

УДК:616.932:616-018:616-084

DOI: 10.14427/jipai.2024.3.19

Современное состояние проблемы альтернативных методов профилактики и лечения холеры

И.А. Иванова, А.В. Филиппенко, Н.Д. Омельченко, А.В. Тюрина, Н.Е. Гаевская

Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону

The modern condition of alternative methods of cholera prevention and treatment

I.A. Ivanova, A.V. Filippenko, N.D. Omelchenko, A.V. Tyurina, N.E. Gaevskaya

Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia

Аннотация

Заболеемость холерой в мире сохраняется на высоком уровне. Существующий потенциальный риск распространения данной инфекции в страны различных континентов свидетельствует о необходимости разработки альтернативных комплексных подходов к лечению и профилактике этого заболевания. Цель обзора – анализ актуальных данных и оценка перспективности использования различных соединений в качестве лечебных и профилактических альтернативных средств при холере. Проанализирована информация, полученная российскими и зарубежными учёными в течение последних десятилетий, представленная в научных источниках из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, РИНЦ, посвящённых изучению профилактической и терапевтической способности различных веществ, соединений и препаратов в отношении возбудителя холеры. Обобщены данные, полученные отечественными и зарубежными исследователями, об эффективности использования пробиотиков, бактериофагов, поликлональных и моноклональных специфических антител, энтеросорбентов, а также различных веществ, обладающих бактерицидным действием, для профилактики и лечения холеры. Оценены преимущества и проанализированы недостатки того или иного альтернативного метода. Экспериментально доказана эффективность всех вышеперечисленных препаратов, что свидетельствует о возможности их использования в качестве альтернативных лечебных и профилактических средств при холере, особенно в эндемичных регионах, и в ситуациях, когда проведение вакцинации невозможно.

Ключевые слова

Лечение и профилактика холеры, пробиотики, бактериофаги, поликлональные и моноклональные антитела, энтеросорбенты, бактерицидные препараты.

Summary

The incidence of cholera in the world remains at a high level. The existing potential risk of the spread of this infection to countries of different continents indicates the need for alternative integrated approaches to the treatment and prevention of cholera. The review aims to analyze current data and assess the potential of various compounds as alternative therapies and preventives for cholera. Information obtained from Russian and foreign sources over the past decade, including PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar and RSCI, is used to study the efficiency of various substances and drugs against the causative agent of cholera. The potential of probiotics, bacteriophages and polyclonal and monoclonal specific antibodies is studied with consideration of enteral and parenteral administration.

Keywords

Treatment and prevention of cholera, probiotics, bacteriophages, polyclonal and monoclonal antibodies, enterosorbents, bactericidal preparations.

Введение

По мнению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), рост заболеваемости, расширение географического охвата с распространением на другие территории, комплексный характер гуманитарных кризисов, нехватка вакцин, ограниченные возможности поставок и кадровых ресурсов приводят к высокому риску холеры на глобальном уровне. В 2022 г. случаи холеры зарегистрированы в 36 странах мира, на 191 административной территории, причём эндемичных территорий из них всего восемнадцать – две в Азии и шестнадцать в Африке. В 2023 г. восемнадцать стран сообщили о случаях заболевания холерой [1]. Эти данные свидетельствуют о потенциальном риске распространения инфекции в страны различных континентов, что может привести к дальнейшей активизации эпидемического процесса [2]. Сохраняются эпидемиологические риски завоза холеры на любую административную территорию России в связи с активизацией эпидемического процесса в регионе Карибского бассейна, странах Азии и Африки [3].

В районах с высоким риском заболевания холерой на фоне мероприятий по модернизации инфраструктуры водоснабжения, санитарии и гигиены должна также проводиться противо-холерная вакцинация. Однако из-за глобального дефицита холерных вакцин в октябре 2022 г. принято решение о приостановлении введения второй дозы, что, несомненно, приведёт к сокращению продолжительности специфического иммунитета, особенно у детей в возрасте до пяти лет [1].

Всё вышеизложенное свидетельствует о необходимости разработки альтернативных комплексных подходов к борьбе с холерой, как для лечения первичных инфекций, так и с целью профилактики предотвращения вторичного распространения [4]. Работы по созданию и внедрению новых высокоэффективных профилактических и лечебных противо-холерных препаратов, обладающих детоксикационным, антимикробным, антиадгезивным действием в отношении холерных вибрионов, безопасных и простых в применении ведутся и в нашей стране, и за рубежом.

Пробиотики в качестве средств для лечения и профилактики холеры

Для уменьшения интенсивности и продолжительности клинических признаков холеры применяют регидратационную терапию, а также антибактериальные препараты. Однако из-за широкого использования антибиотиков возникли многочисленные проблемы, такие как появление

устойчивых к лекарствам бактерий, иммуносупрессия, накопление лекарств в продуктах животного происхождения, загрязнение окружающей среды [5], поэтому ВОЗ теперь рекомендует лечить антибиотиками только тяжёлые случаи холеры. Вопрос о проведении специальной экстренной профилактики холеры у контактных и потенциально инфицированных лиц остаётся открытым, несмотря на существующее мнение об обязательном проведении цикла профилактического этиотропного лечения для этих групп в очаге инфекции.

Поэтому активно ведутся исследования по поиску новых, альтернативных средств противомикробной терапии холеры. На примере других инфекционных заболеваний доказано, что пробиотики могут быть успешно использованы как при лечении, так и профилактике данных инфекций [6]. Пробиотики в большинстве своём являются грамположительными бактериями, основные функции которых связаны с повышением эпителиального барьера за счёт увеличения секреции слизи [7], усилением/ингибированием микробной адгезии к слизистой оболочке кишечника, конкурированием с патогенной микрофлорой [8], продукцией антимикробных веществ, таких как реутерин [9], бактериоцины и перекись водорода, которые ингибируют грамотрицательные и грамположительные патогенные бактерии [10]. Многие пробиотики обладают прямым антиоксидантным действием. Они способны нейтрализовать токсины вирусов и бактерий, в том числе и возбудителя холеры [11].

