

Оптимизация этапа детоксикации в технологии получения специфических компонентов холерной бивалентной химической вакцины

В.Р.Вольников¹, А.Ю.Ульянов¹, О.А.Шамина¹, С.А.Воробьёва¹, О.Д.Клокова¹, О.В.Громова¹, О.А.Волох^{1,2}

¹ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И.Вавилова», Саратов, Российской Федерации

Цель исследования – экспериментально обосновать возможность оптимизации стадии формоловой детоксикации безмикробного центрифугата штаммов *Vibrio cholerae* 569B и *V. cholerae* M-41 при производстве холерной химической вакцины. В качестве изменяемых факторов воздействия на процесс детоксикации были выбраны ее длительность и температура, при которой идет процесс. После окончания детоксикации проводили контроль специфической активности и специфической безопасности компонентов вакцины – холероген-анатоксина и O-антителов. Показатели специфической активности (в reciprocalных титрах) в дот-иммуноанализе составляли не менее 8 для холероген-анатоксина, 32 – для O-антитела Инаба, 160 – для O-антитела Огава, что соответствовало нормативной документации. Исследование компонентов по показателю «Специфическая безопасность» выявило, что сокращение длительности детоксикации до 14 суток и увеличение температуры до $24 \pm 2^\circ\text{C}$ привело к неполной детоксикации безмикробного центрифугата штамма *V. cholerae* 569B. Из полученных компонентов вакцины были выбраны наиболее активные и специфически безопасные образцы, из них была приготовлена экспериментальная таблеточная смесь, которая была проверена на соответствие промышленному регламенту на производство по показателям «Формальдегид», «Специфическая безопасность», «Аномальная токсичность», «Специфическая активность», «Иммуногенность». Результаты свидетельствуют о полном соответствии изученных свойств приготовленной смеси промышленному регламенту. Полученные данные свидетельствуют о возможности сокращения стадии детоксикации у штамма *V. cholerae* M-41 на 50% и *V. cholerae* 569B на 30% при повышении температуры до 37°C и 21°C соответственно.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, холерная вакцина, детоксикация, холероген-анатоксин, O-антитела

Для цитирования: Вольников В.Р., Ульянов А.Ю., Шамина О.А., Воробьёва С.А., Клокова О.Д., Громова О.В., Волох О.А. Оптимизация этапа детоксикации в технологии получения специфических компонентов холерной бивалентной химической вакцины. Бактериология. 2025; 10(4): 96–101. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-4-96-101

Optimization of the detoxification stage in the production of specific components of a bivalent cholera chemical vaccine

В.Р.Вольников¹, А.Ю.Ульянов¹, О.А.Шамина¹, С.А.Воробьёва¹, О.Д.Клокова¹, О.В.Громова¹, О.А.Волох^{1,2}

¹Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of Rospotrebnadzor, Saratov, Russian Federation;

²N.I.Vavilov Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering, Saratov, Russian Federation

The aim of the study was to experimentally substantiate the possibility of optimizing the stage of formol detoxification of germ-free centrifugate of *Vibrio cholerae* 569B and *V. cholerae* M-41 strains in the production of cholera chemical vaccine. The duration and temperature of detoxification were chosen as variable factors influencing the quality of detoxification. After detoxification was completed, the specific activity and specific safety of the vaccine components – cholera toxoid and O-antigens – were monitored. The specific activity indicators (in reciprocal titers) in dot immunoassay were at least 8 for cholera toxoid, 32 for Inaba O-antigen, 160 for Ogawa O-antigen, which corresponded to the regulatory documentation. The study of the components by the indicator «Specific safety» revealed that the reduction of the detoxification duration to 14 days and the increase of the temperature to $24 \pm 2^\circ\text{C}$ led to incomplete detoxification of the germ-free centrifugate of the *V. cholerae* 569B strain.

