the samples studied: 45% – high-density biofilms, 27% each of medium and low density biofilms. High-density biofilms were found in patients with a cationization of more than 5 days, with maximum values of 0.368 optical units.

**Conclusion.** Biofilms were formed on the outer and on the inner surface of the catheters, which may be one of the reasons for the development of secondary infections in patients with immunodeficiency states. An increase in the duration of catheterization led to an increase in the density and growth of mixed forms of biofilms, which gives rise to a change in urinals in patients with urinary tract infections at least five days later.

#### ГРИБЫ-БИОДЕСТРУКТОРЫ НА ДЕРЕВЯННЫХ ЭЛЕМЕНТАХ КОНСТРУКЦИЙ ИСТОРИЧЕСКИХ ЗДАНИЙ

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

<sup>1</sup>Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии; <sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Реставрация исторических зданий представляет собой сложный и трудоемкий процесс, нередко осложненный необходимостью борьбы с микроорганизмами-биодеструкторами. Одним из наиболее сложных этапов является оценка состояния деревянных элементов строительных конструкций и возможности их сохранения при реконструкции. Старинные здания, как правило, имеют в своей конструкции большое количество деревянных элементов – это балки перекрытия, стропила, настил пола и т.д., которые подвергаются воздействию различных факторов, в т.ч. грибов-биодеструкторов, влияющих на их механическую прочность. Наибольшую опасность для деревянных конструкций представляют микромицеты, продуцирующие большое количество активных целлюлаз, в т.ч. *Serpula lacrimans* (домовой гриб), *Trichoderma* spp., *Fusarium* spp. и другие.

**Цель работы** – оценка состава микобиоты на деревянных элементах строительных конструкций исторических зданий, планируемых к реконструкции.

**Материалы и методы.** Исследовали 88 проб, отобранных с деревянных элементов строительных конструкций (балки перекрытия, стропильные системы, настил пола) исторических зданий, планируемых к реконструкции. Пробы отбирали методом соскобов и мазков с поверхности и из глубины конструкций, также брали небольшие кусочки древесины из трещин либо с торцевых поверхностей. Посев осуществляли на среды Сабуро и Чапека, кусочки древесины помещали в пробирки со средой Макринова для выделения *S. lacrimans*. Культивировали в течение 10 суток при 30 °С.

**Результаты.** На поверхности деревянных элементов строительных конструкций обнаружили присутствие разнообразных видов грибов, в т.ч. обладающих выраженными биоразрушающими свойствами. В 40,9% проб отмечено присутствие *S. lacrimans*, в 30,7% – *Trichoderma viride*, в 27,3% – *Aspergillus niger*, в 26,1% – *Aspergillus fumigatus*. Несколько реже выявляли *Cladosporium herbarum* (13,6%), *Scopulariopsis* spp. (15,9%), *Rhizopus stolonifer* и *Penicillium funiculosum* (по 11,4%), *Aspergillus terreus* и *Mucor* spp. (по 8%). В 40,9% проб наблюдали глубинную биодеструкцию.

**Выводы.** Выявление грибов-биодеструкторов на деревянных элементах строительных конструкций исторических зданий свидетельствует о высоком риске развития процессов биопоражения и должно учитываться при проведении реконструкции.

#### BIODAMAGING FUNGI ON THE WOODEN ELEMENTS OF THE HISTORIC BUILDINGS

Khaldееva E.V.<sup>1</sup>, Glushko N.I.<sup>1</sup>, Lisovskaya S.A.<sup>1,2</sup>, Khaidarova G.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; <sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Reconstruction of historic buildings is a complex and time-consuming process, often complicated by the need to eliminate biodamaging microorganisms. One of the most difficult stages is the assessment of the state of the wooden elements of building and the possibility of their preservation during reconstruction. Old buildings, as a rule, have in their construction a large number of wooden elements – these are beams of overlapping, rafters, flooring, etc., which are exposed to various factors, including biodamaging fungi that affect their mechanical strength. The greatest danger to wooden structures is micromycetes, which produce a large number of active cellulases, including *Serpula lacrimans*, *Trichoderma* spp., *Fusarium* spp., etc.

**The purpose of the study** is to evaluate the composition of mycobiota on the wooden elements of the building structures of historic buildings planned for reconstruction.

**Materials and methods.** Investigated 88 samples taken from wooden elements of building structures (floor beams, roof systems, flooring) of historic buildings planned for reconstruction. Samples were taken by scrapings and strokes from the surface and from the depth of the elements; small pieces of wood were also taken from the cracks or from the end surfaces. Passages were carried out on Sabouraud agar and Czapek media, pieces of wood were placed in test tubes with Makrinov medium to isolate *S. lacrimans*. The culture plates were incubated for 10 days at 30 °C.

**Results.** The presence of various fungi species was detected, including fungi with active biodamaging properties. In 40,9% of samples, the presence of *S. lacrimans* was revealed, in 30,7% – *Trichoderma viride*, in 27,3% – *Aspergillus niger*, in 26,1% – *Aspergillus fumigatus*. Presence of *Cladosporium herbarum* (13,6%), *Scopulariopsis* spp. (15,9%), *Rhizopus stolonifer* and *Penicillium funiculosum* (11,4% each), *Aspergillus terreus* and *Mucor* spp. (8% each) was more rarely found. In 40,9% of samples, deep biodegradation was observed.

**Conclusion.** The identification of biodamaging fungi on the wooden elements of the historic buildings indicates a high risk of the development of biodegradation processes and must be taken into account when carrying out reconstruction.

#### СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ДЕРМАТОМИКОЗАХ

Халидова Х.Р., Рахимов И.Р., Икрамова Н.Д., Иноятов Д.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

**Цель исследования** – изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с дерматомикозами.

**Материал и методы.** Под клиническим наблюдением в РСНПМЦДВик МЗ РУз находились 77 пациентов с дерматомикозами в возрасте от 14 до 78 лет (мужского пола – 43, женского – 34). По нозологическим единицам больные были распределены следующим образом: 46 человек с трихофитией, 16 – с микроспорией, 11 – с микозом стоп и 4 – с паховой эпидермофитией.

Определение иммунофенотипа иммунокомпетентных клеток проводили с использованием моноклональных антител методом розеткообразования согласно рекомендациям Института иммунологии МЗ РФ и АН РУз (РФ, ООО «Сорбент»). Пациенты были разделены на две группы с давностью заболевания до 1 месяца и более 1 месяца. Группу контроля составили 25 практически здоровых лиц без кожных заболеваний.

**Результаты и обсуждение.** Уже на первом месяце болезни отмечали уменьшение количества CD3-клеток ( $p < 0,01$ ) и CD4-клеток ( $p < 0,01$ ), снижение фагоцитарных реакций в виде падения фагоцитарного индекса ( $p < 0,01$ ) и фагоцитарного числа ( $p < 0,01$ ), иммуноглобулина А ( $p < 0,01$ ) по отношению к контрольным значениям, увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов ( $p < 0,01$ ).

С увеличением давности процесса более 1 месяца продолжалось угнетение активности клеточного звена иммунитета, фагоцитарных реакций с постепенным усилением активности гуморального, выражающееся в увеличении содержания CD19-клеток, иммуноглобулина G ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Выявленные иммунологические нарушения в виде снижения реакций «клеточного» иммунитета, показателей неспецифической резистентности свидетельствуют о недостаточном формировании клеточного иммунитета, являющегося единственным эффективным механизмом защиты. Степень слабости реакций «клеточного» иммунитета формирует различные варианты течения дерматомикозов.

#### THE STATE OF IMMUNE PROTECTION IN DERMATOMYCOSES

Khaldidova Kh.R., Rakhimov I.R., Ikraymova N.D., Inoyatov D.A.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

**The purpose of the study.** To evaluate the cellular and humoral immunity in the patients with dermatoomycosis.

**Material and methods.** 77 patients with dermatomycosis in the age ranging from 14 to 78 years (43 men and 34 women), were under clinical observation at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. The patients were distributed according to nosological units as follows: 46 patients with trichophytosis, 16 patients with microsporia, 11 patients with foot mycosis and 4 patients with epidermophytosis inguinalis.

Determining the immunophenotype of immunocompetent cells was performed using monoclonal antibodies using the rosette method according to the recommendations of the Institute of Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Academy of Sciences of Uzbekistan (RF, "Sorben" LTD). The patients were divided into two groups with disease duration up to 1 month and more than 1 month. The control group consisted of 25 healthy individuals without skin diseases.

**Results and discussion.** The analysis of immunological parameters showed that in the first month of the disease there was already a decrease in the number of CD3 cells ( $p < 0,01$ ) and CD4 cells ( $p < 0,01$ ), a decrease in phagocytic reactions in the form of a drop in phagocytic index ( $p < 0,01$ ) and phagocytic number ( $p < 0,01$ ), immunoglobulin A ( $p < 0,01$ ) with respect to control values, an increase in the content of circulating immune complexes ( $p < 0,01$ ).

With an increase in the duration of the process for more than 1 month, the inhibition of the activity of the cellular immunity, phagocytic reactions with a gradual increase in the activity of the humoral, expressed in an increase in the content of CD19 cells,



immunoglobulin G ( $p < 0,01$ ), continues.

**Conclusion.** Thus, the identified immunological disorders in the form of a decrease in the reactions of "cellular" immunity, indicators of nonspecific resistance demonstrate insufficient formation of cellular immunity, which is the only effective defense mechanism. The degree of "cellular" immunity reactions forms various ways of dermatomycosis course.

#### АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВЫДЕЛЕНИЯ НЕДИФТЕРИЙНЫХ КОРИНЕБАКТЕРИЙ ОТ БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Харсеева Г.Г.<sup>1</sup>, Мангутов Э.О.<sup>1</sup>, Бут О.М.<sup>2</sup>, Карнаухова О.В.<sup>2</sup>, Сылка О.И.<sup>1</sup>, Тюкавкина С.Ю.<sup>1</sup>, Айропетьян А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Городская больница №20, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель** – определение и анализ частоты выделения не дифтерийных коринебактерий от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта.

**Материалы и методы.** Обследовано 45 больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (хронический тонзиллит, ринофарингит, ангина) и 36 практически здоровых лиц. Недифтерийные коринебактерии выделяли из зева и носа бактериологическим методом с последующей идентификацией масс-спектрометрией (MALDI-ToF-MS).

**Результаты.** Недифтерийные коринебактерии в диагностически значимом количестве ( $10^5$  КОЕ/мл и более) выявляли у всех (100%) обследованных больных. Наиболее часто обнаруживали *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (51,1%) и близкородственный ему вид *C. propinquum* (17,8%), реже – *C. afermentans* (13,3%), *C. accolens* (11,1%), *C. tuberculostericum* (4,4%) и крайне редко – *C. coyleae*, *C. minutissimum*, *C. aurimucosum*, *C. argenratense* (2,2%). Наиболее часто встречаемые виды *C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum* выделяли только от детей, преимущественно 2-7 лет (59,5%). Микробы-ассоцианты в диагностически значимом количестве (*S. epidermidis*, *Branchamella catarrhalis*, *Mannheimia haemolytica*) отмечали только у 5 (11,1%) пациентов. У одного больного с ангиной выявили в количестве  $10^5-10^6$  сразу три вида коринебактерий (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. propinquum*, *C. accolens*), у двух – два вида (*C. pseudodiphtheriticum* и *C. afermentans*). При обследовании практически здоровых лиц обнаружили, что у 25% взрослых (9 чел.) коринебактерии не выделяли вообще, тогда как в диагностически значимом количестве их наблюдали только у 13,9% обследованных (5 чел.). Наиболее часто, как и среди больных, выделяли *C. propinquum* (33%) и *C. pseudodiphtheriticum* (18,5%), реже – *C. accolens* (15%), *C. amycolatum* (11,1%), *C. afermentans* (7,5%), *C. tuberculostericum* (3,7%). Виды *C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum* так же, как и при обследовании больных, обнаруживали преимущественно у детей (44,4%) 1-8 лет.

**Заключение.** Частое и массовое выделение не дифтерийных коринебактерий от пациентов с воспалительными заболеваниями респираторного тракта преимущественно детского возраста свидетельствует об их возможной роли в развитии патологического процесса.

#### ANALYSING THE FREQUENCY OF THE NONDIFFERENTIUM CORINE BACTERIA ISOLATION FROM THE PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE RESPIRATORY TRACT

Kharseeva G.G.<sup>1</sup>, Mangutov E.O.<sup>1</sup>, But O.M.<sup>2</sup>, Karnaukhova O.V.<sup>2</sup>, Sylka O.I.<sup>1</sup>, Tyukavkina S.Yu.<sup>1</sup>, Ayropetyan A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University; <sup>2</sup>City Hospital №20, Rostov-on-Don, Russia

**The purpose of the study** is to determine and analyze the frequency of non-diphtheria corynebacteria secretion from the patients with inflammatory diseases of the respiratory tract.

**Materials and methods.** A total of 45 patients with inflammatory diseases of the respiratory tract (chronic tonsillitis, rhinopharyngitis, tonsillitis) and 36 healthy individuals were examined. Non-perfusion corynebacteria were isolated from the pharynx and nose by the bacteriological method with subsequent identification by mass spectrometry (MALDI-ToF-MS).

**Results.** Non-diffusion corynebacteria in the diagnostically significant amount ( $10^5$  КОЕ/мл or more) were detected in all (100%) of the examined patients. The most frequently identified *C. pseudodiphtheriticum* (51,1%) and the closely related species – *C. propinquum* (17,8%), less frequently *C. afermentans* (13,3%), *C. accolens* (11,1%), *C. tuberculostericum* (4,4%) and extremely rare – *C. coyleae*, *C. minutissimum*, *C. aurimucosum*, *C. argenratense* (2,2%). The most common types of *C. pseudodiphtheriticum* and *C. propinquum* were isolated only from the children, mostly 2-7 years (59,5%). Associating microbes in a diagnostically significant amount (*S. epidermidis*, *Branchamella catarrhalis*, *Mannheimia haemolytica*) were found only in 5 (11,1%) patients. In one patient with angina, three species of corynebacteria (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. propinquum*, *C. accolens*) were identified in the amount of  $10^5-10^6$ , in two – two types (*C. pseudodiphtheriticum* and *C. afermentans*). When examining healthy individuals, they found that 25% of the adults (9 people) did not isolate corynebacteria at all, whereas in a diagnostically significant number they were found only in 13,9% of the examined patients (5 people). The most frequent was *C. propinquum* (33%) and *C. pseudodiphtheriticum* (18,5%), less often – *C. accolens* (15%), *C. amycolatum* (11,1%), *C. afermentans* (7,5%), *C. tuberculostericum* (3,7%). The species of *C. pseudodiphtheriticum* and *C. propinquum*, as well as in the examined patients, were found mainly in the children (44,4%) of 1-8 years.

**Conclusion.** Frequent and massive isolation of non-diphtheria corynebacteria from the patients with inflammatory diseases of the respiratory tract mainly in the children indicates their possible role in the development of the pathological process.

#### АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ МИКОТИЧЕСКОЙ БИОТЫ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Хисматулина И.М.<sup>1</sup>, Файзуллина Е.В.<sup>1</sup>, Гордеева А.М.<sup>1</sup>, Лисовская С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия

**Цель исследования** – анализ влияния сопутствующей микотической биоты на клиническое течение угревой болезни.

**Материалы и методы.** Обследовано 142 пациента с акне легкой, средней и тяжелой степени: 72,5% женщин ( $n=103$ ), 27,5% мужчин ( $n=39$ ), возраст – от 13 до 36 лет (средний –  $20,1 \pm 4,2$  лет). Стаж болезни составил от нескольких месяцев до 10 лет и более (средняя длительность –  $4,8 \pm 3,3$  года). Всем больным проводили определение биоты отделяемого из элементов угревой сыпи.

**Результаты.** Микробиом кожи больных акне был представлен преимущественно *Propionibacterium acnes* – у 80,3% ( $n=114$ ) пациентов, в основном в ассоциации с кокковой биотой (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*) – 57,7% ( $n=82$ ). У 67,6% больных ( $n=96$ ) основной патологический процесс протекал на фоне сопутствующей микотической биоты (МБ), в структуре которой в 69,7% ( $n=67$ ) случаев преобладали дрожжи. Выявлены различия в клиническом течении акне в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей грибковой инфекции. Так, у пациентов со средне-тяжелыми формами заболевания и сопутствующей МБ процесс был более распространенным (лицо, грудь и/или спина) в 83,3% ( $n=25$ ), чем у больных без МБ – в 20,0% ( $n=2$ ),  $P = 0,001$ . При тяжелом течении угревые высыпания у больных с МБ поражали область лица, шеи, декольте и/или спины в 91,4% ( $n=53$ ) случаев и только в 50,0% ( $n=4$ ) случаев акне без МБ,  $P < 0,05$ . Кроме того, у 100% ( $n=92$ ) пациентов с угревой болезнью и сопутствующей микотической биотой отмечали такие неспецифические для акне явления, как зуд, дискомфорт, покраснение и шелушение кожи. В то время как больных без сопутствующей грибковой биоты 32,6% ( $n=15$ ) эти симптомы беспокоили значительно реже ( $P < 0,001$ ).

**Выводы.** Сопутствующая микотическая биота была выявлена у 67,6% ( $n=96$ ) пациентов с акне, что оказывало влияние на клиническое течение дерматоза. Полученные данные могут быть использованы в практике ведения больных с данной патологией.

#### ANALYSIS OF INFLUENCE OF CONCOMITANT MYCOTIC BIOTA ON THE CLINICAL COURSE OF ACNE

Khismatullina I.M.<sup>1</sup>, Fayzullina E.V.<sup>1</sup>, Gordееva A.M.<sup>1</sup>, Lisovskaya S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University; <sup>2</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

**The purpose of the study** is to analyze the effect of concomitant mycotic biota on the clinical course of acne.

**Materials and methods.** 142 patients with mild, moderate and severe acne were examined, 72,5% of them were women ( $n=103$ ) and 27,5% were men ( $n=39$ ). The age of patients ranged from 13 to 36 years, the average age –  $20,1 \pm 4,2$  years. The duration of the disease ranged from several months to 10 years or more (average duration –  $4,8 \pm 3,3$  years). All patients were examined: anamnestic data, physical examination, determination of microbiota from the elements of acne.

**Results.** The study showed that the skin microbiome of acne patients was represented mainly by *Propionibacterium acnes* – in 80,3% ( $n=114$ ), in association with coccal biota (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*) – 57,7% ( $n=82$ ). In 67,6% of patients ( $n=96$ ), the main pathological process occurred with concomitant mycotic biota (MB), in the structure of which in 69,7% ( $n=67$ ) cases yeast prevailed.

There were differences in the clinical course of acne depending on the presence or absence of concomitant fungal infection. Thus, in patients with moderate forms of the disease and concomitant MB, the process was more common (face, chest and/or back) in 83,3% ( $n=25$ ) than in patients without MB – in 20,0% ( $n=2$ ),  $P < 0,001$ . In severe acne in patients with MB affected the face, neck, décolleté and/or back in 91,4% ( $n=53$ ) cases, and only 50,0% ( $n=4$ ) cases of acne without MB,  $P < 0,05$ . In addition, 100% ( $n=92$ ) of patients with acne and concomitant mycotic biota had non-specific acne phenomena such as itching, discomfort, redness and flaking of the skin. While in patients without concomitant fungal biota – 32,6% ( $n=15$ ), these symptoms were less common ( $p < 0,001$ ).