Наиболее важным эффектом применения пробиотиков является их способность усиливать иммунную защиту на слизистых [12]. Показано, что они способны модулировать систему местного иммунитета, активируя макрофаги и увеличивая их фагоцитарную активность [13], а также влияя на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов [14]. Представители пробиотических родов *Bifidobacteria* и *Lactobacillus* участвуют в иммунной регуляции, активируя регуляторные Т-клетки [15], а также стимулируют выработку секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [16-17].

Учитывая вышеизложенное, использование для профилактики холеры различных пробиотиков может служить альтернативой традиционной антибиотикотерапии, одновременно являясь сдерживающим фактором возникновения антибиотикоустойчивости у возбудителя холеры [18]. В.Д. Кругликовым с соавт. [19] показано наличие высокой антагонистической способности в отношении холерных вибрионов O1 и не O1/не O139

серогрупп у препарата, разработанного на основе антибиотикоустойчивого штамма *Lactobacillus acidophilus* ВКМ В – 2020 Д, выделенного из производственного симбиоза ацидофильных бактерий. Другие экспериментальные исследования показали высокую эффективность кисломолочного продукта, приготовленного на основе *L. bulgaricus* 36, при заражении экспериментальных животных вирулентными штаммами *Vibrio cholerae* [20]. Позднее на экспериментальных моделях было доказано преимущество *L. acidophilus* ВКМ В2020Д, *L. acidophilus* 126, *L. acidophilus* NK5, *L. plantarum* 8 RA-3 и *Bifidobacterium bifidum* No 1 по сравнению с другими пробиотическими бактериями в отношении холерных вибрионов классического биовара и, в несколько меньшей степени, штаммов *V. cholerae* O139 серогруппы [21].

Западными учёными также был подтверждён факт способности лактобактерий, входящих в состав фекальной микробиоты, действовать антагонистически в отношении возбудителя холеры [22]. Штамм *L. amylovorus* S6, выделенный из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) свиней, обладал не только выраженным антагонистическим действием на патогенные бактерии, в том числе и на *V. cholerae*, но и проявлял антибактериальную активность, подобную антибиотикам неомицину, хлортетрациклину и окситетрациклину [23]. Пероральное введение *Lactococcus lactis* снижало бактериальную нагрузку *V. cholerae* в кишечнике экспериментальных животных и увеличивало выживаемость инфицированных холерой мышей. Это связано, по мнению авторов, с повышенной способностью данных бактерий продуцировать молочную кислоту, обладающую бактерицидным действием на холерные вибрионы [18]. Положительный эффект от употребления метаболически активных *L. lactis* ранее был описан на других моделях холерной инфекции [24].

S. Kaur et al. [25] описана способность *Lactobacillus* spp., выделенных из образцов фекалий здоровых детей, *in vitro* предотвращать образование биопленок *V. cholerae* и *V. parahaemolyticus*, а также разрушать уже сформированные биоплёнки этих возбудителей.

Учитывая вышеизложенное, несомненно, что пробиотические бактерии, отобранные по определённым критериям, расширяют спектр профилактических и лечебных противохолерных средств. Применение того или иного пробиотика при холерной инфекции обуславливается его биотехнологическими свойствами, которые зависят не только от вида бактерий, но и от конкретного штамма [26]. Пробиотические бактерии,

использование которых эффективно при холере, должны обладать высокой или средней кислотообразующей способностью и антагонистической активностью по отношению к холерным вибрионам, а также средней адгезивностью [21].

Лечебно-профилактические препараты на основе бактериофагов

Ещё одной альтернативой использования антибиотиков при различных инфекциях, в том числе и холерной, являются препараты на основе бактериофагов [27-28]. В некоторых случаях фаги превосходят другие антибактериальные средства по активности в отношении антибиотикорезистентных возбудителей [29] и даже обладают способностью разрушать биоплёнки бактерий с помощью деполимераз и ферментов, разрушающих экзополимеры [30-31]. Кроме того, взаимодействие бактериофагов с лимфоидными тканями кишечника вызывает эффект, аналогичный при применении пробиотиков [31].

Фаги являются важными компонентами ЖКТ человека и играют важную роль в эволюции бактерий и в модуляции иммунной системы макроорганизма [32]. Они проявляют иммуносупрессивные свойства, контролируя воспаление и аутоиммунные реакции [17,33]. Показано, что фаг Pf4 *Pseudomonas aeruginosa*, связанный с везикулами внешних мембран, ослабляет воспалительные реакции на бактериальный эндотоксин в местах бактериальной колонизации или инфекции [34]. Кроме того, фаги оказывают противовоспалительное действие путём непосредственного взаимодействия с провоспалительными цитокинами в клетках, а также снижения производства активных форм кислорода, подавляя окислительный стресс [31]. Показано, что бактериофаги способны связываться со слизью, что повышает превентивную защиту от бактериальных инфекций [35].

Бактериофаги взаимодействуют с иммунной системой млекопитающих, вызывая формирование специфических иммунных реакций, в том числе и выработку специфических антител, а также неспецифически влияя на различные функции основных популяций клеток врождённого и адаптивного иммунитета [36]. Показано, что фаги могут активировать слизистый иммунитет в кишечнике через Toll-9-зависимый сигнальный путь интерферона, способствуя увеличению пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов в пейеровых бляшках [33]. Бактериофаги способны также индуцировать в кишечнике синтез специфических антител, которые могут быть причиной сни-

жения их лечебной и профилактической эффективности, особенно при повторном их применении [37]. Ключевым фактором, ограничивающим активность фагов в ЖКТ, по-видимому, являются фагоспецифические sIgA [31]. Выявлено наличие корреляционных связей между количеством sIgA и бактериофагов в кишечнике человека: чем ниже уровень sIgA, тем больше выделяется с фекалиями фагов, и наоборот [33].