Для корреспонденции:

Вольников Владислав Романович, младший научный сотрудник лаборатории холерных вакцин ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора

Адрес: 410005, Саратов, ул. Университетская, 46
Телефон: (8452) 26-2131

Статья поступила 09.07.2025, принята к печати 25.12.2025

For correspondence:

Vladislav R. Volnikov, Junior Researcher, Laboratory of Cholera Vaccines, Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of Rospotrebnadzor

Address: 46 Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russian Federation
Phone: (8452) 26-2131

The article was received 09.07.2025, accepted for publication 25.12.2025

From the obtained experimental components, the most active and specifically safe samples were selected, from which a mixture was prepared, which was tested for compliance with the master formula by the indicators «Formaldehyde», «Specific safety», «Abnormal toxicity», «Specific activity», «Immunogenicity». The results of the controls indicate full compliance of the prepared mixture with the manufacturing specification. The obtained data indicate the possibility of reducing the detoxification stage in case of *V. cholerae* M-41 strain by 50% and *V. cholerae* 569B by 30% with an increase in temperature to 37°C and 21°C, respectively.

Key words: *Vibrio cholerae*, cholera vaccine, detoxification, cholera toxoid, O-antigens

For citation: Volnikov V.R., Ulyanov A.Yu., Shamina O.A., Vorobyeva S.A., Klokovalova O.D., Gromova O.V., Volokh O.A. Optimization of the detoxification stage in the production of specific components of a bivalent cholera chemical vaccine. Bacteriology. 2025; 10(4): 96–101. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2025-4-96-101

На сегодняшний день на территории Российской Федерации зарегистрирован единственный препарат для профилактики холеры – «Вакцина холерная бивалентная химическая, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой», выпускаемый на базе ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. Данный иммунобиологический лекарственный препарат входит в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (приказ Минздрава России от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок») и в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Специфическими компонентами данного препарата являются антигены холерного вибриона (холероген-анатоксин (ХА) и О-антителы (О-АГ)), полученные из инактивированных формалином бульонных культур *Vibrio cholerae* O1 классического биовари сероваров Инаба (*V. cholerae* 569B) и Огава (*V. cholerae* M-41).

Важным направлением работы института являются исследования в области применения малоотходных технологий и оптимизации процесса производства. Наиболее приоритетные – снижение материальных затрат, сокращение времени, затрачиваемого на производство при сохранении объемов, уменьшение количества выделяемых отходов путем вовлечения отработанных материалов в производственный процесс [1–3].

Одним из этапов производства холерной химической вакцины, наиболее длительным по времени, является детоксикация, в процессе которой холерный токсин переходит в анатоксин. В связи с тем, что на данную стадию приходится до трети всех временных затрат полного цикла производства, вопрос сокращения ее длительности весьма актуален.

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы явилось экспериментальное обоснование возможности оптимизации процесса формоловой детоксикации безмикробного центрифугата штаммов *V. cholerae* 569B и *V. cholerae* M-41 при производстве холерной химической вакцины.

Задачи исследования

- Изучение влияния изменений временного и температурного факторов на процесс детоксикации.
- Определение специфической активности экспериментальных компонентов холерной химической вакцины в жидком и сухом виде в сравнении с контрольными образцами.
- Определение параметров остаточного формальдегида, специфической безопасности, аномальной токсичности,

специфической активности (иммуногенность, содержание О-антитела) смеси полученных экспериментальных активных компонентов холерной химической вакцины в сравнении с коммерческой серией.

Материалы и методы

В работе использовали формалинизованные безмикробные центрифугаты (ФБЦ) бульонных культур производственных штаммов холерного вибриона классического биовара *V. cholerae* 569B серовара Инаба и *V. cholerae* M-41 серовара Огава, полученные в соответствии с промышленным регламентом (ПР). Из детоксицированных центрифугатов штамма *V. cholerae* 569B получали холероген-анатоксин и О-антитела Инаба, из ФБЦ штамма *V. cholerae* M-41 – О-антитела Огава.

Согласно нормативной документации (НД), детоксикацию проводят в условиях холодильных комнат при температуре $7 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 30 ± 3 суток. В настоящем исследовании ее длительность была сокращена до 14 и 21 дня. Также были изменены температурные условия: процесс проводили при комнатной температуре ($24 \pm 2^\circ\text{C}$) и в терmostате ($36 \pm 1^\circ\text{C}$). Сводные данные указаны в табл. 1.