**Conclusions.** Concomitant mycotic biota was detected in 67,6% ( $n=96$ ) of patients with acne, which influenced the clinical course of dermatosis. So, with medium-severe and severe forms of acne with fungal infection, the number of papulo-pustular elements was more significant, and the process – more common. 100% of patients with concomitant mycotic biota had non-specific acne phenomena: itching, discomfort, redness and peeling of the skin. The obtained data is necessary to use in the practice of management of patients with this pathology.

#### КУЛЬТУРАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШТАММОВ FRANCISELLA TULARENSIS С ДЕЛЕЦИЕЙ ГЕНА IGLC

Хлопова К.В.<sup>1,2</sup>, Шишкова Н.А.<sup>1</sup>, Вахрамеева Г.М.<sup>1</sup>, Мокриевич А.Н.<sup>1</sup>, Павлов В.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболск; <sup>2</sup>Пушкинский государственный естественно-научный институт, Пушкино, Россия

**Цель исследования** – изучение отличий штаммов *Francisella tularensis* с делецией гена *igIC* при культивировании на плотной и жидких питательных средах.

**Материалы и методы.** Исследовали бактериальные штаммы *F. tularensis*: 15 НИИЭГ (вакцинный штамм), 15/23-2 (вакцинный штамм без двух копий гена *igIC*), 3/23 (авирулентный вариант штамма 503 без двух копий гена *igIC*) с применением питательных сред: FT-агара с добавлением высушенной крови КРС, жидкой питательной среды на основе кислотного гидролизата казеина (ЖПС) и на основе сердечно-мозговой вытяжки (ВН). В работе использовали ночную агаровую культуру каждого штамма, выращенную при 37 °С и 6-ти часовые жидкие культуры. Качалочные колбы засевали в соотношении 1:20 посевным материалом (10 мг/мл,  $1 \cdot 10^{10}$  КОЕ/мл). Оптическую плотность определяли на ФЭК до и в конце культивирования. Световую микроскопию мазков, окрашенных по Граму, выполняли на микроскопе, снабженном фотоприставкой МБИ-1. Белковые профили бактериальных культур оценивали с помощью белкового электрофореза в денатурирующих условиях.

**Результаты.** Бактерии, выращенные в жидких средах, имели эллипсоидную форму в отличие от коккобациллярных форм клеток, взятых с плотной питательной среды. Делеция генов *igIC* из хромосомы *F. tularensis* не влияла на морфологию клеток при любом варианте культивирования. Оптические плотности после культивирования в ВН всех штаммов увеличились в 3 раза, а масса осадков из 30 мл возросла до 80 мг. У культуры из ЖПС оптическая плотность увеличилась в 6 раз, а масса возросла до 205 мг. Бактерии вакцинного штамма накапливали продукт гена *igIC* в процессе 18-ти часового культивирования на FT-агаре и 6-ти часового роста в ВН. Накопление данного белка не происходит в ЖПС.

**Вывод.** Бактерии *F. tularensis* в жидких питательных средах отличаются по морфологии от агаровых культур. Делеция генов *igIC* не влияет на ростовые свойства бактерий.

## CULTURAL AND MORPHOLOGICAL PROPERTIES OF *FRANCISELLA TULARENSIS* STRAIN WITH DELETION OF *IGLC* GENES

Khlopova K.V.<sup>1,2</sup>, Shishkova N.A.<sup>1</sup>, Vakhrameeva G.M.<sup>1</sup>, Mokrievich A.N.<sup>1</sup>, Pavlov V.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk;

<sup>2</sup>Pushchino State Institute of Natural Science, Pushchino, Russia

**The purpose of the study.** To study *F. tularensis* strains without *iglc* genes which were cultivated on solid and liquid nutrient media.

**Materials and methods.** We investigated *F. tularensis* bacterial strains: 15 NIEG (vaccine strain); 15/23-2 (vaccine strain without two copies of *iglc* gene); 3/23 (avirulent variant of 503 strain without two copies of the *iglc* gene). Nutrient media: FT-agar with the addition of dried cattle blood, liquid nutrient medium based on acid casein hydrolyzate (ZHPS) and on the basis of brain-heart infusion (BHI). Night agar culture of each strain grown at 37 °C and 6 hour liquid cultures were used. Microbiological flask was inoculated at ratio of 1:20 (10mg/ml, 1·10<sup>10</sup> CFU/ml). Optical density was determined before and at the end of the cultivation with photocolormeter. Light microscopy of Gram-stained bacteria was made with microscope equipped with MBI-1. The protein profiles of bacterial cultures were evaluated using SDS-electrophoresis.

**Results.** Bacteria grown in liquid media were ellipsoid, in contrast to coccobacillary cells taken from the solid nutrient medium. *iglc* genes deletion in *F. tularensis* chromosome did not affect the morphology of the cells in any cultivation variant. Culture optical densities after the cultivation in BHI of all the strains increased by 3 times, and the mass of precipitation from 30 ml flask culture increased up to 80 mg. Optical density of the ZhPS culture increased by 6 times, and the mass of precipitation increased up to 205 mg. The bacteria of vaccine strain accumulate *iglc* gene product during 18 hours on FT agar cultivation. Similar picture in BHI culture was observed after 6 hour-cultivation. The protein did not accumulate in the ZHPS.

**Conclusion.** *F. tularensis* bacteria in liquid nutrient media differ in morphology from agar cultures. The deletion of *iglc* genes does not affect the growth properties of the bacteria.

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA*, У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Цитренко С.А., Лукьянова Е.Ю., Полуэктова М.В., Гривцова Л.Ю.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Обнинск, Россия

**Цель** – сравнительный анализ этиологической структуры инфекционных осложнений, вызванных грибами рода *Candida*, у пациентов хирургического и терапевтического профиля в онкологическом стационаре.

**Материалы и методы.** Выделение культур микроорганизмов осуществляли по общепринятым методикам. Идентификацию и определение чувствительности к антифунгальным препаратам проводили на анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux, Франция).

**Результаты.** Культуральное исследование на грибы рода *Candida* включало 1602 образца биоматериалов, поступивших в лабораторию в 2018 г. от пациентов с инфекционными осложнениями. Выделено 264 культуры *Candida* spp., что составило 21,3% от общего числа клинически значимых микроорганизмов. Доля грибов в отделениях терапевтического профиля (отделение лечения гемобластозов, терапевтическое отделение) составила 38,3%, хирургического – 12,9%. Наибольшее количество грибов выделено у больных, которые проходили курсы лучевой, химио- и антибиотикотерапии. *Candida* spp. обнаружены в основном в ассоциации с другими микроорганизмами. Значительную часть (85,3%) составили виды: *C. albicans* – 68,2% (180), *C. glabrata* – 9,5% (25), *C. krusei* – 6,4% (17), *C. dubliniensis* – 4,5% (12), *C. kefyr* – 3% (8). *C. albicans* были чувствительны к амфотерицину В в 96% случаев, флуцитозину – в 100%, флуконазолу – в 93,2%, вориконазолу – в 99,4%. *C. non-albicans* чувствительны к амфотерицину В в 91,7% случаев, к флуцитозину – в 71,4%, флуконазолу – в 48,8%, вориконазолу – в 90,4%.

**Заключение.** Большее количество грибов рода *Candida* (38,3%) было выделено от больных гемобластозами, что обусловлено снижением иммунитета на фоне проводимой лучевой, химио- и антибиотикотерапии, по сравнению с пациентами хирургического профиля (12,9%), прошедшими предоперационную подготовку. Среди выделенных грибов преобладала *C. albicans*, сохраняющая чувствительность к основным антимикотикам. Снижение чувствительности в группе *C. non-albicans* обусловлено неоднородностью ее состава, что диктует необходимость определения чувствительности выделенного патогена к антимикотикам.

## ETIOLOGICAL STRUCTURE OF COMPLICATIONS CAUSED BY *CANDIDA FUNGI* IN PATIENTS OF ONCOLOGICAL HOSPITAL

Tsitrenko S.A., Lukyanova E.Yu., Poluektova M.V., Grivtsova L.Yu.

A.Tsyb Medical Radiological Research Centre, the branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

**The purpose of the study.** To carry out comparative analysis of the etiological structure of complications caused by *Candida* fungi in the patients of the oncological hospital.

**Materials and methods.** The microorganisms were isolated from culture in accordance with the standard methods. Microorganisms identification and determination of their sensitivity to bactericides were carried out using Vitek 2 Compact systems (BioMerieux, France).

**Results.** The bacteriological analysis for *Candida* fungi was carried out for 1602 biological samples taken from the patients with infectious complications in 2018. *Candida* fungi were isolated from 264 samples, accounting for 21.3% of the total number of clinically significant microorganisms. *Candida* fungi prevalence in therapeutic units (hematology and therapy departments) was 38.3%, in surgery units – 12.9%. The highest amount of the fungi was found in the patients who underwent radiation therapy, chemotherapy and antibacterial therapy. The pathogen appeared together with other species. The most part of the pathogens were *C. albicans* – 68.2% (180 samples), *C. glabrata* – 9.5% (25 samples), *C. krusei* – 6.4% (17 samples), *C. dubliniensis* – 4.5% (12 samples), *C. kefyr* – 3% (8 samples). *C. albicans* are sensitive to amphotericin B, in 96% of the cases, to flucytosine – 100%, fluconazole – 93.2%, voriconazole – 99.4%. *C. non albicans* were sensitive to amphotericin B in 91.7% cases, to flucytosine – 71.4%, fluconazole – 48.8%, voriconazole – 90.4%.

**Conclusion.** The amount of *Candida* fungi (38.3%) was higher in hemoblastosis patients because of the decrease in immunity against radiation therapy, chemotherapy

and antibacterial treatment as compared with the surgery patients (12.9%), having undergone preoperative evaluation prior to the surgery. *C. albicans* prevailed, keeping their unchanged sensitivity to main antifungals. Reduced sensitivity of *C. non albicans* derived from inhomogeneity of its composition, making it necessary to determine the sensitivity of the isolated pathogen to antimicrotics.

## О НЕОБХОДИМОСТИ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ В ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Цой Е.Р.<sup>1</sup>, Дарьина М.Г.<sup>1,2</sup>, Захватова А.С.<sup>1,2</sup>, Мовчан К.Н.<sup>1,2</sup>, Артюшин Б.С.<sup>2</sup>, Светличная Ю.С.<sup>1,2</sup>, Зуева Л.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.

Мечникова; <sup>2</sup>Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – оценка эффективности программного обеспечения эпидемиологического мониторинга за пациентами с высоким риском развития инфекционной патологии в области хирургического вмешательства.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные о частоте случаев инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) в 42 стационарах Санкт-Петербурга в 2009-2018 гг. с оценкой эффективности использования системы наблюдения за исходами заболеваний и повреждений (требования Сан-Пин 2.1.3.2630-10).

**Результаты.** В случаях оказания медицинской помощи больным с заболеваниями хирургического профиля (ХП) в стационарах Санкт-Петербурга в 2018 г. зарегистрированы 359 наблюдений ИОХВ, что составило 0,08 на 100 операций (2017 г. – 0,11, 2016 г. – 0,14, 2015 г. – 0,21, 2014 г. – 0,15, 2013 г. – 0,26, 2012 г. – 0,20, 2011 г. – 0,31, 2010 г. – 0,25, 2009 г. – 0,24). По мнению специалистов ВОЗ, показатель частоты ИОХВ не может быть ниже 1-5 случаев на 100 операций, при этом показатель инцидентности ИОХВ в медицинских организациях (МО) города в течение многих лет не превышает 0,2 на 100 операций. Разница в показателях частоты ИОХВ в МО Санкт-Петербурга и идентичных городов развитых стран мира, вероятно, связана с отсутствием достоверных данных мониторинга наблюдений ИОХВ в стационарах Санкт-Петербурга: в 2018 г. случаи ИОХВ регистрировали только в 28 (67%) стационарах: 2017 г. – 28 (67%) МО, 2016 г. – 29 (69%), 2015 г. – 29 (69%), 2014 г. – 32 (74%). Только в 37 (88%) из 42 (100%) МО целенаправленно осуществляли мониторинг сведений о степени контаминации операционной раны с фиксацией данных о ее классе и других факторах риска развития ИОХВ.

**Заключение.** Внедрение электронной медицинской карты стационарного больного оказывается действенным инструментом по сбору персонализированных данных о пациентах ХП и обеспечивает для руководства и рядовых специалистов, привлекаемых к экспертной работе в рамках контроля качества медицинской деятельности, своевременное и адекватное проведение мероприятий по предупреждению ИОХВ.

## NECESSITY OF SOFTWARE IN EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF PATIENTS AT THE HIGH RISK OF DEVELOPMENT OF SURGICAL SIGHT INFECTIONS

Tsoi E.R.<sup>1</sup>, Daryina M.G.<sup>1,2</sup>, Zakhvatova A.S.<sup>1,2</sup>, Movchan K.N.<sup>1,2</sup>, Artyushin B.S.<sup>2</sup>, Svetlichnaya Yu.S.<sup>1,2</sup>, Zuyeva L.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>Medical Information and Analytical Center, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is revealing the criteria of epidemiological monitoring which are significant for the required reflection in the epidemiological module of the electronic medical records of the patients suffering from surgical sight pathologies.

**Materials and methods.** The information about the incidence rate of the surgical sight infections (SSI) at the 42 inpatient facilities of Saint-Petersburg from 2009 till 2018 was analyzed together with the assessment of the effectiveness of using the system of observation over the disease and injury outcomes (requirements of the Sanitary Rules and Regulations 2.1.3.2630-10).

**Results.** In cases of healthcare delivery to the patients suffering from surgical sight diseases at the inpatient facilities of Saint-Petersburg in 2018, 359 cases of SSI were registered, which was 0.08 per 100 surgical operations (2017 – 0.11; 2016 – 0.14; 2015 – 0.21; 2014 – 0.15; 2013 – 0.26; 2012 – 0.20; 2011 – 0.31; 2010 – 0.25; 2009 – 0.24). According to the WHO specialists, the frequency index of SSI cannot be less than 1 to 5 cases per 100 operations; besides, the incidence index of SSI at the Medical Institutions of the city has been less than 0.2 per 100 operations for many years. The difference between the frequency indexes of SSI at the medical institutions of Saint-Petersburg and the similar cities of the developed countries may be related to the absence reliable information of monitoring the cases of the post-surgery infectious complications at the inpatient facilities of Saint-Petersburg: in 2018 the SSI cases were registered only in 28 (67%) inpatient facilities: 2017 – in 28 (67%) medical institutions, 2016 – in 29 (69%), 2015 – in 29 (69%), 2014 – in 32 (74%). The determined monitoring of information about the stage of contamination of surgical wounds, as well as recording of information about its class and other risk factors of SSI development, was performed only in 37 (88%) out of 42 medical institutions.

**Conclusion.** The introduction of the electronic medical records of the in-patients is the efficient instrument of collecting personified information about the surgical sight patients, it also ensures the timely and reasonable performance of SSI prevention events for the administration and specialists involved in expert work within the quality control of medical activity.

## ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗА СТОП У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Цурупа Е.Н., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Васильева Н.В., Чилина Г.А., Васькевич А.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

Поражение ногтей микроскопическими грибами (микромикетами) встречается приблизительно в половине случаев заболеваний ногтей. Чаще наблюдается грибковое поражение ногтей стоп – онихомикоз (ОМ) стоп, который наиболее рас-



пространен среди лиц старшего и пожилого возраста.

**Цель исследования** – оценка клинико-этиологических особенностей и эффективности терапии ОМ стоп у больных старческого и пожилого возраста, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

**Методы и материалы.** По дизайну исследование было одноцентровым, проспективным, открытым, рандомизированным. Объектами изучения были больные ОМ стоп. Для оценки этиологических и клинических особенностей в исследование были включены пациенты с ОМ стоп, подтвержденным положительными результатами микологических исследований (микроскопии и/или посевом на специальные среды). Было обследовано 414 больных ОМ стоп в возрасте от 18 до 92 лет (57,5±12,8 лет; медиана – 54 лет; 152 мужчины и 262 женщины). По результатам были сформированы три группы: группа пациентов от 60 до 74 лет – 127 человек, группа 75 лет и старше – 115, группа (сравнения) от 18 до 59 лет – 272. Между группами была проведена сравнительная оценка этиологии, количества пораженных ногтей и средней площади поражения ногтевых пластинок. Для оценки эффективности терапии были отобраны пациенты, имевшие поражение ногтей, вызванное дерматомицетами (*Trichophyton rubrum*, *T. interdigitale*). В исследование было включено 124 больных ОМ стоп в возрасте от 18 до 91 года (58,4±11,7 лет; медиана – 55 лет; 49 мужчин и 75 женщин). В первую группу вошли 39 больных ОМ стоп в возрасте от 60 до 74 лет, во вторую – 21 больной ОМ стоп в возрасте 75 лет и старше. В группу сравнения были включены 74 больных ОМ стоп от 18 до 59 лет. Всем пациентам была назначена комбинированная терапия, которая включала прием тербинафина 250 мг/сутки в течение 12 недель, нанесение 1% лака с аморолфином 1 раз в неделю сроком на 26 недель, аппаратная подстрижка ногтей 1 раз в 2 месяца. Период активного лечения составил 26 недель, период наблюдения – 52 недели. Оценку эффективности терапии проводили на 26, 52 и 78 неделях от начала лечения. Наличие рецидивов оценивали на 52 и 78 неделях от начала терапии.

**Результаты.** Первый этап исследования показал, что количество пораженных ногтей было достоверно выше у больных старших возрастных групп (первой и второй), чем у лиц молодого и среднего возраста ( $p < 0,001$ ). Так, в 1 группе среднее число пораженных ногтей было равно 6,6 (медиана – 7,0), в 2 группе – 7,2 и 8,0 соответственно. В группе сравнения эти показатели были ниже и составили 5,3 и 5,0 соответственно. Площадь поражения ногтей достоверно была больше у пациентов 1 и 2 групп, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ): в 1 группе средняя площадь равнялась 72,9% (медиана – 77,8%), во 2 группе – 76,4% и 78,9% соответственно, а в 3 группе – 68,1% (медиана – 69,2%). Положительные результаты посева получены в 305 случаях (73,8% от общего числа положительных результатов микроскопии). Дерматомицеты были основными возбудителями ОМ стоп во всех исследуемых группах, их выделили: в 1 группе – в 71,7%, во 2 группе – в 68,5% и в 3 группе – в 83,8%. Дрожжи по частоте встречаемости стояли на втором месте. Их обнаружили в 26,3% в 1 группе, в 28,5% – во 2 группе, в 15,2% – в 3 группе. Плесневые микроскопические грибы выявляли редко: в 1 группе – в 2% случаев, во 2 группе – в 3%, в 3 группе – в 1%. Исследование, посвященное изучению эффективности терапии ОМ стоп, закончили 119 больных. Трое пациентов выбыли из исследования по причине отзыва информированного согласия. У 2 человек (1 – из группы сравнения, 1 – из группы старческого возраста) были зарегистрированы нежелательные явления: увеличение уровня АЛТ в 3 раза выше исходного, а у второго – потеря вкусовых ощущений.

