



УДК 614.484
DOI: 10.35411/2076-457X-2021-3-40-48

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СРЕДСТВ ХИМИЧЕСКОЙ ДЕЗИНФЕКЦИИ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР

Т.В. Соломай^{1,2}, Е.И. Исаева³, Е.Н. Ветрова³, А.И. Чернышова³, Т.А. Семеновна^{3,4},
Л.Г. Пантелеева⁵

¹Межрегиональное управление № 1 ФМБА России:

123182, Москва, 1-й Пехотный переулок, д. 6, стр. 2;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
Минобрнауки России:

105064, Москва, Малый Казённый переулок, д. 5а;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России:

123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18;

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет):

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

⁵Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт
дезинфектологии» Роспотребнадзора:

117246, Москва, Научный проезд, д. 18.

Широкое распространение инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), отсутствие зарегистрированных вакцин, возможность реализации механизма передачи в условиях медицинских организаций, определяют дезинфекцию как основной способ профилактики данного заболевания. Цель – оценить эффективность средств химической дезинфекции, разрешённых к использованию в Российской Федерации, в отношении инфицированной ВЭБ культуры клеток с количественным определением ДНК методом полимеразно-цепной реакции. В образцы инфицированной ВЭБ культуры В-клеток вносили рабочие растворы комплексных дезинфектантов, используемых для обработки изделий медицинского назначения, в концентрации и с экспозицией, указанными в инструкциях (0,1 %; 60 мин.) по применению этих средств. Затем проводили количественное определение ДНК ВЭБ. Хлорсодержащие средства, комбинированные препараты на основе альдегидов и гуанидинов с ЧАС, а также гуанидинов с ЧАС и триаминами, обеспечивали полное разрушение генетического материала, в то время как комбинация ЧАС с триаминами привела только к снижению концентрации ДНК ВЭБ с $5,0 \cdot 10^6$ копий/мл до $2,4 \cdot 10^6$ копий/мл (в 2,1 раза), что может быть недостаточно для полного обеспечения биологической безопасности при обработке медицинских изделий (датчики аппаратов ультразвуковой диагностики и т.п.), не подлежащих стерилизации. Отсутствие возможности определения жизнеспособности ВЭБ после обработки дезинфектантами ввиду исходного наличия вируса в культуре В-клеток, делает молекулярно-биологический метод единственно приемлемым на данном этапе и требует поиска новых моделей – интактных к ВЭБ клеточных культур или биологических объектов (лабораторных животных).

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, дезинфекция, четвертичные аммониевые соединения, триаминами, альдегиды, гуанидины, хлорактивные средства.

Введение. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gamma Herpesviridae*. При первой встрече с данным патогеном у человека развивается острая инфекция, которая может протекать как в форме инфекционного мононуклеоза, так и бессимптомно. После разрешения первичной инфекции вирус не покидает организм хозяина, а пожизненно сохраняется в клетках в латентном состоянии, которое периодически сменяется литической репродукцией, приводя к реактивации ВЭБ-инфекции [1-4]. Пациенты как с первичной острой, так и с реактивацией хронической ВЭБ-инфекции представляют опасность для окружающих, поскольку у них возбудитель обнаруживается практически во всех биологических жидкостях: в слюне, крови, половых секретах, слёзной жидкости [5-7]. Кроме

того, ВЭБ был выделен со слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, урогенитального тракта, пародонтальных карманов [8-10]. Всё это определяет возможность передачи инфекции как в бытовых условиях, так и при оказании медицинской помощи.

Широкое распространение ВЭБ-инфекции и отсутствие зарегистрированных вакцин делают дезинфекцию основным способом профилактики данного заболевания. Всё вышеперечисленное наряду со сложностью диагностики ВЭБ-инфекции, наличием бессимптомного, стёртого, либо атипичного течения болезни обуславливает актуальность оценки эффективности средств химической дезинфекции в отношении данного патогена [11].

