

© КОЛЛЕКТИВАВТОРОВ, 2017

УДК 578.826:578.5

Амосова И.В.<sup>1</sup>, Тимошичева Т.А.<sup>1</sup>, Егорова А.А.<sup>1</sup>, Мусаева Т.Д.<sup>1</sup>, Писарева М.М.<sup>1</sup>, Едер В.А.<sup>1</sup>, Львов Н.И.<sup>2</sup>

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ АДЕНОВИРУСОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ СРЕДИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург;<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, 194044, г. Санкт-Петербург

Доля аденовирусных (АВ) инфекций в общей структуре ОРВИ среди молодых людей призывного возраста может достигать 64,6%. Высокий уровень заболеваемости, пневмонии, в том числе тяжелого течения и с летальными исходами, определяют актуальность изучения антигенного разнообразия АВ, циркулирующих среди военного контингента. С помощью ПЦР исследован 991 назофарингеальный смыв от пациентов, госпитализированных в военные медицинские учреждения с симптомами ОРЗ в 2014—2017 гг. Секвенирование проводили методом Сенгера с использованием прямого и обратного праймеров на участок гена фибриллы. По результатам ПЦР, генетический материал АВ обнаружен в 326 образцах. В 80 из них АВ присутствовал в сочетании с другими респираторными вирусами: в 26 с респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), в 49 с риновирусом, в 2 с бокавирусом, в 1 с РСВ и риновирусом, в 1 с вирусом парагриппа, в 1 с метапневмовирусом. Секвенированы АВ из 31 образца, АВ в 30 образцах принадлежат к группе E, серотип 4, 1 образец относится к группе B, серотип 7.

Ключевые слова: аденовирус; секвенирование.

*Для цитирования:* Амосова И.В., Тимошичева Т.А., Егорова А.А., Мусаева Т.Д., Писарева М.М., Едер В.А., Львов Н.И. Генетическое разнообразие аденовирусов, циркулирующих среди военнослужащих Северо-Западного региона. *Вопросы вирусологии.* 2017; 62(6): 283-287. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-6-283-287>

*Amosova I.V.<sup>1</sup>, Timoshicheva T.A.<sup>1</sup>, Egorova A.A.<sup>1</sup>, Musaeva T.D., Pisareva M.M.<sup>1</sup>, Eder V.A.<sup>1</sup>, Lvov N.I.<sup>2</sup>*

### GENETIC DIVERSITY OF ADENOVIRUSES CIRCULATING AMONG THE MILITARY IN THE NORTH-WEST REGION

<sup>1</sup> Research Institute of Influenza, St. Petersburg, 197376, Russian Federation;<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

The contribution of adenovirus (AV) infections to the overall structure of acute viral respiratory infections among young people of draft age can reach as high as 64.6%. Wide dissemination, the incidence of AV-associated pneumonias and lethal outcomes in the case of some complicated infections illustrate the urgency of studying the antigenic diversity of AVs circulating among the military. 991 nasopharyngeal swabs from patients hospitalized in military health facilities with symptoms of acute respiratory infections from 2014 to 2017 were detected by real-time PCR. Sanger sequencing was performed using forward and reverse primers matching the fiber gene. AVs were detected in 326 samples. In 80 of those, AVs were present in combination with other respiratory viruses, as follows: 26 with respiratory syncytial viruses (RSV), 49 with rhinoviruses, 2 with bocaviruses, 1 with RSV and rhinovirus, 1 with parainfluenza virus, and 1 with metapneumovirus. 31 samples were sequenced. Thirty AVs belonged to group E (serotype 4), and 1 AV belonged to group B (serotype 7).

Key words: adenovirus; sequencing.

