



К 100-летию со дня рождения
основоположника теории саморегуляции паразитарных систем
академика Виталия Дмитриевича Белякова

УДК 578.42+619.9

<https://doi.org/10.17816/MAJ111198>

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ, СИНДЕМИЯ И НЕЙТРАЛЬНОСТЬ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КАК КОМПОНЕНТЫ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ

Г.А. Софронов¹, Н.А. Беляков¹⁻³, Е.В. Боева^{2, 3}

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Софронов Г.А., Беляков Н.А., Боева Е.В. Интерференция, синдемия и нейтральность взаимоотношений микробиоты как компоненты эпидемической саморегуляции // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 4. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ111198>

Рукопись получена: 04.10.2022

Рукопись одобрена: 02.12.2022

Опубликована: 29.12.2022

Статья посвящается выдающемуся ученому и деятелю отечественной эпидемиологии академику РАМН Виталию Дмитриевичу Белякову. Через призму событий последних лет — пандемий социально значимых инфекций — дано современное прочтение и подтверждение актуальности сформулированной ученым теории саморегуляции паразитарных систем. Рассмотрены и систематизированы эволюционно сложные и многообразные взаимоотношения между микробиотой и животным миром, ее весомая роль в установлении равновесия между многими эпидемическими процессами в человеческой популяции. Особое внимание уделено вопросам развития синдемии вируса иммунодефицита человека и SARS-CoV-2, а также последним наблюдениям за взаимодействием между возбудителем COVID-19 и вирусом гриппа. Приведены данные, отражающие наличие интерферирующих процессов между вирусом гриппа и SARS-CoV-2, когда в течение двух лет все выделяемые опасные штаммы SARS-CoV-2 препятствовали приходу сезонных эпидемий гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. В.Д. Беляков в определенном историческом формате опередил события, описав процессы саморегуляции микромира в условиях макро- и микросреды и ее развития, закономерности которых могут быть применены в дальнейшей перспективе.

Ключевые слова: микробиота; интерференция; синдемия; социально значимые инфекции; COVID-19.

Список сокращений

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита; COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

INTERFERENCE, SYNDÉMIA AND NEUTRALITY OF MICROBIOTA RELATIONSHIPS AS COMPONENTS OF EPIDEMIC SELF-REGULATION

Genrikh A. Sofronov¹, Nikolay A. Belyakov¹⁻³, Ekaterina V. Boeva^{2, 3}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sofronov GA, Belyakov NA, Boeva EV. Interference, syndemia and neutrality of microbiota relationships as components of epidemic self-regulation. *Medical Academic Journal*. 2022;22(4):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ111198>

Received: 04.10.2022

Accepted: 02.12.2022

Published: 29.12.2022

This article is dedicated to the outstanding scientist and figure of the national epidemiological doctrine, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences Vitaly Belyakov. Through the prism of the events of recent years — the advent of pandemics of socially significant infections — a modern interpretation and confirmation of the relevance of the previously formulated theory of self-regulation of parasitic systems was given. The evolutionarily complex and diverse relationships between the microbiota and the animal world, its significant role in establishing a balance among many epidemic processes in the human population are considered and systematized. Particular attention is paid to the development of the human immunodeficiency virus and SARS-CoV-2 syndemic, as well as the latest observations of the interaction between the COVID-19 pathogen and the influenza virus. Data are presented that reflect the presence of interfering processes between the influenza virus and SARS-CoV-2, where for two years all isolated dangerous strains of SARS-CoV-2 prevented the arrival of seasonal epidemics of influenza and other acute respiratory viral infections. V. Belyakov in a certain historical format was ahead of events, describing the processes of self-regulation of the microcosm in the conditions of the macro- and microenvironment and its development, the patterns of which can be applied in the future.

Keywords: microbiota; interference; syndemia; socially significant infections; COVID-19.

Минуло 100 лет со дня рождения основоположника теории саморегуляции паразитарных систем академика Виталия Дмитриевича Белякова, который совместно с коллективом авторов в 80-х годах XX в. сформулировал основные закономерности устройства микро- и макромира. Эти взаимоотношения ясно характеризует известное изречение русского фольклора: «*Свято место пусто не бывает, а пусто место не бывает свято*». Строки этого мудрого суждения отождествляют одно из основных правил организации микромира — стремление конкурирующей флоры, будь то сапрофиты или патогены, занять свободное пространство. Вторая часть пословицы повествует о том, что не каждое окружение приемлемо для всех микроорганизмов в силу их неоднородности по биологической природе (вирусы, бактерии, грибы и др.) и предпочтений в поддержании своего жизненного цикла [1, 2].