Наличие у всех представителей семейства *Herpesviridae*, в том числе у ВЭБ, внешней

оболочки, по мнению исследователей, определяет относительно низкую устойчивость этих вирусов к химическим дезинфектантам [12, 13]. Было показано, что вирус герпеса кошек хорошо инактивируется стандартными концентрациями гипохлорита натрия и, в меньшей степени – хлоргексидина и бензетонийхлорида [14]. Установлено, что хлороксиленол, бензалкония хлорид, хлоргексидин, 70 %-ный изопропиловый спирт эффективны в отношении вирусов простого герпеса 1-го типа (ВПГ1) [15, 16]. Нанесение 65 %-ного этилового спирта на кожу рук, предварительно контаминированную цитомегаловирусом (ЦМВ), также уничтожало возбудитель. При этом без обработки жизнеспособный вирус сохранялся на руках не менее 15 минут [17]. В то же время, действие широко используемых в современное время четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) на культуру клеток, заражённых *Vari-cella Zoster Virus*, не привело к полной гибели возбудителя [18].

В последние годы перечень химических веществ, используемых в составе средств дезинфекции, существенно увеличился. Широкое применение нашли четвертичные аммониевые соединения, триамины, гуанидины. Современные средства дезинфекции разрабатываются с учётом двух основных принципов – эффективности в отношении патогенов и безопасности для здоровья человека [12, 19], что обуславливает создание комплексных препаратов, включающих одновременно несколько химических соединений.

Оценка активности дезинфицирующих средств в отношении ВЭБ отечественными и зарубежными учёными не проводилась. Одной из причин является тот факт, что в лабораторных условиях ВЭБ эффективно воспроизводится в культурах В-клеток, которые изначально в большинстве своём уже инфицированы данным патогеном. При этом, вирус не обладает в отношении них цитопатическим действием, а напротив, активирует клеточную пролиферацию, что затрудняет использование одного только культурального метода и требует подтверждения присутствия ВЭБ молекулярно-биологическими методами. Кроме того, исходное наличие ВЭБ в В-клетках создаёт трудности в точной оценке жизнеспособности вируса после обработки дезинфектантом, поскольку не исключена возможность реактивации патогена в самой клеточной культуре.

Сложности применения общепринятых методик оценки активности дезинфектантов в отношении ВЭБ с использованием тест-объектов [МУ 3.5.1.3439-17. Оценка чувствительности к дезинфицирующим средствам микроорганизмов, циркулирующих в медицинских организациях. Методические указания. Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 13.03.2017] требует поиска иных подходов к решению данной проблемы, в том числе количественного определения генетического материала вируса в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР РВ).

Цель работы – провести оценку эффективности средств химической дезинфекции, разрешённых к использованию в Российской Федерации, в отношении инфицированной ВЭБ культуры клеток с количественным определением ДНК в ОТ-ПЦР РВ.

Материалы и методы. Эксперимент состоял из двух этапов. Первый (подготовительный) этап заключался в получении модели активной репродукции ВЭБ на культуре В-клеток. На втором (основном) этапе данную модель разделяли на 6 образцов, в 5 из которых вносили растворы химических дезинфектантов, один использовали в качестве контроля. После чего определяли наличие ДНК ВЭБ.

Первый (подготовительный) этап эксперимента. Вирус Эпштейна-Барр (EBV штамм В95-8) был получен из Государственной коллекции вирусов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (подразделение «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского») – коллекционный № 1924.

Для получения модели активной репродукции вируса штамм EBV вносили в культуру клеток В-лимфоцитов Nuh с питательной средой RPMI-1640 и культивировали в термостате в течение 5–7 дней при температуре 37 °С и 5 % CO₂. Выделение ДНК ВЭБ осуществляли при помощи набора реагентов «К-Сорб» (Синтол, Россия, кат. № EX-514) для выделения тотальной ДНК на колонках (из крови, слюны, мочи, культур клеток, соскобов эпителиальных клеток). После этого идентифицировали генетический материал ВЭБ методом ОТ-ПЦР РВ с использовани-

Таблица 1

**Характеристика использованных в экспериментах средств
для дезинфекции медицинских изделий**

Групповая принадлежность ДВ	Химический состав дезинфицирующих средств	Концентрация рабочего раствора (по препарату), %	Время экспозиции, мин
ЧАС+альдегид	глутаровый альдегид – 9,5 %, глиоксаль – 7,5 %, дидецилдиметиламмония хлорид – 9,6 %	0,1	60
ЧАС+триамин	комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмония хлорид) – 9 %, N,N-бис(3-аминопропил)додециламин – 3 %	0,1	60
ЧАС+триамин+ гуанидин	комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и дидецилдиметиламмония хлорид) – 15 %, N,N-бис(3-аминопропил)додециламин – 4 %, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид – 5 %	0,1	60
ЧАС+гуанидин	комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и дидецилдиметиламмония хлорид) – 10 %, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид – 4 %	0,1	60
Хлорсодержащее средство	натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты – 84 %	0,1*	60