*For citation:* Amosova I.V., Timoshicheva T.A., Egorova A.A., Musaeva T.D., Pisareva M.M., Eder V.A., Lvov N.I. Genetic diversity of adenoviruses circulating among the military in the North-West region. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal).* 2017; 62(6): 283-287. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-6-283-287>

*For correspondence:* Tat'yana A. Timoshicheva, Junior research associate, Laboratory of biotechnology of diagnostic reagents, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, 197376, Russian Federation. E-mail: [tatianatim@mail.ru](mailto:tatianatim@mail.ru)

#### Information about authors:

Timoshicheva T.A., <http://orcid.org/0000-0003-0679-8714>; Pisareva M.M., <http://orcid.org/0000-0002-1499-9957>;

Eder V.A., <http://orcid.org/0000-0002-9970-3325>

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

Received 17 August 2017

Accepted 25 August 2017

Аденовирусы (АВ) человека представляют собой ДНК-содержащие безоболочечные вирусы рода *Mastadenovirus* семейства Adenoviridae. В настоящее время семейство объединяет около 130 серотипов вирусов, выделенных от человека, млекопитающих и птиц. В 1999 г. Международным комитетом по таксономии вирусов АВ

человека рода *Mastadenovirus* отнесены к семи группам А—G по степени гомологии ДНК и содержания в ней GC-пар основания [1].

Капсид АВ состоит из 252 структурных единиц, 240 из которых — гексоны, 12 — пентоны, расположенные на вершинах икосаэдра и снабженные фибриллами. Белок

*Для корреспонденции:* Тимошичева Татьяна Александровна, мл. науч. сотр. лаб. биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург. E-mail: [tatianatim@mail.ru](mailto:tatianatim@mail.ru)

Таблица 1

## Разнообразие клинических форм заболеваний, вызываемых АВ

Группа АВ	Серотипы АВ	Характер заболевания	Группы риска
А	12, 18, 31, 61	Гепатиты, гастроэнтериты	Дети, пациенты с трансплантацией органов
В	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50	Острый геморрагический цистит, гастроэнтериты, ОРВИ	Новобранцы, курсанты военных училищ, дети
С	1, 2, 5, 6	Фарингиты	Дети
Д	8—10, 13, 15, 17, 19, 19а, 19р, 20, 22—30, 32, 33, 36—39, 42—49, 51	Эпидемические и спорадические кератоконъюнктивиты	Все группы населения
Е	4	ОРВИ, фолликулярные конъюнктивиты	Новобранцы, курсанты военных училищ, все группы населения
Ф	40	Гастроэнтериты	Дети младшего возраста
Г	41, 52	Гастроэнтериты	Дети младшего возраста

гексона содержит родо- и группоспецифическую детерминанты, типоспецифическими являются детерминанты белка гексона и белка фибриллы, которые расположены на поверхности вириона и против которых вырабатываются нейтрализующие антитела [2].

АВ обладают широким спектром тканевого тропизма и вызывают поражения лимфоидной ткани (группа С), центральной нервной системы, слизистых оболочек респираторного тракта (группы В, С, Е), кишечника (группы F и G), конъюнктивы и мочеполовых путей (группы В и D) [3]. АВ распространены повсеместно и могут вызывать локальные вспышки инфекции (табл. 1) [4].

Вспышки АВ-инфекций обычно происходят в закрытых коллективах, например в больницах, школах, военных подразделениях и т. п. Дети и взрослые с нарушениями иммунной системы наиболее восприимчивы к АВ и предрасположены к осложнениям. Около 7% инфекций верхних дыхательных путей и 10% пневмоний у детей до 4 лет вызваны АВ [5]. В Вооруженных Силах России в эпидемический сезон острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) переболевает более 30% контингента, из них до 20—40% — АВ-инфекцией [6].

Вспышки АВ-инфекций также могут происходить среди здоровых людей, однако поскольку подобные инфекции являются самоограниченными, они редко отслеживаются системой здравоохранения. Причины, по которым такие серьезные заболевания, как, например, пневмония, возникают и приводят к летальному исходу пациентов без нарушений иммунитета, остаются неясными. АВ способны длительно персистировать в организме человека и переходить в хроническую форму (хронические тонзиллиты, гаймориты, ангины и другие), а также вызывать аллергические состояния, сопровождающиеся развитием астматического бронхита и ларинготрахеита [4].