В природе эти свойства характерны и для макромира, что прослеживается на всех исторических этапах конкурентной смены биологических представителей флоры и фауны или их гармоничного сочетания при отсутствии борьбы за энергетические и иные источники на планете.

Микробиоте принадлежит весомая роль в животном мире, она — его составная часть, уравновешивает многие эпидемические процессы в человеческой популяции, что было сформулировано в виде теории саморегуляции паразитарных систем академиком В.Д. Беляковым [3].

В теории В.Д. Белякова выделены четыре положения, объясняющие эти механизмы:

- гено- и фенотипическая гетерогенность популяций паразита и хозяина по признакам отношения друг к другу;
- взаимообусловленная изменчивость биологических свойств взаимодействующих популяций;
- фазовая самоперестройка популяций паразита и хозяина, определяющая неравномерность развития эпидемического процесса;
- регулирующая роль социальных и природных условий в фазовых преобразованиях эпидемического процесса [4, 5].

Все эти положения составляют фундамент для общей концепции существования живого мира и не требуют дополнительной верификации. За прошедшие десятилетия теорию саморегуляции паразитарных систем многократно подтверждали и дополняли новыми данными, полученными посредством применения современных методик и анализа эпидемических процессов. Целостность рассматриваемой теории обусловлена как ее философской и биологической сущностями, так и корректным применением терминологии, сохранившей свою суть несмотря на появление новых терминов и понятий [6, 7].

Попытаемся рассмотреть некоторые положения теории саморегуляции паразитарных систем в развитии на примере эпидемий последнего исторического периода, которые характеризовались появлением и широким распространением

вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусных гепатитов, новой коронавирусной инфекции (COVID-19) при сохранившейся значимости острых респираторных инфекций, гриппа, туберкулеза и других заболеваний.

В основе формирования некоего равновесия в микромире лежат несколько интегральных механизмов — интерференция, синдемия, нейтральность взаимоотношений между патогенами и сапрофитами [8, 9]. При этом интерференция — это противодействие и борьба за пространство (за биологических хозяев), синдемия предусматривает возможность суммирования патогенетических последствий в пределах одного организма, а нейтральность сапрофитов дает возможности их вытеснения патогенами при каких-либо внешних или внутренних переменных (мутации микроорганизмов, снижение иммунной защиты, изменение среды обитания, различные природные и социальные потрясения). В итоге этих изменений развивается заболевание, а его распространение в популяции приводит к инфекционной вспышке, эпидемии или пандемии [5].

Каждый организм микро- и макромира занимает определенное место в экосистеме биосферы, известное как экологическая ниша. Человек не уникален во взаимоотношениях с микромиром, который является частью его организма и среды обитания. Конкуренция может происходить как внутри одного, так и между разными видами. Более конкурентоспособные организмы с большей вероятностью выживут и передадут свои выгодные генетические особенности потомству. Природа не терпит пустоты, и освободившиеся ниши в микромире занимают конкурирующие штаммы, в том числе патогенные.

Инфекционные болезни у представителей нашего биологического вида можно рассматривать как результат нарушения ранее существующего баланса в результате появления нового возбудителя или его мутаций в сторону усиления вирулентности и патогенности.

Анализ развития хронических и острых инфекций последних десятилетий, дополненный историческим опытом, позволил выявить несколько общих закономерностей развития эпидемий и пандемий, которые зависят от свойств возбудителя, путей его передачи, контагиозности и патогенности, длительности персистирования в организме биологического хозяина, иммунизации населения, проводимых профилактических и лечебных мероприятий и других причин, о чем писал в конце прошлого века В.Д. Беляков [5, 10]. Механизмы и условия взаимоотношений между патогенами дополнялись и детализировались, формируя сложные сочетания коморбидных состояний, где наряду с инфекциями в общую картину эпидемий встраивались поведенческие, соматические и психоневрологические болезни.

Попытаемся систематизировать эти факторы для некоторых социально значимых инфекций, доминирующих в последние годы и представляющих определенную опасность в настоящее время и в перспективе (табл. 1). Такие заболевания, как ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С и туберкулез, достаточно изучены по эпидемиологии и возможности формирования синдемических взаимоотношений с другими возбудителями, а также коморбидных соматических и психоневрологических состояний [11].