Полная эффективность у лиц 1 группы наблюдения составила – 67% (26 из 39), 2 группы – 57% (12 из 21), в группе сравнения – 89% (66 из 74) ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Микологическая эффективность: в 1 группе – 82% (32 из 39), во 2 группе – 77% (16 из 21), в группе сравнения – 89% (66 из 74%). Статистически достоверное различие наблюдали между 1 и 3 группами, 2 и 3 группами ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Клиническая эффективность в 1 группе была равна 67% (26 из 39), во 2 группе – 57% (12 из 21), 3 группе – 93% (69 из 74). Достоверные различия отмечены между 1 и 3 группами, 2 и 3 группами ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Рецидивы ОМ стоп на 52 неделе были зарегистрированы у 1 больного 1 группы и у 2 пациентов 2 группы, в группе сравнения рецидивов не было. На 78 неделе рецидивы выявили у 3 больных 1 группы, четырех – 2 группы и одного – группы сравнения.

**Выводы.** Для ОМ стоп у больных пожилого и старческого возраста характерны вовлечение в патологический процесс большого числа ногтей и большая площадь поражения ногтевых пластинок. Основные возбудители ОМ стоп у лиц старческого и пожилого возраста – дерматомицеты. Доля дрожжей в структуре возбудителей ОМ стоп у пациентов пожилого и старческого возраста больше, чем у лиц молодого и среднего возраста.

Эффективность антифунгальной терапии ОМ стоп достоверно ниже у больных старших возрастных групп. Относительный риск неэффективности антифунгальной терапии увеличивается пропорционально возрасту пациентов и составляет 2,65 так же, как и относительный риск развития рецидива у больных пропорционально зависит от их возраста ( $r = 0,66$ ,  $OR = 1,85$ ). Отличительной особенностью терапии ОМ стоп старших возрастных групп является значительное отставание клинической эффективности антифунгальной терапии от микологической.

#### FEATURES OF THE ETIOLOGY, CLINIC AND THERAPY OF FEET ONYCHOMYCOSIS IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE IN SAINT-PETERSBURG AND LENINGRAD REGION

Curupa E.N., Kotrehova L.P., Rznatovsky K.I., Vasilieva N.V., Chilina G.A., Vashkevich A.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

The defeat of the nail microscopic fungi (microfungi) is found in approximately half of cases of diseases of the nails. More often there is a fungal lesion of the nails of the feet – onychomycosis (OM) of the feet, which is most common among the elderly and elderly.

**The purpose of the study** is to assess the clinical and etiological features and effectiveness of OM stop therapy in elderly patients living in St. Petersburg and the Leningrad region.

**Materials and methods.** The study was single-center, prospective, open-ended, and randomized by design. The objects of study were patients feet OM. To assess the etiological and clinical features, the study included patients with feet OM, confirmed by positive results of mycological studies (microscopy and/or seeding on special media). 414 patients with feet OM aged 18 to 92 years (57.5±12.8 years; median – 54 years; 152 men and 262 women) were examined. According to the results, three groups were formed: a group of patients from 60 to 74 years – 127 people, a group of 75 years and older – 115, a group (comparison) from 18 to 59 years – 272. A comparative assessment

of the etiology, number of affected nails and the average area of nail plate damage was carried out between the groups. To assess the effectiveness of therapy, patients with nail lesions caused by dermatomycetes (*T. rubrum*, *T. interdigitale*) were selected. The study included 124 patients with feet OM aged 18 to 91 years (58.4±11.7 years; median – 55 years; 49 men and 75 women). The first group included 39 patients with feet OM aged 60 to 74 years, the second – 21 patients feet OM aged 75 years and older. The comparison group included 74 patients with OM of the feet from 18 to 59 years. All patients were prescribed combination therapy, which included taking terbinafine 250 mg/day for 12 weeks, applying 1% varnish with amorolfin 1 time per week for a period of 26 weeks, hardware cleaning of nails 1 time in 2 months. The period of active treatment was 26 weeks, the follow-up period – 52 weeks. The effectiveness of therapy was evaluated at 26, 52 and 78 weeks from the beginning of treatment. Relapse was assessed at 52 and 78 weeks from initiation of therapy.

**Results.** The first stage of the study showed that the number of affected nails was significantly higher in patients of older age groups (first and second) than in young and middle age ( $p < 0,001$ ). Thus, in group 1, the average number of affected nails was 6,6 (median – 7,0), in group 2 – 7,2 and 8,0, respectively. In the comparison group, these indicators were lower and amounted to 5,3 and 5,0 respectively. The area of nail lesions was significantly higher in patients of groups 1 and 2 than in the comparison group ( $p < 0,001$ ): in group 1, the average area was 72,9% (median – 77,8%), in group 2 – 76,4% and 78,9%, respectively, and in group 3 – 68,1% (median – 69,2%). Positive results of seeding were obtained in 305 cases (73,8% of the total number of positive results of microscopy). Dermatomycetes were the main pathogens of feet OM in all study groups, they were isolated: in group 1 – in 71,7%, in group 2 – in 68,5% and in group 3 – in 83,8%. Yeast frequency of occurrence was in second place. They were found in 26,3% in group 1, 28,5% – in group 2, 15,2% – in group 3. Mold microfungi were detected rarely: in group 1 – in 2% of cases, in group 2 – in 3%, in group 3 – in 1%. A study on the effectiveness of feet OM therapy was completed in 119 patients. Three patients dropped out of the study due to withdrawal of informed consent. In 2 people (1 – from the comparison group, 1 – from the group of senile age) adverse events were recorded: an increase in the ALT level 3 times higher than the original, and the second – loss of taste sensations.

The total efficiency in patients of group 1 was 67% (26 out of 39), 2 groups – 57% (12 out of 21), in the comparison group – 89% (66 out of 74) ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Mycological efficiency: in group 1 – 82% (32 of 39), in group 2 – 77% (16 of 21), in the comparison group – 89% (66 of 74%). A statistically significant difference was observed between groups 1 and 3, 2 and 3 ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Clinical efficacy in group 1 was 67% (26 of 39), in group 2 – 57% (12 of 21), group 3 – 93% (69 of 74). Significant differences were observed between groups 1 and 3, 2 and 3 ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Relapses of feet OM at 52 weeks were registered in 1 patient of group 1 and in 2 patients of group 2, in the comparison group there were no relapses. At 78 weeks, relapses were detected in 3 patients of group 1, four – 2 groups and one – comparison group.

**Conclusion.** Om feet in elderly and senile patients are characterized by involvement in the pathological process of a large number of nails and a large area of damage to the nail plates. The main causative agents of feet OM at persons of senile and elderly – dermatomycetes. The share of yeast in the structure of feet OM pathogens in elderly and senile patients is higher than in young and middle-aged people.

The effectiveness of antifungal therapy of feet OM is significantly lower in patients of older age groups. The relative risk of inefficiency of antifungal therapy increases in proportion to the age of patients and is 2,65 as well as the relative risk of relapse in patients is directly proportional to their age ( $r = 0,66$ ,  $OR = 1,85$ ). Distinctive feature of the treatment of feet OM of older age groups is a significant lag in the clinical effectiveness of antifungal therapy from mycological.

#### ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПЛЕСНЕВОГО ОНИХОМИКОЗА СТОП У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Цурупа Е.Н., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Васильева Н.В., Чилина Г.А., Рабинин И.А., Вашкевич А.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

Плесневые микроскопические грибы (микросицеты) редко становятся причиной развития онихомикоза стоп. Чаще встречается грибковое поражение ногтей, обусловленное дерматомицетами, на втором месте – онихомикоз (ОМ), вызванный дрожжевыми грибами. ОМ стоп наиболее распространен среди лиц старшего и пожилого возраста. По данным ряда клинических исследований, возраст старше 60 лет является одним из наиболее значимых факторов риска развития ОМ стоп. Несвоевременное установление этиологического фактора приводит к неэффективности терапии плесневого ОМ. Один из наиболее частых возбудителей недерматомицетного поражения ногтей стоп – *Scopulariopsis brevicaulis*. В микологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова разработан метод комбинированной терапии, предусматривающей проведение аппаратного педикюра и назначение итраконазола в сочетании с лаком с аморолфином больным с плесневым ОМ стоп.

**Цель исследования** – оценка этиологических и клинических особенностей, а также эффективности лечения плесневого ОМ стоп у больных.

**Методы и материалы.** По дизайну исследование было одноцентровым, проспективным, открытым, наблюдательным. Объекты исследования – больные онихомикозом стоп, вызванным плесневыми микросицетами. Обязательным условием включения в исследование был ОМ стоп, подтвержденный положительными результатами посева на специальные среды, а также результатами Maldi-ToF масс-спектрометрии. Диагностическими критериями для постановки диагноза плесневого ОМ был рост гриба не менее чем в 5 из 20 точек посева или выделение одного и того же вида гриба в результате трехкратного посева. Обследовано 414 больных ОМ стоп в возрасте от 18 до 92 лет. Плесневой ОМ диагностирован 21 пациента (5% случаев) из них у 10 (5%) – в возрасте от 18 до 64 лет (группа молодого возраста) и у 11 (5%) – 65 лет и старше (группа старшего возраста). По результатам исследования были сформированы 2 группы, между которыми была проведена сравнительная оценка этиологии, клинической формы ОМ, количества пораженных ногтей и средней площади поражения ногтевых пластинок, а также эффективности комбинированной терапии, предусматривающей проведение аппаратного педикюра, назначение итраконазола по схеме пульс-терапии с приемом его по 200 мг 2 раза сутки на 1, 5, 9 неделе в сочетании с нанесением антифунгального лака с аморолфином. Результаты оценивали на 26 неделе после начала лечения.

**Результаты.** Среди возбудителей ОМ в обеих группах наиболее часто выявлялся *Scopulariopsis brevicaulis*, который обнаруживали с одинаковой частотой:

в 5 (50%) случаях – у больных молодого возраста и в 6 (55%) – старшего возраста ( $p=0,76$ ); в других случаях спектр возбудителей между группами не имел отличий (табл.).

Таблица  
Спектр возбудителей ОМ в зависимости от возрастной группы

Вид возбудителя	Младшая возрастная группа, n; %	Старшая возрастная группа, n; %
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	5; 50%	6; 54%
<i>Fusarium spp.</i>	3; 30%	2; 18%
<i>Aspergillus spp.</i>	2; 20%	1; 9%
<i>Trichosporon asahii</i>	0	1; 9%

Количество пораженных ногтей было не более 2 у пациентов обеих исследуемых групп, причем это были ногтевые пластинки 1 и/или 5 пальцев стоп, т.е. наиболее травмируемые. Площадь поражения ногтей достоверно не различалась: 68,1% (медиана – 69,5%) – в 1 группе, 65,3% (медиана – 69,0%) – во 2 группе. Самым частым типом поражения ногтевых пластинок стоп был дистально-латеральный ОМ, который отмечали с одинаковой частотой: 7 (70%) случаев – в первой младшей возрастной группе и 8 (72%) – в старшей ( $p=0,19$ ). В каждой группе выявили только по 1 случаю тотально-дистрофического типа поражения ногтей. На долю проксимального ОМ (без паронихии) пришлось по 2 случая в каждой из исследуемых групп ( $p=0,23$ ). В результате проведенного лечения удалось достигнуть полного выздоровления у 7 из 10 (70%) больных молодого возраста и у 6 из 11 (54%) – старческого и пожилого возраста, однако эти различия не были статистически значимыми ( $p=0,06$ ). Пациенты, не достигшие выздоровления, продолжили аппаратную подчистку ногтей 1 раз в 2 месяца и применение наружных препаратов. Рецидивов после окончания терапии в течение 1 года не наблюдали.

**Выводы.** Комбинированная терапия плесневого ОМ стоп, предусматривающая проведение аппаратной педикюра, итраконазола и нанесение лака с аморолфином, является эффективной и может служить альтернативой хирургическому лечению плесневого ОМ стоп.

#### FEATURES OF MOLD ONYCHOMYCOSIS OF FEET TREATMENT IN ELDERLY AND SENILE AGE

Curupa E.N., Kotrebova L.P., Raznatovsky K.I., Vasilieva N.V., Chilina G.A., Ryabinin I.A., Vashkevich A.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St.Petersburg, Russia

Mold microscopic fungi (micromycetes) rarely cause the development of feet onychomycosis. More common fungal nail damage caused by dermatomycetes, in second place – onychomycosis (OM), caused by yeast. OM stop is most common among the elderly and the elderly. According to a number of clinical studies, age over 60 years is one of the most significant risk factors for feet OM. Untimely establishment of the etiological factor leads to ineffective therapy of mold OM. One of the most frequent pathogens niedermatten lesions of the toenails – *Scopulariopsis brevicaulis*. In the mycological clinic northwestern state medical University them. I. I. Mechnikova developed a method of combined therapy, which provides for hardware pedicure and the appointment of Itraconazole in combination with varnish with amorolfin to patients with mold OM of feet.

**The aim of the study** was to evaluate the etiological and clinical features, as well as the effectiveness of treatment of mold OM of feet in patients.

**Methods and materials.** The study was designed as a one-center, prospective, open-ended, observational study. The objects of the study are patients with onychomycosis of the feet caused by mold micromycetes. A prerequisite for inclusion in the study was feet OM, confirmed by positive results of sowing on special media, as well as the results of MALDI-TOF mass spectrometry. Diagnostic criteria for the diagnosis of mold OM was the growth of the fungus in at least 5 of the 20 points of sowing or isolation of the same type of fungus as a result of triple sowing. 414 patients with OM feet aged 18 to 92 years were examined. Mold OM diagnosed 21 patients (5% of cases) of them 10 (5%) – aged 18 to 64 years (young age group) and 11 (5%) – 65 years and older (older age group). According to the results of the study, two groups were formed, between which a comparative assessment of the etiology, clinical form of OM, the number of affected nails and the average area of nail plate damage was carried out, as well as the effectiveness of combined therapy, providing for hardware pedicure, the appointment of Itraconazole according to the scheme of pulse therapy with taking it 200 mg 2 times a day for 1, 5, 9 weeks in combination with applying antifungal varnish with amorolfin. The results were evaluated at 26 weeks after the start of treatment.

**Results.** Among the pathogens of OM in both groups, *Scopulariopsis brevicaulis* was most often detected, which was detected with the same frequency: in 5 (50%) cases – in young patients and in 6 (55%) – older patients ( $p=0,76$ ); in other cases, the spectrum of pathogens between the groups did not differ (table.).

Таблица  
The spectrum of causative agents of OM, depending on age group

Type of pathogen	Younger age group, n; %	Older age group, n; %
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	5; 50%	6; 54%
<i>Fusarium spp.</i>	3; 30%	2; 18%
<i>Aspergillus spp.</i>	2; 20%	1; 9%
<i>Trichosporon asahii</i>	0	1; 9%

The number of affected nails was no more than 2 in patients of both study groups, and these were nail plates 1 and/or 5 toes, i.e. the most traumatized. The affected area of the nails was not significantly different: compared to 68.1% (median, 69.5% of them) is 1 the group was 65.3% (median – 69,0%) – in group 2. The most frequent type of damage to the nail plates of the feet was distal-lateral OM, which was noted with the same frequency: 7 (70%) cases – in the first younger age group and 8 (72%) – in the older ( $p=0,19$ ). In each group, only 1 case of total dystrophic type of nail lesion was revealed. The share of proximal OHMS (without paronychia) accounted for 2 cases in each of the study groups ( $p=0,23$ ). As a result of the treatment, complete recovery was achieved in 7 out of 10 (70%) young patients and 6 out of 11 (54%) – elderly and elderly, but these differences were not statistically significant ( $p=0,06$ ). Patients who did not achieve recovery, continued hardware cleanup of nails 1 time every 2 months and the application of topical treatments. Relapses after the end of therapy for 1 year were not observed.

**Summary.** Combination therapy mold feet OM requiring hardware pedicure, Itraconazole and spray with amorolfin is effective and can serve as an alternative to surgical treatment of mold OM of feet.

#### ИНФЕКЦИИ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА И АКТИВАЦИЯ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кулешова А.В., Бурylev V.V., Kaytandzhan E.I.

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

#### BLOODSTREAM INFECTIONS AND HERPESVIRUS ACTIVATION IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Chebotkevich V.N., Bessmeltsev S.S., Kiseleva E.E., Stizhak N.P., Kuleshova A.V., Burylev V.V., Kaytandzhan E.I.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Infections remain one of the most significant causes of severe complications and mortality in patients with hematological malignancies. They represent a real threat to the further introduction of high-tech methods of treatment such as high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. This determines the urgency of the problem of prevention, prediction and timely treatment of severe infectious complications.

**The purpose of the study** is to identify bacteremia and fungemia in oncohematological patients and assessment of potential modifying role of herpesvirus infections.

**Materials and methods.** We have analyzed individual data on blood bacteriological testing in patients admitted to our Department of Hematology and treated for different myelo- and lymphoproliferative disorders within 2002-2018. Microbiological analyses were performed by uniform technique over the entire study period, according to the valid guidelines. To identify genomes of viruses in blood we used gene-specific PCR with real-time registration. Commercial kits for multiplex PCR were from ILS (AmpliSens®, Moscow, Russia) allowing to detect Herpes Simplex type 1 and 2 (HSV); Cytomegalovirus (CMV); Epstein-Barr virus (EBV), and Human Herpesvirus type 6 (HHV6). PCR techniques were performed according to manufacturer instructions.

**Results.** In general, Gram-positive species prevailed over Gram-negative bacteria. However, a trend has been revealed towards an increase in the proportion of gram-negative bacteria over the past decade. The percentage of detectable Gram-negative biota was found to be increased from 23.1% to 40.2% between 2002 and 2013 ( $p<0.05$ ). The most severe course of the septic process was observed in patients with infections caused by gram-negative microorganisms. We revealed frequent detection of genomes of viruses of the herpes group in the blood, which aggravated the course of infectious complications and required antiviral therapy. Given the severity of the condition of the patients, due to the septic process, starting antibacterial therapy often included 2 broad-spectrum antibiotics (3rd, 4th generation cephalosporins, aminoglycosides, fluoroquinolones). One should mind a role of fungi in evolving infectious complications which may occur at any step of therapy, due to decreased innate immunity. The species composition and resistance to antibiotics were monitored using the developed method of accelerated identification of pathogens, which significantly reduces the time of the study (Algorithm vyvayleniya i vidovoy identifikatsii bakteriy v krovi s ispol'zovaniem molekulyarno-biologicheskogo metoda, Metodicheskie rekomendatsii St. Petersburg, 2017) (in Russ.). After receiving the results of determining the sensitivity to antibiotics, if necessary, the correction of antibiotic therapy was carried out.

**Conclusion.** The study of the etiology of bloodstream infections revealed a significant increase in the frequency of gram-negative bacteria in the last decade, which are characterized by a severe course of the septic process, especially when joining herpes virus infections. To increase the effectiveness of treatment of severe septic infections, it is necessary to monitor the species composition of isolated pathogens and their resistance to antibiotics as well as preemptive antiviral therapy.

#### АНАЛИЗ НАПРЯЖЕННОСТИ ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ КОРИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛЛЕКТИВНОГО ИММУНИТЕТА У ПЕРСОНАЛА ДВУХ КРУПНЫХ СТАЦИОНАРОВ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Червякова Е.М.<sup>1</sup>, Медведьева Э.Я.<sup>1</sup>, Галкина А.А.<sup>1</sup>, Микаелян С.М.<sup>2</sup>, Цой Е.Р.<sup>2</sup>, Высоцкая И.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; <sup>2</sup>Городская Мариинская больница; <sup>3</sup>Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** – определение коллективного иммунитета и его напряженности у персонала (медицинского и немедицинского) в двух многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга для решения вопроса о последующей двукратной вакцинации или ревакцинации.

