



ISSN 0044-1961

Научно-  
практический  
ежемесячный  
журнал

10-2004

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

OMNIUM  
PROFECTO  
ARTIUM  
MEDICINA  
NOBILISSIMA

Из всех наук  
(искусств)  
безусловно  
медицина-  
самая  
благородная



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№10/2004

Главный редактор  
В. С. УЛАЩИК

**Редакционная коллегия:**

БРОНОВЕЦ И. Н.  
ВАСИЛЕВСКИЙ И. В.  
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.  
ГРИГОРЬЕВА Г. Ф.  
ЗАЛУЦКИЙ И. В.  
ИВАНОВ Е. П.  
КЛЮЧАРЕВА А. А.  
КОЛЬ В. Г.  
КОРОТКЕВИЧ Е. А.  
КУБАРКО А. И.  
ЛОБКО П. И.  
МАНАК Н. А.  
ПОСТОЯЛКО Л. А.  
РОМАНЕНКОВ А. С.  
СМЕЯНОВИЧ А. Ф.  
СОРОКА Н. Ф.  
ТЕРНОВ В. И.  
ФЕДОТОВА Л. А. (отв. секретарь)  
ХОЛОДОВА Е. А.  
ЧЕРСТВОЙ Е. Д.  
ЧИЧКАН Д. Н.  
ЧУДАКОВ О. П.  
ШИШКО Г. А.  
ШОТТ А. В.

**Редакционный совет:**

БЕКИШ Я. Л. (Витебск)	КРЫСЕНКО Н. А. (Гомель)
БЕЛОЕНКО Е. Д. (Минск)	ЛЕКТОРОВ В. Н. (Минск)
БЕЛЬСКАЯ Е. В. (Минск)	МАРТЫНОВСКИЙ В. В. (Могилев)
БЕСПАЛЬЧУК П. И. (Минск)	МАСЛО И. Б. (Минск)
ГАРЕЛИК П. В. (Гродно)	МИЛОШЕВСКИЙ В. С. (Брест)
ГОВОРУШКИН С. Н. (Минск)	МРОЧЕК А. Г. (Минск)
ДРОБЫШЕВСКАЯ И. М. (Минск)	ОСТАПЕНКО В. А. (Минск)
ЖАВОРОНОК С. В. (Гомель)	ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
ЗЕЛЕНКЕВИЧ И. Б. (Минск)	РУДЕНКО В. П. (Минск)
КАЗАКОВ В. С. (Минск)	РУЦКИЙ А. В. (Минск)
КАЧАН В. И. (Брест)	СПИРИДОНОВ В. Е. (Витебск)
КЛЮЧЕНОВИЧ В. И. (Минск)	ФИЛОНОВ В. П. (Минск)
КОЛБАНОВ В. В. (Минск)	ЦЫБИН А. К. (Минск)
КОСИНЕЦ А. Н. (Витебск)	ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Гродно)



В. Н. НИКАНДРОВ

### ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕННОСТИ КОРИНЕБАКТЕРИЙ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава  
Республики Беларусь

Несмотря на достигнутые в прошлом столетии успехи в профилактике и лечении дифтерии, в 90-е годы имела место вспышка данного заболевания. Начавшаяся в России еще в 1990 г. дифтерия распространилась на 15 стран Восточной Европы, включая Беларусь. Летальность при этом достигала 10%. Такая ситуация, по мнению специалистов, вызвана не только плохой иммунизацией детей, ослаблением прививочного иммунитета у взрослых, возросшей миграцией населения (данным факторам обычно придается основное значение), но и изменениями биологии возбудителя [26].

Принятые меры по вакцинации населения способствовали резкому снижению заболеваемости вплоть до уровня, предшествовавшего указанной ситуации. Однако нет полной гарантии, что вспышка заболевания не повторится вновь.

Это заставляет снова обращаться к особенностям физиологии и биохимии коринебактерий и родственных микроорганизмов, специфике молекулярных механизмов патогенности возбудителя, что лежит в основе разработки и дальнейшего совершенствования эффективных средств профилактики, диагностики и лечения дифтерии.