Таблица 1. Варианты условий детоксикации ФБЦ
Table 1. Options for FGC detoxification conditions

Тип пробы / Sample type	Длительность детоксикации, сутки / Duration of detoxification, days	Температура детоксикации, °C / Detoxification temperature, °C
ФБЦ штамма / <i>FGC of strain</i> <i>V. cholerae</i> 569B	14	24 ± 2
		36 ± 1
	21	24 ± 2
		36 ± 1
ФБЦ штамма / <i>FGC of strain</i> <i>V. cholerae</i> M-41	14	24 ± 2
		36 ± 1
	21	24 ± 2
		36 ± 1
Контроль / Control ФБЦ штамма / <i>FGC of strain</i> <i>V. cholerae</i> 569B	14	
	21	7 ± 1
	30	
ФБЦ штамма / <i>FGC of strain</i> <i>V. cholerae</i> M-41	14	
	21	7 ± 1
	30	

ФБЦ – формалинизованные безмикробные центрифугаты
FGC – formalinized germ-free centrifugates

Осаждение сульфатом аммония, диализ, стерилизация и фильтрация полученных жидкых специфических компонентов – ХА и О-АГ, а также их лиофильное высушивание проводили в соответствии с регламентом производства «Промышленный регламент на производство вакцины холерной бивалентной химической, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой ПР № 01898109-65-22».

В процессе детоксикации проводился мониторинг концентрации формальдегида. Если содержание составляло $<0,2\%$, добавляли 40%-й раствор формальдегида до конечной концентрации ($0,2 \pm 0,05\%$). Также проводилось измерение остаточного формалина в смеси экспериментальных активных компонентов холерной вакцины. Для соответствия НД его концентрация не должна превышать 0,2%.

После окончания детоксикации в ФБЦ определяли специфическую активность ХА и О-АГ в реакции диффузационной преципитации в геле (РДП) [4].

После лиофилизации проводили контроль показателя «Специфическая активность» компонентов холерной химической вакцины в реакции дот-иммуноанализа с использованием коньюгата на основе стафилококкового белка А, меченного золотыми наночастицами [5, 6].

Контроль специфической безопасности препаратов ХА определяли при введении внутривенно крысам по 0,1 мл из ряда последовательных разведений (1:2000, 1:4000, 1:6000, 1:8000). Отсутствие папул или образование папулы диаметром до 10 мм спустя сутки свидетельствовали о специфической безопасности ХА.

Смесь активных компонентов (ХА, О-АГ Инаба, О-АГ Огава), которая является основой таблетированной холерной химической вакцины, контролировали в соответствии с ФС.3.3.1.0020.15 по показателям «Специфическая безопасность», «Аномальная токсичность», «Формальдегид». Показатель «Специфическая активность» оценивали по параметрам «Иммуногенность» и «Содержание О-антитела» [7].

При проведении контроля показателя «Аномальная токсичность» белым мышам подкожно вводили 0,5 мл суспензии смеси экспериментальных компонентов, концентрация дозы соответствовала 1/160 части таблетки. Вывод об отсутствии токсичности делался в случае, когда в течение 7 суток все биомодели оставались живыми, без признаков интоксикации организма.

Методика постановки контроля показателя «Специфическая безопасность» для смеси активных компонентов аналогична таковой для отдельных препаратов ХА.

Содержание О-АГ определяли в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА). Смесь должна содержать не менее 2000 условных единиц О-АГ вакцинных штаммов *V. cholerae* O1 в обратном титре РНГА.

Контроль показателя «Иммуногенность» смеси активных компонентов холерной химической вакцины заключался в иммунизации биомоделей (белых мышей) дозами различной концентрации (1/1000, 1/5000, 1/25000 и 1/125000-я часть таблетки). После иммунизации производилось заражение животных вирулентными штаммами *V. cholerae* O1 M-879 биоваря Эль-Топ серовара Инаба и *V. cholerae* O1 Р-3122 биоваря Эль-Топ серовара Огава. Для соответствия этого показателя регламентному значению ED_{50} должна составлять не более 1/20000-й части таблетки.