На рубеже XX и XXI вв. эпидемия инъекционной наркомании вызвала вспышку заболеваний ВИЧ и вирусного гепатита С. В основе

Таблица 1 / Table 1

Эволюция синдемии вируса иммунодефицита человека и других патогенов
Evolution of the human immunodeficiency virus syndemic and other pathogens

Сочетание заболеваний	Периоды времени	Преобладающие пути инфицирования
Моноинфекция: ВИЧ	80–90-е гг. XX в.	Гетеро- и гомосексуальный
Сочетание двух факторов: ВИЧ + УИН	Рубеж двух веков: XX–XXI	Гемоконтактный
Сочетание трех факторов: ВИЧ + УИН + ХГС	Начало XXI в.	Гемоконтактный и половой
Влияние множества факторов: ВИЧ + УИН + ХГС + ОИ	Начало XXI в.	Гемоконтактный и половой
Наращение роли туберкулеза: ВИЧ + ХГС + ОИ + туберкулез	10-е годы XXI в.	Половой и гемоконтактный
Мультиморбидность: ВИЧ + ХГС + ОИ + туберкулез + соматическая и неврологическая патологии	Конец 10-х годов XXI в.	Половой и гемоконтактный + фактор старения

Примечание. ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; УИН — употребление инъекционных наркотиков; ОИ — оппортунистические инфекции; ХГС — хронический вирусный гепатит С.

лежали поведенческие причины — наркотрафик, популяризация наркотиков в молодежной среде, отсутствие гигиены их применения. Распространение наркомании и формирование концентрированных криминальных и асоциальных групп людей сопровождалось присоединением туберкулеза через несколько лет с момента первой вспышки ВИЧ-инфекции [11, 12].

Появление групп людей с ВИЧ-инфекцией в стадии клинических проявлений с признаками оппортунистических инфекций и СПИД-ассоциированных (СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита) заболеваний сочеталось с развитием вторичной соматической и психоневрологической патологий. Синдромия этих и других СПИД-индикаторных состояний обусловила самую высокую летальность у этой группы людей, которая потенцировалась отсутствием приверженности некоторых групп пациентов к антиретровирусной терапии [13]. Необходимо отметить, что синдромия в конкретных случаях реализовалась, как правило, на фоне тяжелой иммуносупрессии (содержании CD4-лимфоцитов в крови менее 250 клеток/мкл) и интенсивной репликации ВИЧ в крови [14].

Несколько иная ситуация проявилась в период пандемии новой коронавирусной инфекции, когда, по предварительной оценке, ожидали активацию других, ранее обнаруженных

у людей хронических инфекций — ВИЧ, вирусных гепатитов, туберкулеза и др. Такое предположение было связано с тем, что изменения, вызванные SARS-CoV-2, по аналогии с ВИЧ, носят системный и полиморфный характер с поражением большинства жизненно важных органов. Эпидемиологический анализ данных по Северо-Западному федеральному округу показал, что коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, не вызвала роста заболеваемости и смертности населения в течение трех лет пандемии от социально значимых инфекций (табл. 2) [15, 16].

Клинические наблюдения показали, что в большинстве случаев течение сочетанной инфекции ВИЧ и SARS-CoV-2 практически не отличается от такового при моноинфекции. Проведенное анкетирование показало, что основное число пациентов не нуждалось в коррекции антиретровирусного лечения. Исключение составляют случаи с тяжелой иммуносупрессией, как, впрочем, и при тяжелых соматических, психоневрологических, гормональных и иных заболеваниях [17]. Провоцируют тяжелое течение и неблагоприятные исходы наркопотребления, прерывание или отсутствие лечения ВИЧ-инфекции, наличие оппортунистических инфекций, множественная коморбидная патология и другие факторы.

Таблица 2 / Table 2

Показатели заболеваемости, смертности и количество обследованных на вирус иммунодефицита человека, вирусный гепатит С и туберкулез до и после начала пандемии новой коронавирусной инфекции (2020 и 2021 гг.) в Северо-Западном федеральном округе РФ

Morbidity, mortality rates and the number of people examined for HIV infection, HCV and tuberculosis before and after the start of the pandemic of a new coronavirus infection (2020 and 2021) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Показатели/годы	2018	2019	2020	2021
Вирус иммунодефицита человека				
Заболеваемость на 100 тыс. населения	40,8	40,8	36,2	40,4
Смертность на 100 тыс. населения	17,3	17,6	16,5	17,7
Количество обследований	3 417 605	3 615 427	2 940 675 (–18,7 %)	3 320 798 (+12,9 %)
Вирусный гепатит С				
Заболеваемость на 100 тыс. населения	48,4	48,06	28,21	32*
Смертность на 100 тыс. населения	1,4	1,3	0,8	–
Количество обследований	1 310 734	1 247 669	996 578 (–20,1 %)	–
Туберкулез				
Заболеваемость на 100 тыс. населения	28,6	25,2	21,8	19,7*
Смертность на 100 тыс. населения	3,6	2,7	2,6	–
Количество обследований	8 438 700	8 649 574	7 766 547 (–10,2 %)	8 190 040 (+5,3 %)

* Предварительные данные.

