



## БОТУЛИЗМ: НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ, БЛИЖАЙШИХ ИСХОДАХ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ БОЛЕЗНИ

В.В. Никифоров<sup>1,2,3</sup>, А.В. Кожевникова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

### Botulism: new data on pathogenesis, nearest outcomes and distant consequences of the disease

V.V. Nikiforov<sup>1,2,3</sup>, A.V. Kozhevnikova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Infectious Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Assistance and Medical Technologies, Moscow, Russia

#### Резюме

В настоящее время аксиоматичными в отношении особенностей течения пищевого ботулизма являются как минимум два постулата: 1) ботулизм — заболевание острое и в хроническую форму не переходит; 2) ботулизм не вызывает стойких остаточных явлений, а клинические проявления его обратимы и не приводят к инвалидности. Однако если первый постулат не вызывает возражений, то данные последних десятилетий показывают, что пищевой ботулизм, во всяком случае типа А, будучи заболеванием токсического генеза с практически однократным и одномоментным воздействием ботулинического нейротоксина, способен проявляться длительным, до 7 месяцев и более, персистирующим неврологической симптоматики с закономерным снижением трудоспособности. Такое положение вещей обусловлено ускользанием легкой цепи ботулинического нейротоксина типа А от воздействия убиквитин-протеасомной системы, призванной разрушать в клетке чужеродные белки, попадающие в цитозоль.

Нами детально проанализирована динамика обратного развития клинической картины ботулизма типа А у 97 пациентов от момента их госпитализации до 7-го месяца от момента начала заболевания, среди которых с исходно тяжелым течением ботулизма было 59 человек. Больных со среднетяжелым течением процесса было 38. Пациенты получали общепринятую при ботулизме терапию, включая обязательное введение 1 дозы противоботулинической сыворотки внутривенно. 56 пациентам в целях неспецифической детоксикации и восстановления пропульсивной функции кишечника в комплексную терапию на госпитальном этапе лечения было добавлено введение солевого энтерального раствора.

Спустя 7 месяцев считали себя полностью выздоровевшими 34 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма (55,9%) и 27 из 38 пациентов со среднетяжелым течением болезни (77,1%). Остаточные явления (сохраняющаяся слабость, нарушение зрения вблизи и прочие

#### Abstract

At present, at least two postulates are axiomatic in relation to the peculiarities of the course of foodborne botulism: botulism is an acute disease and does not turn into a chronic form, and that botulism does not cause persistent residual effects, and its clinical manifestations are reversible and do not lead to disability. However, if the first postulate does not raise objections, then the data of recent decades show that foodborne botulism, at least type A, being a disease of toxic genesis with almost single and simultaneous exposure to botulinum neurotoxin (BnT), can manifest itself for a long-term, up to 7 months or more, persistence of neurological symptoms with a natural decrease in working capacity. This state of affairs is due to the escape of the Type A light chain BcT from the influence of the ubiquitin-proteasome system, designed to destroy foreign proteins in the cell that enter the cytosol.

We analyzed in detail the dynamics of the reverse development of the clinical picture of botulism type A in 97 patients from the moment of their hospitalization to the 7th month from the onset of the disease, among whom there were 59 patients with the initially severe course of botulism. There were 38 patients with a moderate course of the process. Patients received conventional therapy for botulism, including mandatory administration of 1 dose of intravenous antitoxin serum. In 56 patients, for the purpose of nonspecific detoxification and restoration of intestinal propulsion function, the administration of saline enteral solution was added to the complex therapy at the hospital stage of treatment.

After 7 months, 34 out of 59 patients with severe forms of botulism (55.9%) and 27 out of 38 patients with a moderate course of the disease (77.1%) considered themselves fully recovered. Residual effects (persistent weakness, near vision impairment and other complaints that the patients associated with the hospital stage of the disease) occurred in 25 patients with severe forms of botulism and in 11 patients with moderate-severe forms of the disease.

It is concluded that the use of saline enteral solution (SAS) significantly reduces the time of repair, but it is not a panacea — the situation urgently requires not only the devel-

жалобы, которые пациенты связывали с перенесенной госпитальной формой болезни) имели место у 25 больных тяжелыми формами ботулизма и у 11 больных среднетяжелыми формами болезни.

Сделан вывод, что применение солевого энтерального раствора существенно сокращает сроки репарации, однако панацеей не является — ситуация действительно требует не только разработки кардинально новых подходов к лечению (в том числе и на молекулярном уровне), но и упорядочения соответствующих этапов диспансерного наблюдения и реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** ботулизм, белки SNARE, легкая цепь ботулинического нейротоксина типа А, убиквитин-протеасомная система, остаточные явления ботулизма, солевой энтеральный раствор.

В настоящее время аксиоматичными в отношении особенностей течения пищевого ботулизма являются как минимум 2 постулата:

1) ботулизм — заболевание острое и в хроническую форму не переходит;

2) ботулизм не вызывает стойких остаточных явлений, клинические проявления его обратимы и не приводят к инвалидности.

Первое заявление вполне оправдано и связано с особенностями *C.botulinum*, для которого ткани живого организма не являются благоприятной средой обитания, коей является трупный материал — богатая белком субстанция, лишенная ко всему прочему губительного для возбудителя кислорода. Вырабатываемый *C.botulinum* нейротоксин (БнТ) и призван, собственно, превратить живой организм в труп, сформировав таким образом идеальную питательную базу для самого *C.botulinum*. В то время, пока макроорганизм-хозяин (жертва) еще жив, *C.botulinum* не активен и споры его не прорастают, т.е. сам возбудитель никакого участия в патогенезе заболевания не принимает. Вся «ответственность» за патологический процесс лежит на экзогенно выработанном в соответствующих субстратах БнТ. И только в случае наступления летального исхода споры *C.botulinum* прорастут и начнут синтезировать токсин для поддержания эпидемиологической цепочки. Исходя из этого, хронические формы пищевого ботулизма невозможны ни теоретически, ни практически. Впрочем, в 2012 г. ветеринарами (!) все-таки было сделано заявление о возможности развития хронических форм ботулизма у фермеров, имеющих дело с силосом, контаминированным спорами *C.botulinum* [1, 2]. Однако доказать существование такой формы им не удалось, и подобный феномен более с тех пор не обсуждался. Не описаны и хронические формы также ни при раневом ботулизме, ни при ботулизме грудных детей.

А вот второй постулат нуждается в уточнении, так как при ближайшем рассмотрении проблема пред-

ставляет собой радикально новые подходы к лечению (включая молекулярный уровень), но также и оптимизацию соответствующих этапов диспансерного наблюдения и реабилитационных мероприятий.

**Key words:** Botulism, SNARE proteins, botulinum neurotoxin type A light chain, ubiquitin-proteasome system, botulism residues, saline enteral solution (SAS).

ставляется совсем не простой и далеко не однозначной. Так, например, для ботулизма типа А достаточно характерно длительное, до полугода и более, персистирование неврологической симптоматики [3–5].

Так, ярким примером феноменально длительного течения ботулизма (типа А) является история болезни пациента Ц., прошедшего на аппарате искусственной вентиляции 127 дней (4 месяца!), а на госпитальных койках (учитывая пребывание в различных стационарах) — 152 койко-дня, в том числе в реанимационных отделениях 145 сут. Спустя более полугода после выписки самочувствие больного было в целом хорошим, но его продолжали беспокоить слабость и затруднения при чтении мелкого текста. К основной трудовой деятельности пациент не вернулся даже через полгода после выписки [4].

Отсутствие при пищевом ботулизме репликации *C.botulinum* в кишечнике и синтеза токсина *in vivo* не позволяют говорить о хроническом течении болезни, но длительность процесса заставляет задуматься о ведении таких больных после выписки их из стационара. Острота проблемы возникла лишь в последнее время, с развитием современных методов реанимационного обеспечения, ибо даже в обозримом прошлом основная масса «тяжелых» больных просто погибала, тогда как перенесшие легкие формы ботулизма больные особых забот амбулаторной службе не доставляли.

Для понимания сути проблемы напомним, что передача импульса с нерва на мышцу осуществляется ацетилхолином, выбрасываемым из ацетилхолинсодержащей везикулы в синаптическую щель в ответ на приходящий по аксону импульс, и что именно этот механизм и блокируется БнТ [6].

Принципиально важно, что существует энергетический барьер, препятствующий естественному слиянию биологических мембран, в данном случае мембраны ацетилхолинсодержащей везикулы и пресинаптической мембраны. Белки SNARE (от англ. Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor

Attachment protein REceptor) [7] – большая группа белков, осуществляющих слияние внутриклеточных транспортных везикул с клеточной мембраной внутри эукариотических клеток в целом и нейронов в частности. Во время слияния мембран комплементарные SNARE, связанные с каждой из мембран, собираются в единый конгломерат, генерируя необходимые для слияния силу и энергию [8]. Этот комплекс включает белок синаптобrevин (везикуло-ассоциированный мембранный белок, он же VAMP), ответственный за фиксацию («закоривание») ацетилхолинсодержащей везикулы (пузырька) в цитоплазме пресинаптического окончания и расположенный в мембране пузырька, тогда как за контакт везикулы с мембраной аксона «отвечают» расположенные в акцепторной части пресинаптических мембран белки SNAP-25 и синтаксин.

Как и почти все белковые токсины грамположительных бактерий [3], БнТ состоит из 2 полипептидных цепей, тяжелой (НС) и легкой (LC). Согласно принятой в настоящее время точке зрения, т.е. гипотезе четырехступенчатого действия ботулинического нейротоксина (БнТ) [9–11], НС нейротоксина избирательно связывается с экторецепторами на нервном окончании. Связываясь с рецепторами, БнТ пересекает плазматическую мембрану в процессе рецептор-опосредованного эндоцитоза, что приводит к захвату токсина в эндосомальной структуре (интернализация). Затем в результате АТФ-зависимого процесса внутриэндосомальный рН снижается до ~ 4,5, что приводит к конформационному изменению молекулы токсина и разделению 2 цепей. Впоследствии гидрофобные домены N-третьей области НС встраиваются в эндосомальную мембрану, образуя канал для трансляции LC в цитозоль (транслокация). LC, как цинк-зависимая эндопептидаза, расщепляет свой субстрат в цитозоле (определенные белки SNARE), что является последним этапом внутриклеточного действия токсина [3, 9].

