

© А.А. Яковлев, Е.С. Поздеева

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

# О возможных механизмах саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе

В современной эпидемиологической литературе в основном обсуждаются механизмы саморегуляции отдельно взятой паразитарной системы под влиянием природных и социальных факторов. При этом в эпидемиологический процесс отдельных инфекций принято рассматривать изолированно. Однако в человеческой популяции одновременно циркулируют и вызывают заболевания у людей множество патогенных микроорганизмов, тем не менее возможность взаимосвязей между различными паразитарными системами, входящими в биогеоценоз, и отражение этих взаимосвязей на развитии эпидемического процесса и его проявлениях, как правило, не учитываются. В представленной работе на основе анализа литературных публикаций обсуждаются возможные механизмы, обуславливающие процессы саморегуляции паразитарных систем в условиях биогеоценоза, и прежде всего складывающиеся между ними интеграционно-конкурентные взаимоотношения как ведущей регулирующей силы. Тем самым обосновывается положение, что регуляторные процессы в одной паразитарной системе происходят под воздействием процессов саморегуляции в биогеоценозе в целом в ответ на влияние как внешних, так и внутренних факторов. В конечном итоге тенденции в динамике заболеваемости отдельных нозоформ, трансформации структуры инфекционной патологии в разные временные периоды и другие проявления эпидемического процесса авторы связывают с самонастройкой биогеоценоза.

**Ключевые слова:** эпидемиология, эпидемический процесс, паразитарные системы, саморегуляция, биогеоценоз.

(Для цитирования: Яковлев А.А., Поздеева Е.С. О возможных механизмах саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе. Вестник РАМН. 2018;73(3):195–205. doi: 10.15690/vramn880)

195

## Обоснование

В эпидемиологии традиционно принято изолированно рассматривать эпидемический процесс отдельных инфекций. Между тем, как известно, в человеческой популяции одновременно циркулируют и вызывают заболевания у людей множество патогенных микроорганизмов. Поэтому вполне естественен вопрос: развивается ли эпидемический процесс каждой инфекции автономно или взаимосвязан с эпидемическими процессами других инфекционных болезней? Если связи между различными возбудителями существуют, то каким образом они реализуются и как отражаются на развитии эпидемического процесса? Спектр научных исследований, касающийся

данной стороны вопроса, относительно ограничен, однако это направление привлекает, особенно в последние годы, все большее внимание ученых [1–11].

## О необходимости интеграционного подхода к изучению эпидемиологии инфекционных болезней

По-видимому, одним из первых, кто обосновал необходимость рассмотрения эпидемического процесса как единого целого явления — одновременного распространения различных инфекций и наличие всеобщих согласованных закономерностей совместного их распространения,

© А.А. Yakovlev, E.S. Pozdeeva

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

## Possible Mechanisms of Self-Regulation of Parasitic Systems in the Biogeocenosis

The current epidemiological literature mainly presents the mechanisms of self-regulation of a single parasitic system influenced by natural and social factors. At the same time, epidemiology traditionally considers particularly the epidemic process of individual infections. In the human population however, many pathogenic microorganisms circulate and cause diseases in humans simultaneously; nevertheless the possibility of interactions between the various parasitic systems included in biogeocenosis and the influence of the considered interrelation on the development of the epidemic process and its manifestations is not taken into account generally. The presented study basing on the analysis of literary publications discusses possible mechanisms causing processes of self-regulation of parasitic systems in the conditions of biogeocenosis and, primarily, the integrative-competitive relations that develop between them as the leading regulating force. Therefore the following position is justified: regulatory processes in one parasitic system occur when influenced by self-regulation processes in biogeocenosis as a whole in response to the influence of both external and internal factors. Ultimately, the authors associate tendencies in the incidence of individual nosological forms, transformation of the structure of infectious pathology in different time periods, and some other manifestations of the epidemic process with the self-adaptation of ecosystems.

**Key words:** epidemiology, epidemic process, parasitic systems, self-regulation biogeocenosis.

(For citation: Yakovlev AA., Pozdeeva ES. Possible Mechanisms of Self-Regulation of Parasitic Systems in the Biogeocenosis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018;73(3):195–205. doi: 10.15690/vramn880)

был Г.П. Надарая [12]. По мнению автора, каждая инфекция имеет сложившийся в процессе эволюции определенный ритм развития, отраженный в динамике заболеваемости, что, в частности, направлено и на предупреждение формирования лихтен-форм. На этой теоретической основе в научную литературу им было введено понятие «интеграционная эпидемиология», а точнее «интеграционный метод в эпидемиологии». Термин отражает необходимость проведения сопряженного (скоординированного) ретроспективного анализа заболеваемости различными инфекциями по одним и тем же параметрам и в один временной период, поскольку традиционными приемами эпидемиологической диагностики выявить наличие взаимосвязей между отдельными паразитарными системами и их отражение в различных проявлениях эпидемического процесса невозможно [8].

Позднее А. Селиванов [13] и А. Белов [14], основываясь на том, что филогенез всех возбудителей инфекционных болезней проходил в условиях тесного и избирательного взаимодействия отдельных видов с формированием в организме хозяина и во внешней среде различных биоценозов (паразитоценозов), высказали мнение, что постоянное взаимодействие в них патогенных для людей микроорганизмов регулируется посредством антагонистических (конкуренция) и синергетических (интеграция) отношений между ними из-за острой конкуренции возбудителей за восприимчивые организмы хозяев, а в последних — за чувствительные ткани и клетки.

Исследования, проводимые на кафедре эпидемиологии ТГМУ с 1989 г., по изучению эпидемиологии гепатита А и шигеллез, стрептококковой инфекции и респираторных вирусных инфекций, вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов, туберкулеза и ВИЧ-инфекции с использованием интеграционного и системного подходов [8, 15], опирающиеся на теорию паразитоценозов Е. Павловского [16], позволили разработать концепцию интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса [17]. В соответствии с указанной концепцией инфекции, имеющие общую локализацию и механизм передачи, могут прямо или опосредованно на популяционном уровне влиять на развитие эпидемического процесса друг друга (т.е. эпидемический процесс каждой из инфекций может запускаться и тормозиться непосредственно микроорганизмами), что в конечном итоге способствует саморегуляции в биоценозе входящих в него паразитарных систем [18].

Конкретизируя результаты исследований такого плана в общебиологическом аспекте, Е. Болотин и С. Фёдорова [4] отмечают, что «антропонозные инфекции, по существу, входят не в биоценозические, а антропоэкологические системы, включающие весь комплекс патогенов в человеческой популяции, центральным элементом которых выступает человек. Эти системы являются чрезвычайно сложными, разнообразными и самоорганизующимися комплексами, для которых свойственны процессы адаптации. Их размеры изменяются в широком диапазоне — от индивидуальной микросистемы, образуемой отдельным человеком, до глобальной макросистемы, включающей все население Земли. При этом существование и проявление всего спектра нозологических форм, организующих антропоэкологические системы, детерминируется не только внешними факторами, но и находится в непосредственной зависимости друг от друга, т.е. определяется внутренними связями между отдельными инфекциями или их комплексами». Это чрезвычайно значимое заключение, поскольку изначально декларируются

не только первостепенная важность эпидемиологической оценки экзогенных (природных и социальных) факторов, определяющих функционирование тех или иных паразитарных систем и антропоэкологической системы в целом, но и содержательный анализ эндогенного влияния самих патогенов непосредственно друг на друга.

Антропоэкологическую систему следует рассматривать как составную часть биогеоценоза, в который помимо нее входит мир животных, растений и других микроорганизмов, для которых человеческая популяция не является резервуаром. Именно поэтому в данной статье нами будут рассмотрены основные механизмы саморегуляции применительно только к антропонозным паразитарным системам, поскольку механизм развития эпизоотического процесса зоонозных инфекций в биогеоценозе — это отдельное явление, требующее соответствующих подходов к его изучению.

В этой связи заметим, что в современный период прежде всего среди биологов зреет понимание, что следует изучать не закономерности жизнедеятельности отдельных видов животных, растений или микроорганизмов, а проводить сопряженный анализ, направленный на оценку всех субъектов, формирующих биогеоценоз [5, 19, 20]. По мнению И. Шмальгаузена [20], крупного отечественного биолога XX столетия, теоретика эволюционного учения, именно *биогеоценоз выступает по отношению ко всем составляющим его популяциям видам как управляющее устройство. Его самонастройка составляет основу приспособленности видов к среде обитания и взаимного приспособления их друг к другу*. Однако ни в отечественной, ни в зарубежной литературе мы не встретили публикаций, в которых бы комплексно рассматривались конкретные механизмы, через которые реализуется саморегуляция паразитарных систем, входящих в биогеоценоз.