**Материалы и методы.** Для анализа напряженности противокоревой иммунитет у сотрудников медицинских организаций (МО) Санкт-Петербурга использовали результаты серологического обследования методом ИФА («ВекторКорь-IgG»). Защитный уровень антител, согласно инструкции производителя, считали титр более 0,18 МЕ/мл, незащищенным менее 0,18 МЕ/мл. Также для уточнения вакцинированных или реконвалесцентов применяли Ф-25у. Общее количество обследованных составило 6285 человек. Оценку противокоревой иммунитет осуществляли по следующим возрастным группам: 18-29 лет (949 чел.), 30-39 лет (1305 чел.), 40-49 лет (1268 чел.), старше 50 лет (2763 чел.).

**Результаты.** Коллективный иммунитет против кори составляет 93,63%, наибольший процент восприимчивого к кори персонала предстал в возрастных группах 40-49 лет (10,9%) и 30-39 лет (7,13%). По данным ВОЗ, нормальный показатель не более 7% по сравнению с группами 18-29 лет (5,40%), 50 лет и старше (4,70%). Высокие показатели в возрастной группе 40-49 лет, скорее всего, связаны с отсутствием повторной вакцинации или длительным временным промежутком между вакцинацией и ревакцинацией. Однако в группе исследуемых после 50 лет наблюдали более низкий процент неиммунных лиц, возможно, это обусловлено формированием напряженного постинфекционного иммунитет.

**Заключение.** Ухудшение эпидемиологической обстановки в первой половине 2018 г., регистрация случаев заболевания корью с вовлечением медицинского персонала, недостаточный коллективный иммунитет сотрудников МО свидетельствует о том, что коллективный иммунитет не достаточен для недопущения распространения вируса кори. Поэтому необходимо вакцинировать медицинский и немедицинский персонал: не болевших и не привитых против кори, привитых однократно, не имеющих документов, подтверждающих сведения о двукратной вакцинации против кори без ограничения по возрасту.



## THE RESEARCH OF IMMUNITY LEVEL TO MEASLES VIRUS AND ESTIMATION OF CLINICAL STAFF'S SHARED IMMUNITY IN 2 MAJOR HOSPITALS OF SAINT-PETERSBURG

Chervyakova E.M.<sup>1</sup>, Medvedeva E. Y.<sup>1</sup>, Galkina A.A.<sup>1</sup>, Mikaelyan S.M.<sup>2</sup>, Tsoy E.R.<sup>2</sup>, Vysotskaya I.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.P. Pavlov The first St. Petersburg State Medical University; <sup>2</sup>Mariinskaya City Hospital; <sup>3</sup>Center on Prevention and Control of AIDS and Virulent Diseases, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is estimation of shared immunity and its level among clinical and non-clinical staff in two multi-speciality hospitals of St. Petersburg for solution of a question of follow-up dualfold vaccination or revaccination.

**Materials and methods.** For the research of measles immunity level among the staff of healthcare organizations of Saint-Petersburg the results of serologic examination with polarization fluoroimmunoassay (VectorMeasles – IgG) were used. In accordance with a producer's specification, a shielding antibody level was considered a titer more than 0,18 IU/ml, while a vulnerable level was considered a titer less than 0,18 IU/ml. RF 25-U was used for detailing of vaccinated or convalescents. Total amount of examined people comes out at 6285 people. Measles immunity was estimated at the following age groups: 18-29 ages (929 people), 30-39 ages (1305 people), 40-49 ages (1268 people), 50 plus (2763 people).

**Results.** Shared measles immunity amounts to 93,63%, the biggest percentage of the staff susceptible to measles represented in 40-49 age group (10,9%) and 30-39 age group (7,13%). According to the data from the WHO, a normal indicant is not more than 7% in comparison with 18-29 age group (5,40%), and 50plus age group (4,70%). High indicants in 40-49 age group are more likely connected with absence of revaccination or a long period between vaccination and revaccination. However, in a 50 plus age group we can observe a lower percentage of nonimmune people. It may be given place to with development of expressed postinfection immunity.

**Conclusion.** Worsening of epidemiologic situation in the first six months of 2018, notification of measles cases, involving clinical staff and insufficient shared immunity of HO are evidences of the fact that shared immunity is insufficient for a stoppage of a measles viral shedding. That is why it is necessary to immunize clinical and non-clinical staff: people who are without a history of measles, non-vaccinated people, single-vaccinated people and people who don't have documents confirming double measles vaccination without age restrictions.

## РОЛЬ ПОЛИМИКРОБНОГО КОНСОРЦИУМА В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГА

Черненко О.А., Юцковский А.Д.

Клиника профессора Юцковской, Москва, Россия

По данным литературы и опыта нашей клиники, агрессивные методы косметологических процедур часто осложняются развитием воспалительных реакций вследствие нарушения микробиоты кожного покрова.

**Цель исследования** – оценка важности изучения микробиоты кожного покрова, роли полимикробного консорциума в инъекционной практике врача-дерматокосметолога, а также разработка метода профилактики воспалительных реакций, связанных с контаминантной биотой, при проведении агрессивной косметологии.

**Материалы и методы.** Использовали теоретический анализ материалов, научный синтез по данным отечественных и зарубежных авторов. Применяли методику топического нанесения эмульентов на область кожных покровов за 2-3 дня (в зависимости от топографии) до проведения назначенных агрессивных косметологических процедур.

**Результаты.** Под наблюдением было 50 женщин, которые нуждались в проведении агрессивных косметологических процедур. В результате применения методики только у 9 из 50 (18%) отмечали развитие воспалительной реакции местного характера, что потребовало назначения дополнительной терапии.

**Заключение.** Мы понимаем, что наше исследование носит наблюдательный характер, но может свидетельствовать о том, что применение эмульентов до начала проведения агрессивных косметологических процедур снижает риск развития местной воспалительной реакции, что обусловлено восстановлением защитной функции кожи, в частности, её микробиома.

## THE ROLE OF POLYMICROBIAL CONSORTIUM IN THE PRACTICE OF DERMATOCOSMETOLOGIST

Chernenko O.A., Yutskovsky A.D.

Professor Yutskovskaya Clinic, Moscow, Russia

According to the literature and experience of our clinic, aggressive methods of cosmetic procedures are often complicated by the development of inflammatory reactions as a result of violations of the skin microbiota.

**The purpose of the study.** To assess the importance of studying the microbiota of the skin. Studying the role of a polymicrobial consortium in the injection practice of the dermatocosmetologist. Developing the method of preventing inflammatory reactions associated with contaminant biota during aggressive cosmetology.

**Materials and methods.** Theoretical methods of research were used including theoretical analysis of literature, scientific synthesis based on the literature of domestic and foreign authors. The technique of topical application of emollients on the skin area for 2-3 days (depending on the topography) before carrying out aggressive cosmetic procedures was used.

**Results.** The study included 50 women who needed aggressive cosmetic procedures. As a result of the application of the technique, only 9 out of 50 (18%) patients revealed the development of local inflammatory response, which required the appointment of additional therapy.

**Conclusion.** Admitting the fact that the nature of our study is observational, we may indicate that the use of emollients before aggressive cosmetic procedures reduces the risk of local inflammatory response due to the restoration of the skin protective function, in particular, its microbiome.

## ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ЗА ПЕРИОД 2012-2017 ГГ.

Чмырь А.П., Гончаров А.Е.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ уровня заболеваемости геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), ее динамики, а также активности природных очагов ГЛПС на территории Санкт-Петербурга и пригородов в период с 2012 по 2017 гг.

**Материалы и методы.** Использовали материалы Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 г.», «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге за 2012-2017 гг.», а также Прогнозы изменения численности грызунов, насекомых и эпизоотического состояния при природно-очаговых инфекциях на 2012-2017 гг.

**Результаты.** В России ГЛПС – один из самых распространенных природно-очаговых заболеваний, занимающий лидирующие позиции по эпидемиологической, социальной и экономической значимости. Несмотря на то, что г. Санкт-Петербург не является эндемичной территорией по ГЛПС, на территории города и пригородов имеются стойкие природные очаги. Потенциальные носители хантавирусной инфекции: рыжая, обыкновенная полевка, полевая мышь, обыкновенная бурозубка. За период 2012-2017 г. отмечен рост средней численности мелких млекопитающих с 15% до 27%. Инфицированность хантавирусом составляла от 2,9% до 4,4% от исследованного количества животных.

В структуре природно-очаговых болезней в Санкт-Петербурге в изучаемый период удельный вес ГЛПС составил от 5,0% (29 сл.) до 12,3% (69 сл.). Суммарно зарегистрировано 316 случаев заболеваний ГЛПС (показатель заболеваемости на 100 тыс. – от 0,59 до 1,54). В возрастной структуре заболевшие лица трудоспособного возраста составляли более половины (61,3%), соотношение мужчин к женщинам – 3:1. Заболеваемость имела явный сезонный характер, большинство заболеваний регистрировали в период с июня по декабрь. За период 2012-2017 гг. при плановом серологическом обследовании крови жителей Санкт-Петербурга на уровень напряженности иммунитета к ГЛПС (549 сывороток) в отдельный год выявляли до 5,4%.

**Заключение.** В последние годы отмечен рост заболеваемости людей ГЛПС в пригородах Санкт-Петербурга, что определяется наличием активных природных очагов и может быть связано с ростом численности и инфицированности мелких млекопитающих этой инфекцией. Наличие положительных результатов при проведении серомониторинга ГЛПС у здоровых людей может свидетельствовать о недостатках диагностики этой инфекции.

## FEATURES OF THE HANTAVIRUS HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME EPIDEMIC PROCESS IN ST. PETERSBURG IN 2012-2017

Chmyr A.P., Goncharov A.E.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to analyze the level of morbidity of HFRS, its dynamics, and also the activity of natural foci of HFRS on the territory of St. Petersburg and its suburbs from 2012 to 2017.

**Materials and methods.** We have used the materials of State reports "The state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017", "The state of sanitary and epidemiological well-being of the population in St. Petersburg" in 2012-2017, as well as Predictions of changes in the number of rodents, insectivores and epizootic state of natural focal infections during 2012-2017.

**Results.** In Russia hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is one of the most common natural focal diseases, which occupy a leading position in epidemiological, social and economic significance. Despite the fact that St. Petersburg is not an endemic area for HFRS, there are persistent natural foci in the territory of the city and the suburbs. Potential carriers of hantavirus infection are *Myodes glareolus*, *Microtus arvalis*, *Apodemus agrarius*, *Sorex araneus*. Between 2012 and 2017 an increase in the average number of small mammals from 15% to 27% was noted. Hantavirus infection ranged from 2,9% to 4,4% among studied animals.

In the structure of natural focal diseases in St. Petersburg, in the studied period, the proportion of HFRS ranged from 5,0% (29 cases) to 12,3% (69 cases). 316 cases of HFRS were registered in total with an incidence rate from 0,59 to 1,54 per 100 thousand. In the age structure, persons of working age accounted for more than half (61,3%), with ratio of men to women was being 3:1. The incidence was seasonal with most of the diseases having been discovered from June to December. The level of immunity to HFRS for 2012 through 2017 (549 blood serums) amounted to 5,4% of the blood of St. Petersburg residents in a particular year.

**Conclusion.** In recent years there is an increase of HFRS incidence in suburbs of St. Petersburg, which is determined by presence of active natural foci and may be connected with an increase of infection prevalence in small mammals.

## ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Шагдильева Е.В.<sup>1</sup>, Файзуллина Р.Р.<sup>1</sup>, Белова О.А.<sup>2</sup>, Воронович С.Э.<sup>2</sup>, Кузнецова Т.Н.<sup>3</sup>, Рубин Г.В.<sup>2</sup>, Воробьева С.К.<sup>3</sup>, Богомолова Т.С.<sup>1</sup>, Выборнова И.В.<sup>1</sup>, Климов Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Детская городская больница №17 Св. Николая Чудотворца; <sup>3</sup>Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ этиологии, факторов риска, клинических проявлений, особенностей течения и результатов лечения инвазивного кандидоза (ИК) у новорожденных детей в стационарах Санкт-Петербурга.

**Материалы и методы.** Проспективное исследование было проведено с января 2015 г. по февраль 2019 г. Обследовали новорожденных с клиническими проявлениями инфекции и подтвержденным диагнозом ИК. Для диагностики и оценки эффективности терапии использовали критерии инвазивных микозов EORTC/MSG 2008 г.

**Результаты.** В исследование включили 29 новорожденных с диагнозом «доказанный» ИК по критериям EORTC/MSG (2008 г.), пациентов женского пола – 62%. Недоношенные новорожденные составили 86% от общего числа пациентов. Масса тела при рождении – от 560 до 4000 г (медиана – 1280 г), медиана гестаци-

онного возраста при рождении – 30 недель (23-40). ИК развивался на 5-88 день госпитализации (медиана – 20 дней). Основные фоновые состояния – внутриамниотические инфекции (72%). Антибактериальные препараты широкого спектра действия использовали у 100% больных ИК, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) – у 97%, центральный венозный катетер (ЦВК) – у 93%, парентеральное питание – у 69%. Основной клинический вариант ИК – кандидемия (97%), реже выявляли хориоретинит (6%), поражение ЦНС (3%) и печени (3%). *Candida* spp. были выделены при посеве дистального отдела ЦВК у 86% пациентов, крови – у 41%, СМЖ – у 3%. Возбудителями ИК были *C. albicans* – 38%, *C. parapsilosis* – 32%, *C. famata* – 14%, *C. pelliculosa* – 7%, *C. tropicalis* – 3%, *C. guilliermondii* – 3%, идентифицированы только до рода были 3% штаммов. Определяли чувствительность *Candida* spp. к флуконазолу и вориконазолу. Выявили резистентность штаммов к вориконазолу – 3%, к флуконазолу – 3%, с дозозависимой чувствительностью к флуконазолу – 7%. Антифунгальную профилактику флуконазолом получали новорожденных. Антибиотики в первые 24 часа после постановки диагноза были назначены 100% пациентов: флуконазол (100%), микафунгин (38%), амфотерицин В дезоксихолат (14%), вориконазол (14%). Продолжительность лечения составила от 1-54 дней (медиана – 20). Общая 30-дневная выживаемость – 93%, выживаемость двух пациентов неизвестна.

**Выводы.** Инвазивный кандидоз развивается преимущественно у недоношенных новорожденных (86%), средний гестационный возраст при рождении – 30 недель, средняя масса тела при рождении – 1280 г. Факторы риска развития инвазивного кандидоза: применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (100%), ИВЛ (97%), ЦВК (93%). Основные возбудители – *C. albicans* – 38% и *C. parapsilosis* (32%). Основной клинический вариант ИК – кандидемия (97%). Антимикотические препараты получали 100% пациентов, флуконазол – 100%, микафунгин – 38%. Общая 30-дневная выживаемость составила 93%.

### INVASIVE CANDIDIASIS IN NEONATES IN SAINT-PETERSBURG

Shagdileeva E.V.<sup>1</sup>, Faizullina R.R.<sup>1</sup>, Belova O.A.<sup>2</sup>, Voronovich S.E.<sup>2</sup>, Kuznetsova T.N.<sup>3</sup>, Rubin G.V.<sup>2</sup>, Vorobeva S.K., Bogomolova T.S.<sup>1</sup>, Vybornova I.V.<sup>1</sup>, Klimko N.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>City Children's Hospital №17 named after St. Nicholas the Miracle-worker; <sup>3</sup>City Children's Hospital №1, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is to investigate the etiology, risk factors, clinical manifestations, features of the disease and results of treatment of invasive candidiasis (IC) in neonates in hospitals of St. Petersburg.

**Materials and methods.** A prospective study was conducted from January 2015 to February 2019. We evaluated neonates with clinical manifestations of infection and a confirmed diagnosis of IC. The criteria for invasive mycoses EORTC/MSG 2008 were used to diagnose and evaluate the effectiveness of therapy.

**Results.** IC was detected in 29 neonates patients, a diagnosis of "proven" IC according to the criteria of EORTC/MSG (2008), females – 62%. Premature neonates accounted for 86% of the total number of patients. Birth weight was from 560 to 4000 g (median – 1280 g), gestational age at birth – 30 weeks (23 to 40 weeks). IC developed on the 5-88 day of hospitalization, the median 20 days. Among the underlying conditions: intraamniotic infections – 72%. Antibacterial drugs broad-spectrum were prescribed to 100% patients, mechanical ventilation – 97%, central venous catheter (CVC) – 93%, parenteral nutrition – 69%. The main clinical variant of IC was candidemia – 97%, chorioretinitis (6%), involvement CNS (3%), hepatitis (3%). Yeast of the genus *Candida* were isolated CVC was in 86% of patients, from blood in 41%, cerebrospinal fluid – 3%. The pathogens of IC were *C. albicans* – 38%, *C. parapsilosis* – 32%, *C. famata* – 14%, *C. pelliculosa* – 7%, *C. tropicalis* – 3%, *C. guilliermondii* – 3%, *Candida* sp. – 3%. We determined the sensitivity of *Candida* sp. to fluconazole and voriconazole. Cultures were resistant to voriconazole – 3%, to fluconazole – 3%, dose-dependent susceptibility to fluconazole – 7%. 93% of patients received antifungal fluconazole prophylaxis. In the first 24 hours after diagnosis, antifungal treatment was used in 100% of patients: fluconazole (100%), micafungin (38%), amphotericin B deoxycholate (14%), voriconazole (14%). The duration of treatment was from 1 to 54 days (median – 20 days). The overall 30-day survival rate was 93%, the survival of two patients was unknown.

**Conclusion.** IC developed in premature neonates (86%), the average gestational age at birth – 30 weeks, the average birth body weight – 1280 g. Risk factors for IC: broad-spectrum antibacterial drugs therapy (100%), mechanical ventilation (97%), and central venous catheter (93%). Main etiology agents were *C. albicans* – 38% and *C. parapsilosis* (32%). The main clinical variant of IC was candidemia (97%). Antifungal treatment was used in 100% of patients, fluconazole – 100%, micafungin – 38%. The overall 30-day survival rate was 93%.

### ОСОБЕННОСТИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ВЗРОСЛОЙ КОГОРТЫ НЕГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

<sup>1</sup>Шадринова О.В., <sup>1</sup>Тонкошкур М.С., <sup>1</sup>Десятки Е.А., <sup>1</sup>Хостелиди С.Н., <sup>2</sup>Волкова А.Г., <sup>2</sup>Попова М.О., <sup>2</sup>Ермолова С.О., <sup>2</sup>Богомолова Т.С., <sup>2</sup>Игнатьева С.М., <sup>3</sup>Зубаровская Л.С., <sup>3</sup>Афанасьев Б.В., <sup>3</sup>Климко Н.Н.

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>1-й Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова; <sup>3</sup>Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – выявление особенностей инвазивного аспергиллеза у взрослой когорты негематологических пациентов.

**Материалы и методы.** Провели ретроспективный анализ 46 взрослых больных ИА. Для диагностики ИА и оценки эффективности терапии использовали критерии EORTC/MSG, 2008.

**Результаты.** В исследование включили 46 негематологических больных ИА, возраст от 19 до 99 лет (медиана – 48 лет), женщины – 57%.

Фоновые состояния: аутоиммунные болезни – 24%, заболевания почек, осложненные острой или хронической почечной недостаточностью – 20%, онкологические заболевания – 15%, болезни сердца и сосудов – 11%, тяжелая вирусно-бактериальная пневмония – 8%, ВИЧ-инфекция – 7%, патология легких – 7%, тяжелый грипп H3N2 – 4%, другие заболевания – 4%. Сахарным диабетом страдал 11% пациентов.

Факторы риска развития ИА: применение системных стероидов – 50%, лимфоцитопения (<1,0·10<sup>9</sup>/л, медиана – 18 дней) – 48%, иммуносупрессивная терапия – 35%, нахождение в ОРИТ – 30%, предшествующие хирургические вмешательства – 28%, трансплантация органов – 20%, агранулоцитоз (<0,5·10<sup>9</sup>/л, меди-

ана – 10 дней) – 13%, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – 2%, ауто-ТГСК – 2%.

Локализация: легкие – 85%, ЦНС – 11%, ППН – 9%. Диссеминированный ИА – 17%.

Клинические признаки: температура >38,5 – 79% пациентов, кашель – 76%, дыхательная недостаточность – 59%, боли в грудной клетке – 26%, кровохарканье – 22%. КТ-признаки: двустороннее поражение – 56%, «симптом серпа» – 12%. Возбудители ИА: *A. fumigatus* (62%), *A. niger* (14%), *A. flavus* (14%), *A. ustus* (5%) и *A. ochraceus* (5%). «Доказанный» ИА диагностировали у 28% больных, «вероятный» – у 72%.

Антимикотическую терапию проводили 93% пациентов, хирургическое лечение – 7%. Общая выживаемость в течение 12-ти недель составила 76%.

**Выводы.** У негематологических больных инвазивный аспергиллез развивается на фоне аутоиммунных (24%) заболеваний, острой или хронической почечной недостаточности (20%) и онкологических заболеваний (15%). Факторы риска: лечение глюкокортикостероидами (50%), лимфоцитопения (48%), иммуносупрессивная терапия (35%), трансплантация органов и тканей (24%). Общая выживаемость в течение 12-ти недель – 76%.

### FEATURES OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN ADULT NON-HEMATOLOGIC PATIENTS

<sup>1</sup>Shadrivova O.V., <sup>1</sup>Tonkoshkur M.S., <sup>1</sup>Desyatki E.A., <sup>1</sup>Khostelidi S.N., <sup>2</sup>Volkova A.G., <sup>2</sup>Popova M.O., <sup>2</sup>Ermolova S.O., <sup>2</sup>Bogomolova T.S., <sup>2</sup>Ignatyeva S.M., <sup>3</sup>Zubarovskaya L.S., <sup>3</sup>Afanasyev B.V., <sup>3</sup>Klimko N.N.

<sup>1</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov <sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; <sup>3</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To investigate the features of invasive aspergillosis (IA) in non-hematologic patients.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of clinical data of 46 adult patients with IA. The criteria EORTS/MSG, 2008 were used for diagnosing IA and assessing the response to the therapy.

**Results.** The study included 46 non-hematologic patients with IA, median age – 48 years (19 - 99 years), female – 57%. The background conditions included autoimmune diseases – 24%, kidney diseases with acute or chronic renal failure – 20%, cancers – 15%, heart and vascular diseases – 11%, severe viral-bacterial pneumonia – 8%, HIV infection – 7%, lung pathology – 7%, severe influenza H3N2 – 4%, other diseases – 4%. The patients with diabetes accounted for 11%. The risk factors of IA included glucocorticosteroid therapy – 50%, prolonged lymphocytopenia (<1,0·10<sup>9</sup>/l, median – 18 days) – 48%, immunosuppressive therapy – 35%, staying in ICU – 30%, preceding surgical treatment – 28%, organs transplantation – 20%, prolonged agranulocytosis (median – 10 days) – 13%, allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation – 2%, autologous hematopoietic stem-cell transplantation – 2%. The main sites of infection: lungs – 85%, the central nervous system (CNS) – 11%, paranasal sinuses involvement – 9%. Disseminated IA – 17%. Clinical signs of IA were fever (>38,5) – 79%, cough – 76%, respiratory failure – 59%, chest pain – 26%, hemoptysis – 22%. КТ-sings: ambilateral lesion – 56%, air crescent sign – 12%. The main etiological agents were *A. fumigatus* (62%), *A. niger* (14%), *A. flavus* (14%), *A. ustus* (5%) and *A. ochraceus* (5%). «Proven» IA was diagnosed in 28% of patients, «probable» – 72%. Antifungal therapy performed for 93% of patients, surgical treatment – 7%. Overall 12-weeks survival of patients with IA was 76%.

**Conclusions.** IA in non-hematologic patients develops in the background autoimmune (24%) diseases, acute or chronic renal failure (20%) and cancers (15%). The main risk factors include glucocorticosteroid therapy (50%), lymphocytopenia (48%), immunosuppressive therapy (35%), organ and tissue transplantation (24%). The overall 12-week survival of the patients was 76%.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C И C57/BL6 К РАЗНЫМ ШТАММАМ *BACILLUS ANTHRACIS*

Шахова А.С., Рябко А.К., Зенинская Н.А., Марьин М.А., Рогозин М.М., Карцева А.С., Силкина М.В., Калмантаева О.В., Мунтян Я.О., Комбарова Т.И., Миронова Р.И., Титарова Г.И., Фирстова В.В.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболскен, Россия

В качестве модели для изучения иммунопатогенеза сибирской язвы используют инбредных мышей, которые характеризуются разной чувствительностью к *Bacillus anthracis*. В ряде экспериментов было показано, что о наличии протективного иммунитета свидетельствуют токсин-нейтрализующие антитела к протективному антигену (ПА).

**Цель** – анализ уровня гуморального иммунитета у мышей линии BALB/c и C57/BL6 и оценка уровня защиты вакцинированных животных от заражения *B. anthracis* 71/12.

**Материалы и методы.** В работе были использованы вирулентные штаммы *B. anthracis* – бескапсульный вакцинный штамм СТИ и штамм 71/12, обладающий токсином и капсулой. По 30 мышей линии BALB/c и C57/BL6 иммунизировали однократно подкожно *B. anthracis* 71/12 в дозе 10 КОЕ/мышь или *B. anthracis* СТИ в дозе 10<sup>8</sup> КОЕ/мышь. На 28 сутки в крови 5-ти животных из каждой группы определяли антитела к ПА и спорам, а также токсин-нейтрализующий антителы (ТНА) сывороткой методом МТТ. Остальных мышей во всех группах заражали бактериями *B. anthracis* 71/12 в дозе 10<sup>8</sup> КОЕ/мышь.

**Результаты.** После иммунизации *B. anthracis* 71/12 или СТИ у мышей BALB/c уровень антител к спорным антигенам (1:25600 и 1:12800 соответственно) noticeably превышал данный показатель у мышей линии C57/BL6 (1:3200 в обоих случаях). Уровень антител к ПА был сопоставим во всех группах (1:100). Все сыворотки обладали ТНА в разведении 1:25. Однако после заражения мышей *B. anthracis* 71/12 часть животных погибала: выживаемость BALB/c мышей, иммунизированных штаммом *B. anthracis* 71/12, составила 55,5%, а иммунизированных СТИ – 22%. Все мыши линии C57/BL6 погибли.

**Заключение.** Иммунизация мышей линий BALB/c и C57/BL6 штаммами 71/12 или СТИ *B. anthracis* вызывает образование антител преимущественно против спорных антигенов *B. anthracis*. Более низкий уровень антител к спорному антигену у мышей линии C57/BL6 коррелировал с отсутствием защиты к штамму *B. anthracis* 71/12 в дозе 10<sup>8</sup> КОЕ/мышь. Наличие ТНА сыворотки крови не обеспечивает защиту мышей от заражения *B. anthracis* 71/12 в дозе 10<sup>8</sup> КОЕ/мышь.

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.



### COMPARATIVE ANALYSIS OF HUMORAL IMMUNITY TO DIFFERENT STRAINS OF BACILLUS ANTHRACIS IN BALB/C AND C57/BL6 MICE

Shakhova A.S., Ryabko A.K., Zeninskaya N.A., Marin M.A., Rogozin M.M., Kartseva A.S., Silkina M.V., Kalmantaeva O.V., Muntian Ia.O., Titareva G.M., Kombarova T.I., Mironova R.I., Firstova V.V.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

Inbred mice with different sensitivity to *B. anthracis* were used as a model for studying the immunopathogenesis of anthrax. In several experiments it was shown that protective immunity is correlated with the presence of PA toxin-neutralizing antibodies in the blood. However, an important role of the other factors protecting the organism against of anthrax infection even in the absence of antibodies were shown in the studies with guinea pigs.

**The purpose of the study.** To analyze the humoral immunity in BALB/c and C57/BL6 mice and their protection against infecting with *B. anthracis* 71/12.

**Materials and methods.** 30 BALB/c and C57/BL6 mice were immunized subcutaneously with *B. anthracis* 71/12 at a dose of 10 CFU/mouse or with *B. anthracis* ST1 at a dose of 10<sup>3</sup> CFU/mouse. On the 28th day, antibodies to PA and spores were determined in the animals' blood, as well as the toxin-neutralizing activity of serum by the MTT method. The remaining mice in all groups were infected with *B. anthracis* 71/12 at a dose of 10<sup>4</sup> CFU/mouse.

**Results.** On the 28th day after immunization with *B. anthracis* 71/12 or ST1 the degree of antibodies to spore antigens in BALB/c mice (1:25600 and 1:12800, respectively), significantly exceeded this data in C57/BL6 mice (1:3200 in both cases). The level of antibodies to PA was comparable in all the mice groups (1:100). All mice serums showed toxin-neutralizing activity at a dilution of 1:25. However, after infecting with *B. anthracis* 71/12 some mice died. The survival of BALB/c mice immunized with *B. anthracis* 71/12 strain was 55.5%, and of those immunized with ST1 - 22%. All C57/BL6 mice died after challenge with *B. anthracis* 71/12.

**Conclusion.** After immunizing with *B. anthracis* 71/12 or with *B. anthracis* ST1 in mice, the organism predominantly synthesized antibodies to *B. anthracis* spore antigens. Serum toxin-neutralizing activity does not correlate with mice protection against infecting with *B. anthracis* 71/12 at a dose of 10<sup>4</sup> CFU / mouse.

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

### ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Шепелин А.П.

Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск, Россия

**Цель исследования.** В настоящее время развиваются новые подходы в организации современной микробиологической диагностики: информатизация и централизация лабораторных исследований, позволяющая значительно повысить эффективность исследований, сократить затраты и повысить качество предоставляемых услуг, внедряются высокотехнологичные современные лабораторные технологии.

**Материалы и методы.** Для повышения качества лабораторных исследований в первую очередь необходимо повысить качество сбора проб биологического материала и транспортирования его в лабораторию.

**Результаты.** Обсуждены проблемы входного контроля качества используемых транспортных систем. Представлены экспериментальные данные по разработке питательных сред Эймса и Кэри-Блэра со сложной схемой контроля качества данных препаратов. Выявлены ключевые факторы и предложено минимальное количество тест-штаммов для оценки контроля качества транспортных сред.

На аналитическом этапе исследований выбор питательных сред является важной составляющей успешного проведения микробиологических исследований. Представлены сравнительные данные о качестве питательных сред, используемых в микробиологических лабораториях страны. Обсуждены преимущества и недостатки действующих нормативно-правовых документов по контролю качества питательных сред, а также современные тенденции в производстве и особенности государственных закупок медицинских изделий для диагностики инфекционных болезней.

Проведен анализ оснащения современным оборудованием микробиологических лабораторий нескольких субъектов РФ, представлены данные о необходимости развития производства сложного диагностического оборудования для микробиологических лабораторий разного уровня.

Представлен анализ по современным тенденциям внедрения системы менеджмента качества микробиологических исследований и обобщены собственные результаты по внедрению системы менеджмента качества ГОСТ Р ИСО 9001, 13485, 17025 и 15189.

### WAYS TO IMPROVE THE QUALITY OF MICROBIOLOGICAL RESEARCH

Shepelin A.P.

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk Russia

**The purpose of the study.** Currently, new approaches to the organization of modern microbiological diagnostics, such as informatization and centralization of laboratory research, which can significantly increase the research efficiency, reduce costs and improve the quality of provided services, are under development, and high-tech laboratory technologies are being implemented.

**Materials and methods.** To improve the quality of laboratory research, it is first necessary to improve procedures of sampling biological material and its delivery to the laboratory.

**Results.** Problems of the input quality control of used transport media are discussed. There are experimental data on designing Amies and Cary-Blair media in combination with a complex scheme of the quality control. Key factors as well as the minimum of test strains required to assess the quality of transport media are determined.

At the analytical stage the choice of an appropriate nutrient medium is an important part assuring a successful microbiological research outcome. There are comparative data on the quality of nutrient media used in microbiological laboratories of the country. Advantages and disadvantages of existing legal and regulatory documents for the quality control of nutrient media are under discussion.

Current tendencies in production as well as specificity of public procurement of medical products for infectious disease diagnostics are under consideration.

The support of microbiological laboratories with modern equipment in some

subjects of the Russian Federation is reviewed, and there are data demonstrating the necessity of setting up the production of sophisticated diagnostic equipment for different microbiological laboratories.

Different concepts of the implementation of the quality control management system of microbiological research are presented, and our own results from the application of the quality control management system GOST R ISO 9001, 13485, 17025 and 15189 are summarized.

### ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СВОЙСТВА ГРИБОВ РОДА *FUSARIUM* У БОЛЬНЫХ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Шильникова Д.Е., Капелюшник П.Л., Лисовская С.А.

Казанский государственный медицинский университет; Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия

**Цель исследования** – изучение частоты встречаемости грибов *Fusarium* spp., их патогенных свойств и роли в развитии заболеваний различных органов и систем в Татарстане за 2016-2018 гг.

**Материалы и методы.** Проводили ретроспективный анализ журнала учета пациентов, лабораторий микологии ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора за 2016-2018 гг. Факторы патогенности клинических штаммов *F. verticillioides*, выделенных с роговицы глаза (К-М) и кожи (К-6648, К-6676), исследовали на плотных и жидких средах. Адгезивные свойства микроконидий определяли на модели адгезии (нитроцеллюлозная пленка).

**Результаты.** Провели анализ пациентов, обратившихся с микозами различной локализации. *Fusarium* spp. наиболее часто выявляли в микробиологических посевах от лиц женского пола в зрелом возрасте и детей дошкольного и подросткового возраста. Кожа и ее придатки (69,5%) – наиболее часто встречающаяся область поражения. Характерна весенне-летне-осенняя сезонность с наибольшей выявляемостью в мае и июне, что связано с оптимальными природными условиями для роста и распространения конидий. Клинический штамм *F. verticillioides* К-М обладал активными ферментативными свойствами, способностью перерабатывать казеин – органический источник азота, не теряя при этом скорость роста. Масса сухого мицелия на модифицированной среде Чапека (2,34 г) превышала таковую на Сабуро (1,98 г). На плотных питательных средах изолиты характеризовались обильным ростом мицелия, в том числе воздушного, с образованием большого количества репродуктивных структур – макро- и микроконидий. Микроконидии штамма *F. verticillioides* К-М обладали высокой (в два раза) адгезивной активностью, превышая штамм, выделенный с кожи. На среде Сабуро, богатой белком, гифы активно формировались, плотно обростая всю пленку, меняя ее структуру (сворачивая). Такой же эффект наблюдали на роговице глаза (*in vivo*).

**Выводы.** Огромные возможности, заложенные в геноме грибов рода *Fusarium*, позволяют им использовать в качестве субстрата для своей жизнедеятельности совершенно разнообразные органические соединения и, как следствие, приводить к росту числа случаев фузариоза.

### FREQUENCY OF MEETING AND PROPERTIES OF FUNGALS OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN IN PATIENTS OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN

Shilnikova D.E., Kapelushnik P.L., Lisovskaya S.A.

Kazan State Medical University; Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

**The purpose of the study** is the study of the frequency of occurrence of fungi *Fusarium* spp., their pathogenic properties and role in the development of diseases of various organs and systems, in Tatarstan for 2016-2018.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of the register of patients, mycology laboratory FBUN KNIIEEM Rospotrebnadzor, for 2016-2018 Analysis of pathogenicity factors of clinical strains of *F. verticillioides* isolated from the cornea of the eye (KM) and the skin (K-6648, K-6676) on dense and liquid media. Determination of the adhesion properties of microconidia on the adhesion model (nitrocellulose film).

**Results.** Analysis of patients treated with mycoses of various locations showed that *Fusarium* spp. most often met in microbiological crops from females at mature age and children of preschool and teenage age. The skin and its appendages (69,5%) – the most common area of damage. The spring-summer-autumn seasonality is characteristic with the highest occurrence in May and June, which is associated with optimal environmental conditions for the growth and distribution of conidia. The clinical strain *F. verticillioides* KM showed active enzymatic properties, the ability to process casein – an organic source of nitrogen, without losing the growth rate. The mass of dry mycelium on a modified medium of Chapek (2,34 g) exceeded that of Sabouraud (1,98 g). In dense medium, isolates were characterized by abundant growth of mycelium, including aerial, with the formation of a large number of reproductive structures: macro- and microconidia. Microconidia of the *F. verticillioides* KM strain possessed high (twice) adhesive activity, exceeding the strain isolated from the skin. On Sabouraud's medium, protein-rich hyphae were actively forming densely overgrowing the entire film, changing its structure (folding). The same effect was observed on the cornea of the eye (*in vivo*).

**Conclusion.** The immense possibilities inherent in the genome of the fungi of the genus *Fusarium* allow them to use completely diverse organic compounds as a substrate for their livelihoods and, as a result, to increase the number of cases of fusarium.

### ОПЫТ КОМАНДНОГО ПОДХОДА К ОРГАНИЗАЦИИ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Ширай О.В.<sup>1</sup>, Князева Е.Ю.<sup>1</sup>, Глуздилова М.А.<sup>1</sup>, Шлепцов А.Г.<sup>1</sup>, Зуева Л.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Елизаветинская больница; <sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ результатов внедрения системы командного подхода к организации инфекционного контроля в многопрофильном стационаре.

**Материалы и методы.** Проводили проспективный и ретроспективный эпидемиологический анализ, применяли аналитическую программу «WHONET» 5.6., данные из программного комплекса «Управление иммунизацией», сведения базы данных учета инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), информационную медицинскую систему «МедСфера», данные карт стационарных больных.

**Результаты.** В результате командного подхода к организации системы инфекционного контроля обеспечено рациональное проведение периоперационной антимикробной профилактики (ПАП) инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ). Оценена эффективность ПАП ИОХВ в 13 хирургических подразделениях стационара по трем показателям: своевременное начало и прекра-

шение ПАП, адекватный выбор антибиотика для ПАП. Достигнуто соблюдение протокола ПАП ИОХВ в 95% оперативных вмешательств при ежемесячной оценке 280 карт стационарных больных. Выбор антимикробных препаратов (АМП) для эмпирической антимикробной терапии организован с учетом данных локального микробиологического мониторинга и стратификации пациентов по группам риска. Организован процесс по безопасному обращению с медицинскими отходами, централизованы и механизированы процессы обработки изделий медицинского назначения (ИМН). Установлен программный комплекс «Управление иммунизацией», позволивший эффективно проводить анализ состояния уровня коллективного иммунитета, планировать и своевременно организовывать вакцинопрофилактику в учреждении.