Таблица 3 / Table 3

Некоторые характеристики инфекций, способных вызывать пандемию и интенференцию между возбудителями в период пандемии
 Some characteristics of infections that can cause syndemics and interference between pathogens during the COVID-19 pandemic

Инфекции	Структура генома, период вероятного появления в популяции	Частота эпидемий с периода идентификации	Основные пути передачи	Контагиозность	Патогенность	Наличие вакцин	Наличие препаратов прямого действия
ВИЧ-инфекция	РНК-вирус, с 80-х годов XX в.	Непрерывная пандемия с 80-х годов XX в.	Парентеральный, половой, вертикальный	Средняя	Средняя	Нет	Да
Гепатиты В, С	ДНК- или РНК-вирусы	Пандемия с 80-х годов XX в.	Парентеральный, половой, вертикальный	Средняя	Средняя	Да (для вируса гепатита В)	Да
Туберкулез	Микобактерии, с древних времен	Постоянно присутствует в популяции с разной заболеваемостью	Воздушно-капельный	Средняя	Средняя	Да	Да
Коронавирусная инфекция	РНК-вирус: SARS-CoV (2002 г.), MERS-CoV (2012 г.), SARS-CoV-2 (2019 г.)	Разные по продолжительности вспышки и эпидемии	Воздушно-капельный	Высокая	Высокая	Да	Нет
Грипп	РНК-вирус, вирус гриппа, с XIX в., идентифицирован ретроспективно	Сезонные ежегодные эпидемии	Воздушно-капельный	Высокая	Средняя	Да	Да
Другие ОРВИ	Группа РНК-вирусов ОРВИ	Сезонные ежегодные эпидемии	Воздушно-капельный	Высокая	Средняя	Нет	Нет

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; РНК — рибонуклеиновая кислота; SARS (severe acute respiratory syndrome) — тяжелый острый респираторный синдром; MERS (Middle East respiratory syndrome) — Ближневосточный респираторный синдром.

Аналогичная картина клинического течения заболевания на фоне коронавирусной инфекции прослежена при туберкулезе и вирусных гепатитах, где заболевания взаимно отягощали друг друга при декомпенсированных стадиях существующей ранее инфекции. В большинстве случаев течение первичной инфекции при COVID-19 менялось незначительно [11].

В дополнение к вышесказанному, в табл. 3 приведена характеристика некоторых инфекционных заболеваний, способных вызывать синдемические и интерферентные взаимодействия с COVID-19.

Можно высказать несколько суждений об интерференции вирусов в период пандемии COVID-19, которые достаточно свежи и интересны. Гипотетически интерференция может реализовываться на нескольких уровнях биологической и социальной организации — поведенческом, популяционном, тканевом, клеточном и молекулярно-генетическом [18, 19]. Недооцененными оказались исследования интерференции в микромире, основанной на взаимодействии представителей одного или разных семейств. В настоящее время выделяют конкурентные (возможно полезные) взаимоотношения между представителями разных семейств (*гетерологичная* интерференция), одного и того же семейства (*гомологичная*) и *гетеротипичную* интерференцию, когда конкурирующие вирусы относятся к разным серотипам одного и того же вида.

Гетеротипичная конкуренция внутри SARS-CoV-2 по мере его эволюции и появления новых штаммов определила волнообразную заболеваемость и смену клинической картины COVID-19. Интерференция лежит в основе накопления мутаций, одновременной активации и угасания вируса в рамках пандемии. Она существенно влияет на формирование коллективного иммунитета и поддержание высокой заболеваемости при смене штаммов SARS-CoV-2.

Гетерологичная и гомологичная интерференция прослежена на конкурентных отношениях между вирусами гриппа и SARS-CoV-2, где в течение двух лет все выделяемые опасные штаммы SARS-CoV-2 (альфа, бета, от 18.12.2020; гамма, от 11.01.2021; дельта, от 04.04.2021; омикрон, от 24.11.2021) препятствовали приходу сезонных эпидемий гриппа и острых респираторных вирусных инфекций [20].

Гетерологичная интерференция представлена взаимодействием представителей разных видов. Пример гетерологичной интерференции — взаимодействие между бактериями и вирусами, грибами, бактериями и вирусами. Известно, что отличительная особенность фагов — их специфичность по отношению к бактериям,

при этом давление фаговой интерференции на конкретную бактериальную популяцию возрастает по мере роста ее в биосреде [21, 22]. Постоянная угроза заражения фагами — одна из основных движущих сил и регуляторных механизмов эволюции бактериальных геномов. В противостояние инфекции бактерии выработали многочисленные защитные стратегии, позволяющие избежать распознавания или прямо препятствующие размножению фагов внутри клетки [23].