От типа АВ зависит степень и характер возможных осложнений, поэтому необходимо точно знать, какой именно серотип АВ вызвал заболевание, чтобы своевременно и грамотно помочь больному и избежать серьезных осложнений. В настоящее время для быстрого и качественного определения в клиническом материале ДНК АВ используют ПЦР с детекцией в реальном времени. Для определения серотипов АВ также используют ПЦР и секвенирование, основанное на определении нуклеотидных последовательностей высоковариабельных участков гексона и фибриллы АВ.

В настоящей работе представлены результаты исследования генетического разнообразия АВ, циркулировавших среди военнослужащих Северо-Западного региона в 2014—2017 гг.

### Материал и методы

**Материал.** В работе исследованы назофарингеальные смывы от 991 пациента, госпитализированного с симптомами ОРЗ в военно-медицинские организации МО РФ с апреля 2014 по март 2017 г. Смывы собирали не позднее 6 сут от начала заболевания. Материалы были получены из лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, где они хранились в транспортной среде при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 3 мес.

**Эталонные штаммы.** В качестве положительного контроля при постановке ПЦР использовали АВ серотипа 6 штамм Tonsill-99 (получен из музея ОРВИ ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России).

**ПЦР с детекцией в реальном времени.** Для выявления

в материалах нуклеиновых кислот вирусов гриппа А и В и других ОРВИ методом ПЦР с детекцией в реальном времени использованы тест-системы «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (ЦНИИЭ, Москва).

**Молекулярно-генетический анализ.** Выделение ДНК АВ, секвенирование гена фибриллы АВ и филогенетический анализ проводили, как описано в работе [7].

### Результаты

В ходе выполнения настоящей работы на наличие АВ-антигена исследован 991 назофарингеальный смыв от больных с симптомами ОРЗ. Материалы были получены из военно-медицинских организаций МО РФ Северо-Западного региона в период с апреля 2014 по март 2017 г. У госпитализированных военнослужащих наблюдалось повышение температуры тела, недомогание и интоксикация, ринит, фарингит, тонзиллит, конъюнктивит, катаральные явления, такие как гиперемия зева, кашель, заложенность носа и выделения из него (от слизистых до слизисто-гнойных), а также по данным клинического анализа крови — ускорение СОЭ, лейкоцитоз, лимфопения. Преобладала респираторная форма заболевания средней тяжести, в 8 случаях диагностирована пневмония.

По результатам ПЦР с детекцией в реальном времени в 424 образцах был обнаружен генетический материал респираторных вирусов, включая моно- и микст-инфекции. Вирусы гриппа А были выявлены в 205 образцах, вирусы гриппа В — в 128 образцах, АВ — в 326, риновирус — в 115, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) — в 56, вирус парагриппа типа 3 — в 6, метапневмовирус — в 3, бокавирус — в 2, коронавирус — в 2 образцах (рис. 1). В остальных 567 образцах генетический материал возбудителей ОРВИ не был обнаружен.

Из 326 образцов, положительных по данным ПЦР на наличие АВ, 95 (29,1%) содержали генетический материал других респираторных вирусов. Наиболее частым вариантом сочетанной инфекции было сочетание АВ с

риновирусами ( $n = 47$ ) и РСВ ( $n = 23$ ). В 15 случаях АВ сочетались с вирусами гриппа А, в том числе в 2 случаях также обнаружен риновирус, в одном случае — вирус гриппа В и РСВ, в 4 случаях — с вирусами гриппа В, в том числе в одном случае вирус гриппа В сочетался с РСВ, с бокавирусом — в 2 случаях, с вирусом парагриппа типа 3 и метапневмовирусом — по одному случаю соответственно. В одном материале АВ были обнаружены в сочетании с РСВ и риновирусом (см. рис. 1).