За последние десятилетия был сделан ряд важных открытий, которые продемонстрировали механизм молекулярного действия БнТ. Сравнение последовательностей показало, что LC всех серотипов БнТ имеет высококонсервативный сегмент длиной 20 остаточных линий, расположенный в середине пептида, содержащий цинк-связывающий домен цинк-зависимых эндопептидаз (протеаз) [10]. Каждый из 7 серотипов БнТ в качестве цинк-зависимой протеазы расщепляет 1 из 3 белков SNARE, необходимых для слияния везикул в высвобождения транмиттеров: синаптобrevина (везикуло-ассоциированный мембранный белок, VAMP), SNAP-25 (синаптосомально-ассоциированный белок 25 кДа) и синтаксина [11]. В настоящее время установлено, что VAMP являет-

ся мишенью для БнТ типа В [12], типа D [13], типа F [14] и типа G [15]. Специфической мишенью для расщепления с помощью БнТ типа А и БнТ типа Е является SNAP-25 [16], [17]. Целевым белком для БнТ типа С является синтаксин [18].

В настоящее время нет никаких доказательств того, что ботулинические токсины действуют на другие цитозольные субстраты. Кроме того, данные о том, что одновременное совместное воздействие БнТ типов А и Е не сопровождается аддитивным эффектом, согласуется с предположением, что все их эффекты опосредованы только и исключительно расщеплением SNAP-25 [19]. В случае, если ботулиническая интоксикация не привела к смерти, выздоровление заключается в восстановлении нервно-мышечной передачи, что опосредовано, с одной стороны, синтезом новых белков SNARE взамен денатурированных токсином, а с другой – спрутингом, то есть образованием боковых отростков от поврежденного аксона в обход пораженного синапса [3].

Однако краеугольным камнем в механизме выздоровления от ботулизма является все-таки судьба самого «виновника трагедии» – ботулинического нейротоксина. Интуитивно понятно, что для восстановления нейромышечной передачи его разрушительное действие на белки SNARE в терминале аксона должно быть нейтрализовано, но вот механизм этого процесса не совсем ясен или, выражаясь более резко, не ясен совсем.

Есть основания полагать, что обратное развитие паралитического синдрома при ботулизме связано с действием белка-убиквитина, вызывающего деградацию БнТ [20–23].

Считается, что различная токсичность и длительность персистенции БнТ в цитозоле связаны с различной устойчивостью последних к воздействию белков убиквитин-протеасомной системы (UPS) [24, 25].

Уместно подчеркнуть, что большая часть (до 80–90%) внутриклеточного распада белков осуществляется убиквитин-протеасомным путем [26–28]. Убиквитин-протеасомный путь присутствует в ядре и цитоплазме эукариотических клеток и играет важную роль в распаде нормальных и аномальных белков [29].

Убиквитин-протеасомный путь можно рассматривать как последовательность 3 процессов:

- распознавание белкового субстрата для распада;
- ковалентное присоединение цепочки полиубиквитина в качестве «метки» подлежащего утилизации белка;
- протеолиз белка комплексом 2500 кДа, называемым протеасомой 26S [29].

После того как белок был определен в качестве субстрата для деградации, он ковалентно связыва-

ется с белком убикветином, присутствующим во всех типах клеток и состоящим из 76 аминокислотных остатков.

Процесс присоединения убиквитина к субстрату также включает 3 основные стадии: активация — конъюгация — лигирование, катализируемые соответствующими ферментами E1 (убиквитинактивирующий фермент), E2 (убиквитинприсоединяющий фермент) и E3 (убиквитинсвязывающий фермент — убиквитин-лигаза)[26]. На первой стадии под действием убиквитин-активирующего фермента E1 происходит АТФ-зависимое аденилирование С-концевой карбоксильной группы убиквитина, которая далее участвует в образовании тиоэфирной связи с каталитическим центром фермента E1. После этого осуществляется перенос убиквитина с E1 на каталитический центр фермента E2. На следующем этапе убиквитин-лигаза E3 взаимодействует с белком мишенью и ферментом E2, сближая их на расстояние, достаточное для переноса убиквитина на субстрат [28, 30, 31]. Именно ферменты E3 обладают субстратной специфичностью и, следовательно, высоким разнообразием. E3 играет важную роль в распознавании субстрата белка для расщепления и в регулировании образования субстратного комплекса E2/E3. Аналогичным способом дополнительные молекулы убиквитина присоединяются к субстрату, имеющему одну присоединенную молекулу убиквитина. Необходима цепочка по крайней мере из 4 молекул убиквитина для того, чтобы белки, «помеченные» несколькими молекулами убиквитина, были с легкостью распознаны и направлены к протеасоме 26S для расщепления

В клетках эукариот обнаружено 2 фермента типа E1, около 40 ферментов типа E2 и более 600 ферментов типа E3 [31]. Ферменты E3 на основе структурного сходства, механизма переноса убиквитина и функциональных классов субстратов, которые они распознают, группируются в 4 основных семейства: RING, HECT, RBR и U-box [32].

Наличие убиквитина на молекуле субстрата еще не гарантирует «дезинтеграцию» последнего. Убиквитин может быть удален с помощью цистеиновых протеаз — деубиквитирующих ферментов или деубиквитиназ (DUB) — путем расщепления изопептидной связи убиквитина на конце цепи (экзопептидазная активность) или внутри полимера (эндопептидазная активность).

Классические деубиквитирующие ферменты относятся к семействам убиквитинпроцессинговых (UBP) и убиквитинкарбоксиконцевых гидролаз (UBH). В целом, UBP удаляют убиквитин из полиубиквитинированных белков, в то время как UBH удаляют небольшие аддукты из убиквитина и регенерируют свободный мономер убиквитин. Генов, кодирующих деубиквитиназы, в геноме человека насчитывается около 100 [33].

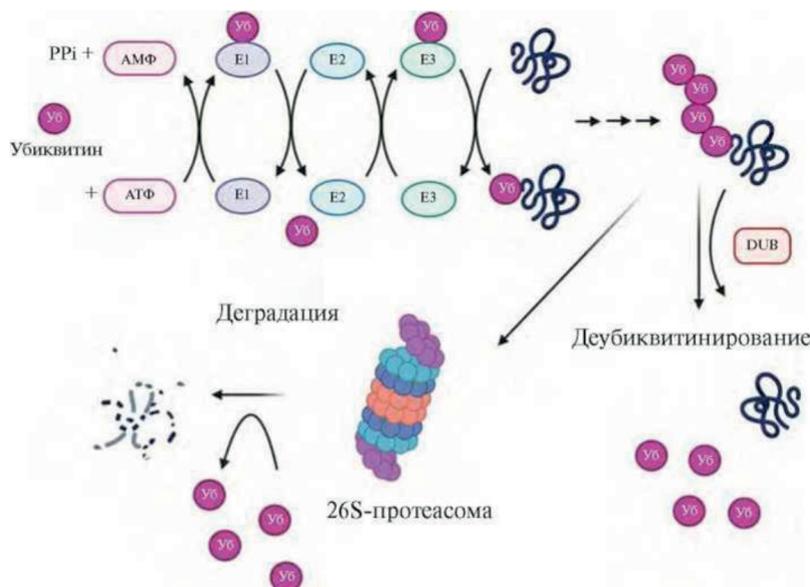
Фактическое расщепление (утилизация) «убиквитинированных» белков происходит во внутренней камере протеасомы, но молекулы убиквитина отщепляются первыми, поэтому могут быть использованы повторно. Протеасома 26S является большим, состоящим из нескольких субъединиц комплексом, в который входит субъединица 20S в качестве протеолитического ядра с регулирующим комплексом 19S, присоединенным к одному или обоим концам субъединицы 20S. Регулирующие субъединицы участвуют в распознавании меченых белков, удалении убиквитиновых меток, а также в АТФ-зависимых процессах разворачивания белка и направления его в протеолитическое ядро субъединицы 20S, имеющее форму туннеля, где и происходит денатурация подлежащих утилизации белков [26, 29]. Деградация происходит в центральной полости протеасомы, где белки разрушаются до пептидов из 7–9 аминокислотных остатков (хотя их длина может варьировать от 4 до 25 остатков в зависимости от вида клеток и субстрата)[34].

Образно выражаясь, протеасома представляет собой некий внутриклеточный кухонный комбайн, мясорубку, перерабатывающую подлежащие утилизации белки в мелкодисперстный «фарш» из коротких полипептидов. Однако чтобы этот комбайн не зашел в своих устремлениях слишком далеко и в «трудовом порыве» ошибочно не переработал нужные клетке белки, существует некое надзорное ведомство в виде деубиквитирующей системы, которая не позволяет протеасоме устроить внутриклеточный антибелковый погром. Эта система выводит необходимые клетке белки из-под удара, лишая их «черной метки» пиратов из «Острова сокровищ» Р. Стивенсона (1883), т.е. разрушая их связь с убикветином или препятствуя возникновению этой связи (рис. 1).

В 2004 г. Aaron Ciechanover, Avram Hershko и Irwin Rose были удостоены Нобелевской премии по химии «за открытие убиквитин-зависимой дегградации белка» [36].

По логике вещей при прекращении поступления новых молекул БНТ в нервные клетки, что достигается введением противоботулинической сыворотки, UPS должна нейтрализовывать молекулы уже интернализированного БНТ достаточно быстро — если не за дни, то хотя бы за недели. Параллельно должна идти наработка новых молекул белков SNARE взамен разрушенных. Очевидно, что процессам восстановления нейромышечной передачи мешает неспецифическая интоксикация, закономерно развивающаяся при ботулизме, однако ее роль нельзя считать первостепенной.