Гетерологичная конкуренция видов иллюстрируется созданием антибиотиков — производных микотической флоры, способной ингибировать бактерии. Эра антибиотикотерапии, которая спасла миллионы людей от бактериальных инфекций и гнойных осложнений в периоды войн, началась с открытия А. Флемингом подавления роста культуры *Staphylococcus* обыкновенной плесенью *Penicillium* в 1928 г., за что в 1945 г. ему была присуждена Нобелевская премия [24]. Но при несомненной эффективности и пользе антибиотиков в противодействии бактериальным патогенам они бесполезны в отношении большинства вирусов, в том числе SARS-CoV-2. Необоснованное назначение антибиотиков создает условия для формирования антибиотикорезистентных штаммов, что делает их неэффективными при вторичной бактериальной инфекции, приводящей к тяжелой пневмонии и органным инфекционным осложнениям. Таким образом, применение некоторых лекарственных препаратов приводит к формированию конкурентных взаимодействий в пользу одного или нескольких микроорганизмов.

Не исключено, что углубленное изучение процессов интерференции может стать основой для пересмотра подходов к борьбе с некоторыми заболеваниями, в том числе и COVID-19. Все еще актуально получение препаратов, действие которых основано на механизмах РНК-интерференции, противовирусная активность которых уже была продемонстрирована в отношении респираторно-синцитиального вируса, вируса гепатита и других возбудителей [22, 25–28].

Какой вид примет картина сезонных заболеваний в 2022 г. при спаде волны заболеваемости COVID-19, нам пока не известно, однако можно опасаться наступления высокопатогенных штаммов гриппа или других респираторных инфекций, что инициирует проведение сезонных вакцинаций от гриппа в полной мере.

Эпидемии приходят и уходят, но *патогены остаются*, мутируют, «прячутся» в других биологических носителях или ждут своего времени для ренессанса. Жизненный цикл специфичен для каждого патогена, к примеру, он менялся для коронавирусов от нескольких месяцев (SARS

и MERS) до нескольких лет (SARS-CoV-2). Данный цикл и длительность персистенции патогенов в популяции балансирует в результате возникновения новых мутаций между двумя противоположными свойствами — *трансмиссивностью* (вирулентностью) и патогенностью, то есть способностью заражать и убивать своего хозяина. Человечество же борется с распространением возбудителей и противодействует путем лечения инфицированных людей всеми доступными способами [10, 29–31].

Безусловно, очень важна роль профилактики инфекционных болезней: сохранение экологии среды и бытия, карантинный комплекс, максимальный охват вакцинацией, личная и коллективная гигиена, просвещение населения, образование медиков и др. Однако реализация данных мероприятий может быть ограничена по ряду экономических, социальных и других причин.

Кто кого побеждает в природе, человечество или вирулентные штаммы патогенов? На этот вопрос можно найти достаточно ответов в истории мировых эпидемий, которые существенно сокращали население планеты, но не прервали человеческий род. Однако подобная опасность будет постоянно существовать в природе, о чем свидетельствуют трагические страницы вымирания целых народов при появлении в их популяции новых патогенов [15, 32, 33].

Меняются формы получения и распространения информации, общения ученых и восприятия событий, расширяется и усложняется терминология. Гипотезы отвергаются или становятся теорией после их верификации и проверки временем, что и произошло с теорией саморегуляции паразитарных систем Виталия Дмитриевича Белякова.

Область изучения микробиоты и ее роли в развитии эпидемий наиболее динамична по известным причинам: это глобальная опасность и большие потери для человечества. В ряду известных исследователей В.Д. Беляков в определенном историческом формате опередил события, описав процессы саморегуляции микромира в условиях макро- и микросреды и ее развития в перспективе. Через более чем 30 лет с момента публикации основных взглядов ученого они были дополнены фактическими материалами и подтвердили свою правомерность, показав сложность и противоречивость взаимодействия между представителями микробиоты и организмом человека, что укладывается в формат предложенной ранее теории. Научный труд В.Д. Белякова дал нам возможность дальнейшего осмысления ситуации в масштабах распространения ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и новой коронавирусной инфекции. Пандемия

COVID-19 вновь вернула нас к теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова, выявила еще один важный механизм взаимного влияния соматической и инфекционной патологий, который во многом определял последствия на фоне коморбидных состояний.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: Г.А. Софронов, Н.А. Беляков — разработка концепции статьи, анализ литературы; Г.А. Софронов, Н.А. Беляков, Е.В. Боева — написание текста; Е.В. Боева, Н.А. Беляков — табличное представление материалов публикации; Н.А. Беляков, Е.В. Боева — подготовка и редактирование текста.

Additional information

Funding source. The work had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. All authors made significant contributions to concept development, research and paper preparation, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: G.A. Sofronov, N.A. Belyakov, E.V. Boeva — development of the article concept, literature analysis; G.A. Sofronov, N.A. Belyakov, E.V. Boeva — writing the text; E.V. Boeva, N.A. Belyakov — tabular presentation of the publication materials; N.A. Belyakov, E.V. Boeva — preparation and text editing.