При исследовании 8 образцов, полученных от больных пневмонией, в 4 образцах был обнаружен генетический материал только АВ; один образец содержал генетический материал АВ и риновирусов; в 3 случаях были обнаружены только риновирусы; в одном случае возбудители ОРВИ не обнаружены.

Циклы выявления АВ при исследовании в ПЦР составили 6—30, тогда как для гетерологичных вирусов в случаях сочетанной с АВ инфекцией циклы выявления были значительно выше и варьировали в пределах 16—34, что может свидетельствовать о ведущей роли АВ в данной патологии.

Для дальнейшего секвенирования в целях определения серотипов АВ, вызвавших подьемы заболеваемости среди военнослужащих, из общего количества положительных на содержание АВ материалов был отобран 31 образец (10 образцов, полученных в 2014 г., 15 образцов эпидемического сезона 2015—2016 гг. и 6 образцов эпидемического сезона 2016—2017 гг.). По результатам лабораторной диагностики, в этих образцах присутствовали только

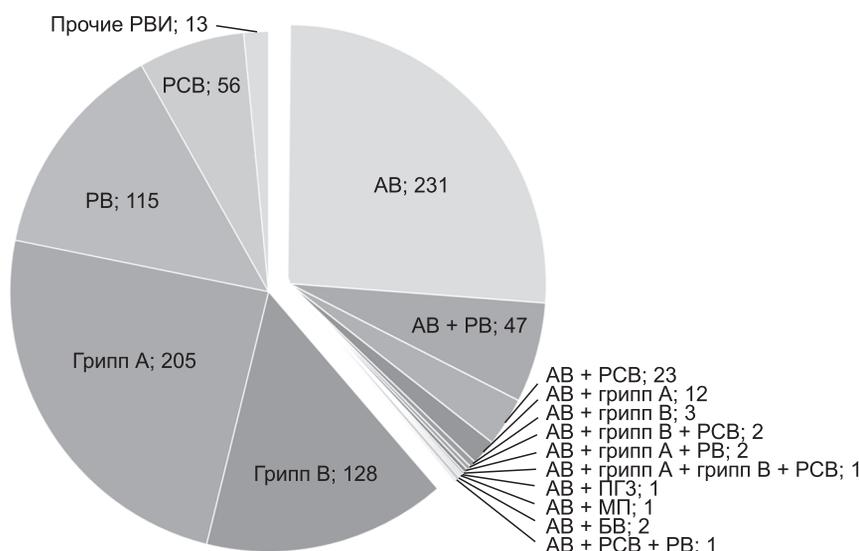


Рис. 1. Выявление возбудителей ОРВИ в клинических материалах методом ПЦР с детекцией в реальном времени.

РВ — риновирус; вирус парагриппа типа 3 (ПГЗ) выявлен в 6 образцах, метапневмовирус (МП) — в 3 образцах, бокавирус (БВ) — в 2 образцах, коронавирус — в 2 образцах; АВ + РВИ: сочетание АВ с БВ — в 2 случаях, с вирусом ПГЗ и МП, с РСВ и РВ — по одному случаю соответственно.

АВ, и циклы ПЦР-выявления не превышали 10.

Филогенетическое дерево выделенных АВ построено с использованием двухпараметрической модели Кимуры методом ближайших соседей (neighbor-joining) в программе MEGA 6 относительно целевых последовательностей участков фибриллы референс-штаммов различных серотипов АВ, депонированных в базе данных GenBank (табл. 2).

Результаты филогенетического анализа по участку гена фибриллы показали, что 10 образцов АВ, полученных в 2014 г., принадлежали к серотипу 4 (группа Е). Среди 15 образцов, полученных в 2015—2016 гг., 14 АВ также принадлежали к серотипу 4 (группа Е), один образец принадлежал к серотипу 7 (группа В). В 6 образцах, полученных в 2016—2017 гг., АВ принадлежали к серотипу 4 (группе Е). Филогенетическое дерево АВ, построенное на основании целевых нуклеотидных последовательностей области гена, кодирующего ген фибриллы, представлено на рис. 2.