В то время как технология производства профилактических и терапевтических бактериофагов для многих видов микроорганизмов отработана, в отношении холерных фагов сведений недостаточно, так как исследования по этой проблеме были прекращены в 70-х годах прошлого столетия и возобновились относительно недавно. Необходимость разработки новых средств для профилактики, а также для лечения больных холерой, в том числе инфицированных антибиотикоустойчивыми штаммами, учитывая способность фагов разрушать биоплёнки за счёт определённых механизмов (стимуляция бактерий-хозяев к выработке ферментов, разрушающих биоплёнку, использование хвостовых деполимераз и т.д.) [38], стимулирует проведение исследований, посвящённых изучению взаимоотношений литических бактериофагов с холерными вибрионами.

Так, лечение животных бактериофагами M3 и C, обладающими высокой литической активностью и широким диапазоном действия в отношении холерных вибрионов, приводило к снижению вибриотитра в 2,6-2,7 раза [39]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что наиболее эффективным в этом случае является применение комбинации из пяти бактериофагов *V. cholerae* O1 [40]. К аналогичному выводу пришли A. Jaiswal et al. [41], которые показали, что коктейль из пяти типов литических бактериофагов успешно снижал нагрузку *V. cholerae* при введении его взрослым кроликам через 6 или 12 часов после заражения.

Исследование на взрослых мышах также продемонстрировало перспективность лечения холеры с помощью фагового коктейля [42]. Доказана профилактическая эффективность коктейля из трёх холерных фагов (ICP1, ICP2 и ICP3), пероральное введение которого за 24 ч до заражения *V. cholerae* снижало бактериальную колонизацию в кишечном тракте и предотвращало развитие диареи у экспериментальных животных [43]. Применение фага vB VchoP 1 (Phi 1), принадлежащего к роду *Podoviridae* *N4virus*, приводило к снижению количества *V. cholerae* в кишечнике

инфицированных животных и защищало от развития клинических симптомов холеры, что свидетельствует о перспективности применения этого фага в качестве альтернативного средства лечения холеры [4]. Профилактическое использование коктейля бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13 в течение 5-7 дней предотвращало у экспериментальных животных развитие холеры, вызванной штаммами, относящимися к биоарам El Tor и Classical [44].

Таким образом, всё вышеизложенное свидетельствует об эффективности применения бактериофагов для лечения и профилактики холеры. Вместе с тем, при применении бактериофагов в качестве средств для профилактики и лечения холеры следует учитывать, что холерный вибрион выработал несколько стратегий уклонения от литического действия бактериофагов [45]: подавление циклического аденозинмонофосфата (АМФ) и белка-рецептора циклического АМФ посредством мутаций в генах *суаА* или *срр*, что может придавать устойчивость к холерным фагам [46]; уменьшение количества фаговых рецепторов на поверхности бактерий [47]; бактериальная система CRISPR может лизировать фаги и ДНК [33]; наличие у *V. cholerae* антифаговых систем рестрикции-модификации (RM) [48]; abortивная инфекция, при которой микробная клетка инициирует собственную гибель после попадания в неё генетического материала бактериофага [49] и т.д.

Специфические поликлональные и моноклональные антитела – альтернативные средства для профилактики и лечения холеры

Ещё одним альтернативным методом профилактики и лечения холеры может быть пероральная пассивная иммунизация специфическими поликлональными или моноклональными антителами. Зарубежными исследователями получены результаты, свидетельствующие, что IgA против липополисахарида (ЛПС) холерного вибриона от иммунизированных матерей при пассивном введении с молоком защищали новорождённых мышат от развития экспериментальной холеры [50]. Моноклональное антитело (МКА) ZAC-3 против области ядра липида А ЛПС *V. cholerae* снижало способность штаммов *V. cholerae* O395 и C6706 колонизировать кишечный эпителий новорождённых мышей [51]. Это может быть связано со способностью антител снижать подвижность вибрионов и усиливать агглютинацию. Показано, что под воздействием поликлональных или моно-

клональных IgG и IgA против ЛПС в жидкой среде вибрионы теряли способность двигаться [52], затем происходила микро- и макроагглютинация в результате межклеточных столкновений и переплетения жгутиков, которые у холерных вибрионов также покрыты ЛПС [53]. Специфические поликлональные и моноклональные антитела класса А и G в присутствии комплемента снижали на несколько порядков способность *V. cholerae* колонизировать кишечник животных [54,55].

В то же время под воздействием МКА ZAC-3 IgG, направленного против ядра липидной области А ЛПС и полученного из кишечника мыши, холерные вибрионы O1 классического и El Tor биоваров секретировали внеклеточный матрикс, который повышал устойчивость возбудителя к лизису, опосредованному комплементом [56]. Проведённое секвенирование вибрионов после обработки МКА ZAC-3 IgG, направленным против ядра липида А, позволило выявить сто шестьдесят генов, экспрессия которых была изменена, что может быть одной из причин снижения подвижности возбудителя холеры и продукции внеклеточного матрикса [57].

Перспективными для разработки эффективных профилактических средств на основе МКА для снижения заболеваемости холерой являются технологии, позволяющие экспрессировать рекомбинантные белки, антитела в молоко трансгенных животных. Так, новорождённые мыши, которым пассивно вводили молоко, содержащее МКА ZAC-3 IgA1, или которые вскармливались самками, экспрессирующими ZAC-3 IgA1 в молоко, были невосприимчивы к экспериментальной холере. Показано, что ZAC-3 IgA1 уменьшали подвижность *V. cholerae* и способствовали бактериальной агглютинации, снижая бактериальную колонизацию *in vivo* [58].

Таким образом, всё вышеперечисленное свидетельствует о том, что поликлональные и моноклональные антитела могут быть использованы в качестве альтернативных средств для профилактики и лечения холеры.

Перспективы включения энтеросорбентов в схемы лечения и профилактики холеры

Дезинтоксикация является важным этапом при проведении патогенетической терапии кишечных инфекций [59]. Энтеросорбенты, обладая высокой антибактериальной активностью, не только saniруют ЖКТ, но и за счёт детоксикации оказывают иммуномодулирующее действие на иммунную систему, снижая антигенную нагрузку, что способствует купированию инфекционного

процесса [60]. Кроме того, энтеросорбенты поддерживают нормальную колонизационную резистентность, оказывая благоприятное влияние на кишечную микрофлору. Наличие данных свойств у энтеросорбентов позволяет рассматривать их в качестве потенциальных лекарственных препаратов против холеры.

Российскими учёными экспериментально показана эффективность использования пероральных противохолерных препаратов на основе сорбционных матриц с иммобилизованным специфическим лигандом [61]. Авторами рекомендованы наиболее перспективные сорбенты – полисорб и хитозан. Отличительная способность полисорба адсорбировать белковые молекулы на поверхности, а не в порах, а также наличие на его поверхности Si-OH групп, с которыми происходит взаимодействие пептидных структур, обеспечивает высокую иммобилизацию антитоксических иммуноглобулинов на данном сорбенте. Присутствие в составе хитозана amino- и гидроксильных групп способствует связыванию большого количества органических водорастворимых веществ, обеспечивая высокую сорбционную активность вещества. Хитозан способен связывать разнообразные низко- и высокомолекулярные соединения, вплоть до бактериальных клеток, что позволяет использовать его в качестве сильнодействующего неспецифического биологического агента, матрицы для доставки лекарств, а также как лечебное средство (например, при дизентерии Флекснера). М.В. Овчинниковой с соавт. показано, что растворимая форма хитозана, а особенно модифицированный вариант сорбента с наличием в его структуре антиоксидантных противохолерных иммуноглобулинов проявляли высокую адсорбционную активность в отношении холерного токсина, снижая его исходную концентрацию. На основании данного модифицированного сорбента была разработана лечебная форма экспериментального препарата противохолерного иммуноэнтеросорбента [62-64].

Неспецифическая профилактика холеры с помощью иммуномодуляторов

Известно, что развитие тяжести инфекционного процесса зависит от действия возбудителей на иммунную систему макроорганизма, формирования иммунодефицитного состояния в той или иной степени выраженности. Патогенетические механизмы развития иммунодефицита обусловлены повреждающим воздействием патогена или продуктов его жизнедеятельности на клетки врождённого и адаптивного иммунитета.

Нарушаются процессы созревания В-лимфоцитов, продуцируются неполные антитела, снижается количество клеток памяти. Уменьшается количество зрелых форм популяций Т-клеток, преимущественно Т-хелперов. Повреждается рецепторный аппарат, снижается цитолитическая активность макрофагов в тканях, антигенпредставляющая функция этих клеток и их переваривающая способность [65]. Ситуация осложняется увеличением контингента лиц с пониженной резистентностью к вирусным и бактериальным инфекциям, у которых нарушены механизмы формирования как постинфекционного, так и поствакцинального иммунного ответа [66]. Применение препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, направленным на определённые звенья системы иммунитета в соответствии с патогенетическими механизмами возбудителей, является в таких случаях оправданным и целесообразным как в схеме лечения, так и в случае повышения эффективности вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний [67].

Интересные результаты получены при оценке перспектив применения иммуномодулятора имунофана для неспецифической профилактики холеры. Показано, что профилактический курсовой приём препарата в течение десяти дней перед заражением предотвращал развитие патогенетической картины в тонком кишечнике экспериментальных животных, что свидетельствовало об эффективности применения иммуномодулятора в качестве альтернативного средства профилактики этого заболевания [68]. Такой эффект препарата обусловлен, вероятно, его происхождением, а также механизмом действия на клетки иммунной системы: имунофан, синтетический гексапептид, аналог участка 32-36 тимопоэтина, способен восстанавливать пролиферацию лимфоцитов, участвующих в формировании клеточных защитных механизмов, усиливать антиоксидантную активность организма, стимулировать синтез антителопродуцирующих клеток и регулировать продукцию иммуноглобулинов [69].

Антибактериальная активность природных соединений

В последние годы изучается антибактериальная активность природных препаратов, которые способны обезвреживать патогены путём непосредственного воздействия на их факторы вирулентности или жизнеспособность клеток. Показано, что метаноловый экстракт семян сладкого фенхеля значительно ингибировал продукцию холерного токсина у различных

штаммов *V. cholerae*, независимо от серогруппы или биотипа. Интересно, что транс-анетол и 4-аллиланизол, компоненты эфирного масла семян сладкого фенхеля, также продемонстрировали аналогичные эффекты [70]. Доказано наличие антибактериальной активности у водных экстрактов кофейных зёрен разных сортов против штаммов *V. cholerae* с лекарственной устойчивостью к шести антибиотикам (азитромицин, колистин, налидиксовая кислота, сульфаметоксазол, тетрациклин). Выявлено также, что кофейная кислота снижает рост вибрионов за счёт способности нарушать проницаемость их мембран [71]. Со способностью нарушать проницаемость мембран антибиотикоустойчивых штаммов *V. cholerae* связан и механизм действия полифенола(-)-эпигаллокатехин-3-галлата зелёного чая [72]. Пиперин, основной компонент белого перца, оказывал дозозависимое бактерицидное действие на рост холерных вибрионов независимо от их биотипов и серогрупп [73]. Экстракт *Centella asiatica* ингибировал выработку холерного токсина у штаммов *V. cholerae* классического и Эль Тор биоваров, а также уменьшал экспрессию гена *ctxA* [74]. Метанольный экстракт листьев *Typhonium trilobatum* продемонстрировал значительную ингибирующую активность в отношении образования биоплёнки штаммами *V. cholerae* O1, O139, не O1 и не O139 серогрупп с множественной лекарственной устойчивостью. Препарат значительно снижал продукцию холерного токсина у штамма *V. cholerae* SG24, подавлял транскрипцию гена *ctxAB* и экспрессию генов-активаторов холерного токсина *toxT* и *tcpP* [75]. Этилацетатный экстракт эндофитного базидиомицета *Schizophyllum commune* проявил хорошую антибактериальную активность в отношении *V. cholerae*, а также *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* [76].