### Эпидемиологическая оценка роли отдельных механизмов в развитии эпидемического процесса

Саморегуляция — общая для всех живых систем способность активно сохранять или восстанавливать свои исходные свойства, а также самостоятельно формировать новое, благоприятное для своего существования и развития состояние. В настоящее время в эпидемиологии явление саморегуляции рассматривается только применительно к отдельно взятой паразитарной системе [21], при этом важнейшими ее механизмами считаются формирование популяционного иммунитета и активность механизма передачи возбудителя, детерминируемые природными и социальными факторами [15, 21]. Эндогенное влияние самих патогенов друг на друга в антропоэкологической системе, в частности через интеграционно-конкурентные взаимоотношения, ранее не принималось, а в эпидемиологических исследованиях оценка возможного отражения этих взаимоотношений на популяционном уровне эпидемического процесса в тех или иных его проявлениях не давалась.

Однако, всегда ли и при всех инфекциях иммунитет является регулирующим механизмом, препятствующим их распространению? При инфекциях наружных кожных покровов, например желудочно-кишечного тракта (за исключением энтеровирусных, в частности через интеграционно-конкурентные взаимоотношения, ранее не принималось, а в эпидемиологических исследованиях оценка возможного отражения этих взаимоотношений на популяционном уровне эпидемического процесса в тех или иных его проявлениях не давалась.

Однако, всегда ли и при всех инфекциях иммунитет является регулирующим механизмом, препятствующим их распространению? При инфекциях наружных кожных покровов, например желудочно-кишечного тракта (за исключением энтеровирусных, в частности через интеграционно-конкурентные взаимоотношения, ранее не принималось, а в эпидемиологических исследованиях оценка возможного отражения этих взаимоотношений на популяционном уровне эпидемического процесса в тех или иных его проявлениях не давалась.

Однако, всегда ли и при всех инфекциях иммунитет является регулирующим механизмом, препятствующим их распространению? При инфекциях наружных кожных покровов, например желудочно-кишечного тракта (за исключением энтеровирусных, в частности через интеграционно-конкурентные взаимоотношения, ранее не принималось, а в эпидемиологических исследованиях оценка возможного отражения этих взаимоотношений на популяционном уровне эпидемического процесса в тех или иных его проявлениях не давалась.

воздушно-капельных инфекциях, по-видимому, не всегда популяционный иммунитет играет решающее значение в регуляции эпидемического процесса. Так, по данным Н. Тихоновой с соавт. [23], на многих территориях страны с высоким числом серонегативных лиц занос вируса кори (наиболее контагиозного вируса) не приводил к распространению инфекции или ограничивался небольшим количеством заболевших. В одном из обзорных докладов Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) констатируется, например, что снижение заболеваемости дифтерией наблюдалось еще до начала массовой вакцинации [24]. Исследованиями А. Миндиной установлено [25], что заболеваемость краснухой, коклюшем тоже начала снижаться раньше достижения полноценного охвата населения прививками. При этом время начала снижения заболеваемости этими инфекциями практически совпало со временем начала снижения заболеваемости антропонозами с фекально-оральным механизмом передачи. Это, по мнению автора, свидетельствует о наличии общих глобально действующих факторов, влияющих на проявления заболеваемости антропонозными инфекциями независимо от степени управляемости.

Необходимо подчеркнуть, что при всех обстоятельствах, как это было показано на примере краснухи и других инфекций, в период очередной активизации эпидемического процесса полного исчерпания восприимчивых

лиц не происходит [26]. В доступной литературе нами найдена только точка зрения В. Белякова с соавт. [21], которые в соответствии с теорией саморегуляции паразитарных систем объясняли, что постепенно формирующийся у населения популяционный иммунитет еще в ходе развития эпидемического процесса оказывает сдерживающее влияние на распространение эпидемического варианта возбудителя. Это приводит к неизбежному снижению его численности и вирулентности, тем самым способствуя угасанию эпидемического процесса, даже при том, что еще остаются восприимчивые к данному инфекту лица.

Вместе с тем, например, в период пандемии вируса гриппа А (H1N1)pdm09 в 2009–2010 гг. во Владивостоке его активная циркуляция и выделение от населения, начавшееся в октябре 2009 г., к концу января 2010 г. прекратилось, хотя когорта восприимчивых к нему оставалась еще весьма значительной [27]. При этом обращало на себя внимание обстоятельство, что этот пандемический вариант сменился вирусом гриппа В (табл. 1), к которому у населения был сформирован довольно высокий, по сравнению с другими (в том числе пандемическим) серотипами гриппа А, уровень популяционного иммунитета, и регистрировались наиболее высокие среднегеометрические титры антител (табл. 2). Причем этот тип вируса гриппа, несмотря на влияние данного фактора и к тому же значительно меньшую изменчивость по сравнению с вирусом

**Таблица 1.** Динамика выделения вирусов гриппа от жителей Владивостока в эпидемический сезон 2009–2010 гг.

Неделя года	Всего обследовано	А(H1N1) Количество выделенных штаммов	А(H3N2) Количество выделенных штаммов	А(H1N1) pdm09 Количество выделенных штаммов	В Количество выделенных штаммов
25	14				1
28	11			4	
33	35		1		
36	22		1		
40	85				1
42	62			1	
43	92			9	
44	143			18	
45	161			20	
46	172			10	
47	454			54	
48	4			2	
50	178			25	
51	190			33	
52	75			3	
53	60			13	
3	71			2	2
4	30			4	1
6	33				1
7	35				5
8	36				1
9	52				7
10	22				2
11	33				9
12	46				14
13	41				6
14	23				8
15	15				1

**Таблица 1.** Динамика выделения вирусов гриппа от жителей Владивостока в эпидемический сезон 2009–2010 гг. (Окончание)

Неделя года	Всего обследовано	А(H1N1) Количество выделенных штаммов	А(H3N2) Количество выделенных штаммов	А(H1N1) pdm09 Количество выделенных штаммов	В Количество выделенных штаммов
16	9				7
17	11				1
19	10				1
20	6				2
22	5				2
26	12				2
43	8		1		
44	8		3		
47	11				1
49	12		1	1	
50	10			2	
51	11				1
52	14		4		1
53	17		1	2	
<b>Итого</b>	<b>2357</b>		<b>12</b>	<b>203</b>	<b>77</b>

**Таблица 2.** Уровень популяционного иммунитета к различным типам вируса гриппа у жителей Владивостока в 2008–2011 гг.

Дата обследования	Антигенная формула диагностического штамма вируса гриппа	Число обследованных доноров, чел.	Доля серонегативных, %	Среднегеометрические титры антител
2008, октябрь	A(H1N1)	100	46	17,1
	A(H3N2)*		70	17,1
	В		14	39,0
2009, апрель	A(H1N1)*	100	42	16,0
	A(H3N2)		24	34,0
	В		2	60,0
2009, октябрь	A(H1N1)*	100	64	10,6
	A(H3N2)		52	19,7
	В		12	49,0
2010, апрель	A(H1N1)pdm09*	100	54	16,0
	A(H1N1)		42	22,6
	A(H3N2)		36	24,2
	В		6	91,0
2011, октябрь	A(H1N1)pdm09*	100	58	9,2
	A(H1N1)		15	49,0
	A(H3N2)		50	14,9
	В		12	45,0
2011, апрель	A(H1N1)pdm09*	100	78	5,7
	A(H1N1)		4	91,0
	A(H3N2)		50	14,9
	В		4	84,0

*Примечание.* \* — ведущий вариант вируса гриппа среди циркулировавших в данный эпидемический сезон.

гриппа А, тем не менее каждый эпидемический сезон продолжает активно циркулировать. В то же время обратило на себя внимание, что во все анализируемые сезоны к эпидемическим вариантам возбудителя гриппа уровень популяционного иммунитета был ниже (см. табл. 2). В этой связи, основываясь на концепции интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса, нельзя исключить, что не формирование популяционного иммунитета к пандемическому вирусу гриппа у населения Владивостока привело к торможению его эпидемического процесса, а активизация вируса гриппа В.

Возможное сдерживающее и активизирующее влияние эпидемического процесса одного возбудителя на развитие эпидемического процесса другого было показано, например, и в ходе эпидемиологических исследований по изучению стрептококковой инфекции среди моряков

[28] при сопряженном анализе заболеваемости респираторной стрептококковой и острой респираторной вирусной (ОРВИ) инфекциями экипажей судов, находящихся в полной изоляции от берега, и на модели взаимодействия других паразитарных систем [8, 18].

Но наличие восприимчивых даже после угасания эпидемического процесса может быть обусловлено и тем обстоятельством, что возбудитель не находит новый восприимчивый организм, в связи, например, с проведением соответствующих противоэпидемических мероприятий (изоляция источника инфекции, санитарно-гигиенические мероприятия и т.д.).

Вышеизложенные данные не укладываются в традиционные представления о роли популяционного иммунитета в развитии эпидемического процесса. В этой связи заметим, что, по мнению А. Сохина [29] и А. Шевелёва

[30], антитела как наиболее специфическая форма иммунного реагирования на инфекционные агенты часто не отражают состояние невосприимчивости (стерильного иммунитета), а являются лишь индикаторами иммунологической реактивности.

Ведущее значение именно инфекционно-иммунологических отношений в развитии эпидемического процесса было представлено в теории саморегуляции паразитарных систем В. Белякова с соавт. [21]. Однако в дальнейшем авторы отмечали, что «движение информации как в вертикальном, так и горизонтальном направлении за счет закрепления программ изменчивости, индуцированных реакций и переноса генов позволяет популяции микроорганизмов выступать как интегрированное целое, аналогичное гигантскому многоклеточному организму», т.е. популяция реагирует на различные влияния извне не формированием иммунитета, а «движением информации». Созвучно этому и мнение Е. Болотина и С. Фёдоровой [4]: «Все сферы существования микроорганизмов имеют коммуникационные связи, в частности обеспечивающие движение между ними генетической информации». Правомерность таких суждений подтверждают исследования ученых Массачусетского технологического института (США), показавших, что взаимодействие микроорганизмов можно сравнить со всемирной генетической сетью, внутри которой постоянно циркулирует важная генетическая информация. Перенос генетического материала между отдаленно родственными видами микроорганизмов рассматривается в виде естественного процесса, обеспечивающего их адаптацию и выживание в меняющемся микро- и макромире [31].

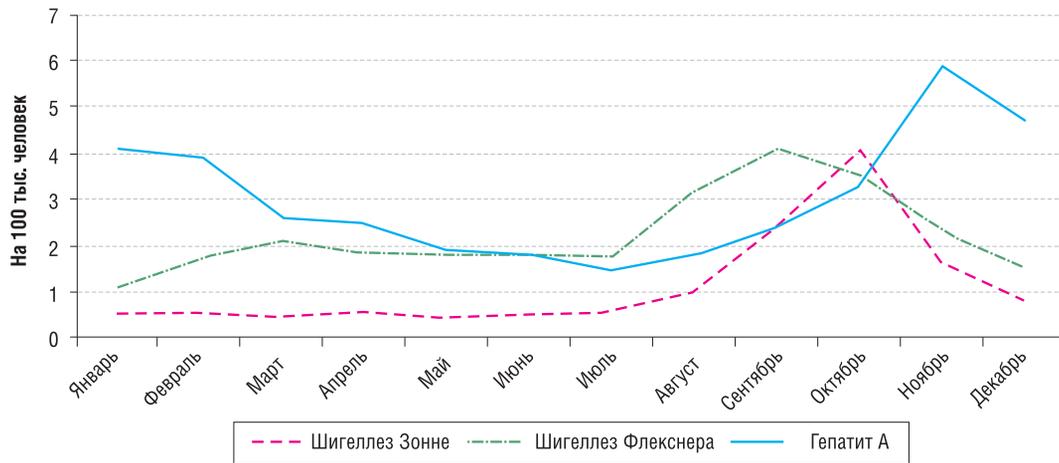
По мнению А. Селиванова [13], конкурентные или интеграционные взаимоотношения между возбудителями могут реализовываться как при непосредственном взаимодействии, так и опосредованно — через иммунную систему хозяина или на межпопуляционном уровне. При этом вирусы, например, могут влиять на вирулентность бактерий [32, 33]. К тому же они способны мобилизовать факторы неспецифической защиты, такие как система интерферонов, и стимулировать бактерицидную активность макрофагов [34]. Важную роль в вирусно-бактериальных взаимоотношениях играют цитокины, способствующие или препятствующие репликации вирусов [35]. Как показывают исследования, преимущество репликации, как правило, имеет вирус, первый занявший клетку. При одновременном заражении может подавляться репликация обоих вирусов или активно реплицируется только один из них [36]. Надо полагать, это обусловлено явлением интерференции вирусов при конкуренции за клетки хозяина.

Поскольку антропонозные инфекции способны развиваться только в организме человека, то важную роль в развитии эпидемического процесса играют сочетанные инфекции [6, 8–10], в результате формирования которых собственно происходит и взаимодействие между отдельными микроорганизмами, и обмен генетической информацией. В частности, при хронической сочетанной инфекции гепатитов С и В редко можно обнаружить сразу два исследуемых вирусных генома. При этом имеют место как ситуации взаимного ингибирования двух геномов, проявляющиеся впоследствии изолированным доминированием одного из них, так и единичные случаи, когда оба маркера вирусной репликации (HBV-ДНК и HCV-РНК) перестают определяться [8]. Данные, полученные В. Горбаковым с соавт. [37], свидетельствуют о том, что инфицирование вирусом гепатита С больных с хроническим гепатитом В спустя 1,5–2 года приводит к стойкому исчезновению из сыво-

ротки крови того или иного генома более чем у половины больных, причем наиболее часто обнаруживается элиминация HBV-ДНК. Кроме того, авторами было установлено, что концентрация HBV-ДНК и HCV-РНК при микст-гепатитах в несколько раз ниже, чем при моноинфекции. Данное наблюдение позволяет сделать вывод о взаимном редуцирующем влиянии двух вирусов, что подтверждается и результатами других исследователей [6]. В конечном итоге, коинфекция вирусами гепатитов В и С вследствие указанного выше возможного взаимного ингибирующего влияния на их репликацию, как мы полагаем, отражается на манифестности инфекционного процесса, тем самым на его выявлении и, соответственно, на динамике регистрируемой заболеваемости [8].

Следует заметить, что существование в одной экологической нише разных видов считается невозможным [38]. Несмотря на недостаточно четкую разработанность понятия «экологическая ниша», надо полагать, что именно организм человека (более конкретно — клетки печени), а также население в целом и являются экологической нишей гепатотропных вирусов. При этом в формируемом ими биогеоценозе (паразитоценозе) складываются соответствующие интеграционно-конкурентные взаимоотношения, ведущие к саморегуляции взаимодействующих популяций на этом уровне и тем самым способствующие их совместному сосуществованию. Это согласуется с правилом Гаузе о принципе конкурентного исключения [39]. В конечном итоге приведенные материалы позволяют прийти к заключению, что сочетанные инфекции — не случайное явление. Как показывают исследования, это и есть фактор, способствующий саморегуляции различных паразитарных систем в антропоэкологической системе [8]. При этом сочетанные формы, по-видимому, способны развиваться не у всех индивидумов, а эта возможность генетически детерминирована [18].

Не столь однозначной, как принято считать, представляется нам и регулирующая роль механизма передачи в развитии эпидемического процесса. Так, в эпидемиологии не сложилось единого понимания о причинах сезонности эпидемического процесса в целом и при кишечных инфекциях в частности [40–43]. Однако в отношении последних доминирует представление о том, что в основном они сводятся к особенностям механизма передачи возбудителя, реализуемого преимущественно водным, контактно-бытовым или пищевым путями [40]. При этом преобладает мнение, что влияние фактора, формирующего сезонный подъем острых кишечных инфекций бактериальной этиологии, выпадает на летние месяцы, что и приводит к подъему заболеваемости в летне-осенний период. Более поздний максимум заболеваемости гепатитом А, как правило, отождествляется с более длинным инкубационным периодом этой инфекции. Однако пики заболеваемости шигеллезом Флекснера и шигеллезом Зонне [44] (рис. 1) тоже приходятся на разные месяцы, тогда как инкубационный период у них примерно одинаков [22]. Важно подчеркнуть, что сезонный максимум заболеваемости шигеллезом Флекснера наблюдается на месяц раньше, чем шигеллезом Зонне. К тому же при шигеллезе Флекснера подъем заболеваемости прослеживается и в январе-марте, что никак не может быть связано с повышенной активностью в этот период механизма передачи. Следует заметить, что проводимые, к примеру, исследования в Республике Саха (Якутия), Северо-Западном регионе РФ также показали, что сезонный максимум заболеваемости шигеллезом Флекснера приходится на более ранний период, чем шигеллезом Зонне [40, 45].