Несмотря на кажущуюся стабильную ситуацию, акту-

альность этой проблемы подтверждается целым рядом новых взглядов на биологию коринебактерий. В частности, обнаружена способность к продукции дифтерийного токсина (ДТ) так называемыми дифтероидами [3, 28]. Сообщено о способности не токсигенных (то есть не образующих ДТ) штаммов коринебактерий, а их инвазивных клонов вызывать заболевания, в частности эндокардиты [22]. Считавшийся «нормальным обитателем» ноздрей и кожи *Corynebacterium striatum* также при иммунодефицитных состояниях вызывает заболевания, причем начиная с 1980 г. количество сообщений об этом растет [27]. Так, из 65 зафиксированных в Швейцарии случаев заболевания, вызванного этим микроорганизмом, в 10 были поражены респираторные пути, в 13 — развилась бактериемия, в 9 — эндокардиты, а 6 случаев закончились летально [21].

Анализ изолятов коринебактерий, выделенных в России и Украине, свидетельствует о резистентности штаммов к препаратам антимикробного действия: эритромицину или линкомицину (11,5% штаммов), триметоприму (8,5% штаммов) — и даже к нескольким лекарственным средствам: бензилпенициллину, ампициллину, оксациллину, хлорамфениколу, эритромицину, линкомицину, триметоприму, нитроксилину [1]. Исследования процесса токсинообразования при культивировании микроорганизмов на жидких средах выявили появление нескольких вариантов ДТ (то есть его молекулярную гетерогенность), вероятнее всего, обусловленное постсинтетическим процессом белка токсина [17]. Подобная гетерогенность токсина сопряжена с неполной нейтрализацией его антителами, а полностью нейтрализованные комплексы «антиген-антитело» проникают в клетку, вызывая ее гибель [15].

До настоящего времени основным средством специфической профилактики дифтерии остается иммунизация инактивированным ДТ — анатоксином.

Несомненно, что ДТ — главенствующий фактор развития специфического дифтеритического воспаления и наиболее мощный «инструмент агрессии». Это белок молекулярной массой 59—60 кДа, лишенный небелковых компонентов, включающий 535 аминокислотных остатков. Зрелый ДТ — гетеродимер, состоящий из соединенных S—S и нековалентными связями субъединиц 21—24 кДа и 34—38 кДа. В структуре токсина выделяют 3 домена. Значение белка для продуцента остается неясным. Недостаточно выясненными остаются также вопросы о других факторах патогенности коринебактерий и о механизмах токсического действия самого ДТ.

Относительно второго вопроса наиболее распространена точка зрения о блокаде токсином синтеза белка в клетке путем необратимого ADP-рибозилирования одного из факторов элонгации (EF-2). Причем 1 молекула А-фрагмента ДТ (носителя каталитического центра рибозилирования) *in vitro* способна вызвать модификацию 2000 молекул EF-2 в минуту. Поскольку клетка содержит  $6 \cdot 10^6$  молекул EF-2, а гибель ее вызывает проникновение даже 1 молекулы А-фрагмента ДТ, полагают, что для полной остановки синтеза белка требуется 30 ч [20].

Альтернативное мнение считает эту гипотезу мало обоснованной на основании учета количества рибосом в клетке, скорости биосинтеза молекул EF-2 и кинетики их инактивации в ходе катализируемого ДТ ADP-рибозилирования [9]. К тому же действие ДТ на клетку проявляется в более низких концентрациях, чем на синтез белка в бесклеточных системах: разница концентраций составляет  $10^3$  [9].

Вместе с тем, доказано присутствие во фрагменте А активного центра, катализирующего ДНК-азную реакцию. Эта активность проявляется даже в хорошо очищенных образцах ДТ [23]. Неотделимая от ДТ ДНК-аза способна вызывать гибель животных и культур клеток [9]. Причем ДТ не активирует собственные ДНК-азы клетки, но результатом его действия является характерная «лестничная» интернуклеосомная деградация ДНК, предшествующая цитолизу. Поэтому считают, что посредством ДНК-азной активности ДТ «запускает» апоптоз клетки, отличающийся от общей модели такового отсутствием необходимости в активации собственных эндонуклеаз клетки [18].

Анализ приведенных данных литературы достаточно четко показал, что механизм летального действия ДТ окончательно не выяснен.

В связи с возникшей в Республике Беларусь эпидситуацией и необходимостью проработки ряда особенностей свойств ДТ в лаборатории биохимии НИИ эпидемиологии и микробиологии в рамках программы «Инфекционные болезни» в 1996—1997 гг. были получены на основе биосинтеза токсина штаммом PW-8 на бульоне Лингуда, обогащенном мальтозой и сульфатом закиси железа, образцы сырья для выделения ДТ, а также разработаны приемы выделения очищенного токсина. Получены его образцы молекулярной массой 62 кДа, имеющие электрофоретическую гомогенность  $\geq 90\%$  и токсичность на монослойной культуре фибробластов куриных эмбрионов LD<sub>50</sub> 1,3 нг/мл [14]. Кроме того, разработана инструкция по изготовлению и контролю нативного дифтерийного гистотоксина.

Проведенные исследования функциональных свойств молекулы ДТ выявили три принципиально новых момента [7, 9].

1. Одним из характерных свойств ДТ, пока еще недостаточно изученных, является необъяснимая устойчивость

к действию протеиназ. В то же время, будучи синтезированным в виде пробелка, токсин «созревает» в процессе ограниченного протеолиза. Казалось бы, существование широкого арсенала внутриклеточных протеолитических энзимов различного типа и субстратной специфичности должно обеспечивать расщепление такого чужеродного белка. Однако этого не происходит. Частично устойчивость ДТ обусловлена связыванием им нуклеотидов [9].

Методом лизиса фибриновых пластин установлено, что ДТ подавляет активность химотрипсина и папаина на 45 и 36% соответственно [7, 9]. Следовательно, он способен действовать как ингибитор протеолиза. Учитывая, что многие внутриклеточные протеиназы подобно папаину являются цистеиновыми, выяснена еще одна возможная причина необычайной устойчивости ДТ к действию протеолитических энзимов. Специально проведенные эксперименты показали, что полученные образцы ДТ не обладали собственной протеолитической активностью в тесте лизиса фибриновых пластин.

2. Полученные образцы ДТ не проявляли плазминоген-активаторные качества в отношении прочно сорбированного на фибрине плазминогена. Вместе с тем, на образцах растворимого плазминогена зафиксирована медленная трансформация его в активную протеиназу. Этот процесс усиливался в присутствии 0,001 М аденозиндифосфата.

3. Наиболее примечательна обнаруженная способность ДТ генерировать супероксидный радикал и, по-видимому, резко ускорять его трансформацию.

В тесте окисления адреналина, как показали проведенные расчеты, в пересчете на 1 М токсина скорость образования супероксидного радикала не превышает 0,07 М/мин<sup>-1</sup>. Это принципиально не отличается от супероксидгенерирующей способности плазминогена человека — 0,12 М/мин<sup>-1</sup> [7, 9]. В этом плане заслуживает особого внимания сообщение о том, что токсин сильно активизирует генерирование супероксидных радикалов гранулоцитами, причем человеческие клетки и клетки грызунов имеют сходную чувствительность [24].

Кроме того, в системе NADH-феназинметасульфат (генерирующей супероксидный радикал) ДТ способен резко ускорять восстановление специфического акцептора («ловушки радикала») — нитротетразолиевого синего (НСТ). Данное свойство токсина зависит от нескольких условий, одно из них — присутствие ионов фосфата. В этом случае ускорение редукции НСТ, катализируемое дифтерийным токсином, значительно демонстративнее. Замена фосфатного буфера трис-НСI (или пирофосфатным) препятствовала проявлению указанного свойства токсина. Более того, при pH 8,5 такая замена растворителя сопровождалась небольшим (до 30%) угнетением восстановления НСТ в присутствии данного протеина.

Исследованиями последних лет доказана важная роль активации процессов перекисного окисления липидов в патогенезе дифтерии, особенно ее тяжелых и осложненных форм [4]. Это согласуется со способностью ДТ генерировать и конвергировать супероксидные радикалы.

Более того, в экспериментах на постмитохондриальной фракции гомогенов печени крыс при инициации перекисного окисления системой Fe<sup>2+</sup>-аскорбат в случае предварительной индукции микросомальных монооксигеназных систем фенобарбиталом добавка ДТ в концентрации 0,1 или 1,0 мкг/л вызвала рост накопления малонового диальдегида на 20 и 36% соответственно [9].

