

Прогнозирование характера течения энтерококковой инфекции с использованием математической модели

Д.В. Пошвина, аспирантка, **М.В. Сычёва**, к.б.н., ФГБОУ ВПО Оренбургский ГАУ; **О.Л. Карташова**, д.б.н., профессор, ФГБУН ИКВС УрО РАН

В последние годы наблюдается изменение характера течения инфекций в сторону увеличения доли затяжных и хронических форм. Это приводит к тому, что, с одной стороны, хроническое, со стёртой клинической картиной или латентное течение заболевания существенно осложняет эпизоотический надзор за патологией, а с другой — инфекционная патология хронической этиологии зачастую характеризуется формированием осложнённых форм заболеваний, приводящих к снижению продуктивности и инвалидизации животных.

Перспективным направлением в клинической микробиологии является применение для прогнозирования развития заболевания математического моделирования, основанного на анализе биологических свойств микроорганизмов, имеющих высокую диагностическую ценность.

Диагностически значимые биологические свойства бактерий использованы при разработке математической диагностической модели прогнозирования развития мастита у коров [1], воспалений лёгких и плевры [2], характера течения венозных трофических язв [3], прогноза (благоприятного или неблагоприятного) течения антибиотикозависимого энтерококкового дисбактериоза кишечника [4]. Подобный комплексный подход позволяет всесторонне учесть наиболее значимые параметры, при этом прогноз получается более точным.

В этой связи известный интерес представляет сравнительная оценка информативных биологических характеристик энтерококков как возбудителей распространённых и зачастую достаточно тяжело протекающих инфекций животных и человека [5, 8], и изучение возможности использования данных свойств для разработки математической модели прогнозирования длительности течения инфекционных заболеваний энтерококковой этиологии.

Материалы и методы исследования. Изучено 124 штамма энтерококков, выделенных из организма животных при разных формах течения инфекционного процесса. Из них 56 культур *Enterococcus* sp., выделенных от животных с абсцессами и эндометритами, характеризующихся острым течением, сформировали первую группу и 68 штаммов энтерококков, изолированных от продуктивных и домашних животных с хроническим (затяжным) течением энтерококковой инфекции (абсцессы, эндометриты), составили вторую группу сравнения.

В качестве биологических характеристик энтерококков были использованы данные сравнительного анализа частоты встречаемости факторов

патогенности (желатиназной, гемолитической и протеолитической активностей, генетических детерминант вирулентности), антибиотикорезистентности и данные средних уровней выраженности факторов персистенции (антилизоцимной, антикарнозиновой активностей и биоплёнкообразования), изученных нами ранее [6, 7].

Регрессионное уравнение было рассчитано в программе «Statistica 10».

Результаты исследования. Сравнительный анализ распространённости и выраженности изученных биологических характеристик энтерококков, выделенных при разных формах течения заболевания, позволил определить четыре наиболее значимых признака, по которым штаммы, вызывающие острое и хроническое (затяжное) течение заболевания, достоверно различались: гены, кодирующие структурную субъединицу цитоллизина (*cylL_L*), белок-адгезин (*asa*), белок клеточной стенки, ответственный за уклонение от иммунных сил макроорганизма (*esp*), антикарнозиновая активность (АКрА). На основе данных свойств рассчитана математическая формула, позволяющая прогнозировать высокую вероятность развития затяжного (хронического) течения заболевания:

$$Y = -0,094 + 0,466X_1 + 0,377X_2 + 0,291X_3 - 0,02X_4,$$

где Y — регрессионное уравнение, характеризующее продолжительность течения заболевания;

X₁ — ген, кодирующий структурную субъединицу цитоллизина; X₂ — ген, кодирующий белок-адгезин;

X₃ — ген, кодирующий белок клеточной стенки, ответственный за уклонение от иммунных сил макроорганизма;

X₄ — антикарнозиновая активность, мг/мл.

Коэффициенты для биологических характеристик рассчитаны на основании машинного анализа анализируемых свойств энтерококков, выделенных при острых и хронических формах заболеваний. Биологические свойства энтерококков с учётом их качественной и количественной характеристики дифференцировали в условных и абсолютных единицах. Гены, кодирующие структурную субъединицу цитоллизина (*cylLL*), белок-адгезин (*asa*) и белок клеточной стенки, ответственный за уклонение от иммунных сил макроорганизма (*esp*), определялись как качественные признаки. Их наличие оценивалось в 1 усл. ед., а отсутствие этих признаков обозначалось как 0 усл. ед. Антикарнозиновая активность, как количественный показатель, была оценена в абсолютных единицах — мг/мл.

Для прогнозирования затяжного (хронического) течения процесса биологические показатели исследуемого штамма энтерококков вводили

в приведённую формулу. Оценку результата проводили путём сравнения полученной величины регрессионного уравнения с диапазоном величин, характерных для острого и затяжного (хронического) течения заболевания соответственно. Если $Y < 0,5$, течение заболевания характеризовали как затяжное (хроническое), если $Y > 0,5$, то как острое течение. При проведении ретроспективного анализа установлено, что эффективность данного уравнения составляла 95%.

Для иллюстрации расчётов приведём следующие примеры.

Исследуемый штамм *Enterococcus faecalis* 79т, выделенный из гнойного экссудата при абсцессе мягких тканей от собаки, характеризовался следующими признаками: отсутствие гена, кодирующего структурную субъединицу цитоллизина *cytL_L* — 0 бал.; отсутствие гена, кодирующего синтез белка-адгезина (*asa*), — 0 бал.; отсутствие гена, кодирующего синтез белка клеточной стенки, ответственного за уклонение от иммунных сил макроорганизма (*esp*), — 0 бал., антикарнозиновая активность — 2,7 мг/мл.

С помощью расчётов спрогнозировали продолжительность болезни:

$$Y = -0,094 + 0,466 \times 0 + 0,377 \times 0 + 0,291 \times 0 - 0,02 \times 2,7 = -0,148.$$

Полученная величина позволила с высокой вероятностью прогнозировать затяжное (хроническое) течение заболевания у данного животного.

Исследуемый штамм *Enterococcus faecalis* 102, выделенный из гнойного экссудата при абсцессе мягких тканей от кошки, характеризовался следующими признаками: наличие гена, кодирующего структурную субъединицу цитоллизина (*cytL_L*) — 1 балл, наличие гена, кодирующего синтез белка-адгезина (*asa*), — 1 балл; наличие гена, кодирующего синтез белка клеточной стенки, ответственного за уклонение от иммунных сил макроорганизма (*esp*), — 1 балл; антикарнозиновая активность — 1,1 мг/мл.

При расчёте прогнозирования продолжительности болезни получили:

$$Y = -0,094 + 0,466 \times 1 + 0,377 \times 1 + 0,291 \times 1 - 0,02 \times 1,1 = 1,018.$$

Результат проведённого расчёта позволил с высокой вероятностью прогнозировать острое течение заболевания.

Выводы. Таким образом, проведённый анализ позволил вычленить из био профиля энтерококков ряд фено- и генотипических признаков, по которым штаммы, вызывающие острое и хроническое (затяжное) течение заболевания, достоверно различались. Максимальной дифференцирующей способностью обладали генетические детерминанты вирулентности (*cytL_L*, *asa*, *esp*) и фактор персистенции — АКрА. Выявленные закономерности позволили рассчитать регрессионное уравнение, основанное на биологических свойствах возбудителя, и с высокой эффективностью прогнозировать характер течения энтерококковой инфекции у животных.

Литература

1. Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Бала С.С. Биологические свойства микрофлоры, выделенной из молока, и возможность их использования в прогнозировании развития мастита у коров // Вестник Оренбургского государственного университета. 2005. № 5. С. 28–30.
2. Абрамзон О.М., Елагина Н.Н., Карташова О.Л. и др. Характеристика микрофлоры, выделенной при острых воспалительных заболеваниях лёгких и плевры // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2003. № 4. С. 44–47.
3. Потехина Л.П., Карташова О.Л., Уткина Т.М., и др. Таксономическая структура микрофлоры, колонизирующей венозные трофические язвы и её персистентные свойства // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН [электронный журнал]. 2012. № 3.
4. Билимова С.И. Характеристика факторов персистенции энтерококков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. № 4. С. 104–105.
5. Бухарин О.В., Вальшова И.В., Карташова О.Л. и др. Характеристика вирулентного потенциала клинических изолятов энтерококков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013. № 3. С. 12–18.
6. Пошвина Д.В., Щепитова Н.Е., Уткина Т.М. и др. Видовая характеристика и факторы персистенции энтерококков, выделенных от животных в норме и при патологии // Ветеринария. 2015. № 6.
7. Пошвина Д.В., Сычёва М.В. Антибиотикорезистентность клинических изолятов бактерий рода *Enterococcus*, выделенных от животных // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН [электронный журнал]. 2014. № 3. URL: <http://www.elmag.uran.ru> (дата обращения 15.05.2015 г.)
8. Klare I. Enterococci. Habitats, infections, virulence factors, resistances to antibiotics, transfer of resistance determinants / I. Klare, G. Werner, W. Witte // Contrib. Microbiol. 2001. Vol. 8. P. 108–122.