

груп дослідників повідомили, що Ремдесивір не приносить користі госпіталізованим пацієнтам з COVID-19.

**Висновки.** Незважаючи на важливі відмінності, чітка спільність, яка впливає з вивчення важких інфекцій грипу та Sars-CoV-2, полягає в важливості відповіді господаря у визначенні виживання. В обох інфекціях модуляція відповіді господаря виявляється корисною стратегією для покращення результату без ризику сприяння антимікробній резистентності. Крім того, величезна кількість літератури, опублікованої за останні місяці пандемії COVID-19, підкреслює важливість ендотелію легень для гострого ураження легень. Ця критична тканина, якою часто нехтують у вивченні патогенно-індукованого ураження легенів, тепер має бути в центрі потенційної терапії.

Нарешті, враховуючи важливість легеневого ендотелію та аномальної імунної відповіді при обох інфекціях, цілком можливо, що агенти, ефективні проти спричиненого вірусом ураження легенів, продемонструють широку користь проти ураження легень з інших причин, незалежно від того, спричинене респіраторними патогенами ( тобто наступна пандемія) або навіть позалегенові інсульти.

## **СПІВІСНУВАННЯ ВІРУСІВ ГРИПУ ТА КОРОНАВІРУСУ**

**Сенюк І.В., Кравченко В.М.**

*Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*  
[citochrom@gmail.com](mailto:citochrom@gmail.com)

**Вступ.** З 20- го століття в історії задокументовано п'ять пандемій . Перші чотири пандемії були спричинені підтипами вірусу грипу А (IAV) H1N1 (у 1918 і 2009 роках), H2N2 (1957) і H3N2 (1968), що призвело до значних економічних втрат і серйозної соціальної паніки. Після пандемій IAV підтипів H1N1 і H3N2 стали сезонними вірусами грипу і в даний час викликають щорічні епідемії серед людей. Примітно, що віруси пташиного грипу (AIVs) внесли генні сегменти в генез збудників кожної пандемії грипу. Крім того, також повідомлялося про спорадичні випадки зараження людей ВГП, включаючи підтипи H3, H5, H7, H9 і H10. Сезонні епідемії грипу та випадкові зоонозні інфекції грипу серед людей стали значним тягарем захворювань, що викликає серйозне занепокоєння в усьому світі.

Етіологічні збудники, відповідальні за минулі пандемії, можуть продовжувати мучити людей навіть після оголошення про закінчення пандемії. З огляду на екологію IAV та CoV вірус-хазяїн, кілька підтипів грипу та CoV можуть одночасно циркулювати серед тварин і людей і навіть одночасно інфікувати одного господаря. Необхідність опису екології вірусу-хазяїна та діапазон хазяїв для IAV та CoV, а також підкреслення неминучого співіснування та коінфекцію кількох IAV

або CoV або IAV та CoV в одному хазяїні є вкрай актуальним. По-друге, коінфекція різних підтипів IAV або кількох ліній CoV або двох типів вірусів може змінити динаміку генетичної еволюції, молекулярні характеристики та відповідні фенотипи для обох вірусів. Нарешті, повідомлялося про співіснування та коінфекцію IAV та SARS-CoV-2 у людей, що може змінити динаміку передачі хвороби та збільшити тяжкість хвороби. Клітинний тропізм для вірусів і відповідних рецепторів може бути механізмом коінфекції.

**Матеріали та методи.** Проведений аналіз літературних даних здійснювався у базах наукових публікацій Google Scholar, PubMed, Scopus та Web of Science, згідно тематики роботи.

**Результати та обговорення.** IAV (наприклад, H1, H3, H5 і H7) зазнали швидкої еволюції та створили відмінні лінії та генотипи. Філогенії генів гемаглютиніну (HA) вірусів сезонного грипу H1N1 і H3N2 демонструють сходову топологію дерева та постійне генетичне різноманіття в межах ліній протягом часу, а деякі лінії зберігаються від одного сезону грипу до наступних років. Враховуючи генетичну дивергенцію та філогенетичний зв'язок генів HA, глобальні віруси H1N1 та H3N2 можна розділити на різні клади. З кількох співіснуючих варіацій H1N1, варіація A5a та H3N2 варіація A1b є на сьогодні домінуючими варіаціями, що циркулюють у світі. Що стосується AIV H5, H7 і H9, які становлять занепокоєння для охорони здоров'я, робоча група WHO/МЕБ/ФАО з еволюції H5N1 розділила грип H5 на кілька класів відповідно до філогенетичної топології та генетичної дивергенції генів HA. Дві основні лінії нового H7N9 були встановлені на основі зв'язку філогенезу HA, лінія дельти річки Янцзи та лінія дельти річки Чжуцзян, з моменту її появи в 2013 році. Щонайменше три клади HA H9 AIVs спільно циркулюють серед домашньої птиці. Крім того, нові субваріації або лінії поступово з'являються в ході еволюції AIV H5, H7 і H9.