Уже эти факты позволяют по-новому осмыслить некоторые звенья патогенеза дифтерии. Однако патогенные свойства коринебактерий, по-видимому, не исчерпываются лишь способностью продуцировать ДТ.

Известно, что коринебактерии синтезируют внеклеточные РНК-азы и ДНК-азы. В настоящее время вряд ли оправдано отношение к этим энзимам как к «безобидным» для организма человека и животных. Установлено, что микробные эндонуклеазы обладают выраженным биологическим действием, опосредуемым, вероятно, рецепторами РНК-аз на плазматических мембранах ряда клеток [5]. РНК-аза способна входить в состав тканевых белковых комплексов, обладающих значительной биологической активностью [16]. Между тем, вопрос о роли нуклеаз в патогенном действии микроорганизмов далек от ясности.

У ряда штаммов коринебактерий выявлено образование гиалуронидазы и нейраминидазы [6, 25]. Сообщения прошлых лет [6] свидетельствуют о том, что примесь гиалуронидазы в образцах ДТ обуславливала в экспериментах на животных развитие выраженных отеков с последующими параличами, что не характерно для самого ДТ.

Недавно у коринебактерий дифтерии обнаружена гем-оксигеназа — энзим 25 кДа, катализирующий деградацию гема до биливердина IX  $\alpha$  и СО [19, 28]. Высказано предположение о связи этого энзима с патогенностью продуцента.

При культивировании клетки коринебактерий способны накапливать внеклеточные протеиназы. Их роль в патогенезе дифтерии до сих пор остается недостаточно ясной. Проводимые в этом плане исследования показали, что на питательных средах сложного состава токсигенные и нетоксигенные штаммы коринебактерий образуют внеклеточные протеиназы в зависимости от используемой среды, штамма и фазы развития микробной популяции [11]. Более того, коринебактерии, по-видимому, синтезируют набор протеиназ. Это проявляется в различной динамике уровня активности при использовании ряда белковых субстратов (казеина, гемоглобина, фибрина, сывороточного альбумина, фибриногена и др.), а также в чувствительности протеолитической активности, определяемой по расщеплению конкретного белка, к различным ингибиторам, нуклеотидам, ионам металлов и т. д. [11, 13]. Судя по резкому угнетению протеолитической активности р-хлормеркурибензоатом, ионами Hg<sup>2+</sup>, о-фенантролином и этилендиаминтетраацетатом, в расщеплении ряда белков участвуют металлопротеиназы, имеющие сульфгидрильные группы, или цистеиновые металлопротеиназы (протеиназы многих микроорганизмов остаются слабо изученными, систематика их не ясна). Вместе с тем в ряде случаев именно у высокотоксигенного штамма PW-8 выявлена наиболее высокая активность внеклеточных протеиназ, которые, пожалуй, единственные из исследованных штаммов, были способны расщеплять фибрин [11].

В настоящее время известно, что протеолитическое расщепление белков ведет в целом ряде случаев к образованию биологически активных субстанций типа олиго- и полипептидов, способных оказывать при поступлении в кровотоки общее воздействие на органы и системы организма, а также непосредственно влиять на функции клеток и тканей вблизи очага инициации протеолиза.

В ходе анализа протеолитической активности бульонных культур коринебактерий обнаружено, что неинкубированные питательные среды (бульоны Лингуда и Мартена), содержащие панкреатические гидролизаты или ав-

толизаты животных тканей, а также дрожжевых клеток, обладают собственной энзиматической активностью: протеолитической, эндонуклеазной, антиоксидантными свойствами [10, 12]. И это несмотря на достаточно жесткие условия их приготовления: кипячение, автоклавирование в течение 30 мин при 120°C. Данный аспект сам по себе заслуживает пристального внимания и проработки, поскольку появляется новый подход к стандартизации и контролю качества подобных питательных сред, а также необходимость анализа влияния собственной энзиматической активности питательных сред на физиологические свойства культивируемых микроорганизмов.

При культивировании на вышеназванных средах коринебактерий собственная фибринолитическая активность сред в первые сутки резко снижалась [11]. Это навело на мысль, что клетки микробных популяций способны секретировать ингибиторы отдельных протеиназ. Дальнейшие углубленные исследования позволили выделить из супернатантов жидкости бульонных культур штамма PW-8 белковые фракции, по сути представлявшие собой эфффекторы ряда протеиназ (трипсина, химотрипсина, плазмина, субтилизина, папаина, пепсина) и активаторов плазминогена (стрептокиназы, тканевого активатора,  $\beta$ - или  $\gamma$ -субъединиц фактора роста нервов) [8]. Роль продуцируемых в клетках и тканях различных организмов белков ингибиторов до сих пор не изучена. Однако с известной оговоркой можно рассматривать подобные субстанции и как один из потенциальных факторов патогенности микроорганизмов, в частности коринебактерий.

Исследованиями прежних лет была показана способность коринебактерий вырабатывать так называемый дермонекротизин (белок 6,5—8,7 s, серологически неидентичный ДТ, но нейтрализуемый на кроликах моноспецифической сывороткой к нему), а также гемолизин, лизирующий эритроциты морской свинки, кролика и барана, термостабильный, ингибируемый цистеином и тиогликолятом [2]. Корреляции между образованием ДТ и этих двух факторов не найдено.

Таким образом, коринебактерии и родственные микроорганизмы, по-видимому, обладают более обширным арсеналом способов воздействия на организм, чем принято считать, причем этот арсенал не ограничивается ДТ. Механизм летального действия последнего, судя по полученным фактам, более сложен, включает несколько компонентов и не ограничивается блокадой биосинтеза белков в клетке. Изложенные в настоящей статье материалы исследований лаборатории биохимии НИИ эпидемиологии и микробиологии раскрывают принципиально новые свойства ДТ, ранее неизвестные стороны метаболизма коринебактерий (особенности образования протеиназ, эндонуклеаз, белковых эфффекторов протеолитических реакций), что открывает реальные перспективы для дальнейших разработок ряда проблем, связанных с профилактикой, диагностикой и лечением заболеваний, вызываемых коринебактериями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гладин Д. П., Козлова Н. С., Зайцева Т. К. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1999. — N 5. — С. 17—21.
2. Давлин М. В., Фиш Н. Г. *Белковые токсины микробов*. — М., 1980.
3. Демиховская Е. В. // *Микробиологический журн.* — 1999. — Т. 61, N 4. — С. 81—89.

4. Дубинская Г. М., Изюмская О. М., Кривенко Л. Л. и др. // *Лабораторная диагностика*.— 2000.— N 2.— С. 9—15.
5. Куриненко Б. М. Механизмы биологического действия РНК-азы *Vac. intermedius* и возможные области ее практического применения: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— М., 1988.
6. Мельников Н. И., Мельников В. Н., Гимранов М. Г. «Ферменты патогенности» и токсины бактерий.— М., 1969.
7. Никандров В. Н., Пыжова Н. С. // *Известия НАН Беларуси. Серия мед.-биол. наук*.— 2003.— N 3.— С. 75—89.
8. Никандров В. Н., Пыжова Н. С. // *Проблемы инфекционной патологии XXI века*.— Минск, 2004.— С. 254—270.
9. Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Малевич Т. М. и др. // *Инфекция и иммунитет: Материалы республиканской науч.-практ. конф., посвященной 75-летию БелНИИЭМ*.— Минск, 1999.— С. 161—176.
10. Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Шатило Н. Л. // *Достижения медицинской науки Беларуси: Рецензир. науч.-практ. ежегодник*.— Минск, 2003.— Вып. VIII.— С. 59—60.
11. Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Шатило Н. Л. // *Роль антропогенных и природных патогенов в формировании инфекционных и неинфекционных болезней человека. Медико-экологические аспекты проблемы: Материалы междунар. конф.*.— Минск.— 2002.— С. 326—342.
12. Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Шатило Н. Л. // *Современное состояние и перспективы развития микробиологии и биотехнологии: Материалы междунар. конф.*.— Минск, 2004.— С. 89—91.
13. Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Шатило Н. Л. // *Там же*.— С. 100—102.
14. Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Шатило Н. Л., Мурашко О. Н. // *Современные проблемы инфекционной патологии человека (эпидемиология, клиника, микробиология, вирусология, иммунология): Тез. докл. I итоговой научн.-практ. конф.*.— Минск, 1998.— С. 490—491.
15. Стопчанская А. Г., Винник В. Д., Пархоменко Н. В. и др. // *Журн. Акад. мед. наук Украины*.— 2000.— N 2.— С. 405—411.
16. Хмара М. Е., Никандров В. Н. // *Доклады НАН Беларуси*.— 1999.— Т. 43, N 2.— С. 68—71.
17. Щетинина В. М., Шинкаренко А. О., Москаленко В. М. и др. // *Мікробіологічний журн.*— 1997.— Т. 59, N 1.— С. 65—70.
18. Chang M. P., Baldwin R. L., Bruce C., Wisniewski B. J. // *Science*.— 1989.— Vol. 246.— P. 1165—1168.
19. Chu G. C. // *J. Struct. Biol.*— 1999.— Vol. 126, N 2.— P. 171—174.
20. Faines P. O., Olsnes S. // *EMBO J.*— 1998.— Vol. 17.— P. 615—625.
21. Gubler J., Huber-Schneider Ch., Gruner E., Altwegg M. // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— N 5.— P. 1295—1298.
22. Hogg G. G., Strachan J. E., Huiyay L. et al. // *Med. J. Austr.*— 1996.— Vol. 164, N 2.— P. 72—75.
23. Lessnick S., Luszak L., Bruce C. et al. // *J. Bacteriol.*— 1992.— Vol. 174, N 6.— P. 2032—2038.
24. Mookerjee B. K., Kanegasaki S., Kato I. // *Dev. Comp. Immunol.*— 1982.— Vol. 6, N 1.— P. 161—170.
25. Moriyama T., Barksdale L. // *J. Bacteriol.*— 1967.— Vol. 94, N 5.— P. 1565—1581.
26. Nakao H., Pruckler J. M., Mazurova I. K. et al. // *J. Clin. Microbiol.*— 1996.— N 7.— P. 1711—1716.
27. Weiss K., Labbe A. C., Laverdiere M. // *Clin. Infect. Dis.*— 1996.— N 6.— P. 1246—1248.
28. Wong T. P., Groman N. // *Infect. Immun.*— 1984.— Vol. 43, N 3.— P. 1114—1116.