Примечание: * – концентрация рабочего раствора приведена по активному хлору

ем набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр «АмплиСенс» EBV-скрин/монитор-FL» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Положительный контроль набора реагентов KSG2 – $9,6 \cdot 10^6$ копий/мл. Исследование проводили с использованием амплификатора планшетного типа DTlite (ДНК-технология, Россия).

Второй (основной) этап эксперимента. Для проведения эксперимента было использовано пять дезинфектантов, разрешённых к применению в Российской Федерации, различающихся по химическому составу.

В соответствии с инструкциями по применению, все использованные для эксперимента дезинфицирующие средства предназначены для обработки объектов, в том числе изделий медицинского назначения, при инфекциях вирусной этиологии в концентрации 0,1 % с экспозицией 60 минут (табл. 1).

Из модели активной репродукции ВЭБ на культуре В-клеток было получено шесть образцов. В образцы № 1–5 вносили рабочие растворы дезинфектантов. Образец № 6 использовали в качестве контроля. Полученные образцы инкубировали при температуре 22 °С в течение 60 минут, после чего к каждо-

Таблица 2

**Результаты обнаружения ДНК ВЭБ в контрольном образце и образцах
после нанесения 0,1 %-ного раствора дезинфектанта с экспозицией 60 минут (копий/мл)**

№ образца	Групповая принадлежность ДВ	Химический состав дезинфицирующих средств	Результат ПЦР, копий/мл
1	ЧАС+альдегид	глутаровый альдегид – 9,5 %, глиоксаль – 7,5 %, дидецилдиметиламмония хлорид – 9,6 %	не обнаружено
2	ЧАС+триамин	комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмония хлорид) – 9 %, N,N-бис(3-аминопропил)додециламин – 3 %	$2,4 \cdot 10^6$
3	ЧАС+триамин+ гуанидин	комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и дидецилдиметиламмония хлорид) – 15 %, N,N-бис(3-аминопропил)додециламин – 4 %, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид – 5 %	не обнаружено
4	ЧАС+гуанидин	комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и дидецилдиметиламмония хлорид) – 10 %, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид – 4 %	не обнаружено
5	Хлорсодержащее средство	натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты – 84 %	не обнаружено
6	Контрольный образец	средства дезинфекции не наносились	$5,0 \cdot 10^6$

му добавляли лизирующий буфер из набора реагентов «К-Сорб» (Синтол, Россия, кат. № EX-514) и выделяли ДНК. Затем проводили количественное определение генетического материала ВЭБ методом ОТ-ПЦР РВ.

Результаты. Концентрация ДНК ВЭБ в контрольном образце составила $5,0 \cdot 10^6$ копий/мл (образец № 6). В образцах № 1, № 3–5 после нанесения 0,1%-ного раствора дезинфектанта с экспозицией 60 минут генетический материал ВЭБ обнаружен не был. В образце № 2 (ЧАС+триамин) концентрация генетического материала составила $2,4 \cdot 10^6$ копий/мл (табл. 2).

Обсуждение. Исследования, проведенные другими авторами, позволяют подразделить химические дезинфектанты по своим вирулицидным свойствам на три группы [20]:

- действующие на оболочку вируса;
- разрушающие генетический аппарат;
- обладающие сочетанным действием (на оболочку и генетический аппарат).

На настоящий момент установлено наличие устойчивости возбудителей к каждой из перечисленных групп дезинфектантов. Их устойчивость может быть обусловлена адаптацией патогена и выражаться в мутациях, защищающих вирус от негативного воздействия конкретного химического соединения или целой группы веществ [21]. Так, генетические изменения являются причиной резистентности различных микроорганизмов к хлорсодержащим препаратам [21], глутаровому альдегиду [22].