### Обсуждение

К настоящему моменту известно о существовании более 50 серотипов АВ человека, включающих более 70 различных генотипов [4], что определяет многообразие клинических форм АВ-инфекций. Удельный вес АВ в общей структуре ОРЗ, по данным Национального центра по надзору за гриппом и ОРВИ, на территории России составляет около 5%. Вспышки АВ-инфекций регистрируются в течение всего года, особенно в детских коллективах и среди военнослужащих РФ [8—11]. В очагах таких вспышек наблюдается увеличение частоты пневмоний, в том числе тяжелого течения [12—14]. В Вооруженных Силах России в эпидемический сезон более 30% военнослужащих переболевает ОРВИ, из них на долю АВ-инфекции приходится до 50% [6], что наносит значительный ущерб как здоровью военнослужащих, так и российской армии в целом.

Таблица 2

Коды доступа для полногеномных нуклеотидных последовательностей АВ человека различных типов

Human adenovirus A	9	AJ854486	39	JN226760	
12	AC_000005	10	JN226746	42	JN226761
18	GU191019	13	JN226747	43	JN226761
31	AM749299	15	AB562586	44	JN226763
Human adenovirus B	17	AC_000006	45	JN226764	
3	NC_011203	19	EF121005	46	AY875648
7	AC_000018	20	JN226749	47	JN226757
16	AY601636	22	FJ404771	48	EF153473
21	AY601633	23	JN226750	49	DQ393829
11	AY163756	24	JN226751	51	JN226765
14	AY803294	25	JN226752	53	FJ169625
34	AY737797	26	EF153474	54	AB333801
35	AY128640	27	JN226753		Human adenovirus E
50	AY737798	28	FJ824826	4	AY487947
Human adenovirus C	29	AB562587			Human adenovirus F
1	AF534906	30	JN226755	40	L19443
2	ADRCG	32	JN226756	41	DQ315364
5	AC_000008	33	JN226758		Human adenovirus G
6	FJ349096	36	GQ384080	52	DQ923122
Human adenovirus D	37	DQ900900			Вакцинный штамм АВ серотипа 7
8	AB448767	38	JN226759		AY594256

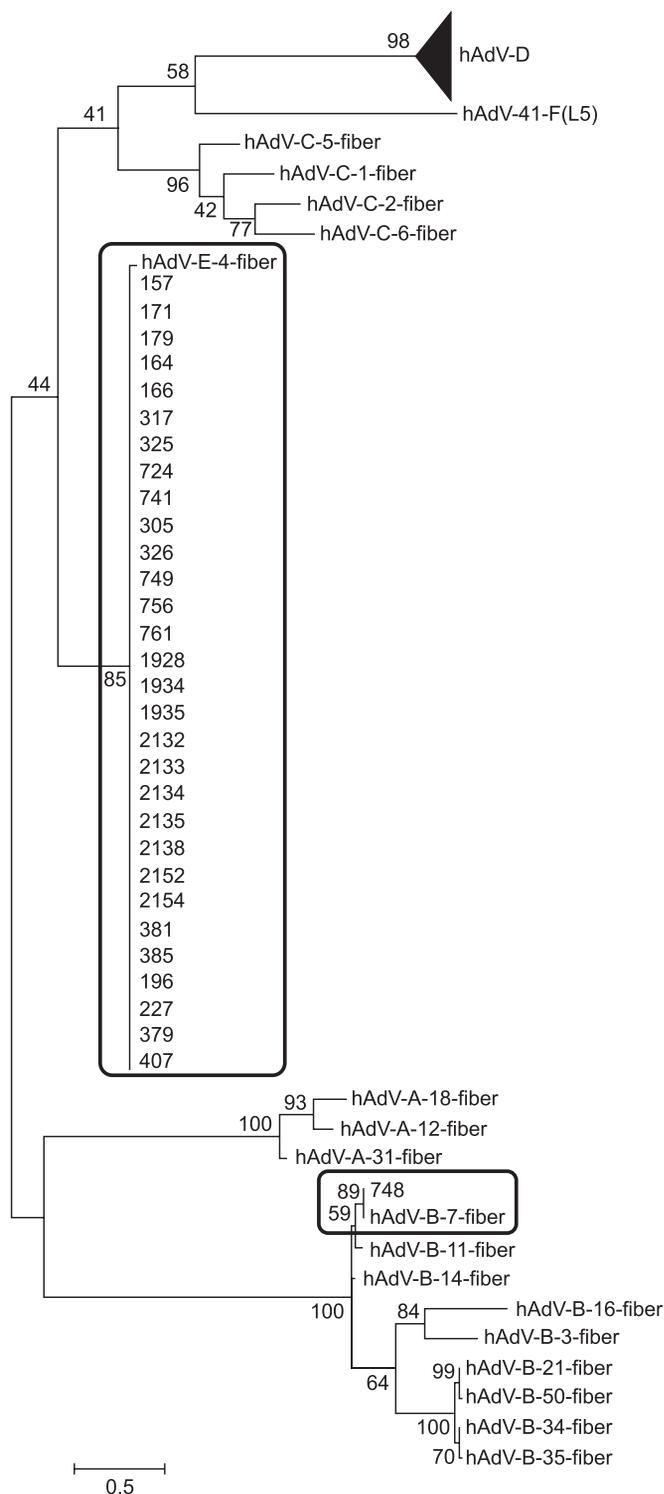


Рис. 2. Филогенетическое дерево АВ, построенное на основании целевых нуклеотидных последовательностей области гена, кодирующего ген фибриллы. Выделенные образцы секвенированы в лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России в ходе исследования, остальные последовательности получены из базы данных GenBank.

В период с апреля 2014 по март 2017 г. был собран и исследован на наличие респираторных вирусов 991 назофарингеальный смыв от военнослужащих. Как правило, это

были молодые люди призывного возраста 17—27 лет, госпитализированные в военно-медицинские организации МО РФ Северо-Западного региона России с симптомами ОРВИ. АВ были выявлены в 326 (32,9%) случаях, из них как единственный этиологический агент — в 231 (70,9%) случае и в сочетании с другими вирусами — в 95 (29,1%) случаях. Этиологическим агентом в 5 из 8 случаев диагностированной пневмонии также явились АВ. Секвенирование 31 образца показало принадлежность большинства (30 образцов) исследуемых АВ к серотипу 4 группы Е и одного АВ к серотипу 7 группы В. Эти серотипы АВ широко циркулируют в человеческой популяции, вызывая вспышки ОРЗ, в том числе с осложнениями (пневмонией). В период с 2010 по 2014 г. среди населения Москвы циркулировали АВ серотипов 1, 2, 3, 4, 6 и 7 [15], АВ серотипа 7 явились причиной нескольких вспышек среди военнослужащих РФ [10]. Основными этиологическими агентами, вызывающими ОРЗ среди военнослужащих в США, также являются АВ серотипов 4 и 7 [11]. АВ серотипов 7 и 3 являются причиной тяжёлых АВ-инфекций с летальными исходами [9, 16]. Нередко встречается сочетание серотипов 3 и 2 АВ [9].

АВ-инфекции вызывают серьёзные заболевания среди здоровых военнослужащих, причины возрастающей патогенности АВ при этом остаются неясными. Очевидно, АВ претерпевают мутации и изменения в процессе циркуляции среди людей, но эти фенотипические изменения редко обнаруживаются вследствие нерегулярности подобных вспышек и недостаточности биологических исследований вызывающих их серотипов АВ. В США получены вакцины для защиты военнослужащих от респираторных заболеваний, вызванных АВ. В России разработки в этой области в настоящее время не ведутся.