Список литературы

1. Almond E.A., Moore M.D., Jaukus L.A. Virus-bacteria interactions: an emerging topic in human infection // *Viruses*. 2017. Vol. 9, No. 3. P. 58. DOI: 10.3390/v9030058
2. Яковлев А.А., Поздеева Е.С. О возможных механизмах саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе // *Вестник РАМН*. 2018. Т. 73, № 3. С. 195–205. DOI: 10.15690/vramn880
3. Лебедев С.М., Чистенко Г.Н., Федорова И.В. К 100-летию со дня рождения Белякова Виталия Дмитриевича // *Военная медицина*. 2021. № 4. С. 141–147. DOI: 10.51922/2074-5044.2021.4.141
4. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем: (молекулярно-генетические механизмы). Ленинград: Медицина, 1987. 240 с.

5. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. Москва: Медицина, 1989. 415 с.
6. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Венедиктова А.А. Особенности использования терминологии при изучении сочетанной инфекционной и неинфекционной патологии человека // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021. Т. 11, № 2. С. 106–111. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.106-11
7. Хрусталева М.А., Мишланова С.Л. Интерференция: когнитивно-дискурсивный анализ синонимии. Пермь, 2009. 187 с.
8. Файзулоев Е.Б., Никонова А.А., Зверев В.В. Перспективы создания противовирусных препаратов на основе малых интерферирующих РНК // Вопросы вирусологии. 2013. № S1. С. 155–169.
9. Singer M. Pathogen-pathogen interaction: a syndemic model of complex biosocial processes in disease // *Virulence*. 2010. Vol. 1, No. 1. P. 10–18. DOI: 10.4161/viru.1.1.9933
10. Беляков В.Д. Эпидемический процесс (теория и метод изучения). Ленинград: Медицина, 1964. 244 с.
11. Беляков Н.А., Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния. Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 680 с.
12. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 3. С. 9–25. DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25
13. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Персонализированная ВИЧ-медицина. Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 326 с.
14. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. 2-е изд. Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. 656 с.
15. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Кулагина Е.Н. и др. По следам мировых эпидемий. От юстиниановой чумы до коронавируса. Медицина, история, культура. Санкт-Петербург, 2021. 296 с.
16. Беляков Н.А., Боева Е.В., Симакина О.Е. и др. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022. Т. 14, № 1. С. 7–24. DOI: 10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24
17. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии COVID-19. Санкт-Петербург, 2020. 360 с.
18. 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.
19. Escobedo-Bonilla C.M. Mini review: Virus interference: history, types and occurrence in crustaceans // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 674216. DOI: 10.3389/fimmu.2021.674216
20. Popovic M., Popovic M. Strain wars: Competitive interactions between SARS-CoV-2 strains are explained by Gibbs energy of antigen-receptor binding // *Microb. Risk. Anal.* 2022. Vol. 21. P. 100202. DOI: 10.1016/j.mran.2022.100202
21. Летаров А.В. Современные концепции биологии бактериофагов. Москва: ДеЛи, 2019. 384 с.
22. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Санкт-Петербург: Фолиант, 2018. 512 с.
23. Исаев А.Б. Мушарова О.С., Северинов К.В. Микробный арсенал противовирусной защиты. Глава II // Биохимия. 2021. Т. 86, № 4. С. 529–553. DOI: 10.31857/S0320972521040060
24. Зверев В.В., Бойченко М.Н., Быков А.С. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: в 2-х т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 480 с.
25. Пашков Е.А., Корчевая Е.Р., Файзулоев Е.Б. и др. Потенциал применения явления РНК-интерференции в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вопросы вирусологии. 2021. Т. 66, № 4. С. 241–251. DOI: 10.36233/0507-4088-61
26. Wang Y., Xiao H., Zhang J. et al. RNAi therapeutic and its innovative biotechnological evolution // *Biotechnol. Adv.* 2019. Vol. 37, No. 5. P. 801–825. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.04.012
27. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J. et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368, No. 18. P. 1685–1694. DOI: 10.1056/nejmoa1209026
28. Qureshi A., Tantra V.G., Kirmani A.R., Ahangar A.G. A review on current status of antiviral siRNA // *Rev. Med. Virol.* 2018. Vol. 28, No. 4. P. e1976. DOI: 10.1002/rmv.1976
29. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Роль микробиоты в регуляции гомеостаза организма человека при инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2020. Т. 97, № 5. С. 458–467. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-8
30. Проворов Н.А., Воробьев Н.И., Андронов Е.Е. Макро- и микроэволюция бактерий в системах симбиоза // Генетика. 2008. Т. 44, № 1. С. 12–28.
31. Марков А. Контагиозность как проблема социальной эпистемологии // *Логос*. 2021. Т. 31, № 2(141). С. 43–62. DOI: 10.22394/0869-5377-2021-2-43-60
32. Брико Н.И., Покровский В.И., Малышев Н.А. Глобализация и распространение инфекционных заболеваний // Прикладная микробиология. 2015. Т. 2, № 1(4). С. 20–28.
33. Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 1–3 апреля 2019 года. Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2019. 260 с.