Таким образом, длительность «острой» фазы болезни, затягивающейся иногда на месяцы [5] [19], требует своего объяснения.



**Рис. 1.** Схематичное изображение убикуитин-зависимой деградации белкового субстрата протеасомой. Убикуитинирование белкового субстрата осуществляется в результате АТФ-зависимого ковалентного присоединения убикуитина (Уб) каскадом убикуитин-активирующих ферментов (E1), убикуитин-конъюгирующих ферментов (E2) и убикуитинлигаз (E3). Повторяющиеся действия этих 3 ферментов вызывают полиубиквитинирование субстрата с последующей его деградацией протеасомой и высвобождением свободных молекул убикуитина. Полиубиквитинированные субстраты также могут быть деубиквитинированы ферментами, называемыми деубиквитиназами (DUB), что приводит к высвобождению свободных молекул убикуитина и субстрата (Поденкова У.И. и др., 2023)[35]

Все описанные выше процессы приведены нами не из любви к теоретической медицине и биологии, а исключительно для понимания динамики развития ботулинической интоксикации. Очевидно, что способствовать персистенции клинических проявлений ботулизма могут несколько факторов, однако относительное время жизни легких цепей БнТ в пресинаптическом окончании, по-видимому, играет преобладающую роль [25, 38, 39].

Одной из характерных особенностей интоксикации БнТ, особенно серотипом А, который блокирует нейротрансмиссию путем расщепления SNAP-25, является персистенция параличей, длящаяся до 2–6 месяцев после однократного воздействия токсина [5, 25]. Однако возможность столь продолжительного активного функционирования чужеродной (микробной) эндопептидазы в цитозоле мотонейронов должна иметь хоть какое-то разумное объяснение.

В конце 1990-х гг. Eleopra R., et al. [19] было высказано предположение, что расщепленный токсином типа А SNAP-25, который в этом случае сохраняет более 95% своих аминокислотных последовательностей, уже не выполняет своих прямых функций, но и не изменяется до такой степени, чтобы быть удаленным из цитозоля аксона в такой же степени, как SNAP-25, расщепленный токсином типа Е, который при этом теряет более 13% своих последовательностей. Иными словами,

предполагалось, что SNAP-25, сильно поврежденный токсином типа Е, изменяется до такой степени, что нервная клетка это быстро обнаруживает, удаляет и заменяет вновь синтезированными молекулами SNAP-25 с параллельным более быстрым восстановлением функций, чего не наблюдается в случае воздействия токсина типа А [19].

Исследования последних лет показали, что каталитическая легкая цепь БнТ типа Е (LCE), которая, как и легкая цепь БнТ типа А (LCA), также расщепляет SNAP-25, но вызывает значительно более кратковременное заболевание, относительно быстро разрушается в результате убикуитинации убикуитин-лигазой E3 TRAF2 [24]. Напротив, легкая LCA довольно стабильна [24], что согласуется с ее протеолитической активностью, остающейся обнаруживаемой в культурах нейронов в течение нескольких месяцев [40, 41]. Активность убикуитин-лигаз по отношению к белкам очень специфична: несмотря на 35% идентичность последовательностей между легкими цепями БнТ типов А и Е, нет никаких доказательств того, что TRAF2 убикуитинирует также и высокостабильную LCA [24, 42].

В работе Tsai Y.C. et al. (2017) [25] было доказано, что клеточная деубиквитиназа DUB VCIP135 играет доминирующую роль в стабилизации LCA в клетках, взаимодействуя с С-концевой областью LCA, деубиквитинируя токсин и спасая его от про-

теасомной деградации [25]. LCA сохраняет активность, уклоняясь от протеасомного разрушения из-за своей ассоциации с валозин-содержащим белком (VCP) массой 135 кДа (VCP135), который является деубиквитирующим ферментом (DUB), известным также как VCP1. DUB VCP135 стабилизирует LCA, разрывая связь убиквитина с LCA, тем самым ограничивая его полиубиквитинацию и дальнейшую деградацию протеасомой. В отсутствие DUB VCP135 легкая цепь БнТ типа А быстро подвергается разрушению после взаимодействия с убиквитин-лигазой HECTD2. Функциональный антагонизм между HECTD2 и VCP135 и определяет время жизни LCA и, следовательно, стойкость токсина [25]. В этой связи в настоящее время изучаются методы лечения ботулизма и ускорения процессов восстановления после ботулизма за счет ускорения распада, интернализованного БнТ путем соответствующих воздействий на UPS в целом и (или) на ее компоненты в частности [43, 44].

Есть основания полагать, что персистенцию функционирования токсина можно преодолеть, подвергнув LCA протеасомной деградации с помощью модифицированных, «дизайнерских» убиквитиновых лигаз либо путем использования малых молекул, способных непосредственно проникать в клетки и перенацеливать другие убиквитин-лигазы на БнТ типа А [24].

С другой стороны, все существующие работы, посвященные длительности персистирования БнТ в цитозоле аксонов (исходя из данных доступной нам литературы), касаются лишь 2 типов ботулинической интоксикации — А и Е. При этом цитируемые работы носят экспериментальный характер и не касаются последовательной — от момента начала заболевания до полного выздоровления — оценки динамики клинических проявлений ботулизма у человека. Единичные же клинические работы ограничиваются описанием отдельных случаев и не позволяют составить достоверную картину динамики обратного развития паралитического синдрома при ботулизме.

В этой связи чрезвычайно важным и интересным как с научной, так и с практической точки зрения представляется проведенный нами катamnестический анализ течения ботулинической интоксикации типа А у 97 больных (вспышка ботулизма летом 2024 г.), динамика которой прослежена нами от момента заражения (12–14 июня 2024 г.) до 20 марта 2025 г., то есть в течение 9 месяцев с промежуточным анкетированием в середине января 2025 г. (7 месяцев наблюдения). Одновременно нам хотелось выяснить влияние на ход выздоровления включения в комплексную терапию солевого энтерального раствора (СЭР), который на госпитальном этапе с целью восстановления мото-

рики кишечника и устранения неспецифической интоксикации получали 56 пациентов из 97.

Принципиально важно, что в доступной нам литературе не встретилось ни одной работы, в которой бы анализировалась динамика более чем полугодового обратного развития клинических проявлений ботулинической интоксикации, вызванной одним типом токсина (в нашем случае типа А) у достаточно молодой и однородной группы пострадавших (средний возраст чуть более 30 лет) при отсутствии выраженной сопутствующей патологии.

В период с 13.06.2024 по 30.06.2024 в 11 субъектах Российской Федерации было госпитализировано 417 человек с подозрением на ботулизм. В г. Москве пострадавших оказалось 317. Все они употребляли в пищу салат «Лобио» производства «Кухня на районе» ООО «Локалkitчен». В основном в г. Москве лечение больных осуществлялось в Инфекционной клинической больнице № 1. В соответствии с «Временными методическими рекомендациями ...» (2024) к легкой форме заболевания относили случаи с малой выраженностью всей симптоматики ботулизма. Таких пациентов в нашем исследовании не было. К среднетяжелой форме ботулизма относили случаи, протекавшие с выраженными неврологическими проявлениями, но без признаков декомпенсированной острой дыхательной недостаточности (ОДН) и при сохраненной способности к глотанию жидкости. Тяжелая форма ботулизма диагностировалась у пациентов с максимальной выраженностью всех симптомов болезни и, в первую очередь, с признаками ОДН (к которой относилось даже малейшее чувство нехватки воздуха) и затруднениями при глотании воды (слюны) любой степени выраженности.

Базисная терапия в стационаре проводилась в полном соответствии с «Временными методическими рекомендациями по диагностике и лечению ботулизма...» (2024) [45]. Специфическая антитоксическая терапия осуществлялась с использованием 1 дозы противоботулинической сыворотки типов А, В и Е, вводимой внутривенно. Тип БнТ определен Центром гигиены и эпидемиологии в городе Москве в салате «Лобио» как тип А (регистрационный № исследования 04-01045-04 от 01.07.2024). В крови пациентов токсин указанным выше учреждением Роспотребнадзора по неизвестной нам причине не определялся.

Части больных в целях неспецифической детоксикации и восстановления пропульсивной функции кишечника в комплексную терапию было добавлено назначение солевого энтерального раствора (СЭР, Свидетельство о государственной регистрации №RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 от 17.03.2022) [46], который вводится *per os* или, при нарушении глотания жидкости, через назогастральный зонд (при условии отсутствия застоя в

желудке) в объеме 2 л в сутки в течение 3–6 дней пребывания в стационаре.

Сроки выписки больных ботулизмом из стационара в РФ в настоящее время не регламентированы никакими официальными документами. В описываемой ситуации с «массовым» и растянутым по времени поступлением больных ботулизмом в стационар выписка больных на амбулаторное лечение производилась при отсутствии затруднений при глотании жидкости (при полном восстановлении глотания жидкости), выраженной положительной динамике со стороны основных неврологических проявлений болезни и при удовлетворительном общем самочувствии пациентов. Учитывая наиболее трудоспособный возраст пациентов, часть из них выписывались из стационара ввиду производственной необходимости.

Первоначально нами планировалось проведение телефонного опроса по тем номерам сотовых телефонов, которые имелись в медицинских документах пациентов. Однако практически сразу выяснилось, что большинство абонентов не отвечают на звонки с неизвестного им номера. Тогда мы разработали анкету с минимальным набором самых важных вопросов и разослали ее с помощью мессенджера Telegram.

В разосланную анкету были включены следующие вопросы:

- Считаете ли Вы себя полностью выздоровевшими? (Да, нет)
- Когда восстановилось глотание твердой пищи?
- Когда восстановилось зрение (исчезли двоение и туман перед глазами)?
- Когда перестала беспокоить сухость во рту?
- Когда исчезла общая слабость?