### Заключение

Дальнейшее изучение и анализ генома циркулирующих среди людей АВ остается важной и актуальной задачей для разработки и создания безопасных вакцин, эффективных препаратов этиотропной терапии, а также препаратов для диагностики АВ-инфекций.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 5, 9—11, 14, 16 см. REFERENCES)

1. Киселёв О.И., Жилинская И.Н., ред. *Вопросы общей вирусологии: Учебное пособие*. СПб: СПбГМА им. И.И.Мечникова; 2007 г.
2. Филдс Б., Найп Д., ред. *Вирусология*. Пер. с англ. М.: Мир; 1989.
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., ред. *Руководство по инфекционным болезням. Книга 2*. СПб.: Фолиант; 2011: 70—89.
4. Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Роль аденовирусов в возникновении острой кишечной инфекции у детей. *Журнал МедиАль*. 2014; (2): 45—57.
5. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., Бузицкая Ж.В., Афанасьева В.С., Михайлова М.А. и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013—2014 гг. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(3): 62—70.
6. Амосова И.В., Тимошичева Т.А., Сверлова М.В., Бузицкая Ж.В., Егорова А.А., Львов Н.И. Использование микрочультурального иммуноферментного анализа и модифицированного метода иммунофлуоресценции для диагностики аденовирусной инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(4): 230—5.
7. Львов Н.И. *Аденовирусная инфекция у военнослужащих: клиника, диагностика и лечение*: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016.
8. Иванов В.В., Харитонов М.А., Грозовский Ю.Р., Щеголев А.В., Садыков Р.Р., Журкин М.А. и др. Тяжёлая вирус-ассоциированная пнев-

мония у военнослужащих. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015; (1): 146—52.

12. Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Аристов А.И. Вирусиндуцированная пневмония. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011; 69(3): 94—7.
15. Яцышина С.Б., Агеева М.Р., Воробьева Н.С., Валдохина А.В., Елькина М.А., Горелов А.В. и др. Аденовирусы в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций в Москве в 2004—2014 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015; (5): 50—7.

#### REFERENCES

1. Kiselev O.I., Zhilinskaya I.N., eds. *Questions of General Virology: Textbook [Voprosy obshchey virusologii: Uchebnoe posobie]*. St. Petersburg: SPbSMA named after I.I. Mechnikov; 2007. (in Russian)
2. Fields B., Knipe D., eds. *Fundamental Virology*. New York: Raven Press Book, Ltd.; 1986.
3. Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V., eds. *Communicable Diseases Manual. Book 2 [Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam. Kniga 2]*. St. Petersburg: Foliant; 2011: 70—89. (in Russian)
4. Epifanova N.V., Novikova N.A. Role of adenoviruses in the occurrence of acute enteric infections in children. *Zhurnal Medial'*. 2014; (2): 45—57. (in Russian)
5. Pavia A.T. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52(4): 284—9.
6. L'vov N.I., Pisareva M.M., Mal'tsev O.V., Buzitskaya Zh.V., Afanas'eva V.S., Mikhaylova M.A., et al. Peculiarities of the etiological structure of acute respiratory viral infection in certain age and occupational groups of the population of St. Petersburg in the epidemic season 2013—2014. *Zhurnal infektsiologii*. 2014; 6(3): 62—70. (in Russian)
7. Amosova I.V., Timoshicheva T.A., Sverlova M.V., Buzitskaya Zh.V., Egorova A.A., L'vov N.I. Perspectives of applying of cell-elisa and modified immunofluorescence for diagnosis of adenovirus infection. *Klin-*

- icheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(4): 230—5. (in Russian)
8. L'vov N.I. *Adenoviral infection in the military: a clinic, diagnosis and treatment*. Diss. St. Petersburg; 2016 (In Russian).
9. Metzgar D., Osuna M., Kajon A.E., Hawksworth A.W., Irvine M., Russell K.L. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers. *J. Infect. Dis.* 2007; 196(10): 1465—73.
10. Zhu R., Song Q., Qian Y., Zhao L., Deng J., Wang F., et al. Virus profile in children with acute respiratory infections with various severities in Beijing, China. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2014; 127(21): 3706—11.
11. Zou L., Zhou J., Li H., Wu J., Mo Y., Chen Q., et al. Human adenovirus infection in children with acute respiratory tract disease in Guangzhou, China. *APMIS*. 2012; 120(8): 683—8.
12. Ivanov V.V., Kharitonov M.A., Grozovskiy Yu.R., Shchegolev A.V., Sadykov R.R., Zhurkin M.A., et al. Severe virus-associated pneumonia in the military. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2015; (1): 146—52. (in Russian)
13. Shestovitskiy V.A., Grinshteyn Yu.I., Aristov A.I. Virus-induced pneumonia. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2011; 69(3): 94—7. (in Russian)
14. Brosch L., Tchandja J., Marconi V., Rasnake M., Prakash V., McKnight T., et al. Adenovirus serotype 14 pneumonia at a basic military training site in the United States, spring 2007: a case series. *Mil. Med.* 2009; 174(12): 1295—9.
15. Yatsyshina S.B., Ageeva M.R., Vorob'eva N.S., Valdokhina A.V., El'kina M.A., Gorelov A.V., et al. Adenoviruses in the etiological structure of acute respiratory viral infections in Moscow in 2004—2014 years. *Zhurnal mikhrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2015; (5): 50—7. (in Russian)
16. Lin Y.C., Lu P.L., Lin K.H., Chu P.Y., Wang C.F., Lin J.H., et al. Molecular Epidemiology and Phylogenetic Analysis of Human Adenovirus Caused an Outbreak in Taiwan during 2011. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0127377.

Поступила 17. 08.17

Принята в печать 25.08.17

## РЕЦЕНЗИИ

© УРЫБАЕВ Л.В., 2017

УДК 615.281.8.03:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

**А.В. Кравченко, Г.А. Галегов, В.Г. Канестри.** Фосфазид. Москва: Медицина; 2017. 193 с.

Раскрытие на молекулярном уровне отдельных последовательных этапов репродукции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) обусловило создание комплекса высокоспецифичных лекарственных препаратов, направленных на лечение этой смертельно опасной, глобально распространяющейся инфекции человека. В соответствии с этим были созданы эффективные лекарства, являющиеся ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ, интегразы ВИЧ, а также ингибиторами проникновения ВИЧ в клетку. Выдающиеся результаты в лечении ВИЧ-инфекции были достигнуты после 1987 г., когда стала проводиться комбинированная лекарственная терапия этой инфекции на основе сочетанного применения ингибиторов обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ. Эффективность лечения ВИЧ-инфекции на основе высокоактивной антиретровирусной терапии продолжает возрастать вплоть до настоящего времени.

В списке практически значимых лекарственных препаратов против ВИЧ в нашей стране видное место занимает отечественный препарат Фосфазид (Никавир), который является гидроген-фосфонатом азидотимидина. Он был создан отечественными химиками, биоорганиками, токсикологами и клиницистами в конце 80-х годов прошлого столетия и внедрен в медицинскую

практику в конце 90-х годов коллективом специалистов под руководством академика РАН А.А. Краевского (1933—1999). Вскоре Фосфазид (Никавир) был защищен патентами СССР, Японии и США. Важно, что Фосфазид широко применяется в медицинской практике и в настоящее время. Препарат выпускается предприятием «Ассоциация АЗТ» под руководством лауреата Государственной премии РФ кандидата технических наук А.В. Кононова.

В рецензируемой монографии всесторонне и последовательно обобщается вся имеющаяся информация о теоретических основах создания этого препарата, приводятся сведения о его химическом синтезе, токсикологии и фармакокинетике, антивирусных свойствах.

Большой раздел посвящён изложению его терапевтической эффективности как в виде средства монотерапии, так и в составе комбинированной антиретровирусной терапии. В монографии приведена информация о предотвращении вертикальной передачи ВИЧ-инфекции (от инфицированной ВИЧ матери к новорождённому младенцу), а также включены материалы об успешном применении Фосфазид у ВИЧ-инфицированных пациентов с одновременно протекающим туберкулёзом лёгких и вирусным гепатитом С.