Результаты исследования и их обсуждение

Первый этап исследования был посвящен оценке степени влияния временного и температурного факторов на процесс детоксикации ФБЦ путем определения специфической активности ХА и О-АГ. Согласно НД, минимальный reciprocal титр активности в РДП на данном этапе составляет 4 для ХА и 8 для О-АГ. В качестве контрольных образцов были использованы варианты ФБЦ с сокращенным временем детоксикации без изменения температурного режима. Полученные результаты сведены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели специфической активности в ФБЦ после завершения детоксикации (в reciprocalных титрах)
Table 2. Indicators of specific activity in FGC after completion of detoxification (in reciprocal titers)

Проба / Sample	Длительность детоксикации, сутки / Detoxification duration, days	Температура, °C / Temperature, °C	Активность О-АГ / Activity of O-antigens	Активность ХА / Activity of cholerogen toxoid
ФБЦ штамма / <i>FGC of strain V. cholerae</i> 569B	14	24 ± 2	16	4
		36 ± 1	32	8
	21	24 ± 2	32	8
		36 ± 1	32	16
Контрольный ФБЦ штамма / <i>Control FGC of strain V. cholerae</i> 569B	14		16	8
	21	7 ± 1	16	32
	30		32	32
ФБЦ штамма / <i>FGC of strain V. cholerae</i> M-41	14	24 ± 2	8	–
		36 ± 1	16	–
	21	24 ± 2	16	–
		36 ± 1	16	–
Контрольный ФБЦ штамма / <i>Control FGC of strain V. cholerae</i> M-41	14		16	–
	21	7 ± 1	32	–
	30		32	–
Контроль содержания формалина / <i>Formaldehyde content control</i>	Во всех пробах ФБЦ концентрация формальдегида не падала ниже минимальной концентрации / <i>In all FGC samples, the formaldehyde concentration did not fall below the minimum concentration</i>			

Таблица 3. Показатели специфической активности компонентов холерной химической вакцины после лиофилизации (в реципрокных титрах)
Table 3. Indicators of specific activity of components of cholera chemical vaccine after lyophilization (in reciprocal titers)

Проба / Sample	Длительность детоксикации, сутки / Detoxification duration, days	Температура, °C / Temperature, °C	Активность О-АГ / Activity of O-antigens	Активность ХА / Activity of cholera toxoid
<i>V. cholerae</i> 569B	14	24 ± 2	32	8
		36 ± 1	32	8
	21	24 ± 2	32	8
		36 ± 1	64	16
Контроль / Control <i>V. cholerae</i> 569B	14		16	8
	21	7 ± 1	32	16
	30		64	64
<i>V. cholerae</i> M-41	14	24 ± 2	160	–
		36 ± 1	640	–
	21	24 ± 2	320	–
		36 ± 1	640	–
Контроль / Control <i>V. cholerae</i> M-41	14		64	–
	21	7 ± 1	320	–
	30		640	–

Оценивая приведенные результаты, можно говорить о несущественном влиянии изучаемых факторов на показатель активности на этом этапе, поскольку данные варьируют в пределах одного разведения. Необходимо отметить, что специфическая активность ХА была выше в образцах, длительность детоксикации которых составляла не менее 21 дня, несмотря на то, что детоксикация наблюдалась во всех вариантах. Это свидетельствует о более полном переходе холерного токсина в анатоксин, что является критически важным на данной стадии производства.

Второй этап эксперимента заключался в контроле специфической активности компонентов вакцины в лиофилизированной форме. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Полученные данные свидетельствуют о полном соответствии показателей активности компонентов холерной вак-

цины нормативным значениям во всех вариантах: регламентное значение реципрокного титра активности в этой реакции для ХА составляет 8, для О-АГ Инаба – 32, для О-АГ Огава – 50.