Мы осознавали, что вся информация (характер жалоб), вносимая пациентами в предложенную им анкету, носила сугубо субъективный характер. Мы не можем ни доказать, ни опровергнуть декларируемые больными динамику угасания тех или иных симптомов и наличие или отсутствие остаточных явлений перенесенной ботулинической интоксикации на момент опроса. Справедливости ради необходимо отметить, что обоснованность таких жалоб, как общая мышечная слабость, затруднение глотания твердой пищи, ощущение сухости во рту, наличие диплопии и трудности при чтении мелкого шрифта даже при объективном осмотре не может опровергнуть ни один специалист, будь то невролог, окулист, терапевт или гастроэнтеролог.

Негативный ответ («Нет») на вопрос о полном выздоровлении включал в себя не только наличие симптомов, прямо связанных с действием БнТ (нарушение зрения, мышечная слабость, сухость во рту и пр.), но и любые жалобы, связь возникнове-

ния которых с действием БнТ прямо не прослеживается (головокружение, боли в позвоночнике, панические атаки и пр.), но пациенты связывали их появление именно с ботулизмом.

К сожалению, имел место разный уровень образования больных, ввиду чего их ответы не отличались единообразием ни по форме, ни по содержанию, что существенно затрудняло оценку полученной информации и ее обработку. Ответы типа «В ноябре месяце 2024 г. у меня зажало нервы, пошел абстинентный синдром после ботулизма» от пациентки Б.А.А. (35 лет) и близкие к таковым мы, по понятным причинам, взять в разработку не могли. В некоторых анкетах были ответы не на все вопросы или ответы «Не помню».

В результате было проанализировано обратное развитие ботулизма по данным более или менее полных ответов в анкетах у 97 пациентов, среди которых с исходно тяжелым течением ботулизма было 59 человек, 16 из которых ввиду развития ОДН потребовалась искусственная вентиляция легких по стандартным методикам. Больных со среднетяжелым течением процесса было 38.

Средний возраст пациентов составил  $32,84 \pm 7,98$  лет с колебаниями от 19 до 52 лет. Мужчин было 47, женщин — 50. В то же время распределение по полу в группах с тяжелым и среднетяжелым течением ботулизма было различным: в группе больных с тяжелыми формами ботулизма преобладали женщины (37 из 59, или 62,7%), а в группе со среднетяжелым течением болезни — мужчины, которых было 25 из 38 (65,8%).

Достаточно молодой возраст пациентов обусловил и отсутствие (у 44 пациентов) существенной сопутствующей патологии, которая могла бы значимо повлиять негативным образом на течение основного процесса.

У остальных 53 больных имелась та или иная сопутствующая патология, которая, однако, не оказала значительного влияния на течение основного процесса, что представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Характер и частота сопутствующей патологии\* у больных ботулизмом\*\***

Характер патологии	Количество наблюдений
Гипертоническая болезнь	4
Хронический простатит	3
Гастрит, тонзиллит	2
Гастрит, миопия	2
Аутоиммунный тиреоидит	2
Поллиноз	2
Атопический дерматит	2

## Продолжение таблицы 1

## Окончание таблицы 1

Характер патологии	Количество наблюдений
Рак правой почки в анамнезе, анемия	1
Бронхиальная астма	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК)	1
Подагра	1
Бронхиальная астма, атопический дерматит, ВРВНК	1
Хронический гастрит	1
Узловатый зуб, эутиреоз, ожирение	1
Железодефицитная анемия	1
Остеохондроз	1
Хронический гастрит, хронический синусит, гипертоническая болезнь II степени	1
Многоузловой зуб	1
Остеохондроз позвоночника, синдром вегетативной дисфункции, инсомния	1
Псориаз	1
Мигрень (с аурой)	1
Синдром Жильбера	1
Миопия	1
Хронический тонзиллит	1
Тревожное расстройство	1
Хронический гастрит, ВРВНК	1
Обсессивно-компульсивное расстройство, наблюдается у психиатра	1
Гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение	1
Хронический пиелонефрит	1
Хронический тонзиллит, остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника	1
Сахарный диабет 1 типа	1
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, анемия	1
Эндометриоз	1
Хронический тонзиллит, вегетосудистая дистония	1
Депрессия	1
Эндометриоз (наблюдается у гинеколога), миопия лёгкой степени, астигматизм, фокальная нодулярная гиперплазия печени	1
Гипертоническая болезнь, ХОБЛ	1
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1
Врожденная дисплазия тазобедренного сустава, пролапс митрального клапана 1 степени, хронический тонзиллит	1
Тромбоцитопеническая пурпура	1

Характер патологии	Количество наблюдений
Хронический атрофический гастрит, жировой гепатоз	1
Гипотериоз субклинический	1
Бронхиальная астма, тревожное расстройство	1
Итого	53

\* со слов пациентов;

\*\* сопутствующие диагнозы у 1 больного перечислены через запятую.

Спустя 7 месяцев считали себя полностью выздоровевшими 61 (62,9%) из 97 ответивших на вопросы анкеты пациентов (34 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма и 27 из 38 пациентов со среднетяжелым течением болезни), тогда как остальные 36 (37,1%) респондентов отмечали у себя те или иные остаточные явления перенесенного заболевания. Так, остаточные явления (сохраняющаяся слабость, нарушение зрения вблизи и прочие жалобы<sup>1</sup>, которые пациенты связывали с перенесенной госпитальной фазой ботулизма имели место у 25 больных тяжелыми формами ботулизма, и у 11 больных со среднетяжелым течением болезни, что представлено в таблице 2.

Таблица 2

### Обратное развитие клинических проявлений ботулизма (после 7 месяцев наблюдения)

Тяжесть течения	Полное выздоровление (количество пациентов)	Имеются остаточные явления (количество пациентов)	Всего (количество пациентов)
Тяжелое течение	34	25	59
Среднетяжелое течение	27	11	38
ВСЕГО	61 (62.9%)	36(37.1%)	97(100%)

Влияние использования СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом на госпитальном этапе на динамику обратного развития основного процесса (после 7 месяцев наблюдения) представлено в таблице 3. Как и следовало ожидать, наиболее долго у пациентов сохранялись нарушение зрения в виде трудности (невозможности) чтения мелкого шрифта (парез аккомодации) (рис. 2) и общая мышечная слабость (рис. 3).

<sup>1</sup> 3 больных тяжелыми формами ботулизма (не получавшие СЭР) в качестве остаточных явлений назвали появившиеся после госпитализации панические атаки и головокружение (1 больная), боли в спине, пояснице и шейном отделе позвоночника (1 больная) и «гинекологические проблемы» (так в тексте ответа) (1 больная).

Таблица 3

**Влияние использования СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом на госпитальном этапе на динамику обратного развития основного процесса (после 7 месяцев наблюдения)**

Тяжесть течения	Получали СЭР (количество пациентов)	Не получали СЭР (количество пациентов)	Всего (количество пациентов)
<i>Тяжелое течение</i>	37	22	59
Из них: полностью выздоровели имеются остаточные явления	25 12	9 13	34 25
P<0,05			
<i>Среднетяжелое течение</i>	19	19	38
Из них: полностью выздоровели имеются остаточные явления	13 6	14 5	27 11
P>0,05			

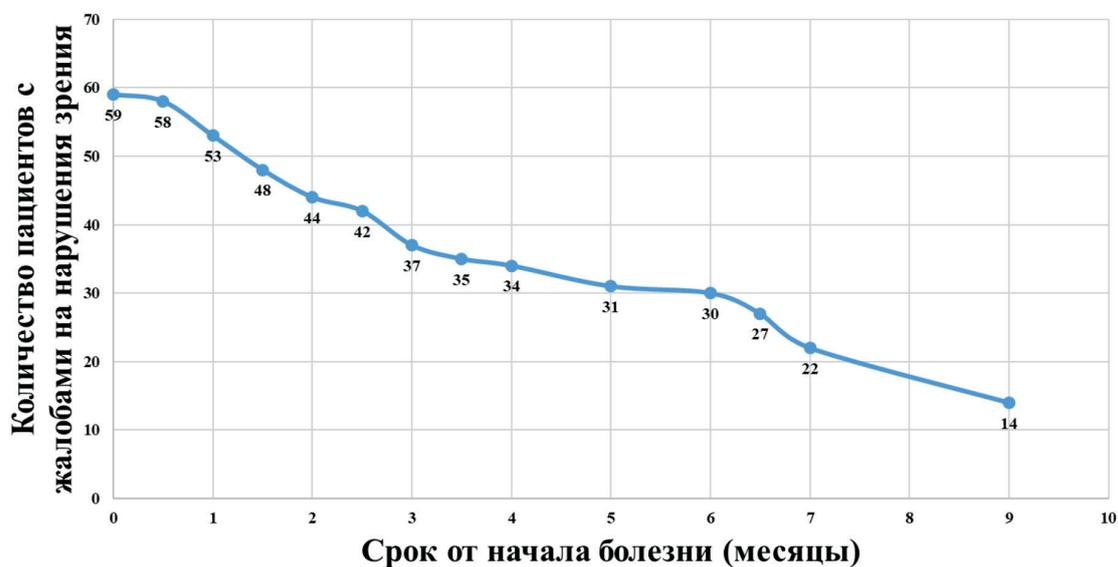


Рис. 2. Динамика обратного развития нарушений зрения (пареза аккомодации) у больных с тяжелым течением ботулизма