References

1. Almond EA, Moore MD, Jaukus LA. Virus-bacteria interactions: an emerging topic in human infection. *Viruses*. 2017;9(3):58. DOI: 10.3390/v9030058
2. 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. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn880
3. Lebedev SM, Chistenko GN, Fedorova IV. To the 100-th anniversary from birth of Belyakov Vitaly Dmitrievich. *Military medicine*. 2021;4:141–147. (In Russ.) DOI: 10.51922/2074-5044.2021.4.141
4. Belyakov VD, Golubev DB, Kaminsky GD, Tets VV. Samoregulyatsiya parazitarnykh sistem: (molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy). Leningrad: Medicine; 1987. 240 p. (In Russ.)
5. Belyakov VD, Yafaev RH. *Epidemiology*. Moscow: Medicine; 1989. 415 p. (In Russ.)
6. Shkarin VV, Kovalishena OV, Venediktova A.A. Features of the use of terminology in the study of concomitant infectious and non-infectious human diseases. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*. 2021;11(2):106–111. (In Russ.) DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.106-11

7. Khrustaleva MA, Mishlanova SL. Interferentsiya: kognitivno-diskursivnyi analiz sinonimii. Perm'; 2009. 187 p. (In Russ.)
8. Fayzuloev EB, Nikonova AA, Zverev VV. Prospects for the development of antiviral drugs based on small interfering RNA. *Problems of virology*. 2013;S1:155–169. (In Russ.)
9. Singer M. Pathogen-pathogen interaction: a syndemic model of complex biosocial processes in disease. *Virulence*. 2010;1(1):10–18. DOI: 10.4161/viru.1.1.9933
10. Belyakov VD. The epidemic process (theory and method of study). Leningrad: Medicine; 1964. 244 p. (In Russ.)
11. Belyakov NA, Rassokhin VV. HIV infection and comorbid conditions. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2020. 680 p. (In Russ.)
12. Belyakov NA, Rassokhin VV, Trofimova TN, et al. Advanced and comorbid HIV cases in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(3):9–25. (In Russ.) DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25
13. Belyakov NA, Rassokhin VV, Trofimova TN, et al. Personalizirovannaya VICH-medsina. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2020. 326 p. (In Russ.)
14. Human immunodeficiency virus – medicine. Ed. by N.A. Belyakov, A.G. Rakhmanova. 2nd ed. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2011. (In Russ.)
15. Belyakov NA, Trofimova TN, Kulagina EN, et al. Po sledam mirovykh epidemii. Ot iustinianovoi chumy do koronavirusa. Meditsina, istoriya, kul'tura. Saint Petersburg; 2021. 296 p. (In Russ.)
16. Belyakov NA, Boeva EV, Simakina OE, et al. COVID-19 pandemic and its impact on other infections in Northwest Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022;14(1):7–24. (In Russ.) DOI: 10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24
17. Bagnenko SF, Belyakov NA, Rassokhin VV, et al. Nachalo epidemii COVID-19. Saint Petersburg; 2020. 360 p. (In Russ.)
18. Larin FI, Zhukova LI, Lebedev VV, Rafeenko GK. Interfering interaction of viruses in the regulation of the epidemic process. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012;1:25–29. (In Russ.)
19. Escobedo-Bonilla CM. Mini review: Virus interference: history, types and occurrence in crustaceans. *Front Immunol*. 2021;12:674216. DOI: 10.3389/fimmu.2021.674216
20. Popovic M, Popovic M. Strain wars: Competitive interactions between SARS-CoV-2 strains are explained by Gibbs energy of antigen-receptor binding. *Microb Risk Anal*. 2022;21:100202. DOI: 10.1016/j.mran.2022.100202
21. Letarov AV. Sovremennye kontseptsii biologii bakteriofagov. Moscow: DeLi; 2019. 384 p. (In Russ.)
22. Simbirtsev AS. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevanii che-loveka. Saint Petersburg: Foliant; 2018. 512 p. (In Russ.)
23. Isaev AB, Musharova OS, Severinov KV. Microbial arsenal of antiviral defenses. Part II. *Biochemistry (Moscow)*. 2021;86(4):449–470. DOI: 10.31857/S0320972521040060
24. Zverev VV, Boychenko MN, Bykov AS. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. In 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 480 p. (In Russ.)
25. Pashkov EA, Korchevaya ER, Fayzuloev EB, et al. Potential of application of the RNA interference phenomenon in the treatment of new coronavirus infection COVID-19. *Problems of Virology*. 2021;66(4):241–251. (In Russ.) DOI: 10.36233/0507-4088-61
26. Wang Y, Xiao H, Zhang J, et al. RNAi therapeutic and its innovative biotechnological evolution. *Biotechnol*. 2019;37(5):801–825. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.04.012
27. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1685–1694. DOI: 10.1056/nejmoa1209026
28. Qureshi A, Tantra VG, Kirmani AR, Ahangar AG. A review on current status of antiviral siRNA. *Rev Med Virol*. 2018;(4):e1976. DOI: 10.1002/rmv.1976
29. Bukharin OV, Perunova NB. The role of microbiota in the regulation of homeostasis in the human body during infection. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2020;97(5):458–466. (In Russ.) DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-8
30. Provorov NA, Vorobyov NI, Andronov EE. Macro- and microevolution of bacteria in symbiosis systems. *Russian Journal of Genetics*. 2008;44(10):12–28. (In Russ.)
31. Markov A. Contagiousness as a problem of social epistemology. *Logos*. 2021;31(2(141)):43–62. (In Russ.) DOI: 10.22394/0869-5377-2021-2-43-60
32. Briko NI, Pokrovsky VI, Malyshev NA. Globalizatsiya i rasprostranenie infektsionnykh zabolevanii. *Prikladnaya mikrobiologiya*. 2015;2(1(4)):20–28. (In Russ.)
33. Infektsionnye bolezni v sovremennom mire: evolyutsiya, tekushchie i budushchie ugrozy. Proceedings of the XI Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with International Participation, Moscow, April 1-3, 2019. Moscow: Medical Marketing Agency; 2019. 260 p. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
 Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Генрих Александрович Софронов — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8587-1328>;
 Scopus Author ID: 7003953555;
 ResearcherID: G-4791-2015;
 eLibrary SPIN: 7334-4881;
 e-mail: gasofronov@mail.ru