**Рис. 1.** Типовые кривые годовой динамики заболеваемости гепатитом А, шигеллезами Зонне и Флекснера среди населения Приморского края

Следовательно, эта закономерность (последовательность максимального подъема) является универсальной, что соответствует концепции универсальности глобальных изменений эпидемического процесса антропонозных инфекций с разной степенью управляемости [25]. Поэтому она не может быть обусловлена преимущественным действием водного или пищевого пути передачи шигелл.

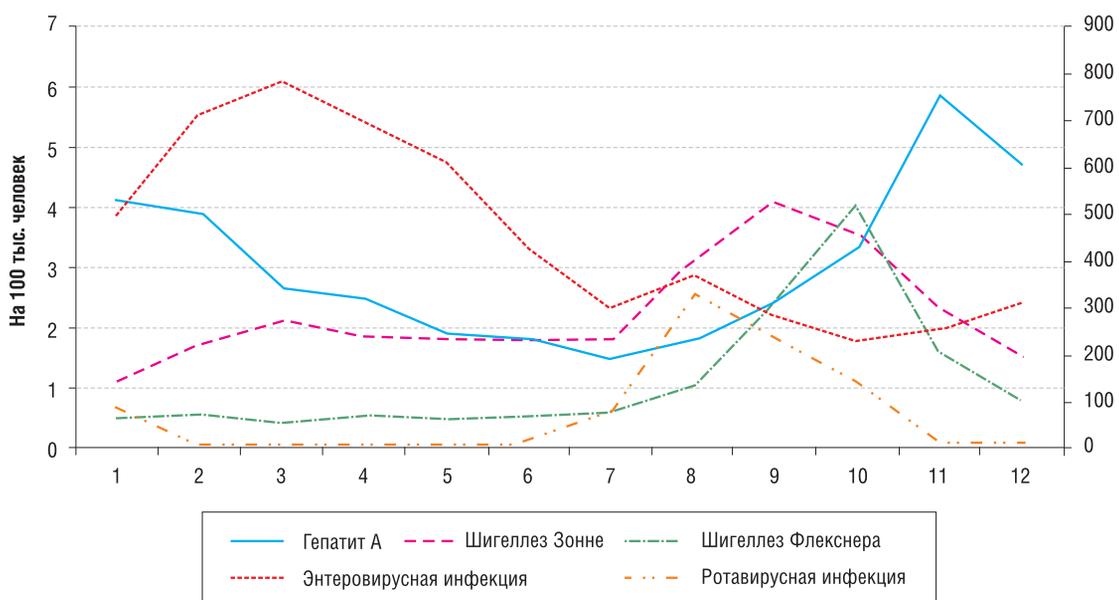
Эпидемиологическая оценка современных данных о возможных механизмах формирования сезонного подъема довольно противоречива [41–43]. Как мы полагаем, ведущую роль в этом играет повышение биологической активности возбудителей в определенный временной период [43]. Так, экспериментальные исследования Е. Савилова с соавт. [46] позволили им установить, что биологические свойства шигелл, в частности их адаптационные возможности, ниже в межэпидемический период, что позволяет предполагать связь указанных свойств с внутригодовой динамикой заболеваемости.

Подтверждением могут служить и данные С. Мукомолова с соавт. [47], которые показали, что даже на фоне низкой манифестации эпидемического процесса гепати-

та А идет интенсивная скрытая циркуляция возбудителя. Следовательно, она не прерывается в течение года, несмотря на преимущественное влияние тех или иных факторов, способных повлиять на активность механизма передачи.

Как показали исследования М. Шапири и А. Дегтярёва [40], при уменьшении в зимне-весенний период интенсивности циркуляции шигелл, по сравнению с сезонным, ее непрерывность сохраняется. Это обстоятельство свидетельствует о том, что среди населения крупного города условия для реализации механизма передачи постоянно сохраняются и для шигеллезозов.

Приведенные данные, во-первых, показывают, что при наличии соответствующих условий для реализации механизма передачи подъем заболеваемости указанными инфекциями возможен в любое время года. Во-вторых, они служат дополнительным доказательством того, что именно повышение биологической активности возбудителя приводит к увеличению манифестности кишечных инфекций в определенный сезонный период. Подтверждением представленному заключению может служить рис. 2, на котором наряду с шигеллезами и гепатитом А по-



**Рис. 2.** Типовые кривые годовой динамики заболеваемости гепатитом А, шигеллезами Зонне и Флекснера, энтеровирусной и ротавирусной инфекциями населения Приморского края

*Примечание.* Показатели динамики гепатита А, шигеллезозов Зонне и Флекснера приведены по основной оси, энтеровирусной и ротавирусной инфекций — по вспомогательной.

казана годовая динамика энтеровирусной и ротавирусной инфекций [44]. Как видно на рисунке, максимум заболеваемости ротавирусной инфекцией, в отличие от шигеллезов, приходится на март, а энтеровирусной — на август. При этом все указанные возбудители имеют одинаковый механизм (и, соответственно, пути передачи), который активно себя проявляет только в летний период [22].

Подтверждением тому факту, что не только активизация механизма передачи играет решающую роль в формировании сезонного подъема, служат и материалы исследования А. Попова с соавт. [48], показавших, что ОРВИ, имеющие одинаковый (аэрозольный) механизм передачи, тем не менее имеют различную сезонность, которую можно разделить на три группы: первая — летняя, в основном присущая бокавирусной инфекции; вторая — летне-осенняя, характерная для парагриппа, РС-вирусной и риновирусной инфекций, и, наконец, третья группа (аденовирусная, метапневмовирусная инфекции) отличается летне-осенне-зимней сезонностью.

В этом плане представляет интерес эпидемиологическая ситуация, которая сложилась в 2009 г. во Всероссийском детском центре (ВДЦ) «Океан», расположенном в пригороде Владивостока [27]. Так, занос в ВДЦ вируса гриппа A(H1N1)pdm09 из Китая отдыхающей девочкой в период его пандемического распространения в июле 2009 г. не повлек за собой возникновения новых заболеваний, хотя в ВДЦ, естественно, высока возможность контактов между детьми в коллективе, что способствует активизации механизма передачи вируса. Однако позднее, в начале октября, в ВДЦ, как и во Владивостоке в целом, практически сразу после заезда в центр новой смены детей начался эксплозивный подъем заболеваемости гриппом, в который были вовлечены дети из разных отрядов. В течение короткого времени переболело 82 человека — как детей, так и взрослых (10% численности коллектива). Вспышка закончилась в конце октября, и в последующем в новых сменах заболеваний отмечено не было. Следовательно, даже при наличии условий для распространения вспышка гриппа в ВДЦ возникла только в период, когда была отмечена активизация возбудителя в регионе и стране в целом [27].

Таким образом, ведущую роль в формировании сезонного подъема инфекций, как показывают представленные результаты исследований, играет не только активизация механизма его передачи через те или иные факторы, но и повышение биологической активности возбудителя в определенные временные периоды. И это явление можно рассматривать в качестве одного из вероятных механизмов саморегуляции отдельной паразитарной системы в биогеоценозе, а точнее в антропоэкологической системе.

Судя по имеющимся литературным публикациям, связующим звеном между различными паразитарными системами в биогеоценозе, возможно, являются вирусы. Во-первых, они могут влиять на вирулентность бактерий, способствуя их активизации, и тем самым играть триггерную роль в развитии эпидемического процесса, как это показано на примере стрептококковых инфекций и ОРВИ [28, 33]. Во-вторых, наряду с внехромосомными плазмидными ДНК вирусы обеспечивают обмен генами между бактериями [31]. В этой связи вполне уместно привести мнение К. Уманского [49] и других авторов, считающих вирусы вездесущими и необходимыми звеньями биосферы, участвующими в адапционных процессах, причем не только к условиям среды обитания, но и к взаимной адаптации различных организмов в биогеоценозе, а также в процессах репарации и регенерации и,

наконец, в эволюции в целом. Близкой точки зрения придерживается и В. Ягодинский [50], отмечая, что эпидемии вирусных и других инфекций имеют, возможно, «исключительно важное значение, поскольку в это время переносится генетическая информация от микроорганизмов к людям и обратно». В этой связи можно предполагать, что, например, пандемическое распространение вируса гриппа является фактором, оживляющим (раскачивающим) склонный к самопроизвольному затуханию процесс адаптации [27]. Подтверждением этой версии служат материалы о существенных изменениях в эпидемиологии гриппа в конце прошлого — начале нынешнего века, что позволило Ю. Иванникову и А. Исмагулову [51] на основе анализа заболеваемости населения гриппом А даже заявить о возможном постепенном прекращении эпидемий гриппа, вызванных этим типом вируса.

Вместе с тем следует учитывать и тот факт, что любая биологическая система, а к ней, несомненно, относится и паразитарная, в своем развитии тратит энергию [52], что, как мы полагаем, тоже является одним из механизмов саморегуляции паразитарной системы и отражается на снижении заболеваемости. В частности, данное явление способствует резервации возбудителя в организме человека в виде носительства, или формированию L-форм и некультивируемых форм бактерий, а также биопленок или, возможно, даже резервации в популяции животных [53]. Все вышеуказанные преобразования направлены на длительное сохранение возбудителя в покоящемся состоянии и обеспечивают формирование межэпидемического периода.

### **Эпидемиологическая оценка влияния внешних и внутренних факторов (природных, социальных, биологических) на саморегуляцию паразитарных систем в биогеоценозе**

Необходимо подчеркнуть, что важную контролируемую и регулируемую роль в развитии эпидемического процесса, способствующую реализации вышеуказанных механизмов саморегуляции в антропоэкологической системе, несомненно, играют природные и социальные факторы [21]. В соответствии с их классификацией выделяют «постоянно», «периодически действующие» и «случайные» факторы [54]. В конечном итоге именно они определяют динамику и тенденции развития эпидемического процесса различных инфекций. При этом необходимо учитывать и возможные границы действия факторов, что позволяет выделить локальные, т.е. действующие на уровне коллектива, семьи или населенного пункта факторы; региональные, формирующие заболеваемость в районе, городе, крае, и глобальные, действующие в масштабах страны или даже планеты в целом. Проводимые исследования свидетельствуют о том, что только влияние глобальных и региональных факторов носит устойчивый характер, обуславливая формирование той или иной тенденции в динамике заболеваемости [25, 44].

Так, активизация эпидемического процесса и, соответственно, подъем заболеваемости какой-либо нозоформой может происходить одновременно на разных территориях [5, 8, 18, 25, 44], «как по мановению дирижерской палочки» [15]. Это свидетельствует о том, что к ней приводят именно глобально действующие факторы, природа которых пока остается недостаточно изученной [25, 43, 54]. В частности, результаты исследо-

ваний такого плана [25, 44] показывают, например, что независимо от того, на каких территориях развивается эпидемический процесс при гепатите А и шигеллезах, многолетняя динамика заболеваемости на них имеет однонаправленный характер с выраженной тенденцией к снижению и близкую конфигурацию, совпадающую с таковой по РФ в целом. Следовательно, локально действующие факторы (качество водоснабжения, санитарно-коммунальное благоустройство территорий и др.) существенного влияния на тенденцию в многолетней динамике заболеваемости этих инфекций не оказывают. В этой связи следует заметить, что выраженная глобализация эпидемического процесса является особенностью современного периода [55], которая способствует формированию благоприятных условий для распространения многих инфекционных болезней и изменению их структуры. Все основные аспекты глобализации — экономический, экологический, политический, демографический и технологический — тесно взаимосвязаны между собой и влияют как на распространенность инфекционных болезней, так и на возможность их предотвращения, контроля и лечения.

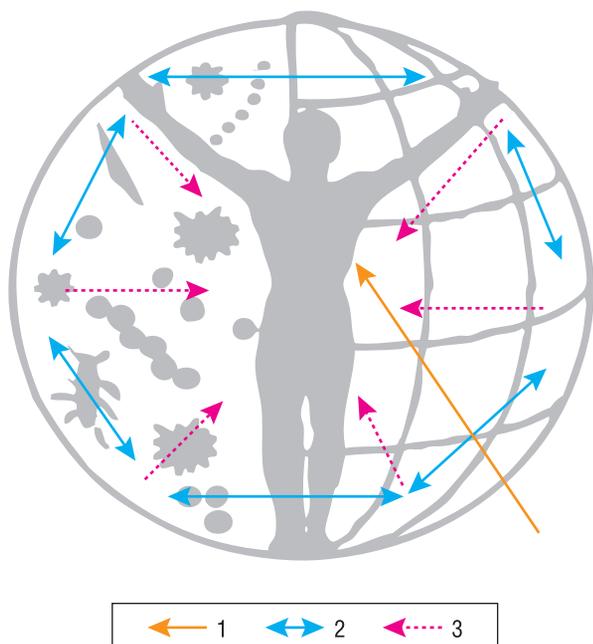
По мнению В. Шубика [56], наличие сложных взаимоотношений в системе паразит–хозяин и большого числа связей между каждым из членов этой экосистемы и остальными членами биогеоценоза крайне затрудняет предвидение реакций всей этой сложной многозвенной системы на внешние и внутренние воздействия. К тому же в современный период существенное влияние на нее оказывают массовые противоэпидемические мероприятия, в частности профилактические прививки, широкое применение антимикробных препаратов и т.п. В сообществах, искусственно создаваемых человеком или упрощенных в результате антропогенных воздействий, регуляторные связи ослаблены, и поэтому в них возможны как катастрофическое для биоценоза размножение отдельных видов (например, вредителей сельскохозяйственных растений или возбудителей инфекционных болезней), так и уменьшение численности и распространенности других видов. Прогнозировать активизацию тех или иных инфекций, потенциально способных угрожать населению планеты, чрезвычайно сложно, что мы и наблюдаем в современный период на примере эпидемий лихорадки Эбола, Зика и др. Поэтому необходимо понимание того, какие произошли изменения в биогеоценозе, приведшие к такому исходу событий (активизации эпидемического процесса). Нельзя не согласиться с мнением В. Жданова и Д. Львова [57], что «только знание эволюции и современной экологии возбудителя поможет в одних случаях предупредить ухудшение эпидемиологической обстановки, в других — отыскать слабые звенья в цепи круговорота возбудителя в природе и путем направленного изменения структуры экосистемы в сочетании с комплексом специфических профилактических мероприятий может ликвидировать условия, ведущие к заражению людей».

Благодаря большому количеству прямых и обратных связей внутри биогеоценоза последний представляет собой весьма динамичную, чутко реагирующую на любое внешнее воздействие экосистему. При этом биогеоценоз в целом, как и его составляющая — антропоэкологическая система, стремится к определенной стабильности. Перестройки, в частности, могут происходить в результате попадания в них естественным или искусственным путем представителей новых видов или разновидностей возбудителей. Как всякая сложная многозвенная само-

регулирующаяся система, биогеоценоз отвечает на внешние воздействия как единое целое. Тем не менее для закрепления в нем новой для данной антропоэкологической системы популяции возбудителей требуется, на наш взгляд, наличие определенных экологических преимуществ перед другими, уже циркулирующими здесь, в популяции человека, возбудителями, ибо ресурсный потенциал ее не беспределен и требуется «экономное его расходование» [57, 58]. Поэтому сложившаяся на определенной территории антропоэкологическая система может препятствовать внедрению новых для нее популяций возбудителей. И только когда создаются определенные условия, способствующие формированию у заносимых штаммов экологического преимущества, возможно их активное распространение. В этой связи заметим, что, например, пандемия гриппа в новом тысячелетии была обусловлена тройным реассортантом вируса гриппа А. Однако тройные реассортанты подтипов вируса гриппа А(H3N2) и А(H1N1) в разных точках планеты начали выделять еще в 90-х годах прошлого века, но пандемического распространения они не получили [59]. При этом еще один из первооткрывателей вируса гриппа К. Эндрус [60] считал, что новые штаммы вируса появляются довольно часто, но они не обязательно ведут к пандемии, ибо антигенная новизна сама по себе недостаточна для их широкого распространения.

Специалисты, занимающиеся проблемой инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, давно обратили внимание на то обстоятельство, что госпитальные штаммы, вызывающие тяжелые гнойно-септические инфекции и обладающие устойчивостью к применяемым в стационаре антибиотикам, тем не менее не получают дальнейшего распространения при их заносе на другие объекты [61]. Интересные в этом плане сведения приведены в работе М. Бадлеевой и соавт. [62]. Так, авторами был проведен молекулярно-эпидемиологический анализ структуры популяции возбудителя туберкулеза в Монголии и граничащих с ней регионах России с целью определения взаимного влияния циркулирующих на этих территориях генотипов микобактерий туберкулеза (МБТ) на развитие эпидемического процесса. Результаты исследования показали, что, несмотря на активные исторически сформировавшегося миграционного потока и широких транспортных связей между Монголией и Россией, взаимопроникновения циркулирующих на этих территориях генотипов МБТ не происходит. На российских территориях (Республика Бурятия, Забайкальский край и Иркутская область) преобладают субтипы СС1, СС2 и BL7 генотипа Beijing, а в Монголии — субтип СС4 того же доминирующего и здесь генотипа.

Таким образом, саморегуляцию паразитарных систем в антропоэкологической системе можно представить в виде схемы (рис. 3), которая наглядно демонстрирует, что популяция человека является основой формирования множества паразитарных систем, внутренняя регуляция которых происходит в результате формирования популяционного иммунитета, реализации механизма передачи, повышения биологической активности возбудителя в определенные временные периоды и затраты энергоресурсов. Все паразитарные системы связаны между собой интеграционно-конкурентными взаимоотношениями на основе обмена генетической информацией при формировании сочетанных форм инфекции. Регуляторные процессы в одной паразитарной системе происходят под воздействием процессов саморегуляции в биогеоценозе в целом в ответ на влияние как внешних, так и внутренних факторов.



**Рис. 3.** Саморегуляция паразитарных систем в антропоэкологической системе

*Примечание.* 1 — антропоэкологическая система; 2 — взаимодействие между паразитарными системами; 3 — отдельные паразитарные системы.

### Заключение

Механизмы саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе, возможно, гораздо более многообразны и сложны, чем мы их себе представляем. Тем не менее, логически развивая идеи И. Шмальгаузена и В.Д. Белякова, обсуждаемые нами варианты должны способствовать

более вдумчивому рассмотрению современных проблем инфектологии, возникающих в результате взаимодействия популяции микроорганизмов с популяцией человека.

В практическом аспекте представленные в статье материалы позволяют прийти к заключению, что при оценке эпидемиологической ситуации следует принимать во внимание, что такие проявления эпидемического процесса, как изменения структуры инфекционной патологии, тенденции в многолетней динамике заболеваемости отдельных нозоформ и другие, могут быть обусловлены самонастройкой биогеоценозов. Кроме того, при реализации тех или иных мер профилактики среди населения применительно к какой-либо одной инфекции, учитывая сложившиеся взаимосвязи между паразитарными системами в биогеоценозе, следует прогнозировать и возможный эффект (как положительный, так и негативный) от применения этих мер профилактики в отношении других инфекций.

### Источник финансирования

Исследование проведено на личные средства авторского коллектива.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### Участие авторов

А.А. Яковлев — поиск публикаций по теме, их обобщение и написание статьи; Е.С. Поздеева — подбор публикаций, выполнение отдельных исследований по теме.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Волошин С.А., Капрельянц А.С. Межклеточные взаимодействия в бактериальных популяциях // *Биохимия*. — 2004. — Т.69. — №11 — С. 1555–1564. [Voloshin SA, Kaprel'yants AS. Cell-cell interactions in bacterial populations. *Biokhimiya*. 2004;69(11):1555–1564. (In Russ).]
2. Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова И.М. «QUORUM SENSING», или социальное поведение бактерий // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2003. — №5 — С. 86–93. [Gincburg AL, Il'ina TS, Romanova IM. «Quorum sensing», or social behavior of bacteria. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2003;(5):86–93. (In Russ).]
3. Barton ES, White DW, Cathelyn JS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature*. 2007;447(7142):326–329. doi: 10.1038/nature05762.
4. Болотин Е.И., Федорова С.Ю. *Пространственно-временная организация инфекционной заболеваемости населения юга российского Дальнего Востока*. — Владивосток: Дальнаука; 2008. — 223 с. [Bolotin EI, Fedorova SYu. *Prostranstvenno-vremennaya organizatsiya infektsionnoi zabolaeваемости naseleniya yuga Rossiiskogo Dalnego Vostoka*. Vladivostok: Dalnauka; 2008. 223 p. (In Russ).]
5. Андреев И.А. Человек и бактериальный мир: проблемы взаимодействия // *Вестник Российской академии наук*. — 2009. — Т.79. — №1 — С. 41–49. [Andreev IA. Chelovek i bakterial'nyi mir: problemy vzaimodeystviya. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2009;79(1):41–49. (In Russ).]
6. Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М. *Социально-значимые инфекции*. Монография в 2-х частях. Ч.II. — СПб: Береста; 2011. — 312 с. [Nechaev VV, Ivanov AK, Panteleev AM. *Sotsial'no-znachimye infektsii*. Monografiya v 2kh chastyakh. Vol. II. St. Petersburg: Beresta; 2011. 312 p. (In Russ).]
7. Ларин Ф.И., Жукова Л.И., Лебедев В.В., Рафеенко Г.К. Интерферирующее взаимодействие вирусов в регуляции эпидемического процесса // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2012. — №1 — С. 25–29. [Larin FI, Zhukova LI, Lebedev VV, Rafeenko GK. Interference interaction of viruses in the regulation of an epidemic process. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012;(1):25–29. (In Russ).]
8. Поздеева Е.С., Яковлев А.А. *Интеграционный метод в эпидемиологической диагностике гепатитов В и С на модели Приморского края*. — Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2012. — 121 с. [Pozdeeva ES, Yakovlev AA. *Integratsionnyi metod v epidemiologicheskoi diagnostike gepatitov B i C na modeli Primorskogo kraja*. Germany: Lambert academic publishing; 2012. (In Russ).]
9. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии — новый тренд в исследованиях общественного здоровья // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2016. — №4 — С. 66–75. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. The comorbidity in epidemiology - new trend in public health research. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2016;(4):66–75. (In Russ).]
10. Шкарин В.В., Благодарова А.С. *Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций*. — Нижний Новгород; 2017. — 400 с. [Shkarin VV, Blagodarova AS. *Epidemiologicheskie osobennosti sochetannykh infektsii*. Nizhny Novgorod; 2017. 400 p. (In Russ).]

11. Nowak MA, May RM. Superinfection and the evolution of parasite virulence. *Proc Biol Sci.* 1994;255(1342):81–89. doi: 10.1098/rspb.1994.0012.
12. Надарая Г.П. *Проблема одновременного распространения различных инфекций (интеграционная эпидемиология)*. — Тбилиси; 1980. — 273 с. [Nadaraya GP. *Problema odnovermennogo raspstraneniya razlichnykh infektsii (integratsionnaya epidemiologiya)*. Tbilisi; 1980. 273 p. (In Russ).]
13. Селиванов А.А. Экология аденовирусов человека // *Вестник академии медицинских наук Союза советских социалистических республик*. — 1983. — №5 — С. 40–44. [Selivanov AA. *Ekologiya adenovirusov cheloveka*. *Vestnik AMN SSSR*. 1983;(5):40–44. (In Russ).]
14. Белов А.Б. *Соотношение заноса инфекций и внутренних резервуаров возбудителей в эпидемическом процессе / Научно-практическая конференция «Теоретические и практические аспекты современной эпидемиологии»*; Январь 28, 2009; Москва. — С. 32–44. [Belov AV. *Sootnoshenie zanos a infektsii i vnutrennikh rezervuarov vzbuditelei v epidemicheskom protsesse*. (Conference proceedings) *Taumno-prakticheskaya konferentsiya «Teoreticheskie i prakticheskie aspekty sovremennoi epidemiologii»*; 2009 jan 28; Moscow. p. 32–44. (In Russ).]
15. Черкасский Б.Л. *Системный подход в эпидемиологии*. — М.: Медицина; 1988. — 288 с. [Cherkasskii BL. *Sistemnyi podhod v epidemiologii*. Moscow: Meditsina; 1988. 288 p. (In Russ).]
16. Павловский Е.Н. *Общие проблемы паразитологии и зоологии*. — М.: Академия наук СССР; 1961. — 424 с. [Pavlovskii EN. *Obshchie problemy parazitologii i zoologii*. Moscow: AN SSSR; 1961. 424 p. (In Russ).]
17. Яковлев А.А. Концепция интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2006. — №3 — С. 10–14. [Yakovlev AA. The concept of integration-competitive development of epidemic process. *Pacific medical journal*. 2006;(3):10–14. (In Russ).]
18. Яковлев А.А., Савилов Е.Д. *Проблемные вопросы общей эпидемиологии*. — Новосибирск: Наука; 2015. — 251 с. [Yakovlev AA, Savilov ED. *Problemy voprosy obshchei epidemiologii*. Novosibirsk: Nauka; 2015. 251 p. (In Russ).]
19. Алексеев А.Н. Концептуальный подход к феномену антагонистических и синергетических взаимодействий в многокомпонентных паразитарных системах // *Доклады академии наук*. — 2001. — Т.379. — №6 — С. 827–829. [Alekseev AN. *Kontseptual'nyi podkhod k fenomenu antagonistsicheskikh i sinergeticheskikh vzaimodeistvii v mnogokomponentnykh parazitarnykh sistemakh*. *Doklady Akademii nauk*. 2001;379(6):827–829. (In Russ).]
20. Шмальгаузен И.И. *Кибернетические вопросы биологии*. — Новосибирск: Наука; 1968. — 451 с. [Shmal'gauzen II. *Kiberneticheskie voprosy biologii*. Novosibirsk: Nauka; 1968. 451 p. (In Russ).]
21. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. *Саморегуляция паразитарных систем*. — М.: Медицина; 1987. — 240 с. [Belyakov VD, Golubev DB, Kaminskii GD, Tets VV. *Samoregulatsiya parazitarnykh sistem*. Moscow: Meditsina; 1987. (In Russ).]
22. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология*. — Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ; 2006. [Zueva LP, Yafaev RK. *Epidemiologiya*. St. Petersburg: FOLIANT; 2006. (In Russ).]
23. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Мамаева Т.А., и др. Реализация программы ликвидации кори в Российской Федерации к 2010 г. // *Вакцинация*. — 2004. — №46 — С. 6–7. [Tihonova NT, Gerasimova AG, Mamaeva TA, et al. *Realizatsiya programmy likvidatsii kori v Rossiiskoi Federatsii k 2010 g.* *Vaktsinatsiia*. 2004;46(4):6–7. (In Russ).]
24. *Доклад о состоянии здравоохранения в мире*. — М.: ВОЗ; 1998. — С. 72–131. [Doklad o sostoyanii zdravookhraneniya v mire. Moscow: WHO; 1998. pp. 72–131. (In Russ).]
25. Миндлина А.Я. *Эпидемиологические особенности антропозных инфекций различной степени управляемости и научное обоснование оптимизации надзора на современном этапе*. Дис... докт. мед. наук. — М.; 2014. — 410 с. [Mindlina AY. *Epidemiologicheskie osobennosti antropoznykh infektsii razlichnoi stepeni upravlyaemosti i nauchnoe obosnovanie optimizatsii nadzora na sovremennom etape*. [dissertation] Moscow; 2014. 410 p. (In Russ).]
26. Зуева Л.П., Еремин С.Р., Асланов Б.И. *Эпидемиологическая диагностика*. — СПб: ФОЛИАНТ; 2009. — С. 76–77. [Zueva LP, Eremin SR, Aslanov BI. *Epidemiologicheskaya diagnostika*. St. Petersburg: FOLIANT; 2009. pp. 76–77. (In Russ).]
27. Яковлев А.А., Баранов Н.И. Теоретические аспекты эпидемиологической оценки пандемии гриппа А (H1N1) в 2009–2010 гг. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2012. — №3 — С. 10–17. [Yakovlev AA, Baranov NI. *Theoretical aspects of epidemiological evaluation of pandemic influenza A (H1N1) in 2009–2010*. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012;(3):10–17. (In Russ).]
28. Яковлев А.А., Колпаков С.Л. *Стрептококковые инфекции у моряков (морская эпидемиология)*. — Владивосток: Медицина ДВ; 2013. — 184 с. [Yakovlev AA, Kolpakov SL. *Streptokokkovye infektsii u moryakov (morskaya epidemiologiya)*. Vladivostok: Meditsina DV; 2013. 184 p. (In Russ).]
29. Сохин А.А. Парадокс инфекционного иммунитета // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 1988. — №1 — С. 73–80. [Sokhin AA. *Paradoks infektsionnogo immuniteta*. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 1988;(1):73–80. (In Russ).]
30. Шевелев А.С. *Противоречия иммунологии*. — М.: Медицина; 1978. — 256 с. [Shevelev AS. *Protivorechiya immunologii*. Moscow: Meditsina; 1978. 256 p. (In Russ).]
31. Smillie CS, Smith MB, Friedman J, et al. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. *Nature*. 2011;480(7376):241–244. doi: 10.1038/nature10571.
32. Faklam RR, Breiman R. Current trends in bacterial respiratory pathogens. *Am J Med*. 1991;91(6A):3S–11S. doi: 10.1016/0002-9343(91)90301-D.
33. Дубровина Т.Я., Грабовская К.Б., Иванова И.А. Летальный синергизм вирус-бактериальных инфекций (модель: грипп-стрептококк) // *Вестник Академии медицинских наук Союза советских социалистических республик*. — 1989. — №1 — С. 17–22. [Dubrovina TYa, Grabovskaya KB, Ivanova IA. *Letal'nyi sinerizm virus-bakterial'nykh infektsii (model': gripp-streptokokk)*. *Vestnik AMN SSSR*. 1989;(1):17–22. (In Russ).]
34. Усвятцов Б.Я., Паньков А.С., Бухарин О.В. Механизмы взаимодействия ассоциативных симбионтов при вирусно-бактериальных инфекциях // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2009. — №2 — С. 117–121. [Usvyatsov BYa, Pan'kov AS, Bukharin OV. *Mechanisms of interaction of associative symbionts during viralbacterial infections*. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2009;(2):117–121. (In Russ).]
35. Сотниченко С.А., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф., Яковлев А.А. *ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом, в Приморском крае: современные вопросы эпидемиологии, клиники, иммунопатогенеза, диагностики и лечения*. — Владивосток: Дальнаука; 2009. — 167 с. [Sotnichenko SA, Markelova EV, Sklyar LF, Yakovlev AA. *VICH-infektsiya, sochetannaya s tuberkulezom, v Primorskom krae: sovremennyye voprosy epidemiologii, kliniki, immunopatogeneza, diagnostiki i lecheniya*. Vladivostok: Dal'nauka; 2009. 167 p. (In Russ).]
36. Gupta S, Singh S. Hepatitis B and C virus coinfections in human immunodeficiency virus positive North Indian patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12(42):6879–6883. doi: 10.3748/wjg.v12.i42.6879.
37. Горбаков В.В., Хазанов А.И., Блохина Н.П., и др. Естественное течение сочетанных гепатитов В и С // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т.3. — №3 — С. 209–214. [Gorbakov VV, Khazanov AI, Blokhina NP, et al. *Estestvennoe techenie sochetannykh gepatitov B i S*. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2003;3(3):209–214. (In Russ).]
38. Шмальгаузен И.И. *Пути и закономерности эволюционного процесса. Избранные труды*. — М.: Наука; 1983. — 360 с. [Shmal'gauzen II. *Puti i zakonmernosti evolyutsionnogo protsesssa*. *Izbrannyye trudy*. Moscow: Nauka; 1983. (In Russ).]
39. Калина Г.П., Трухина Г.М., Гришина Т.Д. Многомерность ниш в законе Гаузе применительно к прокариотам и методы пространственного разделения конкурирующих ассоциантов // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 1989. — №10 — С. 10–16. [Kalina GP, Trukhina GM, Grishina TD. *Participation of andrenergic receptors of leukocytes of white mice in the mechanism of the cell-mediated control of the action of*

- yersinia pestis adenylate cyclase. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 1989;(10):10–17. (In Russ).]
40. Шапиро М.И., Дегтярев А.А. *Профилактика кишечных инфекций в крупном городе*. — Л.: Медицина; 1990. — 256 с. [Shapiro MI, Degtyarev AA. *Profylaktika kishhechnykh infektsii v крупном городе*. Leningrad: Meditsina; 1990. 256 p. (In Russ).]
  41. Ягодинский В.Н. *Динамика эпидемического процесса*. — М.: Медицина; 1977. — 240 с. [Yagodinskii VN. *Dinamika epidemicheskogo protsessa*. Moscow: Meditsina; 1977. 240 p. (In Russ).]
  42. Шкарин В.В., Чубукова О.А. Эволюция сезонности шигеллезов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2015. — Т.14. — №4 — С. 48–56. [Shkarin VV, Chubukova OA. Evolution of the seasonality of shigelloses. *Épidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2015;14(4):48–56. (In Russ).]
  43. Яковлев А.А. О возможных механизмах формирования цикличности и сезонности в эпидемическом процессе // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2012. — №4 — С. 58–62. [Yakovlev AA. Possible mechanisms of cyclicity and seasonality in the epidemic process. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012;(4):58–61. (In Russ).]
  44. Яковлев А.А., Чекунина С.Н. Интеграционный подход к изучению многолетней и годовой динамики заболеваемости гепатитом А и шигеллезом // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2017. — Т.22. — №2 — С. 69–75. [Yakovlev AA, Chekunina SN. Integrative approach to the study of perennial and annual dynamics of the incidence of Hepatitis A and shigellosis. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017;22(2):69–75. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-2-69-75.
  45. Ушкарева О.А., Анганова Е.В., Астафьев В.А. Заболеваемость кишечными инфекциями населения, проживающего в зоне прохождения железной дороги в Республике Саха (Якутия) // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — №2 — С. 3776–3779. [Ushkareva OA, Anganova EV, Astafev VA. The morbidity of enteric infections of population living in the area exposed to railroads in Republic of Sakha (Yakutia). *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;(2):3776–3779. (In Russ).]
  46. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Мамонтова Л.М., Володин Ю.Ф. *Эпидемиологические особенности дизентерии в Восточной Сибири*. — Новосибирск: Наука; 1994. — 150 с. [Savilov ED, Astafev VA, Mamontova LM, Volodin YuF. *Epidemiologicheskie osobennosti dizenterii v Vostochnoi Sibiri*. Novosibirsk: Nauka; 1994. 150 p. (In Russ).]
  47. Мукомолов С.Л., Сталевская А.В., Левакова И.А., и др. Эпидемиологические особенности гепатита А в современный период / X съезд Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации»; Апрель 12–13, 2012; Москва. [Mukomolov SL, Stalevskaya AV, Levakova IA, et al. Epidemiologicheskie osobennosti gepatita A v sovremennyy period. (Conference proceedings) X sezd Vserossiiskogo nauchno-prakticheskogo obshhestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov «Itogi i perspektivy obespecheniya epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossiiskoi Federatsii»; 2012 apr 12–13. (In Russ).] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-osobennosti-hepatita-a-v-sovremennyy-period>. Ссылка активна на 24.02.2018.
  48. Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Симакова А.И., Дмитренко К.А. Клинико-эпидемиологическая семиотика в диагностике этиологии острых респираторных вирусных инфекций у взрослых // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2016. — Т.21. — №5 — С. 268–273. [Popov AF, Kolpakov SL, Simakova AI, Dmitrenko KA. Clinical and epidemiological semiotics in the diagnosis of etiology of acute respiratory viral infections in adults. *Epidemiology and infectious diseases*. 2016;21(5):268–273. (In Russ).]
  49. Уманский К.Г. Презумпция невиновности вирусов // *Химия и жизнь*. — 1979. — №5 — С. 76–81. [Umanskii KG. Prezumptsiya nevinovnosti virusov. *Khimiya i zhizn'*. 1979;(5):76–81. (In Russ).]
  50. Ягодинский В.Н. *Будущее древней науки*. — М.: Знание; 1982. — 176 с. [Yagodinskii VN. *Budushchee drevnei nauki*. Moscow: Znanie; 1982. 176 p. (In Russ).]
  51. Иванников Ю.Г., Исмагулов А.Т. *Эпидемиология гриппа*. — Алма-Ата; 1983. — 204 с. [Ivannikov YuG, Ismagulov AT. *Epidemiologiya grippa*. Alma-Ata; 1983. 204 p. (In Russ).]
  52. England JL. Statistical physics of self-replication. *J Chem Phys*. 2013;139(12):121923. doi: 10.1063/1.4818538.
  53. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. *Новые инфекции: систематизация, проблемы, перспективы*. — Н. Новгород: НижГМА; 2012. — 510 с. [Shkarin VV, Kovalishena OV. *Novye infektsii: sistemativatsiya, problemy, perspektivy*. Nizhny Novgorod: NGMA; 2012. 510 p. (In Russ).]
  54. Яковлев А.А. К дискуссии о причине, условиях и механизме формирования заболеваемости // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2013. — №4 — С. 39–44. [Yakovlev AA. On discussion about the cause, conditions, and mechanism of morbidity. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;(4):39–44. (In Russ).]
  55. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2010. — №4 — С. 4–10. [Briko NI, Pokrovskii VI. Globalizatsiya i ehpidemicheskii process. *Epidemiology and infectious diseases*. 2010;(4):4–10. (In Russ).]
  56. Шубик В.М. *Проблемы экологической иммунологии*. — Л.: Медицина; 1976. — 215 с. [Shubik VM. *Problemy ekologicheskoi immunologii*. Leningrad: Meditsina; 1976. 215 p. (In Russ).]
  57. Жданов В.М., Львов Д.К. *Эволюция возбудителей инфекционных болезней*. — М.: Медицина; 1984. — 267 с. [Zhdanov VM, L'vov DK. *Evolutsiya vozбудitelei infektsionnykh boleznei*. Moscow: Meditsina; 1984. 267 p. (In Russ).]
  58. Сопрунов Ф.Ф. *Молекулярные основы паразитизма*. — М.: Медицина; 1987. — 224 с. [Soprunov FF. *Molekulyarnye osnovy parazitizma*. Moscow: Meditsina; 1987. 224 p. (In Russ).]
  59. Гендон Ю.З. Свиной грипп H1N1/Калифорния — страсти и факты // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2010. — №4 — С. 105–114. [Gendon YuZ. Svinoi gripp N1N1/Kaliforniya — strasti i fakty. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2010;(4):105–114. (In Russ).]
  60. Эндриус К. *Естественная история вирусов*. Пер. с англ. Б.Ю. Заславского. — М.; 1969. — 313 с. [Endryus K. *Estestvennaya istoriya virusov*. Moscow: Meditsina; 1969. 313 p. (In Russ).]
  61. Яфаев Р.Х., Зуева Л.П. *Эпидемиология внутрибольничной инфекции*. — Л.: Медицина; 1989. — 168 с. [Yafaev RK, Zueva LP. *Epidemiologiya vnutribol'nichnoi infektsii*. Leningrad: Meditsina; 1989. 168 p. (In Russ).]
  62. Бадлеева М.В., Жданова С.Н., Баасансүрэн Э., и др. Молекулярно-генетические особенности туберкулеза в Монголии и граничащих с ней регионах России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т.16. — №5 — С. 53–57. [Badleyeva MV, Zhdanova SN, Baasansuren E, et al. Molecular-genetic features of tuberculosis in Mongolia and in Russian bordering regions. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2017;16(5):53–57. (In Russ).]

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Яковлев Анатолий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
 Адрес: 690050, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2, тел.: +7 (423) 244-63-53, e-mail: yakovlev-epid@yandex.ru, SPIN-код: 8049-7571, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7008-3804>

**Поздеева Екатерина Сергеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
 Адрес: 690050, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2, тел.: +7 (423) 244-63-53, e-mail: ka1383@mail.ru, SPIN-код: 6872-5720, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-05710-0106>