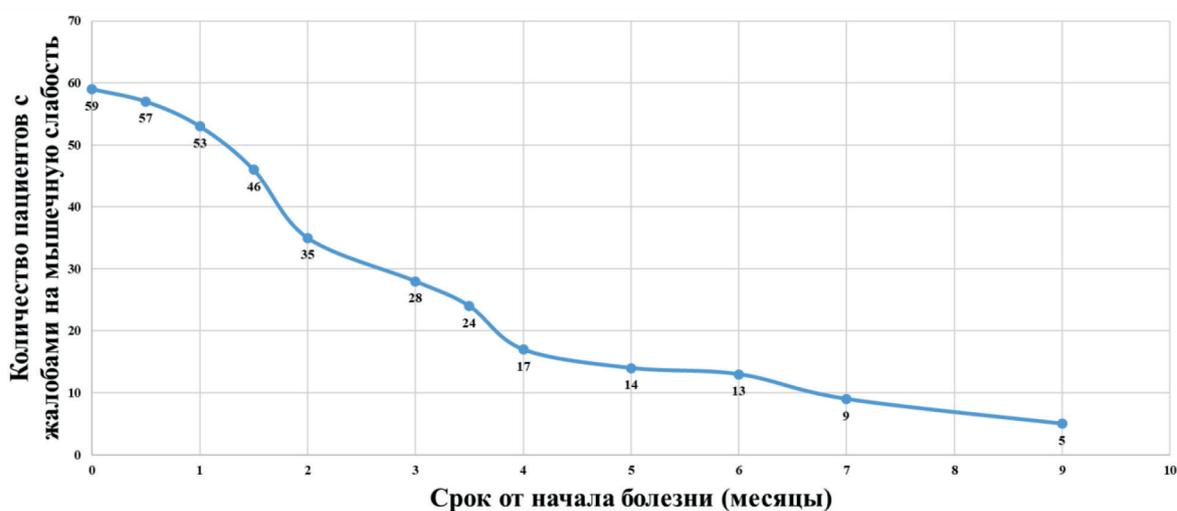


Рис. 3. Динамика обратного развития миастенического синдрома у больных с тяжелым течением ботулизма

Наиболее информативным в плане изучения динамики обратного развития ботулизма представляется процесс восстановления зрения (чтение мелкого текста вблизи) у больных тяжелыми формами ботулизма, что представлено на рисунке 2. Его анализ показывает, что аккомодация восстанавливалась медленно, но достаточно равномерно, однако даже к 7-му месяцу от начала заболевания сохраняющиеся нарушения зрения беспокоили 22 (37,3%) больных из 59, причем 5 пациентов с исходно «хорошим зрением» (со слов больных) вынуждены были начать носить очки для чтения (+ D).

Динамика угасания такого симптомокомплекса, как мышечная слабость, была близка к динамике восстановления зрения, что представлено на рисунке 3. Так, к 7-му месяцу от начала заболевания она сохранялась у 9 (15,3%) из 59 больных тяжелыми формами ботулизма. Впрочем, понятия «Слабость» и «Мышечная слабость» являются более субъективными, нежели чем четко фиксируемые и доставляющие больше неудобств затруднения при чтении мелкого шрифта.

Что касается нарушения глотания, то полностью это проявление ботулизма перестало беспокоить всех без исключения пациентов к 3,5 месяцам от момента начала заболевания.

Не поддается анализу и динамика исчезновения такого симптома ботулизма, как сухость во рту. Некоторая часть опрошенных по непонятной нам причине этот вопрос проигнорировала, тогда как нередко были и ответы «Не помню».

Анализ эффективности применения СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом показывает, что назначение солевого энтерального раствора по описанной выше методике привело к существенному ускорению обратного развития всей симптоматики ботулизма (см. табл. 3). При этом зрение восстановилось к 7-му месяцу наблюдения у 25 из 37 больных (парез аккомодации сохранялся лишь у 12 из 37 пациентов), получавших СЭР, против 12 из 22, его не получавших (парез аккомодации сохранялся у 10 из 22 пациентов) (рис. 4).

Для более наглядного отображения воздействия СЭР на динамику обратного развития нарушений зрения мы представили этот процесс в виде графика (рис. 5), где на оси ординат обозначена доля выздоровевших пациентов (жалобы на нарушение зрения отсутствуют) в группах, получавших и не получавших СЭР на госпитальном этапе (в процентах от общего числа больных в группе), а на оси абсцисс — длительность заболевания в месяцах. Анализ полученных результатов показывает, что темпы восстановления зрения в группе пациентов, получавших СЭР, существенно опережали динамику обратного развития «глазной симптоматики» у группы сравнения на этапах со 2-го по

7-й месяцы наблюдения. Есть основания полагать, что данная ситуация во многом была опосредована процессом спрутинга, раннее начало которого и большая выраженность были стимулированы применением СЭР на госпитальном этапе.

Слабость к 7-му месяцу наблюдения перестала беспокоить 34 из 37 больных, получавших СЭР (92%), против 16 из 22 (73%), его не получавших.

Что касается динамики обратного развития симптоматики у пациентов, течение заболевания у которых было расценено как среднетяжелое, то она в целом повторяла таковую у больных тяжелыми формами ботулизма, но в более сжатые сроки.

С целью окончательного выяснения возможной длительности клинических проявлений ботулинической интоксикации мы в середине марта 2025 г., через 9 месяцев от начала заболевания, отправили повторные сообщения (вторая анкета) через мессенджер Telegram тем 36 больным из 97, которые в январе 2025 г., после 7 месяцев от начала «острой фазы» болезни, жаловались на те или иные остаточные явления ботулизма, с просьбой оценить свое состояние и самочувствие на данный период времени (25 пациентов с исходно тяжелой формой ботулизма, 11 — со среднетяжелой). На запрос ответили 25 больных, среди которых 18 больных исходно тяжелыми формами ботулизма и 7 — среднетяжелыми. Всё еще не считали себя полностью выздоровевшими 17 пациентов (то есть 17,5% от исходных 97 пациентов, участвовавших в первичном анкетировании). Отсутствие ответа 11 пациентов на наш запрос мы с некоторой долей упрощения посчитали свидетельством их (пациентов) окончательного выздоровления.

Зрение не полностью восстановилось у 14 больных с исходно тяжелыми формами ботулизма (см. рис. 2). 2 больных продолжали носить очки, причем у одной пациентки (Е.М.М., 31 года) изменения зрения носили уникальный характер: «У меня зрение было минус 4, я носила линзы. Из-за отравления у меня появился плюс и до сих пор не уходит. Сейчас мне необходимо носить очки +» (стиль изложения полностью сохранен). Еще одна пациентка (Л.Е.С., 24 года) остаточные нарушения зрения описала следующим образом: «Вблизи двоятся буквы и мелкие детали, и я вижу длинные лучи, исходящие от источника света» (стиль изложения полностью сохранен). У 11 оставшихся пациентов нарушения были достаточно однотипными и сводились к жалобам на трудности при чтении мелкого шрифта, что усиливалось при плохом освещении.

Сохраняющуюся и на 9-м месяце от начала заболевания слабость отметили 5 пациентов (из 18 больных тяжелыми формами болезни, ответивших на вопросы второй анкеты), причем у всех параллельно сохранялись и нарушения зрения (см. рис. 3).

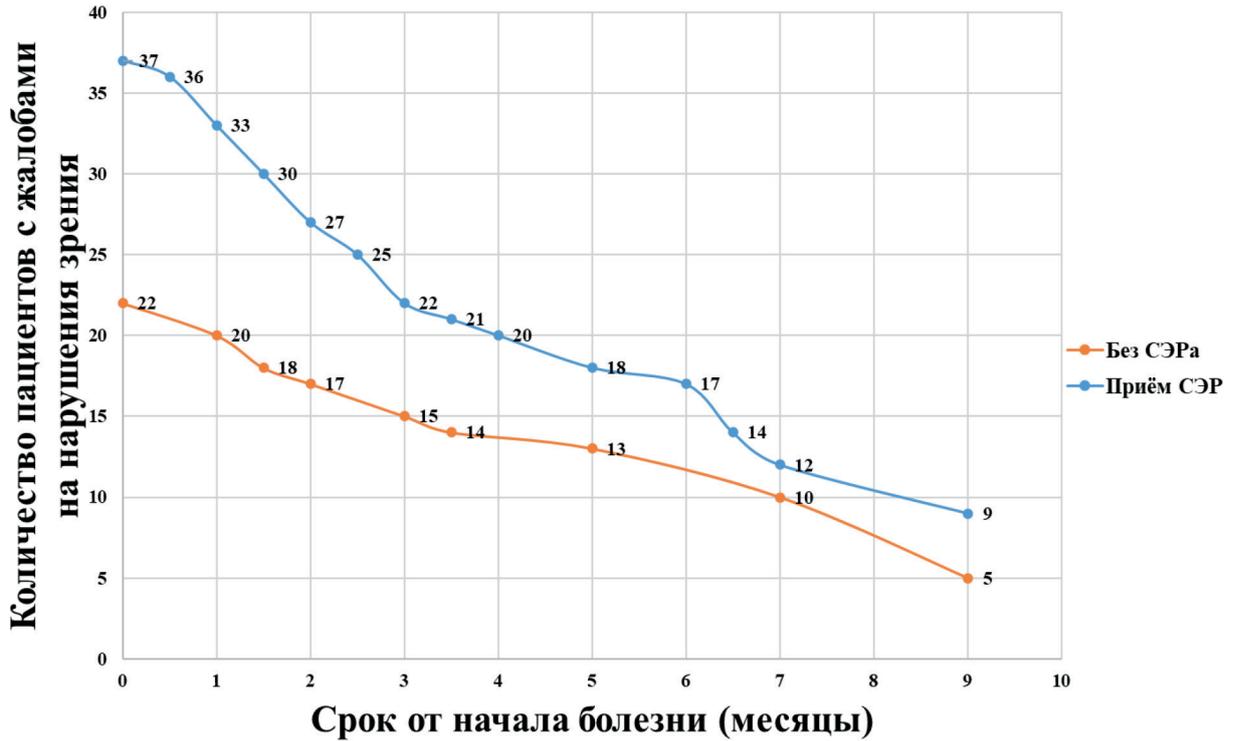


Рис. 4. Динамика обратного развития пареза аккомодации у больных с тяжелым течением ботулизма в зависимости от характера комплексной терапии — с применением СЭР и без него