PHYSIOLOGICAL, BIOCHEMICAL PECULIARITIES OF CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE AND MOLECULAR MECHANISMS OF ITS PATHOGENECITY: NEW ASPECTS OF PROBLEM

V. N. Nikandrov

The results of own researches of diphtheriae toxin molecule functional properties (new properties were discovered) and of biosynthesis of proteinases and endonucleases by *Corynebacterium diphtheriae* toxigenic and non-toxigenic strains are generalized. The information on the role of non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains and of the related microorganisms in the infectious pathology is analysed. A pathways of lethal effect of diphtheria toxin, the pathogenicity mechanisms of *Corynebacteria* independent of this toxin are discussed.

## Проблемы эпидемиологии и микробиологии

- Титов Л. П., Петкевич А. С., Павлова Н. И., Владыко Г. В. Основные направления и итоги научно-прикладных исследований НИИ эпидемиологии и микробиологии в 1999—2004 гг. .... 2
- Рытик П. Г. Основные итоги изучения ВИЧ-инфекции ..... 8
- Самойлович Е. О., Фельдман Э. В., Свирчевская Е. Ю., Мороз А. Г. Популяционный иммунитет к генетически модифицированным вакцинным полиовирусам в Беларуси ..... 11
- Борткевич В. С., Чистенко Г. Н., Лапушкина Т. Н., Мороз А. Г. Количественные критерии для оценки цикличности возникновения эпидемий вирусного гепатита А в Беларуси ..... 15
- Колодкина В. Л., Шарапа Т. Н., Титов Л. П., Grimont F., Grimont P. A., Efstratiou A. Изменения в популяции *C. diphtheriae* на этапе снижения заболеваемости дифтерией в Беларуси ..... 18
- Счесленок Е. П., Клавсутъ Г. А., Марьянкова Р. Ф., Левкович А. С., Владыко А. С. Современное состояние проблемы хантавирусных инфекций в Республике Беларусь ..... 20
- Грибкова Н. В., Судник Ю. М. Особенности эпидемиологии гриппа в Республике Беларусь ..... 22
- Амвросьева Т. В., Поклонская Н. В., Позин С. Г., Богущ З. Ф., Казинец О. Н., Безручко А. А. Связь вирусного загрязнения питьевой воды с эпидемической заболеваемостью энтеровирусными инфекциями в Республике Беларусь ..... 24
- Самойлова Т. И. Динамика заболеваемости и напряженности природных очагов клещевого энцефалита в Республике Беларусь ..... 28
- Грибкова Н. В. Вирусы гриппа птиц и вероятность пандемии гриппа ..... 31
- Скрипова Л. В. Санитарно-паразитологический мониторинг — основа профилактики паразитарных болезней ..... 33
- Мишаева Н. П., Цвирко Л. С., Савицкий Б. П. Влияние особо охраняемых природных территорий на природные очаги бешенства ..... 35
- Гудков В. Г., Мороз А. Г., Ефимов А. В., Ватлин С. И., Колесник А. Ю. Автоматизированная система эпидемиологического надзора за кишечными инфекциями в дошкольных учреждениях как прототип стандартизованной системы государственного санитарно-эпидемиологического надзора на объектах ..... 36
- Филонов В. П., Чистенко Г. Н., Веденьков А. Л. Паразитарные болезни в Республике Беларусь ..... 39
- Еремин В. Ф. Серологическая, молекулярно-биологическая и вирусологическая диагностика ВИЧ-инфекции ..... 42
- Свирчевская Е. Ю., Самойлович Е. О., Фельдман Э. В., Шиманович В. П., Котова И. Ф. Влияние трехвалентной вакцины корь—паротит—краснуха на заболеваемость корью ..... 46

## Problems of Epidemiology and Microbiology

- Titov L. P., Petkevich A. S., Pavlova N. I., Vladyko G. V. Major trends in and results of scientific and practical studies at SRI of epidemiology and microbiology in 1999—2004
- Rytik P. G. Major outcomes of studying HIV-infection
- Samoilovich Ye. O., Feldman E. V., Svirchevskaya Ye. Yu., Moroz A. G. Herd immunity against genetically modified vaccine polioviruses in Belarus
- Bortkevich V. S., Chistenko G. N., Lapushkina T. N., Moroz A. G. Quantitative criteria for estimating cyclic character of virus hepatitis A epidemics development in Belarus
- Kolodkina V. L., Sharapa T. N., Titov L. P., Grimont F., Grimont P. A., Efstratiou A. Changes in *C. diphtheriae* population during morbidity decrease in Belarus
- Scheslenok E. P., Klavsut G. A., Mariyankova R. F., Levkovich A. S., Vladyko A. S. Up-to-date state of hantaviral infections problem in Republic of Belarus
- Gribkova N. V., Sudnik Yu. M. Influenza in Republic of Belarus epidemiology characteristic features
- Amvrosieva T. V., Poklonskaya N. V., Pozin S. G., Bogush Z. F., Kazinets O. N., Bezruchko A. A. Connection of viral contamination of drinking water with morbidity caused by enteroviral infection epidemics in Republic of Belarus
- Samoilova T. I. Dynamics of tick-borne encephalitis rate and natural foci intensity in Republic of Belarus
- Gribkova N. V. Birds influenza viruses and probability of influenza pandemic
- Skipova L. V. Sanitary and parasitologic monitoring as basis for preventing parasitogenic diseases
- Mishaeva N. P., Tsvirko L. S., Savitsky B. P. Impact of particularly guarded territories on natural foci of rabies
- Gudkov V. G., Moroz A. G., Efimov A. V., Vatlin S. I., Kolesnik A. Yu. Automated system of epidemiological surveillance on intestinal infection in pre-school institutions as prototype of standardised system of state sanitary and epidemiological surveillance on objects
- Filonov V. P., Chistenko G. N., Vedenkov A. L. Parasitogenic diseases in Republic of Belarus
- Yeremin V. F. Serologic molecular-biologic and virologic diagnosis of HIV-infection
- Svirchevskaya Ye. Yu., Samoilovich Ye. O., Feldman E. V., Shimanovich V. P., Kotova I. F. Influence of threevalent vaccine measles—mumps—rabella on measles incidence

**Хмара М. Е., Протас И. И.** Различия этиопатогенеза как основа формирования клинико-патогенетических вариантов герпетической инфекции ЦНС ..... 49

**Козловский И. В., Фомина Е. Г., Счесленок Е. П., Школина Т. В., Владыко А. С.** Сравнительный иммунохимический анализ антигенности и специфичности рекомбинантных и нативного полипептидов вируса лимфоцитарного хориоменингита ..... 53

**Полешук Н. Н., Рубаник Л. В., Капитулец Н. Н., Титов Л. П., Скворцова И. Ю., Гаврусев А. А., Черепов В. Г., Руденко Д. Н.** Выявление урогенитальных трихомонад и их морфологическая характеристика ..... 55

**Никандров В. Н.** Физиолого-биохимические особенности и молекулярные механизмы патогенности коринебактерий: новые аспекты проблемы ..... 59

**Борткевич В.С., Мороз А.Г., Лапушкина Т.Н.** Количественный анализ многолетней заболеваемости гепатитом А на основе оценки его эпидемиологической цикличности ..... 62

**Мороз А. Г., Борткевич В. С., Лапушкина Т. Н.** Способ определения реальной заболеваемости гепатитом А в Беларуси в 1954—2003 гг. .... 65

**Германенко И. Г., Грибкова Н. В., Лущик В. Т., Кашкан А. М., Бойко С. Г., Зыль А. А., Васильева Е. В.** Респираторный хламидиоз у детей: клинико-диагностические аспекты ..... 67

**Гудков В. Г., Виринская А. С., Титов Л. П.** Лактоиммуноглобулиновые препараты как этиотропные средства для экстренной профилактики и лечения ряда вирусных заболеваний ..... 68

#### Съезды, конференции, совещания

Резолюция III съезда онкологов и радиологов государств-участников Содружества Независимых Государств ..... 73

#### История медицины

**Леонтьук А. С., Слук Б. А.** К 100-летию со дня рождения академика Петра Яковлевича Герке ..... 75

**В свободный час** ..... 77

**Khmara M. Ye., Protas I. I.** Differences of etiopathogenesis as basis for CNS herpetic infection clinicopathogenetic variants formation

**Kozlovsky I. V., Fomina Ye. G., Scheslenok Ye. P., Shkolina T. V., Vladyko A. S.** Comparative immunochemical analysis of lymphocytic choriomeningitis virus recombinant and native polypeptides antigenicity and specificity

**Poleshchuk N. N., Rubanik L. V., Kapitulets N. N., Titov L. P., Skvortsova I. Yu., Gavrusev A. A., Cherepov V. G., Rudenko D. N.** Urogenital trichomonas revealing and their morphologic characteristics

**Nikandrov V. N.** Physiological, biochemical peculiarities of *Corynebacterium diphtheriae* and molecular mechanisms of its pathogenicity: new aspects of problem

**Bortkevitch V.S., Moroz A. G., Lapushkina T.N.** Quantitative analysis of long-term hepatitis A rate basing on estimation of epidemiologic cyclicity

**Moroz A. G., Bortkevich V. S., Lapushkina T. N.** Method for determining real rate of hepatitis A in Belarus in 1954—2003

**Germanenko I. G., Gribkova N. V., Lushchik V. T., Kashkan A. M., Boiko S. G., Zyl A. A., Vasilieva Ye. V.** Clinicodiagnostic aspects of respiratory chlamydiosis in children

**Gudkov V. G., Virinskaya A. S., Titov L. P.** Lactoimmunoglobulin preparations as etiotropic drugs for urgent prevention and treatment of certain viral diseases

#### Congresses, Conferences

Resolution of III congress of oncologists and radiologists of members of Community of Independent States

#### History of Medicine

**Leontyuk A. S., Sluka B. A.** To 100th anniversary of academician Pyotr Gerke

**At Leisure Time**

© "Здравоохранение", 2004  
Регистрационный номер 233

Подписные индексы:  
для организаций – 74911,  
для индивидуальных подписчиков – 74912

Подписано в печать с оригинал-макета 20.09.2004.  
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.  
Физ. печ. л. 10. Усл. печ. л. 9,3.  
Уч.-изд. л. 12,0. Тираж 1613 экз. Зак. 2476.

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28  
Телефоны: 226-21-67, 226-21-48  
<http://www.belmednet.com/healthcare>; E-mail: [zdrav@tut.by](mailto:zdrav@tut.by)

Республиканское унитарное предприятие  
"Издательство "Белорусский Дом печати".  
220013, Минск, пр. Ф. Скорины, 79

\* Внеочередность публикации.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на "Здравоохранение" обязательна.