На этом этапе также был проведен контроль специфической безопасности полученных образцов ХА. Установлено, что при введении препарата с режимом детоксикации 14 суток при 24 ± 2°C наблюдалось образование папул диаметром >10 мм. Это означает, что в данном образце холерный токсин не полностью перешел в анатоксин. Важно отметить, что проверка варианта ХА, температура детоксикации которого была выше при той же длительности процесса, не выявила образования папул. Возможно, это связано с тем, что воздействие более высокой температуры послужило катализатором процесса перехода холерного токсина в анатоксин. При введении препаратов ХА, детоксикация которых

Таблица 4. Контроль показателей качества экспериментальной таблеточной смеси в сравнении с коммерческой серией вакцины
Table 4. Control of quality indicators of the experimental tablet mixture in comparison with the commercial batch of the vaccine

Показатели спецификации холерной химической вакцины / Cholera Chemical Vaccine Specifications	Требования НД / Regulatory Documentation Requirements	Контрольная серия вакцины (серия №32) / Control Vaccine Batch (Batch No 32)	Экспериментальная таблеточная смесь / Experimental Tablet Mixture
Специфическая безопасность / Specific safety	Должна быть специфически безопасной / Must be specifically safe	Специфически безопасна / Specifically safe	Специфически безопасна / Specifically safe
Аномальная токсичность / Abnormal toxicity	Должна быть нетоксичной / Must be non-toxic	Не токсична / Non-toxic	Не токсична / Non-toxic
Специфическая активность / Specific activity	Содержание О-антитела / O-antigen content	Таблетка должна содержать не менее 2000 у.е. <i>V. cholerae</i> O1 / The tablet must contain at least 2000 conventional units of <i>V. cholerae</i> O1	23890 у.е. 35840 у.е.
	Иммуногенность / Immunogenicity *	ЕД ₅₀ должна быть не более 1/20000-й части таблетки / ED ₅₀ should be no more than 1/20000 of a tablet	1/125026 1/228625 1/123029 1/212666
Формальдегид / Formaldehyde	Не более 0,2% / No more than 0.2%	0,028%	0,08%

*в числителе – иммуногенность по отношению к заражающему штамму *V. cholerae* O1 P-3122, в знаменателе – иммуногенность по отношению к заражающему штамму *V. cholerae* O1 M-879.
 *the numerator is the immunogenicity in relation to the infecting strain *V. cholerae* O1 P-3122, the denominator is the immunogenicity in relation to the infecting strain *V. cholerae* O1 M-879.

составила 21 день, не выявлено образования папул, независимо от температуры.

Третий этап работы состоял в приготовлении смеси активных компонентов – ХА и О-АГ Инаба и Огава – в соотношении, соответствующем одной таблетке холерной химической вакцины – 5:2:1 соответственно. Далее проводили контроль сформированной экспериментальной таблеточной смеси по показателям «Специфическая безопасность», «Формальдегид», «Аномальная токсичность», «Специфическая активность» (содержание О-АГ, иммуногенность). В качестве контроля была выбрана коммерческая серия холерной химической вакцины №32.

При выборе компонентов для формирования смеси мы руководствовались наибольшим показателем активности. Поэтому в качестве исследуемого образца ХА и О-АГ Инаба был выбран вариант с длительностью детоксикации 21 день при $36 \pm 1^\circ\text{C}$. Так как активность О-АГ Огава была наибольшей в образцах, для исследования был выбран вариант с длительностью детоксикации 14 дней при температуре $36 \pm 1^\circ\text{C}$.

Сводные данные результатов контрольных испытаний приведены в табл. 4.

Представленные данные показывают, что по всем исследуемым показателям экспериментальная таблеточная смесь соответствует НД. Исходя из этого, можно сделать вывод, что сокращение длительности детоксикации для ФБЦ штамма *V. cholerae* M-41 до 14 суток и проведение ее при температуре $36 \pm 1^\circ\text{C}$, не оказывает отрицательного влияния на качество экспериментальной таблеточной смеси в сравнении с коммерческой серией вакцины. Для ФБЦ *V. cholerae* 569B аналогичный результат достигнут сокращением длительности детоксикации до 21 дня при температуре $24 \pm 2^\circ\text{C}$.

Таким образом, экспериментально подтверждена возможность сокращения времени детоксикации ФБЦ штамма *V. cholerae* M-41 на 50% и *V. cholerae* 569B на 30% при повышении температуры до $36 \pm 1^\circ\text{C}$ и $24 \pm 2^\circ\text{C}$ соответственно. Специфическая активность всех исследуемых образцов соответствовала требованиям НД и не уступала контрольным препаратам. Контроль изученных показателей качества экспериментальной таблеточной смеси показал полное соответствие НД.

В перспективе с использованием новых условий детоксикации будут получены экспериментально-производственные серии ХА и О-АГ Инаба и Огава, из которых будет сформирована экспериментальная лабораторная серия холерной вакцины, и проведен сравнительный анализ нормируемых показателей этой серии с коммерческим препаратом.

Информация о финансировании

Исследование выполнено в рамках НИР 89-2-21 «Научно-прикладные аспекты производства и совершенствования препаратов для иммунопрофилактики и диагностики опасных бактериальных и вирусных инфекций» (2021–2025 гг.), № гос. учета AAAA-A21-121012090066-4.

Funding Information

This research was conducted as part of R&D project 89-2-21 "Scientific and Applied Aspects of the Production and Improvement of Drugs for the Immunoprophylaxis and Diagnosis of Dangerous Bacterial and Viral Infections" (2021–2025), state registration number AAAA-A21-121012090066-4.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Жулидов ИМ, Абрамова ЕГ, Никифоров АК, Антонычева МВ, Шульгина ИВ, Лобовикова ОА, и др. Безотходные технологии в производстве гетерологичного антирабического иммуноглобулина. Проблемы особо опасных инфекций. 2011;4:80-84.
- Вольников ВР, Ульянов АЮ, Салихов РР, Дуракова ОС, Авдеева НГ, Самохвалова ЮИ, и др. Экологическая безопасность и перспективы развития малоотходных технологий в биотехнологическом производстве. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021;21(3):317-323. DOI: 10.18500/1816-9775-2021-21-3-317-323
- Вольников ВР, Дуракова ОС, Салихов РР, Самохвалова ЮИ, Авдеева НГ, Клокова Од, и др. Экспериментальное обоснование возможности использования среди на основе ферментативного гидролизата фибрина для получения компонентов холерной химической вакцины. Проблемы особо опасных инфекций. 2023;2:101-105. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-101-105
- Ouchterlony O. Antigen-antibody reactions in gels. IV. Types of reactions in coordinated systems of diffusion. Acta Pathol Microbiol Scand. 1953;32(2):230-40.
- Дуракова ОС, Громова ОВ, Киреев МН, Воробьева СА, Клокова Од, Ливанова ЛФ, и др. Применение дот-иммуноанализа для определения специфической активности антигенов в производстве холерной вакцины. Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А.Овчинникова. 2018;14(4):10-13.
- Воробьёва СА, Дуракова ОС, Волох ОА, Киреев МН, Громова ОВ, Клокова Од. Разработка системы дотиммуноанализа для контроля О-АГ сероваров Инаба и Огава в производстве холерной химической вакцины. Бактериология. 2019;4(4):50-54. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-4-50-54
- ФС.3.3.1.0020.15 Вакцина холерная бивалентная химическая, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издание (Том IV). М.: ФЭМБ. 2018;5326-5336.

References

- Zhulidov IM, Abramova EG, Nikiforov AK, Antonycheva MV, Shul'gina IV, Lobovikova OA, et al. Non-waste alternative technologies in the production of heterologous anti-rabies immunoglobulin. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2011;4:80-84. (In Russian).
- Vol'nikov VR, Ul'yanov AYu, Salikhov RR, Durakova OS, Avdeeva NG, Samokhvalova Yul, et al. Ecological safety and prospects of development of low-waste technologies in the biotechnology industry. Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology. 2021;21(3):317-323. DOI: 10.18500/1816-9775-2021-21-3-317-323 (In Russian).
- Vol'nikov VR, Durakova OS, Salikhov RR, Samokhvalova Yul, Avdeeva NG, Klokova OD, et al. Experimental Substantiation of Feasibility of Using Enzymatic Fibrin Hydrolyzate-Based Medium to Obtain Components of Chemical Cholera Vaccine. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2023;2:101-105. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-101-105 (In Russian).
- Ouchterlony O. Antigen-antibody reactions in gels. IV. Types of reactions in coordinated systems of diffusion. Acta Pathol Microbiol Scand. 1953;32(2):230-40.
- Durakova OS, Gromova OV, Kireev MN, Vorob'eva SA, Klokova OD, Livanova LF, et al. Primenenie dot-immunoanaliza dlya opredeleniya spetsificheskoi aktivnosti antigenov v proizvodstve kholernoi vaktsiny. Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoi biologii im. Yu.A.Ovchinnikova. 2018;14(4):10-13. (In Russian).