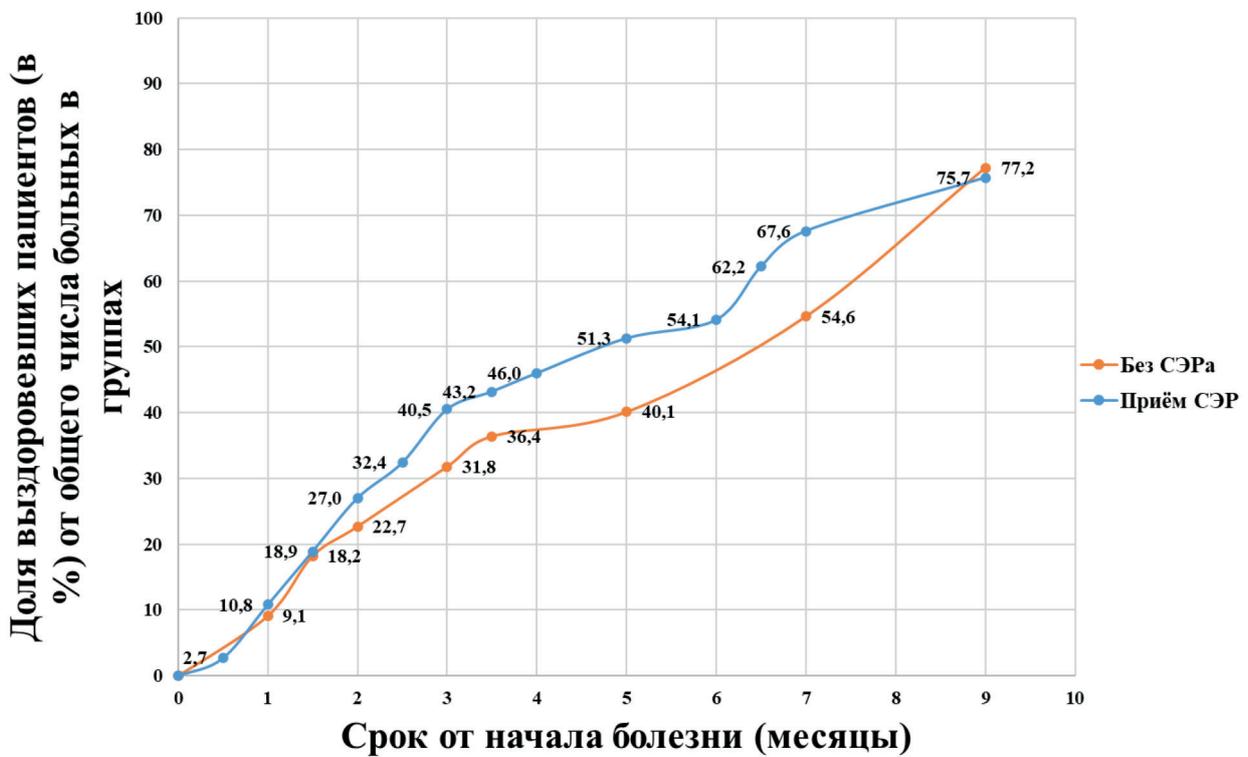


Рис. 5. Динамика восстановления зрения (количество выздоровевших пациентов в % от общего числа пострадавших) по месяцам наблюдения в зависимости от характера комплексной терапии — с применением СЭР и без него. Пояснения в тексте

Из 7 больных исходно среднетяжелыми формами ботулизма, ответивших на вопросы второй анкеты, у 3 сохранялись жалобы на снижение зрения вблизи, 1 пациентка отметила полное выздоровление.

У остальных 3 больных среднетяжелыми формами ботулизма на фоне исчезновения патогномичных для ботулизма жалоб в период между 7-м и 9-м месяцами катamnестического наблюдения появились не вписывающиеся в общие представления о патогенезе и клинической картине ботулизма жалобы (стиль изложения полностью сохранен):

Пациент Б.А.В., 42 лет: «Почему-то увеличались все внутренние органы (печень, селезенка и пр.). Тоже грешу на следствие ботулизма».

Пациентка Ч.П.А., 26 лет: «Остался синдром тазовой боли (так в тексте анкеты – *прим. авт.*), невролог связывает это с ботулизмом»

Пациент П.В.Ю., 28 лет: «Появились бессонница и незначительные подергивания различных частей тела».

Мы считаем, что данные жалобы отношения к ботулизму все-таки не имеют и отражают какие-то другие проблемы со здоровьем у данных пациентов.

Что касается влияния приема СЭР на столь длительно сохраняющиеся нарушения зрения, то к 9-му месяцу наблюдения разница в динамике обратного процесса у больных, получавших СЭР (основная группа) и не получавших СЭР на госпитальном этапе (контрольная группа), практически нивелировалась: указанные жалобы сохранялись у 9 больных из 37 основной группы (24%) и у 5 из 22 пациентов (23%) контрольной группы с исходно тяжелыми формами ботулизма. Есть основания полагать, что сохраняющиеся остаточные явления в виде пареза аккомодации (как, впрочем, и миастенического синдрома) после 6–7-го месяца наблюдения и далее могут обуславливаться уже не только и не столько действием БнТ, сколько дегенеративными изменениями в иннервируемых пораженными нервами мышцах, на что указывали отечественные авторы еще в конце XX в. [47, 48]. На сегодняшний день нам не известны терапевтические средства и методы лечения, положительно воздействующие на купирование этих изменений.

Списать все перечисленные жалобы на ипохондрию или иные психосоматические особенности респондентов не представляется возможным, хотя исключить полностью элемент неосознанной аггравации нельзя, т.к. ситуация с массовым заболеванием ботулизмом летом 2024 г. имела ко всему прочему и несомненный психотравмирующий эффект. Следует признать, что на сегодняшнем уровне представлений об интимных механизмах патогенеза ботулинической интоксикации столь длительная персистенция ее наиболее специфических клинических проявлений (нарушение

зрения, мышечная слабость) не находит своего объяснения даже с учетом «блокирования» ботулиническим токсином типа А убиквитин-протеасомной системы. Неясна и целесообразность такой персистенции: в реальных жизненных условиях для достижения конечной цели – смерти макроорганизма (то есть создания среды обитания *C.botulinum*), возбудителю вполне хватает и нескольких суток.... Впрочем, как уже отмечалось выше, нельзя исключить, что сохраняющиеся 6–9 месяцев и более остаточные явления (затруднения при чтении мелкого шрифта, миастенический синдром) могут быть обусловлены вторичными морфологическими изменениями мышц в результате длительной токсин-опосредованной частичной денервации. При этом, если у пациентов со среднетяжелым исходным течением ботулизма остаточные нарушения зрения к 9-му месяцу наблюдения сохраняются лишь в 8% случаев (у 3 из 38 пострадавших), то при тяжелом течении эти показатели возрастают до более чем 25% (у 14 из 59 больных).

Таким образом, в настоящее время патогенез ботулизма не укладывается в единую, стройную картину – «пазл» не складывается. Любой вопрос по этой теме, казавшийся ранее простым, при современном анализе распадается на множество мелких, причем все более сложных, а полученные ответы между собой не стыкуются. При этом *C. botulinum* вкупе с БнТ прекрасно живут в природе, чего не скажешь о его жертвах. Вероятнее всего, мы просто не знаем ключа к разгадке, поворот которого расставит все на свои места, как легкое встряхивание переохлажденной воды приводит к мгновенной ее кристаллизации... В этой связи есть все основания говорить о пищевом ботулизме (во всяком случае типа А) как об уникальном заболевании токсического генеза с чрезвычайно длительным (более 9 месяцев) периодом обратного развития симптоматики. Применение СЭР, в частности, существенно сокращает сроки репарации, однако панацеей данное мероприятие не является – ситуация настоятельно требует не только разработки кардинально новых подходов к лечению (в том числе и на молекулярном уровне), но и упорядочения соответствующих этапов диспансерного наблюдения (с участием инфекционистов, окулистов и неврологов) и реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших ботулизм.

Работа проведена в соответствии с протоколом заседания Этического комитета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» № 4 от 25 апреля 2024 г. «О разрешении проведения наблюдательного исследования по протоколу: «Открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности солевого

энтерального раствора «Солтспол®» / «СЭР» в комплексной терапии больных ботулизмом» на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы».

### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Вклад авторов

Оба автора подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (оба автора внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили её финальную версию перед публикацией). В.В. Никифоров — написание и редактирование текста статьи, А.В. Кожевникова — сбор и обработка материала для статьи, написание текста статьи.

### Литература

- Krüger M, Große-Herrenthey A, Schrödl W, Gerlach A, Rodloff A. Visceral botulism at dairy farms in Schleswig Holstein, Germany: prevalence of *Clostridium botulinum* in feces of cows, in animal feeds, in feces of the farmers, and in house dust. *Anaerobe*. 2012 Apr;18(2):221-3. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.013. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22200452.
- Rodloff AC, Krüger M. Chronic *Clostridium botulinum* infections in farmers. *Anaerobe*. 2012 Apr;18(2):226-8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.011. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22197952.
- Ботулизм / В. В. Никифоров. — Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2024. — 528 с.: ил. — <https://doi.org/10.17816/b.bot2023>
- Никифоров, В.В. Случай тяжелого течения ботулизма: 127 дней искусственной вентиляции легких / В.В. Никифоров [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 6. — С. 49–57.
- Shoemaker CB, Oyler GA (2013) Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:179-196.
- Ambache N. The peripheral action of Cl. botulinum toxin. *J Physiol*. 1949 Mar 15;108(2):127-41. PMID: 16991844; PMCID: PMC1392364.
- Berg J. M., John L. Tymoczko, Gregory J. Gatto Jr., Stryer L. *Biochemistry*. 6th ed., Edition Medicine- Sciences Flammarion, 2006. P. 882–883.
- [fr.wikipedia.org/wiki/SNARE](https://fr.wikipedia.org/wiki/SNARE), 2022
- Montecucco C, Papini E, Schiavo G. Bacterial protein toxins penetrate cells via a four-step mechanism. *FEBS Lett*. 1994 Jun 6;346(1):92-8. doi: 10.1016/0014-5793(94)00449-8. PMID: 8206166.
- Shi YL, Hu Q. Progress on study of mechanism of botulinum neurotoxin action. (in Chinese with English abstract). *Prog Biochem Biophys*. 1998; 25: 126-30.
- Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000; 80: 717-66.
- Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverino de Laureto P, DasGupta BR, Montecucco C. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature*. 1992 Oct 29;359(6398):832-5. doi: 10.1038/359832a0. PMID: 1331807.
- Yamasaki S, Hu Y, Binz T, Kalkuhl A, Kurazono H, Tamura T, Jahn R, Kandel E, Niemann H. Synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein (VAMP) of *Aplysia californica*: structure and proteolysis by tetanus toxin and botulinum neurotoxins type D and F. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 May 24;91(11):4688-92. doi: 10.1073/pnas.91.11.4688. PMID: 8197120; PMCID: PMC43853.
- Schiavo G., C. C. Shone, O. Rossetto, F. C. Alexander, C. Montecucco. Botulinum neurotoxin serotype F is a zinc endopeptidase specific for VAMP/synaptobrevin. *J. Biol. Chem*. 268: 11516–11519, 1993.
- Schiavo G, Malizio C, Trimble WS, Polverino de Laureto P, Milan G, Sugiyama H, Johnson EA, Montecucco C. Botulinum G neurotoxin cleaves VAMP/synaptobrevin at a single Ala-Ala peptide bond. *J Biol Chem*. 1994 Aug 12;269(32):20213-6. PMID: 8051110.
- Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Südhof TC, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*. 1993 Sep 9;365(6442):160-3. doi: 10.1038/365160a0. PMID: 8103915.
- Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, Südhof TC, Jahn R, Niemann H. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinum neurotoxins. *J Biol Chem*. 1994 Jan 21;269(3):1617-20. PMID: 8294407.
- Blasi J, Chapman ER, Yamasaki S, Binz T, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin. *Eur Mol Biol Org J* 1993; 12: 4821-8.
- Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, De Grandis D, Montecucco C. Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. *Neurosci Lett*. 1998 Nov 13;256(3):135-8. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00775-7. PMID: 9855358.
- De Paiva A, Meunier FA, Molgó J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Nat Acad Sci*. 1999;96(6):3200–3205.
- Holland RL, Brown MC. Nerve growth in botulinum toxin poisoned muscles. *Neuroscience*. 1981;6 (6):1167–1179.
- Adler M, Franz DR. Toxicity of botulinum neurotoxin by inhalation: implications in bioterrorism. In: Salem H, Katz S, editors. *Aerobiology: the Toxicology of Airborne Pathogens and Toxins*. Cambridge, U.K: Royal Society of Chemistry; 2016. pp. 167–185.
- Meunier FA, Schiavo G, Molgó J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris*. 2002;96(1–2):105–113.
- Tsai YC, Maditz R, Kuo CL, Fishman PS, Shoemaker CB, Oyler GA, Weissman AM. Targeting botulinum neurotoxin persistence by the ubiquitin-proteasome system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 21;107(38):16554-9. doi: 10.1073/pnas.1008302107. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823219; PMCID: PMC2944746.
- Tsai YC, Kotiya A, Kiris E, Yang M, Bavari S, Tessarollo L, Oyler GA, Weissman AM. Deubiquitinating enzyme VCI135 dictates the duration of botulinum neurotoxin type A intoxication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jun 27;114(26):E5158-E5166. doi: 10.1073/pnas.1621076114. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28584101; PMCID: PMC5495235.

26. Танец знамений: убиквитин и протеасома в судьбе внутриклеточных белков <https://biomolecula.ru/articles/tanets-znamenii-ubikvitin-i-proteasoma-v-sudbe-vnutrikletochnykh-belkov>
27. Kwon YT, Ciechanover A. The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. *Trends Biochem Sci.* 2017 Nov;42(11):873-886. doi: 10.1016/j.tibs.2017.09.002. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28947091.
28. Nandi D, Tahiliani P, Kumar A, Chandu D. The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci.* 2006 Mar;31(1):137-55. doi: 10.1007/BF02705243. PMID: 16595883.
29. Убиквитин-протеасомный путь распада белков [https://meduniver.com/Medical/Physiology/ubikvitin-proteasomnii\\_put\\_raspada\\_belkov.html](https://meduniver.com/Medical/Physiology/ubikvitin-proteasomnii_put_raspada_belkov.html)
30. Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system. *Trends Cell Biol.* 2014 Jun;24(6):352-9. doi: 10.1016/j.tcb.2013.12.003. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24457024; PMCID: PMC4037451.
31. Kirandeeep K. Deol, Sonja Lorenz, Eric R. Strieter. (2019). Enzymatic Logic of Ubiquitin Chain Assembly. *Front. Physiol.* 10; <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00835>
32. Yang Q, Zhao J, Chen D, Wang Y. E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions. *Mol Biomed.* 2021 Jul 30;2(1):23. doi: 10.1186/s43556-021-00043-2. PMID: 35006464; PMCID: PMC8607428.
33. Fang YZ, Jiang L, He Q, Cao J, Yang B. Deubiquitination complex platform: A plausible mechanism for regulating the substrate specificity of deubiquitinating enzymes. *Acta Pharm Sin B.* 2023 Jul;13(7):2955-2962. doi: 10.1016/j.apsb.2023.02.019. Epub 2023 Mar 4. PMID: 37521861; PMCID: PMC10372820.
34. Voges D, Zwickl P, Baumeister W. The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:1015-68. doi: 10.1146/annurev.biochem.68.1.1015. PMID: 10872471.
35. Поденкова, У.И. Убиквитин-протеасомная система в регуляции клеточной плюрипотентности и дифференцировки // *Цитология.* — 2023. — Т. 65, № 3. — С. 232–245.
36. MLA style: The Nobel Prize in Chemistry 2004. Nobel-Prize.org. Nobel Prize Outreach 2025. Wed. 29 Jan 2025. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2004/summary/>
37. Shoemaker CB, Oyler GA (2013) Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:179-196.
38. Rossetto, O., Pirazzini, M. & Montecucco, C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol* 12, 535–549 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrmicro3295>
39. Pantano S, Montecucco C. The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins. *Cell Mol Life Sci.* 2014 Mar;71(5):793-811. doi: 10.1007/s00018-013-1380-7. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23749048; PMCID: PMC11113401
40. Keller JE, Neale EA, Oyler G, Adler M. Persistence of botulinum neurotoxin action in cultured spinal cord cells. *FEBS Lett.* 1999 Jul 30;456(1):137-42. doi: 10.1016/s0014-5793(99)00948-5. PMID: 10452545.
41. Whitmarsh RC, Tepp WH, Johnson EA, Pellett S (2014) Persistence of botulinum neurotoxin subtypes 1-5 in primary rat spinal cord cells. *PLoS One* 9:e90252. <https://doi.org/10.1371/j>
4243. Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, Südhof TC, Jahn R, Niemann H. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinum neurotoxins. *J Biol Chem.* 1994 Jan 21;269(3):1617-20. PMID: 8294407.
43. Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, Minton NP. Pathogenicity and virulence of *Clostridium botulinum*. *Virulence.* 2023 Dec;14(1):2205251. doi: 10.1080/21505594.2023.2205251. PMID: 37157163; PMCID: PMC10171130.
44. Sen E, Kota KP, Panchal RG, et al. Screening of a Focused Ubiquitin-Proteasome Pathway Inhibitor Library Identifies Small Molecules as Novel Modulators of Botulinum Neurotoxin Type A Toxicity. *Front Pharmacol.* 2021;12:2659.
45. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации. Диагностика и лечение ботулизма. [//epid.gcgie.ru/documents/2\\_5370607684523413139.pdf](https://epid.gcgie.ru/documents/2_5370607684523413139.pdf)
46. Инструкция по применению. Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания. Набор концентратов для приготовления специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания (энтерального питания) «СЭР» (солевой энтеральный раствор). Свидетельство о государственной регистрации №RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 от 17.03.2022 г.
47. Моррисон, В.В. Гистохимическая характеристика быстрых и медленных мышц при местном ботулизме / В.В. Моррисон, В.И. Перепелов // *Труды Саратовск. мед. ин-та.* — 1978. — Т. 98. — С. 58–61.
48. Чеснокова, Н.П. К механизму нарушения энергетического обмена мышц при ботулинической интоксикации / Н.П. Чеснокова, О.Г. Астафьева // *Вопр. мед. Химии.* — 1980. — Вып. 1. — С. 32–36.