IAV і SARS-CoV-2 зазнали генетичної різноманітності та відносно швидкої динаміки еволюції. Частковий перехресний імунітет, а також гострий і короткий інфекційний період значною мірою сприяють еволюційній динаміці та сезонним епідеміям IAV людини H1N1 та H3N2. Варто зауважити, що вакцинальний прорив інфекції та повторне інфікування SARS-CoV-2 означають, що індукованого вакциною та природного імунітету недостатньо, щоб захистити людей від вірусної інфекції, особливо щодо поточних варіантів, що свідчить про, ймовірно, тривалу ко циркуляція SARS-CoV-2 з вірусами сезонного грипу. Крім того, швидка еволюція з антигенними змінами та глобальна стійкість сезонного грипу вимагають інтенсивного нагляду за активністю грипу та розробки добре підібраних вакцин перед кожним щорічним сезоном грипу. Цей цінний досвід слід вивчити, щоб контролювати поточну пандемію та, можливо, щорічні епідемії SARS-CoV-2 у майбутньому.

Екологія вірусу впливає на генетичну еволюцію IAV та CoV. Коли коінфекція кількох IAV або CoV відбувається в одного господаря, потенційно може статися генетична перегрупування серед IAV та рекомбінація між CoV, що додатково сприяє еволюції вірусу та появі нових варіантів. Наскільки нам відомо, генетична взаємодія між IAV та HCoV ще не була задокументована, тоді як потенційна рекомбінація між двома типами вірусів також може відбуватися під час їх ко-інфекції в одного господаря.

IAV – це вірус з оболонкою з негативно змістовним РНК-сегментованим геномом, який може кодувати понад 17 білків. Сегментований геном забезпечує обмін генними сегментами між IAV (генетичне перегрупування), коли вони одночасно інфікують одного хазяїна або клітину. Реасортимент сприяє утворенню нових варіантів грипу з новими геномними констеляціями. Крім того, реасортантний вірус може отримати перевагу у формі, передавати між видами, ухилитися від імунної відповіді господаря та навіть викликати пандемії/епідемії у людей. З 20-го століття принаймні три з чотирьох пандемій грипу були спричинені реасортантами: вірус 1957/H2N2 (НА, NA та PB1 від AIV, інші п'ять генів від IAV людини), вірус 1968/H3N2 (НА і PB1 від AIV, інші шість генів від IAV людини), а також вірус 2009/H1N1 (PB2 і PA від AIV, PB1 від IAV людини та інші від IAV свиней). Нові AIV H7N9 також з'явилися шляхом перегрупування в 2013 році та спричинили п'ять хвиль інфікування людей. Внутрішні гени H7N9 походять від AIV H9N2, який добре адаптувався у курей, а також гени H7 і N9 від вірусів, знайдених у водних птахів. Пізніше новий штам H7N9 еволюціонував у більше генотипів шляхом подальшої перегрупування з різними варіантами H9N2 та іншими підтипами AIV.

CoV також є вірусом з оболонкою, але несе великий одноланцюговий геном РНК позитивного сенсу. Звичайні мутації та рекомбінації у вірусах РНК із позитивним ланцюгом з найбільшим геномом сприяють генетичній дивергенції та появі нових варіантів CoV. Після коінфекції більш ніж одним CoV під час реплікації вірусу може відбутися рекомбінація, коли генерується кілька субгеномних РНК, а генетично споріднені гени легко рекомбінантні між різними CoV шляхом перемикування матриці. Повідомляється про генетичну рекомбінацію в CoV людей і тварин, але точки розриву рекомбінації зазвичай є випадковими. Крім того, нові рекомбінантні CoV можуть призвести до міжвидової передачі та спалахів у людей та/або тварин. Лінія 5 MERS-CoV є рекомбінантом між лініями 3 і 4 і спричинила спалахи серед людей у Саудівській Аравії в 2015 році. Штам SARS-CoV TOR2 може походити від рекомбінації між SARS-CoV,  $\alpha$ -CoV і  $\gamma$ -CoV (вірус інфекційного бронхіту птиці). Крім того, генетичні дані свідчать про те, що SARS-CoV-2 має природне походження шляхом генетичної рекомбінації та пов'язаний з CoV кажанів.

IAV і SARS-CoV-2 є збудниками, що передаються повітряно-крапельним шляхом, і вони в основному вражають дихальну систему людини, включаючи слизову оболонку носа, трахею, бронхи та альвеоли. Спільне розташування та експресія рецепторів сіалової кислоти та ACE2 може сприяти коінфекції IAV та SARS-CoV-2 в тих самих органах і клітинах. Наприклад, як IAV, так і SARS-CoV-2 можуть націлюватися та інфікувати клітини AT2 в альвеолах. Крім того, супутні інфекції в одних і тих самих органах і клітинах можуть полегшити патогенні та імунологічні взаємодії між двома типами вірусів. Крім того, IAV можуть сприяти інфекційності SARS-CoV-2, ймовірно, через попередню інфекцію IAV, що підвищує експресію ACE2 у клітинній лінії людини.