**Заключение.** В результате внедрения командного подхода к организации системы инфекционного контроля при поддержке аппарата управления учреждения обеспечено: повышение качества медицинской помощи вследствие организации рационального использования АМП, безопасного обращения с медицинскими отходами, централизации и механизации процессов обработки ИМН, снижения рисков возникновения ИСМП.

## EXPERIENCE OF TEAM WORK APPROACH TO THE ORGANIZATION OF INFECTION CONTROL IN MULTI-SPECIALITY HOSPITAL

Shirai O.V.<sup>1</sup>, Kniازهva E.Y.<sup>1</sup>, Glouzdikova M.F.<sup>1</sup>, Shleptsov A.G.<sup>1</sup>, Zueva L.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Elizavetinskaya Hospital; <sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study** is results analysis of team work implementation in the organization of infection control in multi-speciality hospital.

**Materials and methods.** Prospective and retrospective epidemiological analysis, analytical programme "WHONET" 5.6., data from the programme system "Immunization management", data base of infections related to medical treatment (IRMT), informational medical system "MedSphere", hospital patient records.

**Results.** Team work approach to the organization of infection control system provided rational peri-operative antimicrobial prevention (PAP) of infections in the area of surgical intervention (IASI). Efficiency of PAP IASI has been evaluated in 13 hospital surgery units by 3 indicators: due timing of the beginning and the end of PAP, adequate choice of an antibiotic for PAP. Protocol compliance PAP IASI has been achieved in 95% of surgical interventions, with 280 hospital patient records evaluated monthly. Selection of antimicrobial drugs (AMD) for empirical antimicrobial therapy has been organized in accordance with the local microbiological monitoring data and patient stratification by risk groups. Safe treatment of medical waste process has been organized, medical products (MP) treatment processes have been centralized and mechanized. Programme system "Immunization management" has been installed and allowed to effectively perform analysis of collective immunity levels, plan and organize in due time vaccine prevention in the institution.

**Conclusion.** Introduction of team work to the organization of infection control system with the support of the institution management has led to the improvement of health care quality as a result of rational usage organization of AMD, safe treatment of medical waste, centralization and mechanization treatment processes of MP, reduction of IRMT risk.

## ЗНАЧЕНИЕ ВСТАВОЧНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ IS6110 В ЭВОЛЮЦИИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ЛИНИИ 2

Шитиков Е.¹, Гуляев А.¹, Беспятых Ю.¹, Мокроусов И.², Ильина Е.¹, Говорун В.¹

<sup>1</sup> Федеральное научно-клиническое центр физико-химической медицины, Москва; <sup>2</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Представители *Mycobacterium tuberculosis* complex содержат в своем геноме мобильный генетический элемент IS6110. Из-за своего количественного и позиционного разнообразия элемент стал широко используемым маркером в эпидемиологических исследованиях. IS6110 играет важную роль в обеспечении пластичности генома микобактерии, тем не менее, последствия и причины его транспозиции остаются неясными до сих пор.

**Цель исследования** – изучение механизма транспозиции IS6110 и влияние элемента на эволюцию *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).

**Материалы и методы.** Данные полногеномного секвенирования 902 Mtb изолятов линии 2 были загружены из баз данных NCBI и ENA. Филогенетические сублинии были определены на основании SNP: 120 образцов принадлежали сублинии Ancient Beijing (17 proto-Beijing, 28 Asia Ancestral 1, 13 Asia Ancestral 2, 38 Asia Ancestral 3) и 782 – сублинии Modern Beijing (10 Asian African 1, 29 Asian African 3, 65 Asian African 2, 43 Pacific RD150, 140 Europe/Russia W148 outbreak, 361 Central Asian). Для поиска сайтов интеграции IS6110 использовали программу ISMapper.

**Результаты.** В ходе работы было идентифицировано 17972 сайта интеграции, относящихся к 865 независимым позициям в геноме референсного штамма H37Rv. Среднее количество вставок на геном составило 19,92 (от 9 до 25) и при этом отличалось между древними и современными Beijing. Чтобы описать эволюцию элемента в геноме, мы расположили исследуемые образцы в порядке, соответствующем филогенетическому дереву, построенному на основании SNPs. Полученные данные свидетельствуют о «ступенчатом» механизме транспозиции, при котором переход от сублинии к сублинии сопровождается изменением локализации нескольких копий IS6110. Локализация элемента в предровой популяции не меняется, что соответствует транспозиции по механизму «копирование-вставка». Также мы обнаружили сублиния-специфические вставки, которые могут использоваться для типирования. Мы определили гены (537 сайтов) и межгенные участки (328 сайтов), в которые был интегрирован IS6110, установили горячие точки интеграции. Также мы обнаружили и подтвердили делеции между инвертированными элементами.

**Заключение.** Мы определили роль IS6110 в эволюции Mtb линии 2, проследив историю его транспозиции от древних до современных Beijing.

Работа была поддержана грантом РФФИ № 18-04-01035.

## THE IMPACT OF THE INSERTION SEQUENCE IS6110 ON THE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS LINEAGE 2 EVOLUTION

Shitikov E.<sup>1</sup>, Guliaev A.<sup>1</sup>, Bespyatykh J.<sup>1</sup>, Mokrousov I.<sup>2</sup>, Ilina E.<sup>1</sup>, Govorun V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow; <sup>2</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** The insertion sequence 6110 (IS6110) is the most

studied transposable element in the *Mycobacterium tuberculosis* complex species. The element plays a significant role in genome plasticity of this important human pathogen, but still many causes and consequences of its transposition have not been fully studied. This work studies the IS6110 transposition mechanism and its impact on the evolution of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).

**Materials and methods.** Whole-genome sequencing data of 902 Mtb lineage 2 isolates was obtained from NCBI and ENA databases. Phylogenetic sublineages were determined based on SNP analysis (120 samples belonged to the ancient Beijing (17 proto-Beijing, 28 Asia Ancestral 1, 13 Asia Ancestral 2, 38 Asia Ancestral 3), 782 samples belonged to the modern Beijing (10 Asian African 1, 29 Asian African 3, 65 Asian African 2, 43 Pacific RD150, 140 Europe/Russia W148 outbreak, 361 Central Asia). ISMapper was used to determine the sites of integration of the IS6110.

**Results.** We obtained 17972 points of insertion, which belonged to 865 independent positions in the H37Rv genome. The mean copy number per genome was 19.92 (from 9 to 25). To describe the evolution of an element in the genome, we arranged the samples in the order corresponding to a phylogenetic tree constructed on the basis of SNPs. We determined the stepwise mechanism of transposition, in which the transition to a new subpopulation is accompanied by a change in the localization of several copies of IS. It is important to note that the localization of the element in the ancestral population does not change, which implies a transposition only by «copy-paste» mechanism. In addition, we defined genes (537 sites (256 genes)) and intergenic regions (328 sites), where the element was integrated. Sixteen genes previously identified as being essential under different experimental conditions were found to contain IS. Further we carried out identification of IS6110 mediated LSPs which showed the presence of recombination events (deletion) between inversely oriented elements.

**Conclusion.** We determined the role of IS6110 in the evolution of lineage 2 of *Mycobacterium tuberculosis* and traced the history of transmission from ancient strains to modern Beijing strains.

The work was supported by the grant of the Russian Fund for Basic Research RFBR 18-04-01035

## ЭТИОЛОГИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РИНОСИНОСИТОВ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В Г. ХАБАРОВСКЕ В 2016-2018 ГГ.

Шмыленко В.А.<sup>1,2</sup>, Бондаренко А.П.<sup>2</sup>, Троценко О.Е.<sup>2</sup>, Туркутков В.Б.<sup>1</sup>, Смышляев Д.Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток;

<sup>2</sup>Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Хабаровск;

<sup>3</sup>Дальневосточный центр эндоскопической ринологии, Хабаровск, Россия

Риносинусит – сочетанное воспаление слизистой оболочки носовых ходов и придаточных пазух носа, сопровождающееся застоем секрета, нарушением аэрации околоносовых пазух и присоединением инфекции. Широкое распространение данного заболевания обуславливает актуальность его изучения.

**Цель исследования** – определение этиологической структуры риносинуситов у больных различных возрастных групп в г. Хабаровске в период с 2016 по 2018 гг.

**Материалы и методы.** Исследовали носоглоточное содержимое, полученное с помощью катетера из глубоких отделов носоглотки во время эндоскопического обследования пациентов или без эндоскопии. Посев материала осуществляли классическим бактериологическим методом с идентификацией культур на бактериологическом анализаторе Vitec 2 Compact.

**Результаты.** В период с 2016 по 2018 гг. обследовано 203 пациента с рецидивирующими риносинуситами. Бактериальные возбудители выделены у 156 человек (76,8%), относящихся к трём возрастным группам: до 6 лет (65 больных), с 7 до 14 лет (26) и старше 14 лет (65). Ведущими патогенами для всех групп пациентов были *Streptococcus pneumoniae* (26,9%), *Staphylococcus aureus* (23,7%), *Streptococcus* spp. (24,4%, в т. ч. *S. pyogenes* – 2,6%), *Moraxella catarrhalis* (16%) и *Haemophilus influenzae* (16%) и их сочетания. Грамотрицательную биоту и плесневые грибы выделяли в единичных случаях. В младшей возрастной группе среди патогенов преобладали *S. pneumoniae* (37%), *M. catarrhalis* (30,8%), *Streptococcus* spp. (21,5%, в т. ч. *S. pyogenes* – 1,5%), *S. aureus* (17%) и *H. influenzae* (17%). В средней группе *S. pneumoniae* также занимали лидирующее положение (38,5%), на втором месте – *S. aureus* (34,6%) и *Streptococcus* spp. (30,8%, в т. ч. *S. pyogenes* – 11,5%), в меньших количествах обнаруживали *H. influenzae* (19,2%) и *M. catarrhalis* (11,5%). В старшей группе пациентов преобладали *S. aureus* (26,2%) и *Streptococcus* spp. (24,6%), при этом *S. pyogenes* не выделяли, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* наблюдали гораздо реже и примерно с одинаковой частотой (12,3% и 13,8% соответственно), а *M. catarrhalis* составил 6,2%. Отметим, что большую часть патогенов *Streptococcus* spp. занимали оптохитрицидные *Streptococcus viridians* (89,5%), которые зачастую выделяются массивно в чистой культуре в данном биотопе и, возможно, имеют клиническое значение, что требует более глубокого изучения.

**Выводы или заключение.** Выявлены особенности этиологической структуры риносинуситов у лиц разных возрастных групп.

## ETIOLOGY OF BACTERIAL RHINOSINUSITIS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS IN Khabarovsk CITY DURING 2016-2018

Shmylenko V.A.<sup>1,2</sup>, Bondarenko A.P.<sup>2</sup>, Trotsenko O.E.<sup>2</sup>, Turkutukov V.B.<sup>1</sup>, Smishlyayev D.E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok; <sup>2</sup>Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk; <sup>3</sup>Far Eastern Center of Endoscopic Rhinology, Khabarovsk, Russia

Rhinosinusitis is an associated inflammation of the mucous membrane of nasal tract and paranasal sinuses that is accompanied by mucous congestion, dysregulation of paranasal sinuses aeration and formation of secondary bacterial infection. Wide prevalence of rhinosinusitis determines significance of the topic.

**The purpose of the study** – to determine the etiological structure of rhinosinusitis in patients of different age groups in Khabarovsk city during the years 2016 – 2018.

**Materials and methods.** Nasopharyngeal secretion was obtained from profound cavities with catheter during endoscopic examination or without endoscopy. Bacterial swab test was performed via classic bacteriological method. Identification of bacterial strains was performed on the bacteriological analyzer Vitec 2 Compact.

**Results.** During the years 2016-2018 a total number of 203 patients suffering from recurrent rhinosinusitis were observed. Bacterial pathogens were isolated in 156 patients (76,8%) that were divided into three age groups: aged under 6 years (65 patients), aged from 7 to 14 years (26 patients) and aged over 14 years (65 patients).



The main pathogens in all three groups were *S. pneumoniae* (26.9%), *S. aureus* (23.7%), *Streptococcus* spp. (24.4% including *S. pyogenes* 2.6%, *M. catarrhalis* (16%) and *H. influenzae* (16%) as well as their combinations. Gram-negative biota and mold fungi were identified in individual cases. In the youngest age group *S. pneumoniae* (37%), *M. catarrhalis* (30.8%), *Streptococcus* spp. (21.5% including *S. pyogenes* 1.5%), *S. aureus* (17%) and *H. influenzae* (17%) were predominant. *S. pneumoniae* was also dominant (38.5%) in the middle age-group, the second prevalent pathogen was represented by *S. aureus* (34.6%) and *Streptococcus* spp. (30.8% including *S. pyogenes* 11.5%) followed by *H. influenzae* (19.2%) and *M. catarrhalis* (11.5%). *S. aureus* (26.2%) and *Streptococcus* spp. (24.6%) were most prevalent in the eldest age group. Should be noted that *S. pyogenes* was not isolated from nasopharyngeal secretion of current patients. *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were identified much less often with roughly equivalent frequency (12.3% and 13.8% respectively), when *M. catarrhalis* comprised 6.2%. It should be mentioned that among *Streptococcus* spp. optochin-negative *Streptococcus viridians* (89.5%) were isolated mostly in pure culture in the studied biotope, and perhaps they play a critical role in the course of the disease, which requires further thorough investigation.

**Conclusion.** The research revealed peculiarities of etiological structure of rhinosinusitis in people of different age groups.

#### АНТИРАБИЧЕСКАЯ ВАКЦИНАЦИЯ В МЕГАПОЛИСЕ

<sup>1</sup>Щербак Н.Я., <sup>2</sup>Улюкин И.М., <sup>1</sup>Андреева Н.В., <sup>2</sup>Орлова Е.С.

<sup>1</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина; <sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования** – анализ антирабической помощи лицам, пострадавшим от укусов (ослушения, оцарапывания) животных и обратившимся за антирабической помощью в условиях мегаполиса.

**Материалы и методы.** Проанализирован отчет городского Антирабического центра за 2018 г.

**Результаты.** В 2018 г. за антирабической помощью обратились 7187 человек (из них детей до 17 лет – 1069, 14.9%). В основном люди пострадали от укусов собак (известных и неизвестных) – 57,12% и кошек – 35,3%. Укусы опасной локализации (лицо, голова, шея, кисть, пальцы рук и ног, гениталии) составили 41,1% (у детей – 46,3%), прочие локализации (верхние и нижние конечности, туловище) – 46,3% (у детей – 50,6%), множественные укусы (два и более) – 6,64% (у детей – 3,1%). Госпитализированы в стационар по поводу укусов животными в связи с тяжестью состояния 177 взрослых (2,5%) и 31 ребенок (2,9%). Назначена комплексная профилактика (иммуноглобулин + КОКАВ) в отчетном периоде 1031 взрослому (14,34%) и 166 детям (15,53%). Отказались от проведения иммунопрофилактики бешенства 3208 пострадавших (44,63%), в том числе – 384 детей (35,92%), от введения антирабического иммуноглобулина – 877 (12,2%) и 29 человек (2,7%) соответственно. Прервали курс антирабической вакцинации 1820 взрослых и 245 детей, в основном на основании результатов личного наблюдения за животным 637 (35,0%) и 145 (59,2%) соответственно.

**Заключение.** При оказании медицинской помощи пострадавшим Антирабическая служба города руководствовалась положениями Приказа МЗ Российской Федерации №297 от 07.10.1997 г., Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ №54 от 06.05.2010 г. и Распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга №537-р от 01.09.2009 г. В других исследованиях отмечено, что в последние годы количество случаев травмирования людей животными (в том числе детей) возросло, как и количество отказов от специфической антирабической вакцинации и прерывание её курса, несмотря даже на укусы опасной локализации, что требует отдельной работы с пациентами в отношении профилактирования отказов.

#### RABIES VACCINATION IN THE MEGALOPOLIS

<sup>1</sup>Scherbak N.Ya., <sup>2</sup>Ulyukin I.M., <sup>1</sup>Andreeva N.V., <sup>2</sup>Orlova E.S.

<sup>1</sup> Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin; <sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** Analysis of anti-rabies assistance to persons affected by the bites (salting, scratching) of animals and seeking anti-rabies assistance in a megacity.

**Materials and methods.** The 2018 report of the City anti-rabic centre was analyzed.

**Results.** It was shown that in 2018, 7187 people turned for anti-rabies help (of which 1069, 14.9% were children under 17 years old). Most people suffered from dog bites (known and unknown ones) – 57,12%, and cats – 35,3%. Bites of dangerous localization (face, head, neck, wrist, fingers and toes, genitals) were 41,1% (46,3% in children), other localizations (upper and lower limbs, trunk) 46,3% (children 50,6%), multiple bites (two or more ones) – 6,64% (in children 3,1%). 177 adults (2,5%) and 31 children (2,9%) were hospitalized to the hospital for bites by animals due to the severity of the condition. Assigned comprehensive prevention (immunoglobulin + rabies cultural concentrated purified inactivated vaccine) in the reporting period, 1031 adults (14,34%) and 166 children (15,53%). 3208 victims (44,63%), including 384 children (35,92%), 877 (12,2%) and 29 people (2,7%), respectively, refused to conduct immunization against rabies. 1820 adults and 245 children interrupted the rabies vaccination course, mainly by reason on the results of personal observation of animals, 637 (35,0%) and 145 (59,2%), respectively.

**Conclusion.** When providing medical care to victims, the City's anti-rabies service was guided by the provisions of the Order of the Russian Federation's Ministry of Health № 297 of 10/07/1997, the Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation №. 54 of 06/05/2010, and the Order of the Health Committee of the Government of St. Petersburg №. 537-r from 01.09.2009. In other studies, it was noted that in recent years, the number of injuries of people by animals (including children) by animals has increased, as well as the number of refusals from specific rabies vaccination, interrupt its course, despite the bites of dangerous localization, which requires a separate work with patients in relation to prophylaxis failures.

#### СЕКЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ АСПЕРГИЛЛЕЗНОГО СЕПСИСА

Щербак Е.В., Соусова Я.В., Калинин Е.Ю., Соусова Е.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Аспергиллез – заболевание, вызываемое различными видами плесневых грибов рода *Aspergillus*, широко распространенными в окружающей среде. Вначале поражаются легкие, затем происходит гематогенная генерализация (септи-

ческая форма).

**Цель исследования.** В виду того, что в 50% случаев септическая форма аспергиллеза приводит к летальному исходу, проблема сепсиса, вызванного грибами рода *Aspergillus*, является актуальной.

**Материалы и методы.** Изучение протокола патологоанатомического вскрытия и гистологических препаратов аутопсийного материала.

**Результаты.** Пациент, 29 лет, заболел остро, лихорадка до 40 °С, был госпитализирован в межрайонную больницу, откуда, в связи с развитием рабдомиолиза и острой почечной недостаточности, на 2-е сутки был переведен в ЛОКБ ОРИТ-1 нефрологического отделения в тяжелом состоянии. Несмотря на проводимое лечение (гемодиализ, антибактериальная терапия), состояние больного ухудшалось. В связи с гиперемией, эпидермальными пузырями на конечностях, напряжением мягких тканей конечностей, пациенту были выполнены последовательные фасциотомии обеих бедер и голени, правого предплечья. Обнаружен отек и некротические изменения подкожной клетчатки, участков фасций. Антигены и антитела класса G, M к ВИЧ 1,2 не определялись, ИФА крови на HBsAg и HCV-ab – отрицательный. На 6-е сутки больной скончался от полиорганной недостаточности. Посмертный клинический диагноз – некротизирующий миофасцит. При аутопсии выявлен генерализованный аспергиллез: двусторонняя аспергиллезная пневмония, эндокардит с формированием микотического тромба в полости левого желудочка, многоочередной некротический менингэнцефалит, язвенно-геморрагический ларинготрахеит, эзофагит, многоочередной некротический энтерит, очаговый аспергиллезный нефрит, аспергиллезный миофасцит нижних конечностей. Непосредственной причиной смерти явился инфекционно-токсический шок и полиорганная недостаточность.

**Заключение.** Приведенное наблюдение демонстрирует агрессивное течение аспергиллезной пневмонии с развитием аспергиллезного сепсиса у молодого мужчины, вероятно, возникшего на фоне тяжелого течения респираторной вирусной инфекции (гриппа), о чем свидетельствуют эрозивно-геморрагический ларинготрахеит и бронхит, острое начало заболевания.

#### SECTIONAL OBSERVATION OF ASPERGILLOSIS

Sherbakova E.V., Sousova Y.V., Kalinin E.Y., Sousova E.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Aspergillosis is a disease caused by various types of mold fungi of the genus *Aspergillus* widespread in the environment. Initially, they affect the lungs with the subsequent hematogenous generalization (septic form).

**The purpose of the study.** In view of the fact that in 50% of cases the septic form of aspergillosis is fatal, the problem of sepsis caused by fungi of the genus *Aspergillus* is relevant.

**Materials and methods.** Study the autopsy protocol and the histologic specimens of autopsy material.

**Results.** A 29-year-old patient, acutely ill with fever up to 40 °C was hospitalized in an interdistrict hospital, with the further transfer, due to the development of rhabdomyolysis and acute renal failure, to the LKB ICU-1 of the nephrology department on the 2nd day with a serious condition. Despite the ongoing treatment (hemodialysis, antibacterial therapy), the patient's condition deteriorated. In connection with hyperemia, epidermal blisters on the extremities, tension of the soft tissues of the extremities, the patient underwent sequential fasciotomy of both thighs and lower legs, and of the right forearm. Edema and necrotic changes in the subcutaneous tissue and sections of fascia were revealed. Antigens and antibodies of class G, M to HIV 1,2 were not detected, blood ELISA for HBsAg and HCV-ab was negative. The patient died on the 6th day due to multiple organ failure. Postmortem clinical diagnosis was necrotizing myofasciitis. The autopsy detected generalized aspergillosis: aspergillus bilateral pneumonia, mycotic endomyocarditis with formation of thrombus in the left ventricular cavity, multifocal necrosis meningoencephalitis, ulcerative hemorrhagic laryngotracheitis, esophagitis, multifocal necrotizing enteritis, focal aspergillus nephritis, aspergillus myofasciitis of the lower extremities. The immediate cause of death was toxic shock and multiple organ failure.

**Conclusion.** This observation demonstrates the aggressive course of *Aspergillus* pneumonia with the development of *Aspergillus* sepsis in a young man, probably arising against the background of severe respiratory viral infection (flu), as evidenced by erosive hemorrhagic laryngotracheitis and bronchitis and acute onset of the disease.

#### ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕНИЯ МУТАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К МАКРОЛИДАМ У MYCOPLASMA PNEUMONIAE, ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ВО ВРЕМЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Эйдельштейн И.А.<sup>1</sup>, Романов А. В.<sup>1</sup>, Плескачевская Т.А.<sup>2</sup>, Соколовская В.В.<sup>2</sup>, Симакина Е.Н.<sup>2</sup>, Козлов Р.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ антимикробной химиотерапии; <sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск Россия

До настоящего времени данные о распространенности и механизмах устойчивости *Mycoplasma pneumoniae* (MPN) к макролидам (МЛ) в РФ отсутствовали.

**Цель исследования** – определение частоты мутаций устойчивости к МЛ у MPN, выделенных у детей школьного возраста в Смоленской области во время эпидемического подъема заболеваемости внебольничной пневмонией (ВНП), в период с ноября 2017 по февраль 2019 гг.

**Материалы и методы.** Неповторяющиеся (по одному от каждого пациента) образцы выделенной ДНК MPN (n=405), полученные путем первичного скрининга из соскобов задней стенки глотки, с использованием тест-системы «Амппли-Сенс® *Chlamydomydia pneumoniae/Mycoplasma pneumoniae*-FL» (ЦНИИ Э, Россия), исследовали методом мультиплексной ПЦР-ПВ, позволяющим выявлять нуклеотидные замены в позициях 2058, 2059, 2611 гена 23S рРНК MPN на основании анализа кривых плавления зондов после проведения амплификации (патент РФ № 2010149524). Все положительные результаты были подтверждены секвенированием.

**Результаты.** Частота распространения мутаций резистентности MPN к МЛ в Смоленской области составила 20,2% (82/405). Превалирующий вариант – транзитный A2058G 23S рРНК выявляли в 78% (64/82) случаев, вариант A2059G – в 20,7% (17/82). В одном образце отмечали наличие одновременно двух нуклеотидных замен: A2058G и A2059G 23S рРНК. Результаты исследования размещены на веб-ресурсе AMRmap (<http://amrmap.ru/?id=пжwX45oT43oT11>).

**Выводы.** В связи с высокой частотой распространения мутаций резистент-

ности к МЛ у МРП (20,2%) представляется целесообразным внедрение высокоэффективных и быстрых методов обнаружения соответствующих генетических маркеров резистентности с целью оптимизации антибактериальной терапии ВП. Регулярное предоставление данных на веб-ресурсе AMRmap позволит получать актуальную эпидемиологическую информацию и осуществлять контроль за распространением резистентных штаммов в период эпидемического подъема заболеваемости.

#### THE PREVALENCE OF MACROLIDE-RESISTANCE MUTATIONS IN MYCOPLASMA PNEUMONIAE ISOLATED FROM CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DURING THE EPIDEMIC PERIOD IN THE SMOLENSK REGION

Edelstein I.A.<sup>1</sup>, Romanov A.V.<sup>1</sup>, Pleskachevskaya T.A.<sup>2</sup>, Sokolovskaya V.V.<sup>2</sup>, Simakina E.N.<sup>2</sup>, Kozlov R.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy; <sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk Russia

**The purpose of the study.** The prevalence and mechanisms of resistance of *Mycoplasma pneumoniae* (MPN) to macrolides (ML) in the Russian Federation are currently not available. The purpose of this study is to determine the frequency of ML-resistant MPN spread isolated from the schoolchildren with community-acquired pneumonia (CAP) in the Smolensk region during the epidemic period (November 2017-February 2019). The results of this study were posted on new internet resource AMRmap of Russia.

**Materials and Methods.** Nonrepeating (one from each patient) samples of isolated MPN DNA (n = 405), obtained by primary screening from throat swabs using the AmpliSens® *Chlamydia pneumoniae*/*Mycoplasma pneumoniae*-FL (CRIE, Russia), were investigated by multiplex RT-PCR, allowing to detect nucleotide substitutions in the positions 2058, 2059, 2611 of the 23S rRNA MPN gene based on the analysis of the melting curves of the probes after the amplification (RF Patent No. 2010149524). All positive results were confirmed by sequencing.

**Results.** According to the study, macrolide resistance-associated mutations were found in 20,2% of the isolates (82/405). The most common variant – A2058G 23S rRNA transition was found in 78% (64/82) of the cases, the A2059G variant – in 20,7% (17/82) of the cases. In one sample, the presence of two nucleotide substitutions was simultaneously detected: A2058G and A2059G 23S rRNA. The research results are available on the AMRmap web resource (<http://amrmap.ru/?id=njpwX45oT43oT11>).

**Conclusion.** Due to the high frequency of the ML-R MPN spread (20,2%), it seems advisable to introduce highly effective and rapid methods for identifying appropriate genetic markers of resistance in order to optimize antibacterial therapy of CAP. Regular presentation of data on the AMRmap web resource will provide up-to-date epidemiological information and monitor the spread of resistant strains during the epidemic rise.

#### КАРБАПЕНЕМАЗА-ПРОДУЦИРУЮЩИЕ ГРАМОТРИЦЕТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ

<sup>1</sup>Сауленко Н.Б., <sup>2</sup>Каменева О.А., <sup>1</sup>Комур К.С., <sup>2</sup>Швабауэр Э.В., <sup>2</sup>Иванова Т.Н., <sup>2</sup>Косьякова К.Г.

<sup>1</sup>Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва; <sup>2</sup>Детская городская больница № 22, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – оценка распространенности карбапенем-резистентных грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов трех стационаров, расположенных в Северо-Западном и Центральном регионах России.

**Материалы и методы.** Исследовано 4803 штамма микроорганизмов, изолированных в 2017-2018 гг. от пациентов хирургических и реанимационных отделений взрослого и детского стационаров г. Санкт-Петербурга и военного госпиталя г. Москвы. Идентификацию и определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили с помощью приборов Vitek-2 compact и Phoenix M50 в соответствии с критериями EUCAST. Детекцию генов резистентности выполнили для 138 изолятов, резистентных к карбапенемам, с помощью наборов «Амплисенс® MDR MBL-Fl» и «Амплисенс® MDR KPC/OXA-48-Fl».

**Результаты.** Доля грамотрицательных бактерий составила 54,6% во взрослом стационаре, 73,6% – в военном госпитале и 41,3% – в детском стационаре. В трех стационарах преобладали два вида порядка *Enterobacteriales*: *Escherichia coli* (9,7-19,1%) и *Klebsiella pneumoniae* (11,0-17,9%). Частота обнаружения *Acinetobacter baumannii* составила 2,3-6,6%, *Pseudomonas aeruginosa* – 2,4-15,6%, указанные виды достоверно чаще обнаруживали в военном госпитале. Резистентными к карбапенемам были 0,6-2,7% штаммов *E. coli*, 5,5-32,3% – *K. pneumoniae*, 30,2-68,3% – *P. aeruginosa*, 7,4-66,9% – *A. baumannii*. При выборочном мониторинге у 46,4% (45 из 97) и 41,5% (17 из 41) карбапенем-резистентных изолятов выявлены гены, кодирующие продукцию карбапенемаз, в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы соответственно. У штаммов *A. baumannii* обнаружены гены карбапенемаз групп NDM и NDM/VIM, у *Paeruginosa* – VIM и NDM/VIM, у *E. coli* – VIM, NDM, OXA-48, NDM/VIM, у *K. pneumoniae* – VIM, NDM, OXA-48, NDM/VIM, NDM/OXA-48, у *Serratia marcescens* – NDM/VIM, у *Enterobacter cloacae* – OXA-48. Гены OXA-48 отмечали только у энтеробактерий, выделенных в военном госпитале.

**Вывод.** Доля карбапенем-резистентных изолятов среди грамотрицательных бактерий значительно различалась в трех стационарах и соответствовала контингенту пациентов и тяжести их состояния. У 44,9% больных обнаружены гены приобретенных карбапенемаз, получивших широкое распространение на территории России.

#### CARBAPENEMASE PRODUCING GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN THE MULTIDISCIPLINARY MEDICAL INSTITUTIONS OF DIFFERENT REGIONS

<sup>1</sup>Esaulenko N.B., <sup>2</sup>Kameneva O.A., <sup>1</sup>Komur K.S., <sup>2</sup>Shwabauer E.V., <sup>2</sup>Ivanova T.N., <sup>2</sup>Kosyakova K.G.

<sup>1</sup>The Main Military Clinical Hospital n. a. N. N. Burdenko, Moscow; <sup>2</sup>Children's Hospital №22, St. Petersburg; <sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To estimate the spread of carbapenem-resistant gram-negative bacteria which were isolated from the patients hospitalized in three hospitals

located in North-Western and Central regions of the Russian Federation.

**Materials and methods.** The study involved 4803 strains of microorganisms isolated from the patients hospitalized in surgery and intensive care units of children's and adult inpatient facilities in Saint Petersburg and military hospital in Moscow. The identification and estimation of antibiotic resistance were determined using Vitek-2 compact and Phoenix V50 in accordance to the EUCAST criteria. The genes encoding carbapenemases of different groups were detected using «AmpliSens® MDR MBL-Fl» and «Amplisens® MDR KPC/OXA-48-Fl».

**Results.** The obtained results report that the part of Gram-negative bacteria was 54,6% in the adult inpatient facility, 73,6% in the military hospital and 41,3% in the children's inpatient facility. Two genera of *Enterobacteriales* prevailed: *E. coli* (9,7-19,1%) and *K. pneumoniae* (11,0-17,9%). Detection frequency of *A. baumannii* was 2,3-6,6%, *P. aeruginosa* – 2,4-15,6%, these species were found more often in the military hospital than in other places. 0,6-2,7% strains of *E. coli*, 5,5-32,3% – *K. pneumoniae*, 30,2-68,3% – *P. aeruginosa*, 7,4-66,9% – *A. baumannii* were resistant to carbapenems. The genes encoding carbapenemases were determined during the process of selective monitoring in 46,4% (45 of 97) and 41,5% (17 of 41) of the carbapenem-resistant isolates in the hospitals in Saint Petersburg and Moscow, respectively. Among the strains of *A. baumannii* there were the genes of carbapenemases group NDM and NDM/VIM, *Paeruginosa* – VIM and NDM/VIM, *E. coli* – VIM, NDM, OXA-48, NDM/VIM, *K. pneumoniae* – VIM, NDM, OXA-48, NDM/VIM, NDM/OXA-48, *S. marcescens* – NDM/VIM, *E. cloacae* – OXA-48. OXA-48 genes were detected only in enterobacteria isolated from the patients hospitalized in the military hospital.

**Conclusion.** It was concluded that the part of carbapenem-resistant isolates among Gram-negative bacteria was different in three hospitals according to the contingent of the patients and the severity of their condition. Acquired carbapenemases genes, widespread in the Russian Federation, were detected in 44,9% of the cases.

#### КАНДИДОЗ В ГИНЕКОЛОГИИ

<sup>1</sup>Юсупова А.И., <sup>1</sup>Базарова З.З., <sup>1,2</sup>Лисовская С.А.

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия

**Цель исследования** – определение распространенности кандидоза вульвовагинита среди беременных в отдельных женских консультациях, анализ вирусной активности штаммов грибов рода *Candida*.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов женских консультаций (г. Ульяновск и г. Дубанбе). Исследовали 11 клинических штаммов грибов рода *Candida*. Идентификацию грибов осуществляли на тест-системах: «Auxacolor 2» (Bio-Rad). Формирование биопленки выполняли по методу Ramage et al. (2001). Согласно методике LIFE, статистический расчет проводили по показателям за шесть месяцев 2018 г.

**Результаты.** Изучены результаты микробиологических посевов беременных женщин, состоящих на учете по беременности в женских консультациях. Отмечено, что 26,8% пациенток поставлен диагноз «кандидозный вульвовагинит». Наиболее часто в микробиологических посевах выявляли грибы: *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*. Доминирующим видом оставался *C. albicans* (в 88% случаев). У пациенток наблюдали как отсутствие симптомов, так и видимые проявления – от «ворожистого» белого налета до гиперемированной слизистой оболочки. Возможно, одним из факторов выраженности симптомов являются факторы патогенности самих грибов. Для исследования вирусной активности были отобраны 11 штаммов, выделенных от обратившихся в течение одних суток в лабораторию микологии пациенток с клиническими признаками кандидоза влагалища: *C. albicans* (7), *C. dubliniensis* (2), *Saccharomyces* spp. (1). Максимальное значение оптической плотности биопленки были зарегистрированы для штаммов *C. albicans* (1,755), изолированных от пациенток с хроническими формами кандидоза. Минимальное значение для штаммов *C. albicans* – 0,96, *Saccharomyces* spp. – 0,134. По количеству образования гиф псевдомонии были выделены штаммы *C. albicans* и *C. dubliniensis* у женщин с сильно гиперемированной слизистой оболочкой и наличием псевдомонии в мазке при цитологическом анализе. Штаммы с повышенным биопленкообразованием формировали меньше количество ростковых трубок.

**Выводы.** Способность видов проявлять вирулентную активность с различной интенсивностью может оказывать влияние на инфекционный процесс.

#### CANDIDIASIS IN GYNECOLOGY

<sup>1</sup>Yusupova A.I., <sup>1</sup>Bazarova Z.Z., <sup>1,2</sup>Lisovskaya S.A.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University; <sup>2</sup>Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

**The purpose of the study.** To determine the dominance of vulvovaginal candidiasis among the pregnant women in separate antenatal clinics of Ulyanovsk and Dushanbe. To analyze the level of virulence of *Candida* fungi clinical strains.

**Materials and methods.** The retrospective analysis of the patient records of women's clinics (Ulyanovsk and Dushanbe) was carried out. The study was conducted on 11 clinical strains of *Candida* fungi. The identification of fungi was carried out on commercial test systems Auxacolor 2 (Bio-Rad). Biofilm formation was performed according to the method of Ramage et al. (2001). The test for the formation of germ tubes was carried out according to the generally accepted method. According to the LIFE method, the statistical calculation was carried out on the indicators for the period of six months in 2018.

**Results.** The results of microbiological culture of the pregnant women who were registered for pregnancy in the women's consultations in Ulyanovsk and Dushanbe are studied. 26,8% of the patients were diagnosed with vulvovaginal candidiasis. The most frequently detected microbiological cultures were *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*. In two regions *C. albicans* fungus dominated in 88% of the cases. In the patients there was a marked absence of symptoms, as well as visible manifestations, from caseous white patina to hyperemic mucosa. One of the factors in the severity of symptoms may be the pathogenicity factors of the fungi themselves. For the study of virulent activity, we selected 11 strains isolated from the patients with clinical signs of vaginal candidiasis who applied to the mycology laboratory within one day: *C. albicans* (7), *C. dubliniensis* (2), *Saccharomyces* spp (1). The maximum value of the optical density of biofilms was registered for *C. albicans* strains (1,755), isolated from the patients with chronic forms of candidiasis. The minimum value was for strains of *C. albicans* (0,96) and *Saccharomyces* spp. (0,134). By the number of formation of hyphae of the pseudomycelium, the strains of the fungi *C. albicans* and *C. dubliniensis* were isolated in the patients with a highly hyperemic mucosa and the presence of pseudomycelium in the smear, during the cytological analysis. The strains



with increased biofilm formation, formed a smaller number of germ tubes.

**Conclusion.** The ability of species to exhibit virulent activity with varying intensity may influence the infectious process.

#### ОПЫТ АЛЬТЕРНАТИВНОГО МЕТОДА ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗА

Юцковский А.Д., Висягина М.А.

Профессорская клиника Юцковских, Владивосток, Россия

По данным ВОЗ, грибковые поражения ногтей наблюдаются у каждого пятого жителя планеты. Известно о побочных эффектах пероральных антимикотических средств. Этот факт и заставляет исследователей искать новые альтернативные способы лечения онихомикозов или минимизировать дозу системных антимикотических средств. Сравнительно недавно в литературе появились результаты применения лазерного метода лечения этого заболевания.

**Цель исследования.** С учетом возрастающего числа пациентов, обращающихся в нашу клинику по поводу микотического поражения ногтей, нами предпринята попытка применить лазерный метод лечения у 35 пациентов с онихомикозом с хорошим клиническим и микологическим эффектом (соответственно 93% и 72%).

**Материалы и методы.** Приводим клиническое наблюдение. Пациентка И., 50 лет, обратилась с жалобами на отсутствие эффекта терапии онихомикоза. Изменение ногтевой пластины наблюдала в течение 7 лет. После обращения к врачу применяла различные топические фунгицидные средства и даже один курс системной терапии (препарат не помнит). Однако эффекта не отмечала. При осмотре: процесс локализован на ногтевой пластине первого пальца левой стопы, представлен изменением окраски верхнего левого квадранта, утолщением и деформацией поверхности. Результат микологического исследования: обнаружен *Trichophyton interdigitale*.

**Результаты.** Для лечения применяли лазеротерапию на аппарате DEKA Synchro FT:Nd:YAG (длина волны 1064) один раз в неделю, курсом два месяца; домашний уход с использованием топического фунгицидного раствора, ежедневно 2 раза в день. Спустя 8 недель наблюдали значительное увеличение площади пораженного участка, что расценено как положительная динамика лечения онихомикоза. Пациентке в дальнейшем рекомендованы профилактические гигиенические и наружные антимикотические методы для достижения отрицательного результата микологического исследования.

**Вывод.** Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте использования альтернативного метода лазеротерапии онихомикоза в сравнительно короткие сроки в сочетании с топическими антимикотиками, без применения системных препаратов. Естественно, наш скромный опыт не дает ответа на все вопросы, касающиеся применения методики. Это диктует необходимость продолжать число наблюдений, накапливать опыт и анализировать результаты.

#### ALTERNATIVE METHOD OF ONYCHOMYCOSIS TREATMENT. PRACTICAL EXPERIENCE

Yutkovsky A.D., Vysyagina M.A.

Yutkovsky Professorial Clinic, Vladivostok, Russia

According to the World Health Organization, every fifth inhabitant of the planet is suffering from fungal nail lesions. It is known about the side effects of peroral antimycotics. This fact forces researchers to look for new alternative methods of treating onychomycosis or immunizing the dose of systemic antimycotic medication. Relatively recently, the results of laser treatment of onychomycosis appeared in the literature.

Taking into account the increasing number of patients applying to our clinic with mycotic nail lesions, we have attempted to apply laser treatment in 35 patients with good clinical and mycological effect (93% and 72% respectively).

**Materials and methods.** Patient I., 50 years old, complained of ineffective onychomycosis therapy. The change in the nail plate has been observed for 7 years. After consulting the doctor at another clinic, she started taking a variety of topical fungicides and even one course of systemic therapy (she does not remember the drug). However, no effect was observed. On examination: the process was localized on the nail plate of the first toe of the left foot represented by a change in color of the upper left quadrant, thickening and deformation of the surface. The mycological research found *T. interdigitale*.

**Results.** Laser therapy on the DEKA Synchro FT:Nd:YAG device with 1064 wave length, once a week, a course of two months; home care with topical fungicidal solution, daily 2 times a day. After 8 weeks, there was a significant increase in the affected area, which is regarded as a positive dynamics of onychomycosis treatment. The patient is further recommended to continue preventive hygienic and external antimycotic methods to achieve a negative result of mycological examination.

**Conclusion.** The results indicate a positive effect of the use of an alternative method of laser onychomycosis therapy in a relatively short time, in combination with topical antimycotics, without the use of systemic drugs. Of course, our modest experience does not answer all questions concerning the application of the methodology. This makes it necessary to continue the number of observations, to gain experience and to analyze the results.

#### ФЕРМЕНТЫ СЛЮНЫ В РЕАЛИЗАЦИИ ЕЕ БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ

Яковлев М.В., Годовалов А.П.

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Основной частью экосистемы полости рта являются микроорганизмы, для большинства из которых характерно образование биопленки как на тканях зуба, так и на различных стоматологических конструкциях, в т.ч. брекет-системах. Этот процесс носит динамический характер, а, следовательно, требуются регулярное удаление биопленки. Ключевую функцию в самоочищении полости рта выполняет слюна, качественная секреция и ток которой обеспечивают механическое удаление детрита и микроорганизмов. Кроме этого, слюна обладает бактерицидными свойствами за счет иммунных факторов и комплекса ферментов. Интерес для изучения представляют лизоцим, расщепляющий  $\beta$ -1,4-гликозидные связи между остатками *N*-ацетилмурамовой кислоты и 2-ацетамино-2-дезоксид-*D*-глюкозы глюкозамингликанов и протеогликанов, разрушая при этом клеточную стенку бактерий, а также  $\alpha$ -амилаза, гидролизующая сложные углеводы бактериальных клеток до мономеров.

**Цель исследования** – оценка выраженности бактерицидной активности ли-

зоцима и  $\alpha$ -амилазы слюны в условиях их действия на сформированную биопленку, а также в момент ее формирования.

**Материалы и методы.** В работе использовали штаммы *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* из коллекции АТСС. Биопленки тест-штаммов формировали в плоскостных планшетах. Оценивали действие лизоцима гидрохлорида и  $\alpha$ -амилазы на биопленкообразующую активность, а также на сформированную биопленку [O'Toole, 2010]. Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Установлено, что  $\alpha$ -амилаза слюны в концентрациях выше 0,1 мг/мл ингибирует образование биопленки условно-патогенными микроорганизмами и разрушает сформированную ими биопленку. Использование лизоцима в аналогичных концентрациях было менее эффективным. Однако при увеличении концентрации лизоцима до 20 мг/мл смогли получить сопоставимые результаты. Штамм *E. coli* оказался более чувствительным к действию ферментов, чем таковой *S. aureus*. Поверхностные слои биопленки богаты мукополисахаридами, разрушение которых может быть обусловлено  $\alpha$ -амилазой более эффективно, чем лизоцимом.

**Заключение.** Основную роль в реализации бактерицидной активности слюны среди ее ферментов играет  $\alpha$ -амилаза.

#### SALIVA ENZYMES IN THE IMPLEMENTATION OF ITS BACTERICIDAL ACTIVITY

Yakovlev, M.V., Godovalov, A.P.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

The main part of the oral ecosystem are microorganisms, most of which are characterized by the formation of a biofilm both on the tooth tissues and on various dental constructions, including bracket-systems. This process is dynamic, and, therefore, requires regular removal of biofilm. A key function in the self-cleaning of the oral cavity is saliva, the qualitative secretion and current of which provide for the mechanical removal of detritus and microorganisms. In addition, saliva has bactericidal properties due to immune factors and a complex of enzymes. Of interest is lysozyme, which splits  $\beta$ -1,4-glycosidic bonds N-acetylmuramic acid residues and 2-acetamino-2-deoxy-D-glucose glucosaminoglycans and proteoglycans residues, and which, in so doing, destroys the bacterial cell wall. Besides, of interest is  $\alpha$ -amylase, which hydrolyses complex carbohydrates of bacterial cells to monomers.

**The purpose of the study** is to evaluate the severity of bactericidal activity of lysozyme and saliva  $\alpha$ -amylase under the conditions of their impact on the formed biofilm, as well as at the time of its formation.

**Materials and methods.** Strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* from the ATCC collection were used. Biofilms of test strains were formed in flat-bottom plates. The effects of lysozyme hydrochloride and  $\alpha$ -amylase on the biofilm-forming activity, as well as on the formed biofilm, were evaluated [O'Toole, 2010]. Statistical data processing was performed using Student's *t*-test.

**Results.** It has been established that saliva  $\alpha$ -amylase in concentrations above 0.1 mg/ml inhibits biofilm formation by conditionally pathogenic microorganisms and destroys the biofilm formed by them. The use of lysozyme at similar concentrations was less effective. However, an increase in lysozyme concentration to 20 mg/ml allowed to obtain comparable results. The strain of *E. coli* was more sensitive to the action of enzymes than that of *S. aureus*. The surface layers of the biofilm are rich in mucopolysaccharides, the destruction of which can be caused more effectively by  $\alpha$ -amylase than lysozyme.

**Conclusion.** The main role in the implementation of bactericidal activity of saliva among its enzymes plays  $\alpha$ -amylase.

#### ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Яковлева М.В., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Смирнова Л.Е.

Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия

**Цель исследования** – изучение особенностей видового и количественного состава микробиоты толстого кишечника у больных артериальной гипертензией (АГ) с метаболическим синдромом (МС).

**Материалы и методы.** Исследовали фекалии 44 пациентов, из них: 13 – с АГ, 31 – с АГ и МС. Для изучения количественного состава микробиоты кишечника использовали классические бактериологические методики в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

**Результаты.** При бактериологическом анализе фекалий больных АГ без МС в 85% случаев обнаруживали *Enterococcus* spp. (6,3 lg КОЕ/г), в 46% – *Lactobacillus* spp. (6,0 lg КОЕ/г), в 46% – *Bacteroides* spp. и *Peptostreptococcus* spp. (6,65 lg КОЕ/г и 7,8 lg КОЕ/г соответственно), в 38% – *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* и *Clostridium* spp. (5,78 lg КОЕ/г, 6,5 lg КОЕ/г и 6,4 lg КОЕ/г), в 15% – *Escherichia coli* (7,85 lg КОЕ/г) и *Candida albicans* (5,45 lg КОЕ/г), в 8% – *Klebsiella* spp. (7,3 lg КОЕ/г), в 7,7% – *Micrococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Actinomyces* spp. (6,6 lg КОЕ/г; 8,6 lg КОЕ/г; 7 lg КОЕ/г; 8,7 lg КОЕ/г).

При исследовании фекалий у пациентов с АГ и МС в 77% случаев выявили *E. faecalis* (6,3 lg КОЕ/г), в 71% – *E. coli* (7,4 lg КОЕ/г), в 58% – *Klebsiella* spp. (7,8 lg КОЕ/г), в 55% – *Bacillus* spp. (6,2 lg КОЕ/г), в 48% – *Peptostreptococcus* spp. (8,1 lg КОЕ/г), в 45% – *Staphylococcus* spp. (5,4 lg КОЕ/г), в 35,4% – *Streptococcus* spp. (6,3 lg КОЕ/г), в 35% – *Proteus* spp. (6,5 lg КОЕ/г), в 32,2% – *Clostridium* spp. (6,8 lg КОЕ/г), в 29% – *Bacteroides* spp. (7,9), в 22,5% – *Lactobacillus* spp. (5,9 lg КОЕ/г), в 10% – *Neisseria* spp. (8,0 lg КОЕ/г), в 6,5% – *S. aureus* (5,45 lg КОЕ/г), в 3,2% – *Peptococcus* spp. (8,5 lg КОЕ/г).

**Заключение.** У всех больных АГ выявлен дисбиоз: у 42% – I степени, у 58% – II степени. В группе пациентов с МС отмечали дисбиоз II степени у 31%, III степени – у 69%. Эти данные свидетельствуют об усилении дисбиотических нарушений толстого кишечника у больных АГ на фоне МС.

#### CHARACTERISTICS OF MICROBIOTA OF LARGE INTESTINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH METABOLIC SYNDROME

Yakovleva M.V., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Smirnova L.E.

Tver State Medical University, Tver, Russia

**The purpose of the study** is to study the specific and quantitative composition of the colon microbiota in patients with arterial hypertension (AH) with metabolic syndrome (MS).

**Materials and methods.** Faeces were studied in 44 patients with hypertension.

Of these, 13 patients with hypertension, 31 patients suffer from hypertension and MS; to study the quantitative composition of the gut microbiota, classical bacteriological methods were used in accordance with the OST 91500.11.0004-2003 "Protocol of management of patients. Intestinal dysbacteriosis."

**Results.** Bacteriological analysis of faeces feces in hypertensive patients without MS were detected in 85% of *Enterococcus* spp. (6,3 lg CFU/g), in 46% – *Lactobacillus* spp. (6,0 lg CFU/g), in 46% – *Bacteroides* spp. and *Peptostreptococcus* spp (6,65 lg CFU/g and 7,8 lg CFU/g respectively), in 38% – *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* and *Clostridium* spp. (5,78 lg CFU/g, 6,5 lg CFU/g and 6,4 lg CFU/g), 15% – *E. coli* (7,85 lg CFU/g) and *C. albicans* (5,45 lg CFU/g), 8% – *Klebsiella* spp. (7,3 lg CFU/g), in 7,7% – *Micrococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Actinomyces* spp. (6,6 lg CFU/g; 8,6 lg CFU/g; 7 lg CFU/g; 8,7 lg CFU/g).

In the study of faeces in patients with hypertension and MS were found in 77% faecalis (6,3 lg CFU/g), 71% – *E. coli* (7,4 lg CFU/g), 58% – *Klebsiella* spp. (7,8 lg CFU/g), 55% – *Bacillus* spp. (6,2 lg CFU/g), 48% – *Peptostreptococcus* spp (8,1 lg CFU/g), 45% – *Staphylococcus* spp. (5,4 lg CFU/g), in 35,4% – *Streptococcus* spp. (6,3 lg CFU/g), in 35% – *Proteus* spp. (6,5 lg CFU/g), in 32,2% – *Clostridium* spp. (6,8 lg CFU/g), in 29% – *Bacteroides* spp. (7,9), in 22,5% – *Lactobacillus* spp. (5,9 lg CFU/g), in 10% – *Neisseria* spp. (8,0 lg CFU/g), 6,5% – *S. aureus* (5,45 lg CFU/g), 3,2% – *Peptococcus* spp. (8,5 lg CFU/g).

**Conclusion.** All patients with hypertension have dysbiosis: 42% – I degree, 58% – II degree. In the group of patients with MS observed dysbiosis II degree in 31%, III degree – 69%. These data indicate an increase in dysbiotic disorders of the colon in patients with hypertension on the background of MS.

#### БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *ESCHERICHIA COLI* СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ГРУППЫ O164 – ВОЗБУДИТЕЛЯ ВСПЫШКИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>Якунина М.А., <sup>1</sup>Чернявская Ю. Л., <sup>1</sup>Костюк Ю. В., <sup>2,3</sup>Макарова М.А., <sup>2</sup>Матвеева З.Н., <sup>2,3</sup>Кафтырева Л.А.

<sup>1</sup>Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина, Мурманск; <sup>2</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; <sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** – характеристика биологических свойств штаммов *Escherichia coli* O164 – возбудителя вспышки острой кишечной инфекции (ОКИ), возникшей в организованном коллективе с круглосуточным пребыванием детей от 11 до 17 лет.

**Материалы и методы.** Исследовали штаммы *E. coli* серогруппы O164, выделенные из проб фекалий 28 детей с диарейным синдромом, сильными болями в животе и рвотой. Использовали тест-системы и питательные среды отечественного производства для мультиплексной РВ-ПЦР и классического бактериологического метода (ферментативная и антигенная идентификация). Гены вирулентности, характерные для энтероинвазивных *E. coli* (EIEC), определяли в ПЦР с электрофоретической визуализацией продуктов амплификации, чувствительность к антибиотикам и интерпретацию результатов – согласно правилам EUCAST 2019.

**Результаты.** Штаммы *E. coli* O164 были неподвижные, обладали типичными для *E. coli* ферментативными свойствами (глюкоза+, лактоза+, маннит+, сахароза-), давали выраженную в виде хлопьев агглютинацию с диагностическими эшерихиозными: иммуноглобулином и адсорбированной O-групповой сывороткой O164; характеризовались чувствительностью к карбапенемам, аминогликозидам, хлорамфениколу и нитрофуранам. Резистентность отмечена к фторхинолонам и у каждого второго штамма – к цефалоспорином расширенного спектра за счет продукции ESBL генетического семейства CTX-M. Штаммы содержали гены вирулентности, соответствующие диареегенным EIEC: имели хромосомные (*ial*)

и плазмидные (*ipaH*, *vir*) гены инвазивности.

**Заключение.** Гармонизация классического бактериологического и молекулярно-генетического методов лабораторной диагностики диарейных заболеваний позволила быстро установить эшерихиозную этиологию вспышки ОКИ, выделить чистую культуру возбудителя, определить патогруппу, серотиповую принадлежность и назначить адекватную антибактериальную терапию.

#### BIOLOGICAL PROPERTIES OF *ESCHERICHIA COLI* OF SEROLOGICAL GROUP O164-THE CAUSATIVE AGENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTION OUTBREAK

<sup>1</sup>Yakunina M.A., <sup>1</sup>Chernyavskaya Yu.L., <sup>1</sup>Kostyuk Yu.V., <sup>2,3</sup>Makarova M.A., <sup>2</sup>Matveeva Z.N., <sup>2,3</sup>Kaftyreva L.A.

<sup>1</sup>Murmansk Regional Clinical Hospital named P. A. Bayandina" Murmansk; <sup>2</sup>Pasteur's Research Institute of epidemiology and Microbiology, <sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**The purpose of the study.** To characterize the biological properties of the strains of *Escherichia coli* O164-the causative agent of the outbreak of acute intestinal infection (All) among the children from 11 to 17 years.

**Materials and methods.** The strains of *E. coli* serogroup O164 isolated from fecal samples of 28 children with diarrheal syndrome accompanied by severe abdominal pain and vomiting. The kits and media of national production for multiplex RT-PCR and classical bacteriological methods (enzymatic and antigenic identification) were used. Virulence genes typical for enteroinvasive *E. coli* (EIEC) were determined in PCR with electrophoretic visualization of amplification products. Sensitivity to antimicrobial agents and interpretation results – according EUCAST 2019.

**Results.** The strains of *E. coli* O164 were statical, had typical enzymatic properties (glucose+, lactose+, mannitol+, sucrose-) for *E. coli*, gave agglutination with diagnostic immunoglobulin and adsorbed serum O164; were characterized by sensitivity to carbapenems, aminoglycosides, chloramphenicol and nitrofurans. The resistance was noted to fluoroquinolones and in every second strain for extended-spectrum cephalosporins due to production of ESBL, genetic family STX-M. The strains contained virulence genes corresponding to EIEC: they had chromosomal (*ial*) and plasmid (*ipaH*, *vir*) genes of invasiveness.

**Conclusion.** The improvement of classical bacteriological and molecular genetic methods for laboratory diagnosis of diarrhoeal diseases allowed establishing the etiology of the outbreak, to isolate the pure culture of the pathogen, to determine the pathogroup and serogroup and to prescribe relevant antibacterial therapy.



Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (СЗГМУ)

Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина (НИИ ММ) СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Адрес редакции: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28. Тел.: (812) 303-51-45, факс (812) 510-62-77

E-mail: mycobiota@s zgmu.ru, elena.gukova@s zgmu.ru. Заведующая редакцией: Е.С.Гукова.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Kashkin Research Institute of Medical Mycology

Address of Editorial Office: Santiago-de-Cuba str., 1/28, Saint Petersburg, 194291, RUSSIA.

Tel.: (812) 303-51-45, Fax (812) 510-62-77

E-mail: mycobiota@s zgmu.ru, elena.gukova@s zgmu.ru. Manager of Editorial Office: E.S.Gukova

«ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ»

Per. № 77-1396 от 20.12.1999 г. ISSN 1999-6780

Журнал включен в реферативный журнал и базы ВИНТИ.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Оригинал-макет — НИИ «Медицинской микологии им. П. Н. Кашкина СЗГМУ».

Подписано в печать 15.05.2019. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать офсетная. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 999 экз.