## References

1. Krüger M, Große-Herrenthey A, Schrödl W, Gerlach A, Rodloff A. Visceral botulism at dairy farms in Schleswig Holstein, Germany: prevalence of *Clostridium botulinum* in feces of cows, in animal feeds, in feces of the farmers, and in house dust. *Anaerobe.* 2012 Apr;18(2):221-3. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.013. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22200452.
2. Rodloff AC, Krüger M. Chronic *Clostridium botulinum* infections in farmers. *Anaerobe.* 2012 Apr;18(2):226-8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.011. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22197952.
3. Ботулизм / В. В. Никифоров. — Санкт-Петербург: Eko-Vektor, 2024. — 528 с.: ил. — <https://doi.org/10.17816/b.bot2023>
4. Никифоров В.В., Томилн Ю.Н., Давыдов А.В., Зимин П.Е., Алежникова О.И. Слушай тызхелого теcheniya botulizma: 127 dnej iskusstvennoj ventilyacii legkih. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*, 2013, № 6, S. 49 – 57
5. Shoemaker CB, Oyler GA (2013) Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:179-196.
6. Ambache N. The peripheral action of Cl. botulinum toxin. *J Physiol.* 1949 Mar 15;108(2):127-41. PMID: 16991844; PMCID: PMC1392364.
7. Berg J. M., John L. Tymoczko, Gregory J. Gatto Jr., Stryer L. *Biochemistry.* 6th ed., Edition Medicine- Sciences Flammarion, 2006. P. 882 – 883.
8. [fr.wikipedia.org>SNARE](https://fr.wikipedia.org/wiki/SNARE) <https://fr.wikipedia.org/wiki/SNARE>, 2022
9. Montecucco C, Papini E, Schiavo G. Bacterial protein toxins penetrate cells via a four-step mechanism. *FEBS Lett.* 1994 Jun 6;346(1):92-8. doi: 10.1016/0014-5793(94)00449-8. PMID: 8206166.
10. Shi YL, Hu Q. Progress on study of mechanism of botulinum neurotoxin action. (in Chinese with English abstract). *Prog Biochem Biophys.* 1998; 25: 126-30.
11. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000; 80: 717-66.
12. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverino de Lauro P, DasGupta BR, Montecucco C. Tetanus

and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature*. 1992 Oct 29;359(6398):832-5. doi: 10.1038/359832a0. PMID: 1331807.

13. Yamasaki S, Hu Y, Binz T, Kalkuhl A, Kurazono H, Tamura T, Jahn R, Kandel E, Niemann H. Synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein (VAMP) of *Aplysia californica*: structure and proteolysis by tetanus toxin and botulin neurotoxins type D and F. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 May 24;91(11):4688-92. doi: 10.1073/pnas.91.11.4688. PMID: 8197120; PMCID: PMC43853.

14. Schiavo G, C. C. Shone, O. Rossetto, F. C. alexander, C. Montecucco. Botulinum neurotoxin serotype F is a zinc endopeptidase specific for VAMP/synaptobrevin. *J. Biol. Chem.* 268: 11516 – 11519, 1993.

15. Schiavo G, Malizio C, Trimble WS, Polverino de Lauroto P, Milan G, Sugiyama H, Johnson EA, Montecucco C. Botulinum G neurotoxin cleaves VAMP/synaptobrevin at a single Ala-Ala peptide bond. *J Biol Chem*. 1994 Aug 12;269(32):20213-6. PMID: 8051110.

16. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Südhof TC, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*. 1993 Sep 9;365(6442):160-3. doi: 10.1038/365160a0. PMID: 8103915.

17. Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, S dhof TC, Jahn R, Niemann H. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulin neurotoxins. *J Biol Chem*. 1994 Jan 21;269(3):1617-20. PMID: 8294407.

18. Blasi J, Chapman ER, Yamasaki S, Binz T, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin. *Eur Mol Biol Org J* 1993; 12: 4821-8.

19. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, De Grandis D, Montecucco C. Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. *Neurosci Lett*. 1998 Nov 13;256(3):135-8. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00775-7. PMID: 9855358.

20. De Paiva A, Meunier FA, Molgó J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Nat Acad Sci*. 1999;96(6):3200 – 3205.

21. Holland RL, Brown MC. Nerve growth in botulinum toxin poisoned muscles. *Neuroscience*. 1981;6 (6):1167 – 1179.

22. Adler M, Franz DR. Toxicity of botulinum neurotoxin by inhalation: implications in bioterrorism. In: Salem H, Katz S, editors. *Aerobiology: the Toxicology of Airborne Pathogens and Toxins*. Cambridge, U.K: Royal Society of Chemistry; 2016. pp. 167 – 185.

23. Meunier FA, Schiavo G, Molg J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris*. 2002;96(1 – 2):105 – 113.

24. Tsai YC, Maditz R, Kuo CL, Fishman PS, Shoemaker CB, Oyler GA, Weissman AM. Targeting botulinum neurotoxin persistence by the ubiquitin-proteasome system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 21;107(38):16554-9. doi: 10.1073/pnas.1008302107. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823219; PMCID: PMC2944746.

25. Tsai YC, Kotiya A, Kiris E, Yang M, Bavari S, Tessarollo L, Oyler GA, Weissman AM. Deubiquitinating enzyme VCIP135 dictates the duration of botulinum neurotoxin type A intoxication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jun 27;114(26):E5158-E5166. doi: 10.1073/pnas.1621076114. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28584101; PMCID: PMC5495235.

26. Tanec znamenij: ubikvitin i proteasoma v sud'be vnutrikletoknykh belkov <https://biomolecula.ru/articles/tanets-znamenii-ubikvitin-i-proteasoma-v-sudbe-vnutrikletoknykh-belkov>

27. Kwon YT, Ciechanover A. The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. *Trends Biochem Sci*. 2017 Nov;42(11):873-886. doi: 10.1016/j.tibs.2017.09.002. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28947091.

28. Nandi D, Tahiliani P, Kumar A, Chandu D. The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci*. 2006 Mar;31(1):137-55. doi: 10.1007/BF02705243. PMID: 16595883.

29. Ubikvitin-proteasomnyj put' raspada belkov [https://meduniver.com/Medical/Physiology/ubikvitin-proteasomnii\\_put\\_raspada\\_belkov.html](https://meduniver.com/Medical/Physiology/ubikvitin-proteasomnii_put_raspada_belkov.html)

30. Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system. *Trends Cell Biol*. 2014 Jun;24(6):352-9. doi: 10.1016/j.tcb.2013.12.003. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24457024; PMCID: PMC4037451.

31. Kirandeep K. Deol, Sonja Lorenz, Eric R. Strieter. (2019). Enzymatic Logic of Ubiquitin Chain Assembly. *Front. Physiol.* 10; <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00835>

32. Yang Q, Zhao J, Chen D, Wang Y. E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions. *Mol Biomed*. 2021 Jul 30;2(1):23. doi: 10.1186/s43556-021-00043-2. PMID: 35006464; PMCID: PMC8607428.

33. Fang YZ, Jiang L, He Q, Cao J, Yang B. Deubiquitination complex platform: A plausible mechanism for regulating the substrate specificity of deubiquitinating enzymes. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Jul;13(7):2955-2962. doi: 10.1016/j.apsb.2023.02.019. Epub 2023 Mar 4. PMID: 37521861; PMCID: PMC10372820.

34. Voges D, Zwickl P, Baumeister W. The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu Rev Biochem*. 1999;68:1015-68. doi: 10.1146/annurev-biochem.68.1.1015. PMID: 10872471.

35. U. I. Podenkova, I. V. Zubarev, A. N. Tomilin, A. S. Cimoha Ubikvitin-proteasomnaya sistema v regulyacii kletoknoy plyuripotentnosti i differencirovki. *Citologiya*, 2023, tom 65 № 3 s. 232-245.

36. MLA style: The Nobel Prize in Chemistry 2004. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach 2025. Wed. 29 Jan 2025. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2004/summary/>

37. Shoemaker CB, Oyler GA (2013) Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:179-196.

38. Rossetto, O., Pirazzini, M. & Montecucco, C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol* 12, 535 – 549 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrmicro3295>

39. Pantano S, Montecucco C. The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Mar;71(5):793-811. doi: 10.1007/s00018-013-1380-7. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23749048; PMCID: PMC11113401

40. Keller JE, Neale EA, Oyler G, Adler M. Persistence of botulinum neurotoxin action in cultured spinal cord cells. *FEBS Lett*. 1999 Jul 30;456(1):137-42. doi: 10.1016/s0014-5793(99)00948-5. PMID: 10452545.

41. Whitmarsh RC, Tepp WH, Johnson EA, Pellett S (2014) Persistence of botulinum neurotoxin a subtypes 1-5 in primary rat spinal cord cells. *PLoS One* 9:e90252. <https://doi.org/10.1371/j>

42. Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, S dhof TC, Jahn R, Niemann H. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulin neurotoxins. *J Biol Chem*. 1994 Jan 21;269(3):1617-20. PMID: 8294407.

43. Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, Minton NP. Pathogenicity and virulence of *Clostridium botulinum*. *Virulence*. 2023 Dec;14(1):2205251. doi: 10.1080/21505594.2023.2205251. PMID: 37157163; PMCID: PMC10171130.

44. Sen E, Kota KP, Panchal RG, et al. Screening of a Focused Ubiquitin-Proteasome Pathway Inhibitor Library Identifies Small Molecules as Novel Modulators of Botulinum Neurotoxin Type A Toxicity. *Front Pharmacol.* 2021;12:2659.

45. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации. Диагностика и лечение ботулизма. //epid.gcgie.ru/documents/2\_5370607684523413139.pdf

46. Инструкция по применению. Специализированный пищевый продукт диетического лечебного питания. Набор концентратов для приготовления специализированного пищевого

продукта диетического лечебного питания (enteral'nogo pitaniya) «SER» (solevoj enteral'nyj rastvor) Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii № RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 ot 17.03.2022 g.

47. Morrison V.V., Perepelov V.I. Gistohimicheskaya harakteristika bystryh i medlennyh myshc pri mestnom botulizme. — *Trudy Saratovsk. med. in-ta*, 1978, t. 98, s. 58-61.

48. Chesnokova N.P., Astaf'eva O.G. K mekhanizmu narusheniya energeticheskogo obmena myshc pri botulinicheskoy intoksikacii. — *Vopr.med.himii*, 1980, tom 26, vyp. 1, s. 32-36.

---

*Авторский коллектив:*

*Никифоров Владимир Владимирович* — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 1; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, д.м.н., профессор; тел.: +7-905-511-66-01, e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

*Кожевникова Анастасия Владимировна* — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: +4-926-129-27-47, e-mail: ice12345@yandex.ru