Выявлено наличие ингибирующей активности в отношении ферментов *V. cholerae* и *Neisseria gonorrhoeae* у простых кумаринов – природных фенольных гетероциклических соединений, производных цис-ортооксикоричной кислоты [77], а также у группы фенолов и фенольных кислот [78].

Наночастицы золота разного размера и формы ингибировали образование биоплёнок *V. cholerae* классического и Эль Тор биоваров, а также нарушали структуру холерного токсина у этих штаммов и снижали его продукцию [79].

Заключение

Таким образом, всё вышеизложенное свидетельствует об эффективности использования пробиотиков, бактериофагов, поликлональных и моноклональных специфических антител, энтеросорбентов, а также различных веществ, обладающих бактерицидным действием, для профилактики и лечения холеры. Однако при разработке таких профилактических и лекарственных препаратов важно учитывать не только достоинства того и или иного средства, но и возможные риски, связанные с их применением.

Так, должны быть продолжены исследования по изучению клинической эффективности, безопасности и механизмов действия пробиотиков на макроорганизм, а также по разработке систем доставки пробиотических препаратов для противомикробной терапии [80].

Для фаговой терапии и профилактики должны применяться только литические фаги, поскольку только они непосредственно вызывают лизис патогенных бактерий. Перспективность каждого фага зависит также от способности вызывать адекватный ответ иммунной системы [31]. С целью предотвращения формирования фагоустойчивости необходимо использовать смесь (коктейль), в которую должны входить бактериофаги, использующие разные рецепторы. Технология объединения фагов нескольких

видов в коктейле позволит, в том числе, повысить эффективность препарата за счёт увеличения количества потенциальных целевых патогенов [81,82].

При создании лекарственных препаратов на основе энтеросорбентов должны применяться соединения с высокой адсорбирующей способностью, не оказывающие токсического и травматического действия на ЖКТ, негативного воздействия на секрецию полезных веществ и кишечную микрофлору. Связанные компоненты не должны подвергаться десорбции, а сами энтеросорбенты – проникать через слизистую ЖКТ [83].

Различные вещества (природные, химические соединения, наночастицы и т.д.), обладающие антибактериальной активностью, имеют преимущества перед антибиотиками, поскольку не вызывают развития устойчивости. Однако не оценено их влияние на различные системы макроорганизма, что требует проведения всесторонних исследований и детального изучения механизмов их действия *in vivo*.

Несмотря на существующие проблемы, использование вышеперечисленных средств может быть хорошей альтернативой известным методам лечения и профилактики холеры, особенно в эндемичных регионах, и в ситуациях, когда применение противохолерной вакцины невозможно.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения (11 февраля 2023 г.). Новости о вспышках болезней. Холера — ситуация в мире. [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON437. Дата обращения: 21.02.2024.
2. Носков А.К., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А., и др. Холера: анализ и оценка эпидемиологической обстановки в мире и России. Прогноз на 2023 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2023;1:56-66. doi:10.21055/0370-1069-2023-1-56-66.
3. Носков А.К., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А., и др. Холера: тенденции развития эпидемического процесса в 2021 г., прогноз на 2022 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2022;1:24-34. doi:10.21055/0370-1069-2022-1-24-34.
4. Bhandare S, Colom J, Baig A, et al. Reviving Phage Therapy for the Treatment of Cholera. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019;219(5):786–794. doi:10.1093/infdis/jiy563.
5. Liang S, Qi Y, Yu H, et al. Bacteriophage Therapy as an Application for Bacterial Infection in China. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):417. doi:10.3390/antibiotics12020417.
6. Yang H, Sun Y, Cai R, et al. The impact of dietary fiber and probiotics in infectious diseases. *Microb Pathog*. 2020;140:103931. doi:10.1016/j.micpath.2019.103931.
7. Briskey D, Heritage M, Jaskowski LA, et al. Probiotics modify tight-junction proteins in an animal model of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;9(4):463-472. doi:10.1177/1756283X16645055.
8. Nowak A, Paliwoda A, Błasiak J. Anti-proliferative, proapoptotic and anti-oxidative activity of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(21):3456-3467. doi:10.1080/10408398.2018.1494539.
9. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol*. 2018 Apr 19;9:757. doi:10.3389/fmicb.2018.00757.
10. Moraes MCC, Costa PJC, Segundo ASG, et al. Assessment of probiotic bacterial strains effect on *S. aureus* biofilm on titanium discs with treated surfaces. *Rev Odontol UNESP*. 2019;48:e20190096. doi:10.1590/1807-2577.09619.
11. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков. *Детские инфекции*. 2007;3:64-69.
12. Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, et al. *Bifidobacteria* and Their Health-Promoting Effects. *Microbiol Spectr*. 2017;5(3). doi:10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016.
13. Jain S, Yadav H, Sinha PR. Stimulation of innate immunity by oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus casei* in mice. *Journal of Medicinal Food*. 2008;11(4):652–656. doi:10.1089/jmf.2006.0132.
14. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Vilchez-Padial LM, et al. Evidence of the Anti-Inflammatory Effects of Probiotics

- and Synbiotics in Intestinal Chronic Diseases. *Nutrients*. 2017;28;9(6):555. doi:10.3390/nu9060555.
15. Laiño J, Villena J, Kanmani P, et al. Immunoregulatory Effects Triggered by Lactic Acid Bacteria Exopolysaccharides: New Insights into Molecular Interactions with Host Cells. *Microorganisms*. 2016;15;4(3):27. doi:10.3390/microorganisms4030027.
16. Llewellyn A, Foey A. Probiotic Modulation of Innate Cell Pathogen Sensing and Signaling Events. *Nutrients*. 2017;9(10):1156. Published 2017 Oct 23. doi:10.3390/nu9101156.
17. Vitetta L, Vitetta G, Hall S. Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages. *Front Immunol*. 2018;9:2240. doi:10.3389/fimmu.2018.02240.
18. Mao N, Cubillos-Ruiz A, Cameron DE, et al. Probiotic strains detect and suppress cholera in mice. *Sci Transl Med*. 2018;10(445):eaao2586. doi:10.1126/scitranslmed.aao2586.
19. Кругликов В.Д., Ломов Ю.М., Мишанькин Б.Н., и др. Перспективы применения пробиотиков в профилактике и лечении холеры. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2000;4:55-57.
20. Мустанов А.Н., Баженов Л.Г., Неъматов А.С., и др. Противохоперная активность лактобактерий и перспективы их применения для профилактики и лечения холеры. *Bulletin of the International Scientific Surgical Association*. 2008;3(1):79-80.
21. Кругликов В.Д. Разработка критериев отбора пробиотических бактерий для расширения спектра доступных противохоперных средств. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012;4(114):69-72. doi:10.21055/0370-1069-2012-4-69-72.
22. Silva SH, Vieira EC, Dias RS, et al. Antagonism against *Vibrio cholerae* by diffusible substances produced by bacterial components of human faecal microbiota. *J. Med. Microbiol*. 2001;50(2):161-164. doi:10.1099/0022-1317-50-2-161.
23. Kim PI, Jung MY, Chang YH, et al. Probiotic properties of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains isolated from porcine gastrointestinal tract. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2007;74(5):1103-1111. doi:10.1007/s00253-006-0741-7.
24. Zamri HF, Shamsudin MN, Rahim RA, et al. Oral vaccination with *Lactococcus lactis* expressing the *Vibrio cholerae* Wzm protein to enhance mucosal and systemic immunity. *Vaccine*. 2012;30:3231-3238. doi:10.1016/j.vaccine.2012.02.012.
25. Kaur S, Sharma P, Kalia N, et al. Anti-biofilm Properties of the Fecal Probiotic *Lactobacilli* Against *Vibrio* spp. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:120. doi:10.3389/fcimb.2018.00120.
26. Шевелева М.А., Раменская Г.В. Современные представления о применении различных групп пробиотических средств при антибиотикотерапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009;54(3-4):61-68.
27. Брусина Е.Б., Дроздова О.М., Алешкин А.В., и др. Проблемы комплексного применения бактериофагов для профилактики и лечения. *Эпидемиология инфекционные болезни. Актуал. вопр*. 2018;(3):11-15. doi/10.18565/epidem.2018.3.11-5.
28. Stone E, Campbell K, Grant I, et al. Understanding and Exploiting Phage-Host Interactions. *Viruses*. 2019;11(6):567. doi:10.3390/v11060567.
29. Royer S, Morais AP, da Fonseca Batistão DW. Phage therapy as strategy to face post-antibiotic era: a guide to beginners and experts. *Archives of Microbiology*. 2021;203(4):1271-1279. doi:10.1007/s00203-020-02167-5.
30. Loganathan A, Manohar P, Kandasamy E, et al. Phage therapy as a revolutionary medicine against gram-positive bacterial infections. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci*. 2021;10:49. doi:10.1186/s43088-021-00141-8.
31. Alkhalil SS. The role of bacteriophages in shaping bacterial composition and diversity in the human gut. *Front Microbiol*. 2023;14:1232413. doi:10.3389/fmicb.2023.1232413.
32. Zuppi M, Hendrickson HL, O'Sullivan JM, et al. Phages in the Gut Ecosystem. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2022;4:11:822562. doi:10.3389/fcimb.2021.822562.
33. Xu HM, Xu WM, Zhang L. Current Status of Phage Therapy against Infectious Diseases and Potential Application beyond Infectious Diseases. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:4913146. doi:10.1155/2022/4913146.
34. Pennetzdorfer N, Popescu MC, Haddock NL, et al. Bacterial outer membrane vesicles bound to bacteriophages modulate neutrophil responses to bacterial infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1250339. doi:10.3389/fcimb.2023.1250339.
35. Almeida GMF, Laanto E, Ashrafi R, et al. Bacteriophage Adherence to Mucus Mediates Preventive Protection against Pathogenic Bacteria. *mBio*. 2019;10(6):e01984-19. doi:10.1128/mBio.01984-19.
36. Górski A, Międzybrodzki R, Borysowski J, et al. Phage as a modulator of immune responses: practical implications for phage therapy. *Adv Virus Res*. 2012;83:41-71. doi:10.1016/B978-0-12-394438-2.00002-5.
37. Cisek AA, Dąbrowska I, Gregorczyk KP, et al. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Curr Microbiol*. 2017;74(2):277-283. doi:10.1007/s00284-016-1166-x.
38. Cevallos-Urena A, Kim JY, Kim BS. *Vibrio*-infecting bacteriophages and their potential to control biofilm. *Food Sci Biotechnol*. 2023;32(12):1719-1727. doi:10.1007/s10068-023-01361-7.
39. Гаевская Н.Е., Кудрякова Т.А., Македонова Л.Д., и др. Отбор бактериофагов для лечения экспериментальной холеры, вызванной классическими холерными вибрионами. *Современные наукоемкие технологии*. 2004;3:11-15.
40. Bhowmick TS, Koley H, Das M, et al. Pathogenic potential of *Vibriophages* against an experimental infection with *Vibrio cholerae* O1 in the RITARD model. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009;33:569-573. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.10.034.
41. Jaiswal A, Koley H, Ghosh A, et al. Efficacy of cocktail phage therapy in treating *Vibrio cholerae* infection in rabbit model. *Microbes and Infection*. 2013;15:152-156. doi:10.1016/j.micinf.2012.11.002.
42. Jaiswal A, Koley H, Mitra S, et al. Comparative analysis of different oral approaches to treat *Vibrio cholerae* infection in adult mice. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(3-4):422-430. doi:10.1016/j.ijmm.2014.02.007.
43. Yen M, Cairns LS, Camilli A. A cocktail of three virulent bacteriophages prevents *Vibrio cholerae* infection in animal models. *Nat Commun*. 2017;8:14187. doi:10.1038/ncomms14187.
44. Иванова И.А., Гаевская Н.Е., Тюрина А.В., и др. Способ профилактики холеры с помощью бактериофагов: пат. 2783000 С1 Рос. Федерация N 2021137429; заявл. 16.12.2021; опубл. 08.11.2022, Бюл. N 31. 3с.
45. Fan F, Li Z, Wang J, et al. A PolyQ Membrane Protein of *Vibrio cholerae* Acts as the Receptor for Phage Infection. *J Virol*. 2021;95(6):e02245-20. doi:10.1128/JVI.02245-20.
46. Zahid MS, Waise TM, Kamruzzaman M, et al. The cyclic AMP (cAMP)-cAMP receptor protein signaling system mediates resistance of *Vibrio cholerae* O1 strains to multiple environmental bacteriophages. *App Env Microbiol*. 2010;76:4233-4240. doi:10.1128/AEM.00008-10.
47. Yen M, Camilli A. Mechanisms of the evolutionary arms race between *Vibrio cholerae* and *Vibriophage* clinical isolates. *Int Microbiol*. 2017;20(3):116-120. doi:10.2436/20.1501.01.292.
48. LeGault KN, Hays SG, Angermeyer A, et al. Temporal shifts in antibiotic resistance elements govern phage-pathogen conflicts. *Science*. 2021;373(6554):eabg2166. doi:10.1126/science.abg2166.