6. Vorobyova SA, Durakova OS, Volokh OA, Kireev MN, Gromova OV, Klokova OD. Development of the dot immuno analysis system for control of the serobar specific O-antigens Inaba and Ogava in the production of cholera chemical vaccine. *Bacteriology.* 2019;4(4):50-54. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-4-50-54 (In Russian).
7. FS.3.3.1.0020.15 Vaktsina kholernaya bivalentnaya khimicheskaya, tabletki, pokrytie kishechnorastvorimo obolochkoi. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV izdanie (Tom IV). M.: FEMB. 2018;5326-5336. (In Russian).

Информация о соавторах:

Ульянов Александр Юрьевич, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории холерных вакцин ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора

Шамина Ольга Александровна, младший научный сотрудник лаборатории холерных вакцин ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора

Воробьёва Светлана Александровна, научный сотрудник лаборатории холерных вакцин ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора

Клокова Ольга Дмитриевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории холерных вакцин ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора

Громова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории холерных вакцин ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора
ORCID: 0000-0003-0172-2964

Волох Оксана Александровна, кандидат биологических наук, заведующая отделом профилактических препаратов ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора
ORCID: 0000-0002-3044-971X

Information about co-authors:

Aleksandr Yu. Ulyanov, PhD in Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Cholera Vaccines, Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of Rospotrebnadzor

Olga A. Shamina, Junior Researcher, Laboratory of Cholera Vaccines, Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of Rospotrebnadzor

Svetlana A. Vorobyeva, Researcher, Laboratory of Cholera Vaccines, Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of Rospotrebnadzor

Olga D. Klokova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Cholera Vaccines, Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of Rospotrebnadzor

Olga V. Gromova, MD, PhD, leading researcher of the laboratory of cholera vaccines of the Federal State Budgetary Institution Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of Rospotrebnadzor
ORCID: 0000-0003-0172-2964

Oksana A. Volokh, PhD in Biological Sciences, head of the department of preventive drugs of the Federal State Budgetary Institution Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of Rospotrebnadzor
ORCID: 0000-0002-3044-971X

НОВОСТИ НАУКИ

Демография, возраст и резистентность к противомикробным препаратам в Европе: модельное исследование

В этом европейском моделирующем исследовании было использовано более 12,8 миллионов записей наблюдений за инфекциями кровотока (ИКТ) (2015–2019 гг.) для прогнозирования будущего бремени устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) в Европе к 2050 году с учетом возраста, пола и демографических изменений. Результаты показывают, что ожидается, что заболеваемость ИКТ будет расти больше у мужчин, чем у женщин, и особенно среди людей в возрасте 74 лет и старше, в то время как в более молодых группах показатели могут стабилизироваться или снизиться. Существуют значительные различия между странами и видами бактерий, причем некоторые показывают резкий рост устойчивости, а другие стабилизируются. Модели, которые игнорируют возрастные и половые различия, недооценивают бремя УПП, особенно среди пожилых мужчин. Достижение цели ООН по снижению заболеваемости резистентной ИКТ на 10% к 2030 году будет очень сложным и возможным лишь для примерно двух третей комбинаций бактерий и антибиотиков даже в сценариях сильного вмешательства. В целом исследование подчеркивает, что демографические изменения, половые и возрастные особенности критически влияют на будущие тенденции в области устойчивости к противомикробным препаратам, и что для достижения глобальных целей необходимо значительное снижение заболеваемости.



Waterlow NR, Chandler CIR, Cooper BS, Moore CE, Robotham JV, Sartorius B, et al. Combining demographic shifts with age-based resistance prevalence to estimate future antimicrobial resistance burden in Europe and implications for targets: A modelling study. *PLoS Med.* 2025 Nov 4;22(11):e1004579. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004579