Нетипово низька циркуляція грипу у сезони, що співпадають з пандемією COVID-19, вказує на зниження природного популяційного імунітету до грипу, що може змінити імунний ландшафт, створити чутливий пул і додатково змінити час, траєкторії та тяжкість грипу в майбутніх сезонних епідеміях. Крім того, низька циркуляція грипу може поставити під сумнів вибір штамів вакцини та ефективність вакцини, а отже, збільшити тяжкість захворювання на грип, включаючи перевантажені можливості охорони здоров'я та серйозну захворюваність і смертність, у наступному сезоні. Крім того, швидка еволюція вірусу та динаміка імунітету у людей можуть ускладнити прогнозне моделювання грипу. Передбачення потенційно нетипових моделей передачі епідемій грипу, особливо після пандемії COVID-19, разом з підготовленими вакцинами та противірусними препаратами може скерувати цілеспрямовані заходи та зменшити навантаження на системи охорони здоров'я.

Оскільки пандемія йде на спад і контрзаходи проти COVID-19 послаблюються в усьому світі, циркуляція IAV та HCoV може відновитися на рівнях до пандемії, а SARS-CoV-2 продовжує циркулювати серед людей. Коінфекції IAV та SARS-CoV-2 можуть збільшитися, що ускладнить діагностику, лікування та прогноз для пацієнтів і посилить тяжкість хвороби для медицини та системи охорони здоров'я. З огляду на це, для своєчасного початку противірусної терапії та покращення прогнозу пацієнтів необхідно впроваджувати раннє виявлення коінфекції за допомогою мультиплексної молекулярної діагностики. Практичні профілактичні дії (наприклад, носіння масок, миття рук і соціальне дистанціювання) можуть захистити від інфікування цими повітряно-крапельними збудниками. Крім того, вакцинація може зменшити кількість супутніх інфекцій, клінічну тяжкість захворювання, особливо в осіб із високим ризиком і людей похилого віку. Крім того, жива аттенуйована вакцина проти COVID-19, що перенесли вірус грипу, була розроблена для індукції спільного імунітету проти вірусу грипу та SARS-CoV-2, і застосування вакцини спростить стратегію вакцинації проти цих двох типів вірусів.

**Висновки.** З огляду на те, що поточну пандемію ще не взято з контролю, неможливо запобігти тривалому співіснуванню та поєднанню інфекції сезонного грипу та SARS-CoV-2 у людей. Отже, для тривалого контролю над захворюваннями слід підкреслити цілеспрямовану розробку та розповсюдження протівірусних препаратів і терапевтичних засобів. Крім того, слід виділити нефармацевтичні заходи, що включають миття рук, носіння масок і соціальне дистанціювання, особливо під час регіональних спалахів цих вірусів.

Оскільки задокументовано етіологічні агенти пандемій, співіснування та коінфекція IAV та CoV можуть бути потенційними кандидатами на наступну пандемію та стати предметом особливої уваги. Враховуючи екологічні кола вірусів-господарів для IAV та CoV, слід посилити проактивний нагляд та оцінку нових варіантів вірусу, а також ризику передачі між видами, спалаху та навіть пандемії у тварин (наприклад, птахів і кажанів). Спорадично нові варіанти ВГП можуть інфікувати людей безпосередньо від птахів; передача SARS-CoV-2 від людей до норок може передаватися назад людям, а мутант SARS-CoV-2 норки може далі передаватися між людьми. Раннє виявлення та ідентифікація вірусних збудників може дати достатньо часу для технологічної підготовки щодо діагностики та протівірусних препаратів і вакцин до того, як вірус перекинеться від тварин до людей. Крім того, спостереження за інфекціями людини новими варіантами або патогенами у режимі реального часу має вирішальне значення для досягнення ранньої діагностики, втручання та карантину підтверджених випадків, особливо суперрозповсюджувачів, і згодом своєчасного стримування подальших спалахів захворювань і навіть пандемій серед людей. Принаймні слід вивчити досвід минулих пандемій, щоб бути краще підготовленими до протидій наступного спалаху за допомогою посиленої глобальної співпраці.

## **СУЧАСНІ ЕКСПРЕС-ТЕХНОЛОГІЇ ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Шаповалова О.В.<sup>1</sup>, Кучма І.Ю.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

*Навчально-науковий медичний інститут НТУ "ХПІ"*

[shapolga2002@gmail.com](mailto:shapolga2002@gmail.com)

**Вступ.** Сучасний стан проблеми глобального поширення штамів мікроорганізмів, стійких до антимікробних препаратів (АМП), та впливу антимікробної резистентності бактерій (АМР) до на ефективність лікування інфекційних захворювань потребує застосування стандартизованих методів лабораторної діагностики. В країнах Європи визначення чутливості мікроорганізмів та інтерпретація отриманих результатів проводиться згідно рекомендацій EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility