ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Бактериология, 2023, том 8, №3, с. 56–67
Bacteriology, 2023, volume 8, No 3, p. 56–67

DOI: 10.20953/2500-1027-2023-3-56-67

Алгоритм разработки и характеристика диагностических латексных тест-систем, производимых в Государственном научном центре прикладной микробиологии и биотехнологии (часть 2)

Э.А.Светоч, Б.В.Ерусланов, И.П.Мицевич, М.В.Храмов, Е.С.Перескокова, Н.Н.Карцев, Н.К.Фурсова

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболенск, Московская область, Российская Федерация

В настоящей статье представлены данные о разработке и характеристике латексных диагностикумов для детекции и идентификации основных возбудителей пищевых инфекций – *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7, *E. coli* O104:H4, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, а также возбудителя нозокомиальных инфекций *Clostridioides difficile*. Показано, что разработанные диагностикумы обладают высокой чувствительностью и специфичностью (95–100%). Диагностикумы для идентификации *L. monocytogenes*, *E. coli* O157:H7 и *E. coli* O104:H4 зарегистрированы в Российской Федерации. Нормативно-техническая документация на производство остальных латексных диагностикумов утверждена директором ФБУН «ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии»; эти диагностикумы могут использоваться учреждениями Роспотребнадзора для санитарно-микробиологического контроля пищевых продуктов и объектов внешней среды.
Ключевые слова: реакция латекс-агглютинации, латексные частицы, антигены-мишени, сенсибилизация, чувствительность, специфичность

Для цитирования: Светоч Э.А., Ерусланов Б.В., Мицевич И.П., Храмов М.В., Перескокова Е.С., Карцев Н.Н., Фурсова Н.К. Алгоритм разработки и характеристика диагностических латексных тест-систем, производимых в Государственном научном центре прикладной микробиологии и биотехнологии (часть 2). Бактериология. 2023; 8(3): 56–67. DOI: 10.20953/2500-1027-2023-3-56-67

The algorithm for development and characterization of diagnostic latex test-systems producing at the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology (part 2)

E.A.Svetoch, B.V.Eruslanov, I.P.Mitsevich, M.V.Khramov, E.S.Pereskokova, N.N.Kartsev, N.K.Fursova

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

This article presents the data concerning the development and characterization of latex assays for the detection and identification of the main foodborne pathogens – *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7, *E. coli* O104:H4, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, as well as the nosocomial pathogen *Clostridioides difficile*. It was shown that the assays characterized in high level of sensitivity and specificity (95–100%). The assays for identification of *L. monocytogenes*, *E. coli* O157:H7 and *E. coli* O104:H4 were registered in the Russian Federation. Regulatory and technical documentation for the production of the remaining latex assays has been approved by the director of the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology; these diagnostics can be used by Rospotrebnadzor institutions for sanitary-microbiological control of food products and environmental objects.
Key words: latex-agglutination, latex particles, antigen-targets, sensitization, sensitivity, specificity

For citation: Svetoch E.A., Eruslanov B.V., Mitsevich I.P., Khramov M.V., Pereskokova E.S., Kartsev N.N., Fursova N.K. The algorithm for development and characterization of diagnostic latex test-systems producing at the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology (part 2). Bacteriology. 2023; 8(3): 56–67. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2023-3-56-67

Для корреспонденции:

Фурсова Надежда Константиновна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская область, г.о. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24
Телефон: (4967) 360-079

Статья поступила 31.08.2023, принята к печати 29.09.2023

For correspondence:

Nadezhda K. Fursova, PhD (Biological Sciences), Leading Researcher of Antimicrobial Agents Laboratory, Molecular Microbiology Department, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor

Address: 24 «Quarter A» Territory, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow Region, 142279, Russian Federation
Phone: (496) 360-079

The article was received 31.08.2023, accepted for publication 29.09.2023

Большинство спорадических и вспышечных случаев пищевых инфекций в Российской Федерации (РФ) вызывают бактерии видов *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculesis*, *Campylobacter jejuni* и *Campylobacter coli*. Опасным возбудителем госпитальных инфекций, сопровождающихся у пациентов диареей и интоксикацией, является анаэроб *Clostridioides difficile*. В данной работе, кроме данных о разработке и характеристиках латексных тест-систем и их месте в диагностике пищевых инфекций, авторы дают краткие сведения о перечисленных выше возбудителях и вызываемых ими инфекциях. Следует отметить, что для приготовления описываемых диагностикумов во всех случаях были использованы коммерческие латексные сферы диаметром 0,8 мкм, активированные либо карбоксильными группами, либо стрептавидином. Латексные диагностикумы разрабатывали в соответствии с предложенным авторами алгоритмом, включающим выбор антигена-мишени, выделение и хроматографическую очистку антигена, получение специфических IgG-антител, сенсибилизацию латексных частиц специфическими IgG-антителами, оценку чувствительности и специфичности полученных латексных диагностикумов.

Латексный диагностикум для быстрой идентификации *L. monocytogenes* (Латексная тест-система *L. monocytogenes*) по ТУ 9398–147–78095326-2012, Рег. № РЗН 2013/1304

Листериоз – инфекционное заболевание человека и многих видов животных, включая домашних (кошки и собаки) и сельскохозяйственных (крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи, кролики и др.). Возбудитель инфекции *L. monocytogenes* принадлежит к роду *Listeria*, который помимо *L. monocytogenes* включает еще пять видов – *L. ivanovi*, *L. welshimerri*, *L. seeligeri*, *L. grayi* и *L. innocua*. Однако заболевание у человека вызывает только *L. monocytogenes*. У животных, кроме *L. monocytogenes*, листериоз вызывают бактерии вида *L. ivanovi* [1, 2].

L. monocytogenes – грамположительные неспорообразующие палочковидные бактерии длиной 1–2 мкм, широко распространенные в природе. Биологическая особенность листерий – высокая устойчивость к экстремальным факторам внешней среды: температуре, колебаниям pH от 4,1 до 9,6 и высоким концентрациям солей (10%). Листерии – психрофилы, они способны расти и размножатся в интервале температур от 1 до 45°С [3]. На сегодняшний день у *L. monocytogenes* известно 13 серотипов: 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4ab и 7. Серотипы 1/2a, 1/2b, 4 и 4b являются причиной 98% вспышечных случаев листериоза, причем наиболее вирулентным считают серотип 4b. Основным резервуаром и источником листерий в природе являются грызуны, сельскохозяйственные животные, промышленная птица. *L. monocytogenes* встречаются в почве, сточных водах, на растениях и т.д. [4].

Люди заражаются *L. monocytogenes* главным образом при употреблении контаминированных патогеном продуктов питания – мясных изделий, рыбы, сырого молока, сыра, растительных салатов, фруктов и др. Можно заразиться также при контакте с больными листериозом пациентами и инфицированными животными. Заражающая доза *L. monocytogenes* для человека, в зависимости от состояния его иммунной системы и вирулентности штамма, может составлять от 10^2 до 10^6 КОЕ. Инкубационный период заболевания колеблется от 6 ч до 30 суток [3]. *L. monocytogenes* вызывает три формы заболевания: желудочно-кишечную, системную и неонатальную. Желудочно-кишечная форма листериоза возникает у людей после употребления ими с пищей больших доз патогена (10^6–10^8 КОЕ); инкубационный период при этой форме болезни, как правило, составляет <24 ч. Основные симптомы болезни – гастроэнтерит, повышенная температура, головная боль, тошнота, боль в животе, рвота и водянистая диарея. Лечение – этиотропное и симптоматическое [5]. Системный листериоз, сопровождающийся высокой летальностью (до 30%), поражает чаще всего людей с ослабленным иммунитетом – детей, пожилых людей, беременных женщин, больных СПИДом, онкологических больных и др. У таких лиц *L. monocytogenes* после колонизации кишечника проникает в кровеносную и лимфатическую системы, концентрируясь в основном в печени и селезенке. Далее, после короткого периода бактериемии, возбудитель может преодолеть гематоэнцефалический барьер и вызвать опасные для жизни менингит и энцефалит. У беременных женщин патоген может инфицировать плод. Клинические симптомы системного листериоза – общее болезненное состояние, повышенная температура, головная боль; у больного могут развиться менингит, энцефалит, атаксия, бактериемия, сепсис; в печени может появиться абсцесс [6]. При неонатальном листериозе *L. monocytogenes* проникают в плаценту, активно в ней размножаются, инфицируют плод, вызывая зачастую его гибель. В результате могут наступить преждевременные роды, рождается инфицированный или мертвый ребенок. Симптомы неонатального листериоза: в начале болезни гриппоподобное состояние, переходящее в тяжелую головную боль, далее – снижение двигательной активности плода и преждевременные роды. У больной могут развиться пневмония, одышка, повышенная возбудимость, рвота, судороги, низкая или очень высокая температура. Смертность при неонатальном листериозе составляет около 36% [7].

Для диагностики листериозной инфекции у человека и обнаружения *L. monocytogenes* в пищевых продуктах используют микробиологические, иммунологические, молекулярно-генетические и биофизические методы. Микробиологический (культуральный) метод предполагает выделение культуры возбудителя на дифференциально-диагностических средах и последующую ее идентификацию. Этот метод требует много средств и времени, тем не менее выделение чистой культуры *L. monocytogenes* из клинического материала и пищевых продуктов является, пожалуй, единственным критерием для постановки диагноза у больного и для заключения об инфицировании продуктов питания патогеном. Изучение фено- и генотипических свойств выделенных культур *L. monocytogenes* позволяет охарактеризовать их патогенный потенциал, определить чувствительность к антимикробным препаратам, выявить источник инфекции и оценить эпидемическую ситуацию по листериозной инфекции [8]. Помимо культуральных тестов, используют также серологические методы (постановку реакции агглютинации (РА) со

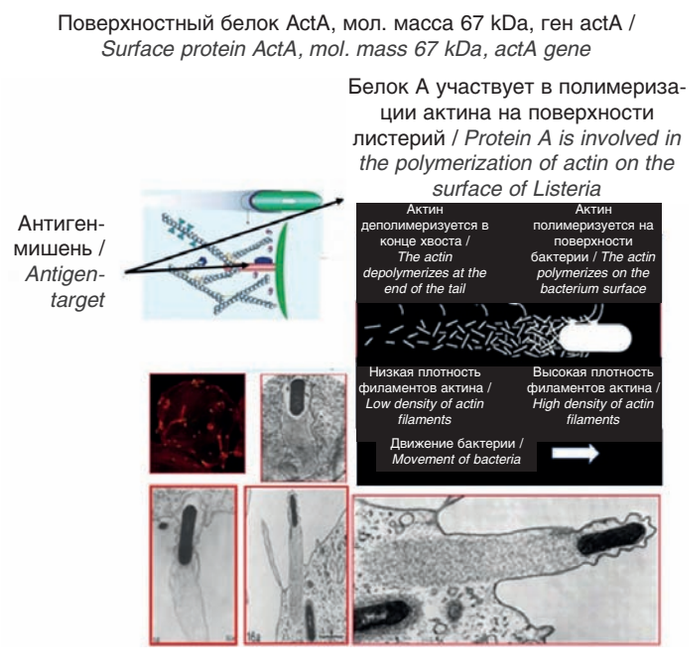


Рис. 1. **Антиген-мишень *L. monocytogenes* – поверхностный белок ActA [11].**
Fig. 1. ***The target antigen of L. monocytogenes – the surface protein ActA [11].***

специфической сывороткой, реакцию латекс-агглютинации (РЛА)) и молекулярно-генетические (анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)), а также масс-спектрометрический анализ с помощью технологии MALDI-TOF MS [9]. Из числа перечисленных методов с целью поиска и отбора изолятов *L. monocytogenes* среди колоний, выросших на дифференциально-диагностических средах, после первичного посева клинического материала или пищевых продуктов, целесообразнее всего, на наш взгляд, использовать РЛА как наиболее простую и быстро выполнимую. Особенно полезна РЛА для контроля *L. monocytogenes* при анализе большого количества образцов пищевых продуктов.

Разработку латексного диагностикума для быстрой идентификации *L. monocytogenes* проводили в соответствии с предложенным нами алгоритмом [9]. В качестве антигена-мишени был выбран уникальный, встречающийся только у бактерий вида *L. monocytogenes*, расположенный на поверхности клеточной стенки, трехдоменный белок полимеризации актина ActA (молекулярная масса 67 kDa, 639 аминокислотных остатков). Образуемый этим белком «актиновый хвост» способствует перемещению патогена в цитоплазме хозяйской эукариотической клетки и проникновению возбудителя из клетки в клетку (рис. 1) [10]. Как показали наши исследования, белок ActA имеет хорошие иммуногенные свойства, что позволяет получить высокотитражные специфические анти-ActA IgG-антитела. Такую сыворотку получали 6-кратной иммунизацией кроликов подкожно (п/к) и внутривенно (в/в) взвесью убитых нагреванием клеток *L. monocytogenes*. Латексный диагностикум получали на основе латексных частиц, активированных карбоксильными группами, при этом на латексных частицах происходило прикрепление (сенсибилизация) анти-ActA-антител за счет пептидной связи. Полученный диагностикум обладал 100%-й чувствительностью (положительная РЛА с 50 индикаторными штаммами *L. monocytogenes*, выделенными от людей (n = 35), птицы (n = 7) и из пищевых продуктов (n = 8). Специфичность диагностикума также была высока: ни один из штаммов *L. innocua* (n = 5), *L. seeligeri* (n = 5), *L. grayi* (n = 3), *L. ivanovii* (n = 1) и *L. welshimeri* (n = 2) не давал положительных результатов в РЛА с разработанным диагностикумом.

Латексный диагностикум для быстрой идентификации *E. coli* O157:H7 (латексная тест-система *E. coli* O157:H7) по ТУ9388 – 154 – 7809532 – 2013. Рег. № РЗН 2015/3027

Энтерогеморрагические шигатоксин-продуцирующие *E. coli* (STEC) штаммы серотипа O157:H7 на сегодняшний день являются основными возбудителями тяжелой формы пищевой инфекции – геморрагического колита (ГК) и нередко сопровождающего его гемолитико-уремического синдрома (ГУС), опасного для жизни человека. Приблизительно 50% случаев ГК и ГУС вызывают именно *E. coli* O157:H7. Инфекция распространена во многих странах мира, включая РФ [12]. ГК проявляется у больных кровавым поносом, тромбоцитопенией, гемолитической анемией, поражением толстого кишечника и центральной нервной системы [13]. При ГУС у больных поражаются почки и развивается почечная недостаточность. Лечение ГК и ГУС симптоматическое, этиотропная терапия противопоказана. Смертность при ГК и ГУС составляет ≥5% [12]. Основной источник STEC-штаммов *E. coli* O157:H7 – сельскохозяйственные и дикие животные: крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи, лоси и др. Экологическая ниша возбудителя – толстый кишечник животных. Человек заражается возбудителем ГК при употреблении контаминированных *E. coli* O157:H7 мясных, молочных и растительных продуктов, а также воды, соков и др. [14]. Заражающая доза возбудителя – ≥100 клеток; инкубационный период инфекции – 2–3 дня. Регистрируют как спорадические случаи, так и эпидемические вспышки инфекции, поражающие десятки, сотни и тысячи человек. Наиболее опасны ГК и ГУС для детей возраста до 5 лет и для лиц пожилого возраста [15].

E. coli O157:H7 – грамотрицательные, неспорообразующие, подвижные палочки длиной 1–3 мкм; факультативные анаэробы, неприхотливые к питательным средам; оптимальная температура роста – 37°C. На плотных питательных средах образуются типичные для *E. coli* колонии S-формы. Ферментативная особенность *E. coli* O157:H7 – неспособность сбраживать сорбитол. Энтерогеморрагические штаммы *E. coli* O157:H7 продуцируют шигатоксины 1-го и 2-го типов (Stx1 и Stx2), а также энтерогемолизин и белок адгезии интимин. Доставка эффекторных белков (факторов вирулентности) *E. coli* O157:H7 в эукариотическую клетку осуществляется через систему секреции III типа («молекулярную иглу») [16].

При подозрении на ГК и ГУС очень важно выделить и охарактеризовать культуру возбудителя: определить принадлежность ее к серогруппе и способность продуцировать шигатоксины. Для поиска и идентификации колоний *E. coli* O157:H7 среди колоний *E. coli*, выросших на дифференциально-диагностической среде после первичного посева исследуемого материала, используют обычную РА, РЛА, имму-

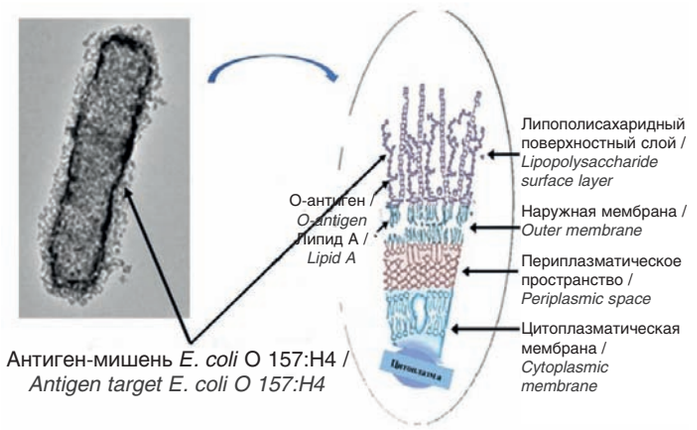


Рис. 2. **Антигенная структура внешней мембраны *E. coli* O157:H7 [18].**
Fig. 2. ***Antigenic structure of the outer membrane of E. coli O157:H7 [18].***

нохроматографические (ИХ) тесты или ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). С помощью РА и РЛА определяют принадлежность культуры к серогруппе *E. coli* O157, с помощью ИХ-тестов и ПЦР-РВ – способность штамма продуцировать шигатоксины [17].

Разработку латексного диагностикума для экспресс-индикации *E. coli* серогруппы O157 выполняли в соответствии с предложенным нами алгоритмом. В качестве антигена-мишени был выбран О-антиген (полисахаридный компонент липополисахарида *E. coli* O157:H7), определяющий специфичность серогруппы *E. coli* O157 (рис. 2). Многократная подкожная и внутривенная иммунизация кроликов инактивированной нагреванием взвесью *E. coli* O157:H7 позволила получить препарат высокотитражных (1:320 в РДП) специфических IgG-антител. Выделенными IgG-антителами сенсибилизировали латексные частицы, активированные карбоксильными группами (получение диагностикума).