49. Molina-Quiroz RC, Camilli A, Silva-Valenzuela CA. Role of Bacteriophages in the Evolution of Pathogenic Vibrios and Lessons for Phage Therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1404:149-173. doi:10.1007/978-3-031-22997-8_8.
50. Bishop AL, Schild S, Patimalla B, et al. Mucosal Immunization with *Vibrio cholerae* Outer Membrane Vesicles Provides Maternal Protection Mediated by Antilipopolysaccharide Antibodies That Inhibit Bacterial Motility. *Infect Immun.* 2010;78:4402-4420. doi:10.1128/iai.00398-10.
51. Levinson KJ, Baranova DE, Mantis NJ. A monoclonal antibody that targets the conserved core/lipid A region of lipopolysaccharide affects motility and reduces intestinal colonization of both classical and El Tor *Vibrio cholerae* biotypes. *Vaccine.* 2016;34(48):5833-5836. doi:10.1016/j.vaccine.2016.10.023.
52. Wang Z, Lazinski DW, Camilli A. Immunity Provided by an Outer Membrane Vesicle Cholera Vaccine Is Due to O-Antigen-Specific Antibodies Inhibiting Bacterial Motility. *Infect Immun.* 2016;85(1):e00626-16. doi:10.1128/IAI.00626-16.
53. Levinson KJ, De Jesus M, Mantis NJ. Rapid effects of a protective O-polysaccharide-specific monoclonal IgA on *Vibrio cholerae* agglutination, motility, and surface morphology. *Infect Immun.* 2015;83(4):1674-83. doi:10.1128/IAI.02856-14.
54. Yang JS, An SJ, Jang MS, et al. IgM specific to lipopolysaccharide of *Vibrio cholerae* is a surrogate antibody isotype responsible for serum Vibriocidal activity. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213507. doi:10.1371/journal.pone.0213507.
55. Weil AA, Becker RL, Harris JB. *Vibrio cholerae* at the Intersection of Immunity and the Microbiome. *mSphere.* 2019;4(6):e00597-19. doi:10.1128/mSphere.00597-19.
56. Baranova DE, Levinson KJ, Mantis NJ. *Vibrio cholerae* O1 secretes an extracellular matrix in response to antibody-mediated agglutination. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190026. doi:10.1371/journal.pone.0190026.
57. Baranova DE, Willsey GG, Levinson KJ, et al. Transcriptional profiling of *Vibrio cholerae* O1 following exposure to human anti-lipopolysaccharide monoclonal antibodies. *Pathog Dis.* 2020;78(4):ftaa029. doi:10.1093/femspd/ftaa029.
58. Baranova DE, Chen L, Destrepes M, et al. Passive Immunity to *Vibrio cholerae* O1 Afforded by a Human Monoclonal IgA1 Antibody Expressed in Milk. *Pathog Immun.* 2020;5(1):89-116. doi:10.20411/pai.v5i1.370.
59. Ратникова Л.И., Пермитина М.И., Попилов А.Н. Эффективность энтеросорбентов при острых кишечных инфекциях. *PMЖ.* 2008;1:24.
60. Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;10(1):140-147.
61. Аленкина Т.В., Овчинникова М.В., Киреев М.Н., и др. Перспективные сорбционные матрицы для конструирования антитоксического холерного энтеросорбента. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2013;2:66-69.
62. Овчинникова М.В., Киреев М.Н., Никифоров А.К. Сорбционные свойства полимерного энтеросорбента и его специфического модификанта в модельных растворах холерного токсина *in vitro*. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2014;4:71-74.
63. Овчинникова М.В., Комиссаров А.В., Абрамова Е.Г., и др. Разработка лекарственной формы готового препарата противохолерного иммуноэнтеросорбента. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2017;(3):100-104. doi:10.21055/0370-1069-2017-3-100-104.
64. Овчинникова М.В., Абрамова Е.Г., Киреев М.Н., и др. Определение активности экспериментального противохолерного иммуноэнтеросорбента *in vitro* в доиммуноанализе. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(2):46-52. doi:10.33380/2305-2066-2022-11-2-46-52.
65. Степанов А.В., Свиридов Л.П., Цикаришвили Г.В., и др. Иммунные дисфункции – ключевое звено патогенеза опасных инфекционных заболеваний. Перспективные направления иммунокоррекции. Диагностика, лечение и профилактика опасных и особо опасных инфекционных заболеваний. *Биотехнология.* 2008:134-136.
66. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции. *Иммунология.* 2000;1:61-68.
67. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология.* 2020;41(2):101-106. doi:10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106.
68. Телесманич Н.Р, Иванова И.А., Меньшикова Е.А., и др. Способ оценки эффективности применения иммуномодулятора имунофана при экспериментальной холере: пат. 2481791 С2 Рос. Федерация N 2011133711/14; заявл. 10.08.2011; опубл.20.05.2013.
69. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(12):12-18. doi:10.33978/2307-3586-2023-18-12-12-18.
70. Chatterjee S, Zahid MS, Awasthi SP, et al. In Vitro Inhibition of Cholera Toxin Production in *Vibrio cholerae* by Methanol Extract of Sweet Fennel Seeds and Its Components. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69(5):384-389. doi:10.7883/yoken.JJID.2015.421.
71. Rawangkan A, Siriphap A, Yosboonruang A, et al. Potential Antimicrobial Properties of Coffee Beans and Coffee By-Products Against Drug-Resistant *Vibrio cholerae*. *Front Nutr.* 2022;9:865684. doi:10.3389/fnut.2022.865684.
72. Siriphap A, Kiddee A, Duangjai A, et al. Antimicrobial Activity of the Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) against Clinical Isolates of Multidrug-Resistant *Vibrio cholerae*. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(4):518. doi:10.3390/antibiotics11040518.
73. Manjunath GB, Awasthi SP, Zahid MSH, et al. Piperine, an active ingredient of white pepper, suppresses the growth of multidrug-resistant toxigenic *Vibrio cholerae* and other pathogenic bacteria. *Letters in Applied Microbiology.* Volume. 2022;74(4):472-481. doi:10.1111/lam.13646.
74. Vasanth S, Mohanraj RS, Mandal J. In-vitro study of the effect of *Centella asiatica* on cholera toxin production and the gene expression level of *ctxA* gene in *Vibrio cholerae* isolates. *J Ethnopharmacol.* 2021;279:113930. doi:10.1016/j.jep.2021.113930.
75. Saha P, Banerjee A, Banerjee G, et al. Inhibitory activities of *Typhonium trilobatum* (L.) Schott on virulence potential of multi-drug resistant toxigenic *Vibrio cholerae*. *Microb Pathog.* 2022;165:105485. doi:10.1016/j.micpath.2022.105485.
76. Sharma A, Rashid M, Chauhan P, et al. In vitro antibacterial and anti-biofilm potential of an endophytic *Schizophyllum commune*. *AMB Express.* 2024;14(1):10. doi:10.1186/s13568-024-01663-x.
77. Giovannuzzi S, Hewitt CS, Nocentini A, et al. Coumarins effectively inhibit bacterial α -carbonic anhydrases. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2022;37(1):333-338. doi:10.1080/14756366.2021.2012174.
78. Giovannuzzi S, Hewitt CS, Nocentini A, et al. Inhibition studies of bacterial α -carbonic anhydrases with phenols. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2022;37(1):666-671. doi:10.1080/14756366.2022.2038592.
79. Chatterjee T, Saha T, Sarkar P, et al. The gold nanoparticle reduces *Vibrio cholerae* pathogenesis by inhibition of biofilm formation and disruption of the production and structure of cholera toxin. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2021;204:111811. doi:10.1016/j.colsurfb.2021.111811.
80. Silva DR, Sardib JCO, Pitanguic NS, et al. Probiotics as an alternative antimicrobial therapy: Current reality and future

Directions. Journal of Functional Foods. 2020;73(11):1-12. doi:10.1016/j.jff.2020.104080.

81. Oechslin F. Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses*. 2018;10(7):351. doi:10.3390/v10070351.

82. Liang S, Qi Y, Yu H, et al. Bacteriophage Therapy as an Application for Bacterial Infection in China. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):417. doi:10.3390/antibiotics12020417.

83. Токмалаев А.К. Применение энтеросорбентов в лечении острых кишечных инфекций. *РМЖ*. 2011;32:2096.

Сведения об авторах

Иванова Инна Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией иммунологии, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора». 344002, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ivanova_ia@antiplague.ru. ORCID: 0000-0001-7068-4071.

Филиппенко Анна Владимировна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунологии, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора». E-mail: filippenko.annushka@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1103-4244.

Омельченко Наталья Дмитриевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора». E-mail: natalya.omelchenko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5208-7724.

Тюрина Анна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории бактериофагов ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора». E-mail: turina_av@antiplague.ru. ORCID: 0000-0002-9359-3997.

Гаевская Наталья Евгеньевна – к.м.н., врио директора ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора». E-mail: gaevskaya_ne@antiplague.ru. ORCID: 0000-0002-0762-3628.

Поступила 9.07.2024.