Genrikh A. Sofronov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8587-1328>;
 Scopus Author ID: 7003953555;
 ResearcherID: G-4791-2015; eLibrary SPIN: 7334-4881;
 e-mail: gasofronov@mail.ru

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»,
 Санкт-Петербург, Россия
Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»,
 Санкт-Петербург, Россия
Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

Николай Алексеевич Беляков — д-р мед. наук,
 профессор, академик РАН, главный научный
 сотрудник лаборатории хронических вирусных
 инфекций; заведующий кафедрой социально-значимых
 инфекций и фтизиопульмонологии;
 руководитель Северо-Западного окружного центра
 по профилактике и борьбе со СПИД.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2006-2255>;
 Scopus Author ID: 55176023000;
 eLibrary SPIN: 5974-2630;
 e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru

*Nikolay A. Belyakov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
 Academician of the Russian Academy of Sciences,
 Chief Research Associate of the Laboratory of Chronic
 Viral Infections; Head of the Department of Socially
 Significant Infections and Phthisiopulmonology;
 Head of the North-Western District Center
 for AIDS Prevention and Control.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2006-2255>;
 Scopus Author ID: 55176023000;
 eLibrary SPIN: 5974-2630;
 e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru*

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»,
 Санкт-Петербург, Россия
Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»,
 Санкт-Петербург, Россия
Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

Екатерина Валериевна Боева — канд. мед. наук,
 ассистент кафедры социально-значимых инфекций
 и фтизиопульмонологии;
 заведующая отделением хронической вирусной
 инфекции, врач-инфекционист.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0452-7478>;
 Scopus Author ID: 57202859870;
 ResearcherID: AAG-8169-2020;
 eLibrary SPIN: 5753-0188;
 e-mail: kathrine.boeva@gmail.com

*Ekaterina V. Boeva — MD, Cand. Sci. (Med.),
 Assistant of the Department of Socially Significant
 Infections and Phthisiopulmonology;
 Head of the Department of Chronic Viral Infection,
 Infectious Diseases Doctor.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0452-7478>;
 Scopus Author ID: 57202859870;
 ResearcherID: AAG-8169-2020;
 eLibrary SPIN: 5753-0188;
 e-mail: kathrine.boeva@gmail.com*

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Екатерина Валериевна Боева / *Ekaterina V. Boeva*
 Адрес: Россия, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14
 Address: 14 Mira St., Saint Petersburg, 197101, Russia
 E-mail: kathrine.boeva@gmail.com