Чувствительность приготовленного диагностикума (сенсибилизированные IgG-антителами латексные частицы) была испытана на 69 штаммах *E. coli* O157:H7, выделенных от больных ГК и ГУС в 2002–2018 гг. в разных регионах РФ, а также полученных из Японии и референс-лаборатории ЕС (Рим, Италия). Кроме того, чувствительность латексного диагностикума была проверена на 74 штаммах *E. coli* O157:H7, изолированных в 1999–2010 гг. в шести областях РФ от сельскохозяйственных животных: крупного рогатого скота, свиней и птицы. Все использованные штаммы *E. coli* O157:H7, выделенные от людей и животных, дали положительную реакцию латекс-агглютинации на стекле с разработанным диагностикумом, т.е. диагностикум обладал 100%-й чувствительностью. Специфичность латексной тест-системы *E. coli* O157:H7 была испытана на штаммах *E. coli* гетерологичных серотипов, выделенных от людей с клиникой острой кишечной инфекции (ОКИ) (n = 35) и от животных (n = 15), а также на штаммах *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *Citrobacter* spp. Из числа изученных гетерологичных штаммов *E. coli* три дали положительную РЛА с испытуемым диагностикумом: один штамм был выделен от человека с ОКИ, два других – от птицы, т.е. специфичность латексного диагностикума *E. coli* O157:H7 составила 97%. Таким образом, разработанная нами латексная тест-система для идентификации *E. coli* O157:H7 по своей чувствительности и специфичности сопоставима с аналогичными зарубежными тест-системами.

Латексный диагностикум для быстрой идентификации шигатоксин-продуцирующих *E. coli* O104:H4 по ТУ9388 – 153 – 7809532 – 2013. Рег. № РЗН 2015/3035

Шига-токсин продуцирующие *E. coli* серотипа O104:H4 – это новый, недавно выявленный, гибридный, резистентный ко многим антибиотикам, высоковирулентный и опасный для человека возбудитель ГК и ГУС. В 2011 г. *E. coli* O104:H4 вызвали в Германии крупную эпидемическую вспышку пищевой инфекции, поразившую более 4000 человек. Вспышка сопровождалась развитием у многих больных тяжелой формы ГУС, приведшим к гибели 54 человек. Заразились люди при употреблении контаминированной патогеном растительной пищи (проросшие зерна пажитника). По структуре генома *E. coli* O104:H4 относятся к энтероагрегативному патотипу, получившему вместе с умеренным бактериофагом ген stx2, кодирующий синтез шигатоксина 2-го типа [19].

Диагностика ГК, вызванного *E. coli* O104:H4, серьезно затруднена, поскольку патоген не имеет каких-либо культурально-морфологических или биохимических маркеров, отличающих его от непатогенных *E. coli*. Поэтому поиск и идентификация колоний этого серотипа возможна с помощью иммунологических (постановка РЛА и иммуноферментного анализа (ИФА)) и молекулярно-генетических (ПЦР-РВ) методов [20]. Для поиска и отбора колоний E. coli O104:H4, выросших на среде после посева клинического материала, целесообразнее всего использовать РЛА.

Алгоритм разработки латексного диагностикума для идентификации *E. coli* серогруппы O104 был аналогичным используемому нами алгоритму получения латексного диагностикума для определения *E. coli* серогруппы O157, за исключением одного: в качестве антигена-мишени использовали полисахаридный компонент (О-антиген) липополисахарида *E. coli* серогруппы O104 (рис. 3).

Чувствительность полученного латексного диагностикума была испытана, к сожалению, только на двух штаммах этой серогруппы: *E. coli* O104:H4 и O104:H11. Ограниченное количество штаммов этого серотипа объясняется отсутствием сведений о резервуаре и источнике этого опасного патогена,

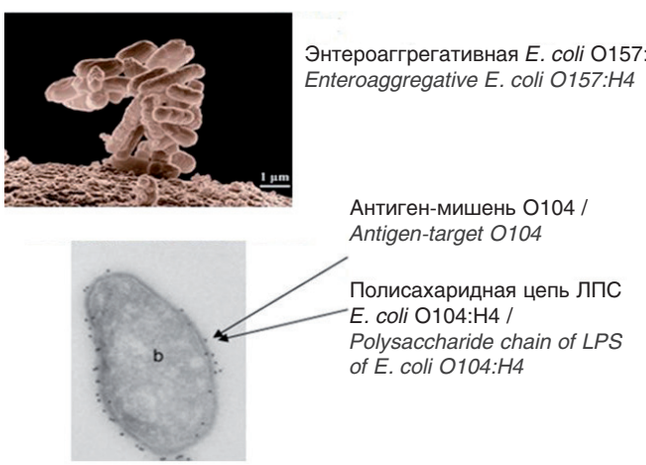


Рис. 3. **Антиген-мишень *E. coli* O104:H4 [21].**
Fig. 3. ***Target antigen of E. coli O104:H4 [21].***

из которых можно было бы пополнить коллекцию штаммов серотипа *E. coli* O104:H4. В то же время разработанный диагностикум обладал 100%-й специфичностью: ни один из 50 индикаторных штаммов, принадлежащих к другим серогруппам *E. coli*, не дал положительной РЛА, предназначенной для идентификации *E. coli* O104:H4.

Латексный диагностикум для быстрой идентификации возбудителя кишечного иерсиниоза *Y. enterocolitica* в реакции латекс-агглютинации (Латексная тест-система *Y. enterocolitica*) по ТУ 21.20.23-342-78095326-2021 и латексный диагностикум для быстрой идентификации возбудителя псевдотуберкулеза *Y. pseudotuberculosis* в реакции латекс-агглютинации (Латексная тест-система *Y. pseudotuberculosis*) по ТУ 21.20.23-342-78095326-2021

В этиологической структуре пищевых инфекций определенное место занимают йерсиниозы, вызываемые бактериями двух видов: *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Заболевания, обусловленные *Y. enterocolitica*, регистрируют в разных странах намного чаще, чем *Y. pseudotuberculosis*-инфекцию.

Y. enterocolitica – не образующие спор бактерии, имеющие форму коротких палочек, при температуре 25°С экспрессирующие перитрихиально расположенные на клетке жгутики (клетки подвижны), а при температуре 37°С не экспрессирующие жгутиков (клетки неподвижны). Y. enterocolitica – факультативные анаэробы, психрофилы, способные размножаться на пищевых продуктах при температуре от 1 до 44°С. На агаризованных средах с овечьей кровью и на среде Мак-Конки бактерии растут медленно: через 24 ч инкубирования на средах обнаруживают точечные колонии. *Y. enterocolitica* сбраживают сахарозу и не сбраживают ксилозу и лактозу. В зависимости от биологических свойств, экологического и географического распространения *Y. enterocolitica* подразделяют на пять биогрупп: 1A, 1B, 2, 3, 4 и 5. Изоляты биогрупп 1B, 2–5 могут вызывать заболевания человека. Показано, что в геноме йерсений этих биогрупп всегда присутствуют гены термостабильного энтеротоксина ystA. Штаммы биогруппы 1A, как правило, непатогенны для человека [22]. На сегодняшний день у *Y. enterocolitica* известно 34 серогруппы. Биогруппа 1A включает в себя серогруппы O5, O6, O3a, O7, O8, O18 и O46; биогруппа 1B – серогруппы O8, O4, O1, O3a, O18, O20 и O21; биогруппа 2 – серогруппы O9, O5 и 27; биогруппа 3 – серогруппы O1, O2, O3, O5 и O27; биогруппа 4 – серогруппу O3; биогруппа 5 – серогруппы O2 и O3. Как показывают эпидемиологические исследования, большинство случаев *Y. enterocolitica*-инфекций вызывается штаммами ограниченного числа серогрупп: O3, O8, O9, O5, O27 и O13 [23]. Показано также, что в разных странах доминирующие возбудители кишечного йерсиниоза принадлежат к разным серогруппам. Например, в европейских странах самыми распространенными серогруппами *Y. enterocolitica* являются O3 и O9 – на их долю приходится 90% всех случаев инфекции [24]. В Японии доминирующим патогеном являются йерсении серогруппы O3, в то время как в США превалируют серогруппы O8, O3, O5 и O27. В РФ доминируют *Y. enterocolitica* серогруппы O3 [25]. У патогенных *Y. enterocolitica* идентифицированы основные факторы вирулентности, гены которых локализованы либо на хромосоме, либо на плазмиде вирулентности pYV (plasmid of *Yersinia virulence*). Гены вирулентности контролируют адгезию и инвазию патогена, размножение в энтероцитах, макрофагах, лимфатических узлах, отвечают за устойчивость к бактерицидному действию сыворотки крови, за продукцию термостабильного энтеротоксина и за получение патогеном ионов железа. Гены вирулентности детерминируют важный для патогена белок адгезии Yad, а также белки III типа секреции и белок Yop, подавляющий секрецию цитокинов макрофагами. У непатогенных *Y. enterocolitica* плазмида pYV отсутствует [26].

Y. enterocolitica – довольно широко распространенные в природе микроорганизмы, их обнаруживают в почве, воде, сточных водах, в содержимом кишечника грызунов, сельскохозяйственных и домашних животных (крупного рогатого скота, овец, коз, собак и кошек). Однако основным источником и носителем патогенных *Y. enterocolitica* являются свиньи. Обсемененность патогенными йерсениями животных в отдельных стадах свиней может достигать 100% [27]. Человек чаще всего заражается кишечным йерсиниозом при употреблении контаминированных *Y. enterocolitica* воды и пищи, в которых патоген может накапливаться во время хранения. Инфицирующая доза патогена составляет 10^7–10^9 КОЕ. Болезнь развивается спустя 24–30 ч после приема зараженной пищи [28]. К кишечному йерсиниозу более восприимчивы дети, нежели взрослые. Основные клинические признаки болезни: острый энтерит, сильные боли в нижней части живота, напоминающие боли при аппендиците, диарея, тошнота, рвота и повышенная температура. У больного может развиться энтероколит, мезентериальный лимфаденит и терминальный илеит. Симптомы болезни у детей могут проявляться в течение 28 дней, у взрослых – 1–2 нед. Летальные исходы весьма редки. Тяжелая форма болезни, характерная для лиц со сниженным иммунитетом, может сопровождаться септицемией, пиемией, менингитом, энцефалитом и закончиться летально. Лечение болезни этиотропное и симптоматическое [29].

Y. pseudotuberculosis – мелкие, длиной 1–3 мкм, шириной 0,5–0,8 мкм грамотрицательные палочки (или коккобактерии), не образующие спор и капсул. При температуре ниже 30°С бактерии подвижны (за счет образования перитрихиально расположенных на клетке жгутиков), при 37°С жгутики не образуются (клетки неподвижны). Вид *Y. pseudotuberculosis*, в отличие от *Y. enterocolitica*, сравнительно биохимически однороден. *Y. pseudotuberculosis* растут на простых питательных средах, через 24 ч образуя прозрачные или полупрозрачные мелкие колонии диаметром 0,1–1,0 мм. На CIN-агаре (цефсулодин-иргасан-новобиоцин) через 48 ч выращивания при температуре 25–30°С колонии достигают 2 мм в диаметре. На агаре Мак-Конки через 24 ч роста при температуре 25–30°С йерсинии формируют точечные, до 1 мм в диаметре, плоские лактозонегативные колонии. *Y. pseudotuberculosis* – психрофилы, они способны довольно активно размножаться при низких температурах (от 0 до +4°С). Для патогена характерна также олиготрофность – для его роста и размножения достаточен минимум питательных веществ. Благодаря своей психрофильности и олиготрофности йерсинии могут накапливаться в воде, пищевых про-

дуктах или донорской крови, сохраняемых в условиях бытового холодильника [30].

Вирулентные штаммы возбудителя псевдотуберкулеза содержат плазмиду вирулентности pYV. В штаммах *Y. pseudotuberculosis* серогруппы O4, циркулирующих в РФ, часто обнаруживают плазмиду вирулентности pYV с молекулярной массой 82 МДа (pVM82). Показано, что наличие плазмиды pVM82 у возбудителя коррелирует с более тяжелым течением инфекции [31]. Основным природным резервуаром и источником бактерий *Y. pseudotuberculosis* являются грызуны, в т.ч. обитающие в овощехранилищах. *Y. pseudotuberculosis*, выделяемые грызунами, попадают на овощи (капуста, морковь, свекла, картофель и др.), где бактерии размножаются и накапливаются в значительных концентрациях. Использование контаминированных патогеном овощей для приготовления, например, салатов и их потребление может стать причиной заболевания человека псевдотуберкулезом [32]. Для больных псевдотуберкулезной инфекцией характерным являются выраженный полиморфизм клинических симптомов, отсутствие четких патогномоничных признаков болезни, а также склонность к затяжному и хроническому течению. При псевдотуберкулезе часто отмечают лихорадку и боль в животе; диарея и рвота, как правило, у больного отсутствуют. У людей с ослабленным иммунитетом псевдотуберкулез может сопровождаться тяжелыми осложнениями: реактивным артритом, синдромом Рейтера, узловатой эритемой и синдромом Кавасаки. Все эти осложнения возникают под действием суперантигена YPM, продуцируемого возбудителем псевдотуберкулеза [33].

Для обнаружения бактерий *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* в исследуемом материале используют культуральные, серологические и молекулярно-генетические методы. Культуральный метод обнаружения возбудителей обеих инфекций является золотым стандартом, поскольку он позволяет выделить чистую культуру патогена и изучить его фено- и генотипические свойства. Этот метод включает в себя селективное обогащение на жидких питательных средах, или холодовое обогащение, и щелочную обработку; выделение чистой культуры на дифференциально-диагностических средах и идентификацию изолятов, используя для этого биохимические, иммунологические и молекулярно-генетические тесты [24]. Из иммунологических методов часто используют серологическое типирование изолятов йерсений с помощью РЛА на стекле, применяя для этого коммерческие IgG-антитела к наиболее распространенным серотипам *Y. enterocolitica* (O3, O5, O9 и O8) и *Y. pseudotuberculosis* (O1–O6) (Denka Seiken, Япония) [34].

Целью наших исследований была разработка латексных тест-систем для идентификации *Y. enterocolitica* серогруппы O3 и *Y. pseudotuberculosis* серогруппы O4, наиболее распространенных и эпидемиологически значимых в РФ и других странах. Диагностикумы разрабатывали согласно предложенному нами алгоритму. В качестве специфических антигенов-мишеней были выбраны полисахаридные компоненты (O-антигены) липополисахаридов серогруппы O3 *Y. enterocolitica* и серогруппы O4 *Y. pseudotuberculosis* (рис. 4). Гипериммунные сыворотки к антигенам-мишеням получали 6-кратной п/к и в/в иммунизацией кроликов убитыми нагреванием клетками *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* с

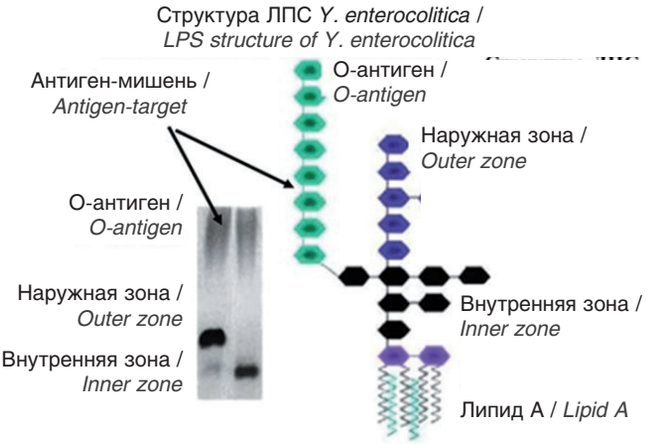


Рис. 4. **Структура антигена-мишени (О-антигена) для идентификации *Y. enterocolitica* серогруппы O:3 [28].**
Fig. 4. ***Structure of the target antigen (O antigen) for identifying Y. enterocolitica serogroup O:3 [28].***

последующим выделением из сывороток специфических IgG-антител по методу, описанному нами в части 1 данного обзора [9].

Латексные частицы, активированные карбоксильными группами, сенсибилизировали специфическими IgG-антителами к О-антигенам *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* через пептидную связь. Как показали наши исследования, связанные с латексными частицами IgG-антитела через пептидную связь сохранялись на них (давали положительную РЛА) в течение одного года. Полученные в эксперименте сенсибилизированные латексные частицы (диагностикумы) имели 100%-ю чувствительность: каждый из диагностикумов давал положительную РЛА на стекле с соответствующими штаммами *Y. enterocolitica* серогруппы O3 (n = 8) и *Y. pseudotuberculosis* серогруппы O4 серогруппы (n = 3). Специфичность приготовленных диагностикумов испытывали в перекрестных реакциях на штаммах *Y. enterocolitica* (n = 15), *Y. pseudotuberculosis* (n = 10), а также на штаммах *L. monocytogenes* (n = 50), *Salmonella* spp. (n = 47), *Shigella* spp. (n = 18) и *E. coli* (n = 55). Специфичность латексной тест-системы *Y. enterocolitica* составила 96%, латексной тест-системы *Y. pseudotuberculosis* – 97%.

Научно-техническая документация на производство и использование латексных диагностикумов для идентификации *Y. enterocolitica* серогруппы O3 и *Y. pseudotuberculosis* серогруппы O4 утверждены руководителем ФБУН ГНЦ ПМ Б в 2021 г. Диагностикумы могут использоваться учреждениями Роспотребнадзора для санитарно-микробиологической оценки пищевых продуктов и объектов внешней среды.

Латексные диагностикумы для быстрой идентификации возбудителей шигеллёза *S. flexneri*, *S. sonnei* и *S. dysenteriae* (Латексная тест-система Shigella) по ТУ 21.20.23-349-78095326-202.

Шигеллез (дизентерия) – это инфекционное заболевание человека, вызываемое бактериями рода *Shigella*. Болезнь сопровождается, как правило, поражением дистального отдела толстого кишечника, нередко кровавым поносом и симптомами общей интоксикации. Шигеллез регистрируется во многих развитых и развивающихся странах, включая РФ. По данным Всемирной организации здравоохранения,

удельный вес шигеллеза в структуре ОКИ составляет от 54 до 75%; от дизентерии ежегодно в мире умирает около 1 млн человек [35, 36].

Род *Shigella* включает в себя четыре серогруппы: A, B, C и D. Серогруппа A объединяет 15 серотипов вида *S. dysenteriae*. Серогруппа B представлена видом *S. flexneri*, который насчитывает 6 серотипов. В серогруппу C входит вид *S. boydii*, состоящий из 19 серотипов. Серогруппа D включает в себя вид *S. sonnei*, имеющий один серотип [36]. Шигеллы – грамотрицательные, неподвижные, не образующие спор и капсул палочки длиной 1–3 мкм, шириной 0,5 мкм. Они хорошо растут на простых питательных средах и способны размножаться в пищевых продуктах (в молоке, салатах, вареных мясе и рыбе, компотах, киселях и др.). Культуры *S. dysenteriae*, *S. flexneri* и *S. boydii* имеют весьма схожие биохимические признаки, в то время как ферментативные свойства бактерий *S. sonnei* существенно отличаются по указанным свойствам от вышеназванных видов.

Восприимчивость людей к возбудителям дизентерии высокая, особенно чувствительны к шигеллезу дети возраста до 5 лет и лица с ослабленным иммунитетом. Инфицирующая доза при шигеллезе – 10–100 КОЕ. Источником инфекции являются больные шигеллезом пациенты с острой, хронической или субклинической формами болезни и люди-бактерионосители. Особую эпидемиологическую опасность представляют бактерионосители шигелл из числа работников питания и водоснабжения. Больные дизентерией с самого начала болезни, а иногда даже в инкубационный период, опасны для окружающих. Длительность выделения возбудителя больными в среднем составляет одну неделю, иногда выделение патогена может продолжается до двух недель. Факторы передачи возбудителя – зараженная пища, вода, руки и другие объекты. В РФ и других странах основными возбудителями шигеллеза являются бактерии *S. flexneri* и *S. sonnei* [37].

Шигеллы имеют соматический термостабильный О-антиген и термолабильный К-антиген. Соматический О-антиген представляет собой полисахаридный компонент липополисахарида клеточной стенки шигелл. Этот антиген определяет видовую специфичность шигелл. К-антиген шигелл присутствует у *S. boydii* и *S. dysenteriae*, но отсутствует у *S. sonnei* и *S. flexneri* [38]. При подозрении на шигеллез очень важно выделить и охарактеризовать возбудитель: определить его вид, сиквенс-тип, чувствительность к антимикробным препаратам и другие свойства изолятов. Для поиска и идентификации возбудителей шигеллеза среди колоний, выросших на специальных дифференциально-диагностических средах после первичного посева исследуемого материала можно использовать РЛА, ИХ-тест и ПЦР-РВ [39]. Из числа перечисленных реакций, учитывая простоту и эффективность, наиболее приемлемой является РЛА.

Разработку латексных диагностикумов для экспресс-индикации *S. flexneri*, *S. sonnei* и *S. dysenteriae* мы проводили, как и в других случаях, в соответствии с предложенным нами алгоритмом [9]. В качестве антигенов-мишеней были взяты О-антигены, определяющие видовую специфичность *S. flexneri*, *S. sonnei* и *S. dysenteriae*. В результате 6-кратной в/в и п/к иммунизации кроликов взвесью инактивированных нагреванием клеток указанных трех шигелл были получены препараты высокотитражных (1:120–1:320 в РДП) специфичных IgG-антител. Латексные диагностикумы были приготовлены путем сенсибилизации латексных частиц, активированных карбоксильными группами, полученными IgG-антителами.

Как показали дальнейшие исследования, все три полученные диагностикума имели 100%-ю чувствительность: каждый из них давал положительную РЛА на стекле с соответствующими гомологичными штаммами *S. flexneri* (*n* = 8), *S. sonnei* (*n* = 9) и *S. dysenteriae* (*n* = 1), выделенными от людей и из пищевых продуктов. Специфичность приготовленных диагностикумов испытывали в перекрестных реакциях с *S. flexneri*, *S. sonnei* и *S. dysenteriae*, а также со штаммами *E. coli*, *Listeria* spp., *Salmonella* spp., *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Специфичность латексных диагностикумов в отношении штаммов *S. flexneri*, *S. sonnei* и *S. dysenteriae* составила 97, 98 и 100% соответственно. Выпускаемая в ФБУН ГНЦ ПМБ «Латексная тест-система *Shigella*» может использоваться учреждениями Роспотребнадзора для санитарно-микробиологической оценки пищевых продуктов, воды и объектов окружающей среды.

Латексные диагностикумы для быстрой идентификации возбудителей кампилобактериоза *C. jejuni* и *C. coli* (Латексная тест-система *Campylobacter*) по ТУ 21.20.23-342-78095326-2021

Кампилобактериоз – пищевая инфекция, основными возбудителями которой являются бактерии *C. jejuni* (90% случаев) и C. coli (до 5% случаев), редко болезнь вызывают представители других видов кампилобактерий. Кампилобактриоз – самая распространенная в мире пищевая инфекция. Она регистрируется практически во всех странах мира, как индустриально развитых, так и развивающихся. Ежегодно в мире кампилобактериозом заболевают до 500 млн чел. [40]. В США, например, каждый год регистрируют около 1 млн случаев болезни. В Европейском союзе в период с 2005 по 2010 г. число лабораторно подтвержденных случаев кампилобактериоза составляло 197 362; в 2011 г. – 214 268 случаев, а в 2015 и 2016 гг. достигло 229 213 и 246 307 случаев соответственно [40]. В Канаде ежегодно регистрируют свыше 240 тыс. случаев кампилобактериоза. К сожалению, данные о распространении кампилобактериозной инфекции в РФ нам не известны. Кампилобактриоз поражает людей всех возрастов, однако чаще инфекцией заболевают 1–4-летние дети и молодые люди возраста от 15 до 24 лет [41].

Широкое распространение кампилобактериоза среди людей объясняется большим количеством и разнообразием естественных резервуаров и источников возбудителей болезни. Носителями являются многочисленные виды диких птиц и животных, однако основным источником кампилобактерий для человека выступают сельскохозяйственные животные и промышленная птица, особенно бройлерные цыплята. По нашим данным, бройлерная птица многих российских птицефабрик является носителем *C. jejuni*. Концентрация патогена в фекалиях бройлеров может достигать 10^{10} КОЕ/г [40]. Люди заболевают кампилобактериозом после употребления контаминированных Campylobacter воды, животной или растительной пищи. Заразиться можно и при непосред-

ственном контакте с сельскохозяйственными и домашними животными. Заражающая доза, установленная на взрослых волонтерах, колеблется между $8•10^2$ и $2•10^9$ КОЕ, в среднем $9•10^4$ КОЕ [42]. Продолжительность инкубационного периода при кампилобактериозе составляет 1–7 дней, хотя чаще клинические симптомы появляются уже спустя 24–72 ч после употребления инфицированной пищи или воды. Основные клинические симптомы кампилобактериоза – острая водяная или кровавая диарея, повышенная температура, абдоминальные боли, тошнота, рвота, обезвоживание и потеря веса. По степени тяжести кампилобактериоз может превосходить сальмонеллез и шигеллез. Продолжается болезнь обычно 5–6 дней, после чего в большинстве случаев наступает самовыздоровление (без применения антимикробных препаратов). В тяжелых случаях применяют антибиотики из группы макролидов – эритромицин и азитромицин. Важно заметить, что в ряде случаев диарею могут вызвать и кампилобактерии других видов [42]. Кампилобактериозная инфекция у лиц с ослабленным иммунитетом может вызвать серьезные осложнения, как гастроинтестинальные (болезнь воспаленного кишечника, болезни пищевода, холецистит, рак прямой кишки и др.), так и экстрагастроинтестинальные (тяжелое аутоиммунное заболевание нервной системы синдром Гийена–Барре, поражение отдельных паренхиматозных органов, бактериемия и др.) [40].

Кампилобактерии – грамотрицательные неспорообразующие палочки изогнутой или спиралевидной формы, имеющие на концах один или два жгутика. При скоплении в группы кампилобактерии могут образовывать характерные формы в виде латинских букв S или V. При длительном хранении на питательных средах палочковидные формы могут трансформироваться в сферические или кокковидные [43]. Кампилобактерии относятся к группе микроаэрофилов, для их роста требуется низкое содержание кислорода (3–5%), высокая концентрация диоксида углерода (3–10%) и азота (85%). Ферментативная активность у кампилобактерий снижена. Они не ферментируют углеводы, в качестве источника энергии используют аминокислоты или промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот. *C. jejuni* и *C. coli* являются термофилами, они хорошо растут при температуре 37–42°C, оптимальная температура роста 41,5°C, они не растут при температуре <30°C. Кампилобактерии каталазо- и оксидазопозитивны. Важно отметить, что, в связи с высокой чувствительностью *Campylobacter* к кислороду и температуре ниже 30°C, они не способны размножаться вне макроорганизма, в т.ч. в продуктах питания. Кампилобактерии весьма чувствительны к высушиванию, солнечному свету, высоким и низким значениям pH, хорошо переносят замораживание [44].

Диагностика кампилобактериоза, в первую очередь, предполагает выделение возбудителя из фекалий больного, продуктов питания и других объектов внешней среды. Высевы исследуемого материала проводят на селективные среды, содержащие компоненты, способные поглощать кислород и обеспечивать питательные потребности микроба: кровь, ионы железа, пируваты, а также селективные антибиотики (среда Батцлера, Блазера и др.). В настоящее время для выделения кампилобактерий предложена хромогенная среда «CASA-агар» [45]. Для поиска и идентификации кампилобактерий, выросших на селективных средах, используют культуральные, иммунологические (ИФА, РЛА, ИХ-тесты), молекулярно-генетические (ПЦР-РВ, секвенирование генома) и физико-химические (MALDI-TOF MS) методы. Учитывая высокие показатели чувствительности и специфичности современных латексных диагностикумов, простоту их постановки и другие позитивные их качества, среди перечисленных методов для первичного отбора и идентификации *C. jejuni* и *C. coli* целесообразнее всего использовать РЛА.

Латексные диагностикумы для идентификации *C. jejuni* и *C. coli* разрабатывали в соответствии с предложенным нами алгоритмом. В качестве антигенов-мишеней *C. jejuni* и *C. coli* были использованы полисахаридные компоненты их липополисахаридов. Шестикратная п/к и в/в иммунизация кроликов убитыми нагреванием клетками патогенов позволила получить высокотитражные (1:160–1:320 в РДП) препараты IgG-антител. Полученными антителами сенсибилизировали латексные частицы, активированные карбоксильными группами. Чувствительность приготовленного диагностикума для идентификации *C. jejuni* была проверена на 100 штаммах *C. jejuni*, выделенных от промышленной птицы многих птицефабрик в РФ, а также на референс-штамме *C. jejuni* NCTS 11168. Все исследованные штаммы *C. jejuni* дали положительную РЛА, т.е. чувствительность диагностикума составила 100%. Специфичность диагностикума, проверенного на клинических и референс-штаммах *C. coli*, *Campylobacter lari*, а также *Salmonella* spp., *S. sonnei*, *S. flexneri*, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *Enterococcus faecium*, составила 96%. Чувствительность диагностикума для идентификации *C. coli* была изучена на двух штаммах *C. coli*, а специфичность – на 50 штаммах *C. jejuni*, а также на штаммах *Salmonella* spp., *S. sonnei*, *S. flexneri*, *E. coli*, *L. monocytogenes* и *E. faecium*. Показатель чувствительности диагностикума был равен 100%, специфичности – 95%. Производимые в ФБУН ГНЦ ПМБ латексные диагностикумы для идентификации *C. jejuni* и *C. coli* могут использоваться учреждениями Роспотребнадзора для санитарно-микробиологической оценки пищевых продуктов и объектов внешней среды.

Латексный диагностикум для быстрой идентификации *C. difficile* в реакции латекс-агглютинации, жидкий, «Латексная тест – система *C. difficile*» по ТУ 21.20.23 – 331 – 78095326 – 2020

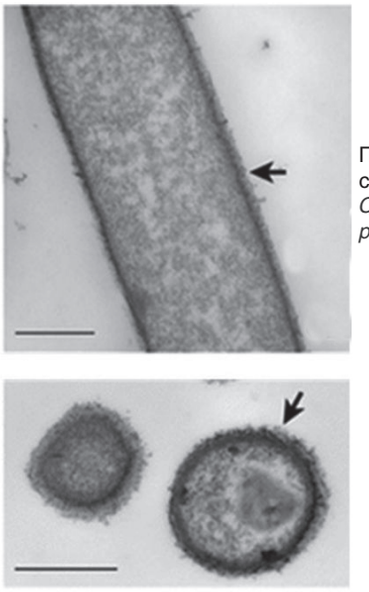
C. difficile – возбудитель тяжелой нозокомиальной (госпитальной) инфекции (*C. difficile*-инфекции (КДИ)), которая сопровождается водянистой диареей, интоксикацией и нередко опасным для жизни человека поражением толстого кишечника – псевдомембранозным колитом. Чаще всего КДИ заболевают иммунокомпрометированные и пожилые пациенты, длительно находящиеся на стационарном лечении и подвергающиеся интенсивной антибиотикотерапии. КДИ ответственна за развитие 10–20% случаев антибиотик-ассоциированных диарей, 50–75% антибиотик-ассоциированных колитов и практически всех случаев псевдомембранозного колита. Смертность от КДИ может достигать ≥10% [46]. КДИ диагностируется во многих странах, но наиболее часто в США и Канаде, а также в странах Европы [46]. Начиная с 2000-х гг. КДИ регистрируется и в РФ, однако сведения о ее распространении весьма скудные.

C. difficile – грамположительные, строго анаэробные, спорообразующие, токсин-продуцирующие микроорганизмы, сравнительно широко распространенные во внешней среде. Вегетативные клетки *C. difficile*, выращенные на питательной среде и окрашенные по Граму, имеют форму палочек с закругленными концами, различной длины (3,0–16,9 мкм) и ширины (0,5–1,9 мкм). Попадая в неблагоприятные условия, вегетативные клетки *C. difficile* образуют расположенные субтерминально споры, которые благодаря высокой устойчивости к химическим и физическим факторам могут длительно (несколько месяцев) сохраняться во внешней среде, представляя потенциальную опасность для людей и животных.

Основными факторами вирулентности возбудителя КДИ являются белки S-слоя клеточной стенки, пептидогликан, полисахариды, многочисленные ферменты и токсины. Последние играют важнейшую роль в патогенезе инфекции: они повреждают эпителиальные клетки толстой кишки и вызывают их гибель. У *C. difficile* описано три основных токсина: токсин A (TcdA – энтеротоксин), токсин B (TcdB – цитотоксин) и бинарный токсин CDT [46]. Важно также отметить наличие на поверхности клеточной стенки *C. difficile* двух типов видоспецифических полисахаридов – PS-I и PS-II, обладающих видоспецифичностью. Следует отметить, что полисахарид PS-I встречается у *C. difficile* редко, а PS-II детектируется почти во всех штаммах [47].

C. difficile нередко встречается во внешней среде: возбудитель можно выделить из почвы, растений, сточных вод и других объектов. Однако основным резервуаром и источником токсигенных *C. difficile* являются больные КДИ и людибактерионосители. В качестве последних чаще всего выступает лечащий и обслуживающий персонал неблагополучных по КДИ лечебных учреждений. Вторым важным резервуаром и источником *C. difficile* являются сельскохозяйственные животные, в первую очередь свиньи, а также лошади, крупный рогатый скот и страусы [48]. Путь заражения человека – фекально-оральный. Инфицируются люди *C. difficile* при контакте с больными КДИ или людьми-бактерионосителями, а также с животными и контаминированными патогеном объектами внешней среды. Возможно заражение и после употребления пищи. Продолжительность инкубационного периода при КДИ 7 дней. Основные клинические признаки инфекции – водянистый (некровавый) понос, боли в животе, лихорадка, обезвоживание, интоксикация, гипотензия. При тяжелом течение болезни человек может погибнуть от токсического шока. Лечение КДИ – этиотропное и симптоматическое, восстановление водного баланса [49].

Для диагностики КДИ – обнаружения возбудителя или его токсинов в фекалиях больного – используют различные методы: микробиологический (выделение *C. difficile* на питательных средах и последующая его идентификация), иммунологические (ИФА), молекулярно-генетические (ПЦР-РВ), биофизические (MALDI-TOF MS). Несмотря на высокую разрешаемость современных молекулярно-генетических и иммунологических диагностических тест-систем, используемых в лабораторной практике, выделение чистой культуры возбудителя и изучение его свойств остается важнейшим условием научной организации лечения и профилактики КДИ. Наличие чистой культуры *C. difficile* позволяет определить чувствительность ее к антимикробным препаратам и обеспечить эффективную этиотропную терапию, охарактеризовать молекулярно-генетические свойства патогена (сиквенс-тип, генетическая линия и др.) и определить его эпидемическую значимость и источник инфекции.



Полисахарид клеточной стенки *C. difficile* / *C. difficile cell wall polysaccharide*

Рис. 5. **Видоспецифический антиген C. difficile – полисахарид PS-II [50].**
Fig. 5. ***Species-specific antigen of C. difficile – polysaccharide PS-II [50].***

Как и при диагностике вышеописанных инфекций, наиболее приемлемым методом поиска и первичной идентификации колоний *C. difficile* среди колоний анаэробных бактерий, выросших на средах после посева исследуемого материала, является РЛА на стекле, хотя для этих целей можно использовать и более дорогие и более длительно выполняемые анализы – ПЦР-РВ и MALDI-TOF MS. При разработке латексного диагностикума для идентификации *C. difficile* в качестве антигена-мишени был выбран специфический для вида полисахарид клеточной стенки PS-II (рис. 5).

Выделяли указанный антиген из клеток *C. difficile* хроматографическими методами. Высокоаффинные к PS-II полисахариду IgG-антитела получали 6-кратной п/к и в/в иммунизацией кроликов взвесью убитых нагреванием вегетативных клеток C. difficile и последующего выделения из гипериммунной сыворотки специфических IgG-антител. Сенсибилизировали латексные частицы специфическими IgG-антителами через пептидную связь. Приготовленный латексный диагностикум имел 100%-ю чувствительность: он давал положительную РЛА на стекле со всеми штаммами C. difficile, выделенными от больных в РФ (n = 34) и США (n = 1). Специфичность диагностикума, проверенного на штаммах клостридий других видов, *C. perfringes*, *C. sporogenus* и *C. sordellii* (n = 15), а также *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и *Campylobacter* spp. (n = 21), составила 97%.

Изготовляемый в ФБУН ГНЦ ПМБ коммерческий препарат латексного диагностикума для идентификации *C. difficile* может использоваться учреждениями Роспотребнадзора для санитарно-микробиологической оценки пищевых продуктов, воды и объектов внешней среды.

Заключение

За последние 10 лет в ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии разработаны и производятся латексные диагностикумы для быстрой идентификации 18 видов возбудителей бактериальных инфекций: легионеллеза (*Legionella pneumophila* серотип 1), гнойных бактериальных менингитов (*Haemophilus influenzae* тип b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типы A, B, C и W135), листериоза (*L. monocytogenes*), эшерихиоза (шигатоксин-продуцирующие штаммы *E. coli* серотипов O157:H7 и O104:H4), шигеллеза (*S. flexneri*, *S. sonnei* и *S. dysenteriae*), йерсиниоза (*Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*), кампилобактериоза (*C. jejuni* и *C. coli*) и псевдомембранозного колита (*C. difficile*). Для приготовления диагностикумов использовали коммерческие латексные частицы диаметром 0,8 мкм, активизированные либо карбоксильными группами, либо рекомбинантным стрептавидином. В качестве антигенов-мишеней использовали в основном полисахаридные компоненты липополисахаридов наружных мембран либо полисахариды капсул. При приготовлении латексного диагностикума для идентификации *L. monocytogenes* использовали специфический для *L. monocytogenes* белковый антиген ActA. Разработанные латексные диагностикумы имеют 100%-ю чувствительность и высокую специфичность (95–98%). Пять латексных тест-систем – для идентификации *L. pneumophilla* серотип 1, возбудителей гнойных бактериальных менингитов (*H. influenzae* тип b, *S. pneumonia* и *N. meningitidis* типы A, B, C, W135), *L. monocytogenes*, *E. coli* O157:H7 и *E. coli* O104:H4 – зарегистрированы в РФ и используются во многих диагностических учреждениях страны. Научно-техническая документация на производство остальных латексных тест-систем утверждена руководителем ФБУН ГНЦ ПМБ. Эти диагностикумы могут использоваться диагностическими лабораториями учреждений Роспотребнадзора для микробиологической оценки пищевых продуктов и объектов внешней среды.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Financial support

The work was carried out within the framework of the Sectoral program of Rospotrebnadzor.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References

1. Чистенко ГН, Дронина АМ, Бандацкая МИ. Листериоз: этиология, эпидемиология, профилактика. Мир медицины. 2015;3:2-5. / Chistenko GN, Dronina AM, Bandatskaya MI. Listeriosis: etiology, Epidemiology, prophylaxis. Medical World. 2015;3:2-5. (In Russian).
2. Хаптанова НМ, Андреевская НМ, Лукьянова СВ, Коновалова ЖА, Гефан НГ, Остяк АС, и др. Особенности серологической диагностики листериоза (обзор литературы). Acta biomedica scientifica. 2019;4:43-49. / Khaptanova NM, Andreevskaya NM, Lukyanova SV, Konovalova ZhA, Gefan NG, Ostyak AS, et al. Peculiarities of serological diagnosis of listeriosis (literature review). Acta biomedica scientifica. 2019;4:43-49. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.7 (In Russian).
3. Osek J, Lachtara B, Wieczorek K. Listeria monocytogenes – How This Pathogen Survives in Food-Production Environments? Front Microbiol. 2022 Apr 26;13:866462. DOI: 10.3389/fmicb.2022.866462
4. Gartley S, Anderson-Coughlin B, Sharma M, Kniel KE. Listeria monocytogenes in Irrigation Water: An Assessment of Outbreaks, Sources, Prevalence, and Persistence. Microorganisms. 2022;10:1319-1328. DOI: 10.3390/microorganisms10071319
5. Kramer M, Galarza E, Atam S, Bondarenko D, Mukhtar L, Tzarnas S, et al. A rare case of Listeria monocytogenes presenting as septic shock. Critical Care Medicine. 2023;51:269-276. DOI: 10.1097/01.ccm.0000907976.72803.1b
6. Osek J, Wieczorek K. Listeria monocytogenes – How This Pathogen Uses Its Virulence Mechanisms to Infect the Hosts. Pathogens. 2022; 11:1491-1498. DOI: 10.3390/pathogens11121491
7. Gui-Xian W, Jian-Ya Z, Wei-Jun H. Treatment failure in a patient infected with Listeria sepsis combined with latent meningitis: A case report. World J Clin Cases. 2022; 10:10565-10574. DOI: 10.12998/wjcc. v10.i29.10565
8. Wisniewski P, Zakrzewski AJ, Zadernowska A, Chajęcka-Wierzchowska W. Antimicrobial Resistance and Virulence Characterization of Listeria monocytogenes Strains Isolated from Food and Food Processing Environments. Pathogens. 2022;11:1099-1105. DOI:10.3390/ pathogens11101099
9. Светоч ЭА, Ерусланов БВ, Мицевич ИП, Храмов МВ, Перескокова ЕС, Фурсова НК. Алгоритм разработки и характеристика диагностических латексных тест-систем, производимых в Государственном научном центре прикладной микробиологии и биотехнологии (часть 1). Бактериология. 2023;8(2) (в печати). / Svetoch EA, Eruslanov BV, Micevich IP, Khramov MV, Pereskokova ES, Fursova NK. Algorithm of development and characterization of diagnostic latex test systems produced at the State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology (part 1). Bacteriology. 2023;8(2) (in press). (In Russian).
10. Travier L, Lecuit M. Listeria monocytogenes ActA: a new function for a 'classic' virulence factor. Curr Opin Microbiol. 2014;17:53-60. DOI: 10.1016/j.mib.2013.11.007
11. Reddy S, Lawrence ML. Virulence characterization of Listeria monocytogenes. Methods Mol Biol. 2014;1157:157-165. DOI: 10.1007/978-1-4939-0703-8_13
12. Карцев НН, Светоч ЭА. Эпидемиология, свойства и лабораторная диагностика шига-токсин продуцирующих Escherichia coli. Бактериология. 2018;3(1):7-12. / Kartsev NN, Svetoch EA. Epidemiology, properties and laboratory diagnosis of shiga-toxin producing Escherichia coli. Bacteriology. 2018;3(1):7-12. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-1-7-12 (In Russian).
13. Малов ВА, Малеев ВВ, Козловская НЛ, Цветкова НА, Сметанина СВ, Горобченко АН, и др. Трудности диагностики гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с диареей, у взрослых. Терапевтический архив. 2017;89(11):69-78. / Malov VA, Maleev VV, Kozlovskaya NL, Tzvetkova NA, Smetanina SV, Gorobchenko AN, et al. Difficulties in diagnosis of hemolytic-uremic syndrome associated with diarrhea in adults. Therapeutic Archives. 2017;89(11):69-78. DOI: 10.17116/terarkh2017891169-78 (In Russian).
14. Gambushe SM, Zishiri OT, El Zowalaty ME. Review of Escherichia coli O157:H7 Prevalence, Pathogenicity, Heavy Metal and Antimicrobial Resistance, African Perspective. Infect Drug Resist. 2022;15:4645-4673. DOI: 10.2147/IDR.S365269
15. Youn L, Jang W, Hovde C. A Brief Overview of Escherichia coli O157:H7 and Its Plasmid O157. J Microbiol Biotechnol. 2010;20:5-14.
16. Kolodziejek AM, Minnich SA, Hovde CJ. Escherichia coli O157:H7 virulence factors and the ruminant reservoir. Curr Opin Infect Dis. 2022;35(3):205-214. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000834
17. Castro VS, Ortega Polo R, Figueiredo EE, Bumunange EW, McAllister T, King R, et al. Inconsistent PCR detection of Shiga toxin-producing Escherichia coli: Insights

from whole genome sequence analyses. PLOS ONE. 2021;16(9):e0257168. DOI: 10.1371/journal.pone.0257168

18. Swelum A, Elbestawy A, El-Saadony M, Hussein EOS, Alhotan R, Suliman GM, et al. Ways to minimize bacterial infections, with special reference to Escherichia coli, to cope with the first-week mortality in chicks: an updated overview. Poultry Science. 2021;100:101039-101045. DOI: 10.1016/j.psj.2021.101039
19. Yaraymi O, Norma H, Santos G. Boundaries that prevent or may lead animals to be reservoirs of Escherichia coli O104:H4. J of Food Protection. 2023;86:1-11. DOI: 10.1016/j.jfp.2023.100053
20. Wöchtl B, Gunzer F, Gerner W. Comparison of clinical and immunological fndings in gnotobiotic piglets infected with Escherichia coli O104:H4 outbreak strain and EHEC O157:H7. Gut Pathog. 2017;9:30-38. DOI 10.1186/s13099-017-0179-8
21. Kunsmann L, Rüter C, Bauwens A, Greune L, Glüder M, Kemper B, et al. Virulence from vesicles: Novel mechanisms of host cell injury by Escherichia coli O104:H4 outbreak strain. Scientific Reports. 2015;5:10-17. DOI: 10.1038/srep13252
22. Каримова ТВ, Климов ВТ, Чеснокова МВ. Молекулярно-биологическая характеристика Yersinia pseudotuberculosis и Yersinia enterocolitica, выделенных в Сибири и на Дальнем Востоке. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016;3:60-64. / Karimova TV, Klimov VT, Chesnokova MV. Molecular and biological characteristics of Yersinia pseudotuberculosis and Yersinia enterocolitica isolated in Siberia and the Far East. Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;3:60-64. (In Russian).
23. Чеснокова МВ, Климов ВТ, Никитин АЯ, Ярыгина МБ, Иннокентьева ТИ, Балахонов СВ. Анализ эпидемиологической ситуации по псевдотуберкулезу и кишечному иерсиниозу в России и прогноз заболеваемости на среднесрочную перспективу. ЗНиСО. 2018;9(306):59-64. / Chesnokova MV, Klimov VT, Nikitin AYa, Yarigina MB, Innokentieva TI, Balakhonov SV. Analysis of the epidemiological situation of pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis in Russia and the forecast of morbidity in the medium term. ZNiSO. 2018;9(306):59-64. (In Russian).
24. Чеснокова МВ, Климов ВТ, Каримова ТВ, Загоскина ТЮ, Панин АЛ. Лабораторная диагностика псевдотуберкулёза и кишечного иерсиниоза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021;5:224-237. / Chesnokova MV, Klimov VT, Karimova TW, Zagoskina TYu, Panin AL. Laboratory diagnosis of pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis. Epidemiology and Infectious Diseases. 2021;5:224-237. DOI: 10.17816/EID108746 (In Russian).
25. Rastawicki W, Szych J, Rokosz N, Zacharczuk K, Gierczyński R. Seasonality of Yersinia enterocolitica bioserotype 1B/O:8 infections in Poland. Epidemiol Infect. 2013;141(10):2039-2042. DOI: 10.1017/S0950268812002786
26. Platt-Samoraj A. Toxigenic Properties of Yersinia enterocolitica Biotype 1A. Toxins. 2022;14:118-123. DOI: 10.3390/ toxins14020118
27. Virtanen S, Salonen L, Laukkanen-Ninios R, Fredriksson-Ahomaa M, Korkeala H. Piglets are a source of pathogenic Yersinia enterocolitica on fattening-pig farms. Appl Environ Microbiol. 2012;78(8):3000-3003. DOI:10.1128/AEM.07805-11
28. Carniel E, Autenrieth I, Cornelis G, Fukushima H, Guinet F, Isberg R, et al. Y. enterocolitica and Y. pseudotuberculosis. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer KH, Stackebrandt E. (eds). The Prokaryotes. 2021, Springer, New York, NY. DOI: 10.1007/0-387-30746-X_13
29. Iurukov M, Slavchev G. Podobren metod za isolirane na Yersinia enterocolitica [Improved method for isolating Yersinia enterocolitica]. Vet Med Nauki. 1984;21(6):75-83.
30. Джапарова АК, Ерошенко ГА, Никифоров КА, Куклева ЛМ, Альхова ЖВ, Бердиев СК, и др. Характеристика и филогенетический анализ штаммов Yersinia pseudotuberculosis из Сарыджазского высокогорного очага в Тянь-Шане. Проблемы особо опасных инфекций. 2021;2:87-93. / Dzhaparova AK, Eroshenko GA, Nikiforov KA, Kukleva LM, Alkhova ZhV, Berdiev SK, et al. Characterization and phylogenetic analysis of Yersinia pseudotuberculosis strains from the Saryjaz highland focus in Tien Shan. Problems of Extremely Dangerous Infections. 2021;2:87-93. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-87-93 (In Russian).
31. Сомова ЛМ, Шубин ФН, Дробот ЕИ, Плехова НГ, Ляпун ИН. Плазмидоассоциированная вирулентность Yersinia pseudotuberculosis и инфекционный процесс. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;6:74-85. / Somova LM, Shubin FN, Drobot EI, Plekhova NG, Lyapun IN. Plasmido-associated virulence of Yersinia pseudotuberculosis and the infection process. J. Microbiol Epidemiol Immunobiol. 2016;6:74-85. (In Russian).
32. Le Guern A, Martin L, Savin C, Carniel E. Yersiniosis in France: overview and potential sources of infection. Int J Infect Dis. 2016;46:1-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.03.008
33. Heuvelmans M, Lammertink M, Kusters J, Bruns AHW, Monkelbaan JF. Yersinia pseudotuberculosis infection with severe localised inflammation and ulceration of the ileum in a heart transplant patient. BMJ Case Rep. 2020;13(12):e236343. DOI: 10.1136/bcr-2020-236343
34. Laporte J, Savin C, Lamourette P, Devilliers K, Volland H, Carniel E, et al. Fast and sensitive detection of enteropathogenic Yersinia by immunoassays. J Clin Microbiol. 2015;53:146-159. DOI:10.1128/JCM.02137-14
35. Матьякубова ФЭ, Ибрагимова ЭФ, Бахриева ЗД. Клинико-эпидемиологическая характеристика шигеллеза у взрослых на современном этапе. Вестник науки и образования. 2020;22:64-72. / Mat'yakubova FE, Ibragimova EF, Bakhrieva ZD. Clinical and epidemiological characteristics of shigellosis in adults at the present stage. Bulletin of Science and Education. 2020;22:64-72. (In Russian).
36. Kotloff K, Riddle M, Platts-Mills J. Shigellosis. Lancet. 2018;24:801-812. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33296-8
37. Абрамцева МВ, Неманова ЕО, Алехина НС. Перспективные направления разработки вакцинных препаратов для профилактики шигеллеза. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2022;22(3):249-265. / Abramtseva MV, Nemanova EO, Alekhina NS. Prospective directions of development of vaccine preparations for prevention of shigellosis. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2022;22(3):249-265. DOI: 10.30895/2221-996X-2022-22-3-249-265 (In Russian).
38. O'Ryan M, Vidal R, del Canto F, Carlos Salazar J, Montero D. Vaccines for viral and bacterial pathogens causing acute gastroenteritis: Part II: Vaccines for Shigella, Salmonella, enterotoxigenic E. coli (ETEC), enterohemorragic E. coli (EHEC) and Campylobacter jejuni. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2015;3:601-619.
39. Singh K. Laboratory-acquired infections. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;49(1):142-147. DOI: 10.1086/599104
40. Светоч ЭА, Ерусланов БВ, Мицевич ИП, Фурсова НК. Кампилобактериозная пищевая инфекция. Микробиологический контроль качества пищевой продукции. Коллективная монография. Под ред. Поповой АЮ, Дятлова ИА. М.: Издательство «Династия», 2020;198-232. / Svetoch EA, Eruslanov BV, Mitsevich IP, Fursova NK. Campylobacteriosis food infection. Microbiological control of food quality. Collective monograph, ed. by Popova AY, Dyatlov IA. M.: Publishing house "Dynasty", 2020;198-232. (In Russian).
41. Lin J. Novel approaches for Campylobacter control in poultry. Foodborne Pathog Dis. 2009;6(7):755-65. DOI: 10.1089/fpd.2008.0247
42. Epps SV, Harvey RB, Hume ME, Phillips TD, Anderson RC, Nisbet DJ. Foodborne Campylobacter: infections, metabolism, pathogenesis and reservoirs. Int J Environ Res Public Health. 2013;10(12):6292-304. DOI: 10.3390/ijerph10126292
43. Hinnenkamp R, Sorenson S, Evanson E, Yoder J, Mattioli M. Notes from the field: Campylobacteriosis outbreak associated with consumption of raw water – Montana, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72(15):411-412. DOI: 10.15585/mmwr.mm7215a6
44. Aicha B, Mohamed E, Abdelhakim B. A review of current knowledge and gaps about campylobacter methods: from culture to characterization. J Microbiol Biotech Food Sci. 2022;11(4):e4154. DOI: 10.55251/jmbfs.4154
45. Facciolà A, Riso R, Avventuroso E, Visalli G, Delia SA, Laganà P. Campylobacter: from microbiology to prevention. J Prev Med Hyg. 2017;58(2):79-92.

46. Ерусланов БВ, Светоч ЭА, Мицевич ИП, Фурсова НК. Clostridioides difficile – возбудитель антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита (часть 2). Бактериология. 2022;7(3):94-108. / Eruslanov BV, Svetoch EA, Mitsevich IP, Fursova NK. Clostridioides difficile – causative agent of antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis (part 2). Bacteriology. 2022;7(3):94-108. DOI: 10.20953/2500-1027-2022-3-94-108 (In Russian).
47. Lanzoni-Mangutchi P, Banerji O, Wilson J, Barwinska-Sendra A, Kirk JA, Vaz F, et al. Structure and assembly of the S-layer in C. difficile. Nat Commun. 2022;13:1-13. DOI:10.1038/s41467-022-28196-w
48. Chisholm J, Putsathit P, Riley T, Lim S. Spore-Forming Clostridium (Clostridioides) difficile in Wastewater Treatment Plants in Western Australia. Microbiol Spectr. 2023;11(1):e0358222. DOI:10.1128/spectrum.03582-2251
49. Czepiel J, Dróżdż M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(7):1211-1221. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
50. Cox AD, St Michael F, Aubry A, Strong PCR, Hayes AC, Logan SM. Comparison of polysaccharide glycoconjugates as candidate vaccines to combat Clostridiodes (Clostridium) difficile. Glycoconj J. 2021;38(4):493-508. DOI: 10.1007/s10719-020-09937-9

Информация о соавторах:

Светоч Эдуард Арсеньевич, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Ерусланов Борис Васильевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Мицевич Ирина Петровна, старший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Храмов Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель директора ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Перескокова Евгения Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Карцев Николай Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Фурсова Надежда Константиновна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Edward A. Svetoch, PhD, DSc (Vet. Sci.) Professor, Chief Researcher of Antimicrobial Agents Laboratory, Molecular Microbiology Department, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor

Boris V. Eruslanov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of Antimicrobial Agents Laboratory, Molecular Microbiology Department, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor

Irina P. Mitsevich, Senior Researcher of Antimicrobial Agents Laboratory, Molecular Microbiology Department, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor

Mikhail V. Khramov, MD, PhD, Deputy Director, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor

Evgenia S. Pereskokova, Junior Researcher of the Biological Testing Laboratory, State Research Center of Applied Microbiology and Biotechnology, Rospotrebnadzor

Nikolay N. Kartsev, MD, PhD, Senior Researcher of Antimicrobial Agents Laboratory, Molecular Microbiology Department, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor

Ненадлежащее использование антибиотиков в странах с низким и средним уровнем дохода нарушает здоровье кишечника младенцев и усиливает устойчивость к противомикробным препаратам

Обобщены исследования, проведенные в странах с низким и средним доходом у детей, в которых сообщалось о влиянии антибиотиков на кишечные бактерии и определялись их гены устойчивости к антибиотикам.

Отмечено, что среди детей в странах с низким и средним уровнем доходов антибиотики обычно уменьшали количество бактериальных таксонов в кишечнике и увеличивали количество бактериальных таксонов с AMR.

Исследование показывает, что использование антибиотиков изменяет состав микробиома кишечника и может отрицательно повлиять на здоровье детей в странах с низким и средним доходом, например, подвергая их риску развития устойчивых к противомикробным препаратам инфекций.

Использование антибиотиков в этих группах населения должно лучше регулироваться, чтобы предотвратить косвенные последствия применения антибиотиков и снизить риск развития резистентности к противомикробным препаратам.

Luchen CC, Chibuye M, Spijker R, et al.
Impact of antibiotics on gut microbiome composition and resistome in the first years of life in low- to middle-income countries: A systematic review.
PLoS Med. 2023 Jun 27;20(6):e1004235. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004235