Устойчивость вирусов к дезинфектантам может быть также обусловлена строением самого патогена. Общепринятым считается мнение, что повреждение генома является обязательным для инактивации безоболочечных вирусов, в то время как для иных — достаточно повреждения их белков и фосфолипидов [20]. Например, установлена низкая эффективность средств на основе гуанидинов в отношении Human echovirus и Hepatovirus A, поскольку данные патогены не имеют фосфолипидной оболочки, являющейся основной точкой приложения этой группы химических соединений [23, 24]. В то же время, хлорсодержащие дезинфектанты, альдегиды и гуанидины могут быть эффективно использованы в отношении оболочечных вирусов, особенно в сочетании с иными методами и средствами дезинфекции [21, 25].

Данное утверждение было успешно проиллюстрировано в настоящем исследова-

нии. Во всех образцах, где воздействие производилось рабочими растворами дезинфектантов на основе альдегидов, гуанидинов и препаратов, выделяющих активный хлор, ДНК ВЭБ по окончании времени экспозиции не обнаруживалась.

Важно также отметить, что комплексные дезинфектанты, состоящие из химических соединений, относящихся к разным группам, являются наиболее перспективными средствами дезинфекции, поскольку не просто обладают сочетанным действием, но и имеют разные точки приложения при взаимодействии как с оболочкой, так и с генетическим аппаратом вирусов [12, 13, 25, 26].

Все участвующие в эксперименте дезинфектанты (за исключением хлорсодержащего), имели комплексную рецептуру. При этом, сочетание альдегидов и гуанидинов с ЧАС, а также гуанидинов с ЧАС и триаминами, обеспечивало вирулицидный эффект, в то время как комбинация ЧАС с триаминами привела только к снижению концентрации ДНК ВЭБ с $5,0 \cdot 10^6$ копий/мл до $2,4 \cdot 10^6$ копий/мл (в 2,1 раза).

Полученный результат может быть обусловлен тем, что ЧАС, входившие в состав всех участвующих в эксперименте дезинфектантов, за исключением хлорсодержащего, согласно данным литературы обладают активностью в отношении ряда бактерий [27] и вирусов [28]. При этом, имеются убедительные доказательства высокой адаптивной способности микроорганизмов к рабочим растворам дезинфектантов на их основе [29]. Исследования японских учёных свидетельствуют, что вирус лошадиного герпеса 1-го типа не инактивируется даже при использовании самых высоких концентраций рабочих растворов ЧАС и длительном времени экспозиции [30]. В то же время, добавление к ЧАС других компонентов обеспечивает надёжную дозозависимую деструкцию фосфолипидов оболочечных вирусов, включая вирусы герпеса [31].

В наших экспериментах проводилась оценка наличия генетического материала вируса, концентрация которого после обработки средством на основе ЧАС и триамина снижалась. Можно предположить, что если бы комбинация указанных химических соединений совсем не оказывала влияния на геном ВЭБ, то и число копий ДНК осталось бы на том же уровне. По всей видимости, в данном случае имеет место частичное

разрушение генетического материала исследуемого вируса. Однако наличие остаточных концентраций ДНК может быть сопряжено с потенциальным восстановлением репродукции ВЭБ при наступлении благоприятных условий. Проверить данное предположение на модели В-клеток не представляется возможным ввиду исходного наличия в них ВЭБ. Поэтому в настоящий момент единственно приемлемым методом определения чувствительности ВЭБ к дезинфектантам является молекулярно-биологический. В перспективе необходим поиск новых моделей – интактных к ВЭБ клеточных культур или биологических объектов (лабораторных животных).

Таким образом, невозможно полностью исключить риск инфицирования ВЭБ при использовании изделий медицинского назначения и их конструктивных элементов, контактирующих со слизистыми и биологическими жидкостями пациента, обработка которых ограничивается дезинфекцией (датчики аппаратов ультразвуковой диагностики и т.п.) с использованием средств на основе ЧАС и триаминов в испытанных рецептурах [11]. Для их обработки целесообразно применять дезинфектанты из других химических групп. Для дезинфекции иных изделий медицинского назначения, имеющих полный цикл обработки (дезинфекция, предстерилизационная очистка, стерилизация), использование комплекса ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмония хлорид) и N,N-бис(3-аминопропил)додециламина возможно, поскольку последующие стерилизация или дезинфекция высокого уровня обеспечивают надлежащую биологическую безопасность [21, 25].

В исследованиях, проведенных отечественными авторами, показана вирулицидная активность N,N-бис(3-аминопропил)додециламина в отношении аденовируса 5-го типа и полиовируса типа 1 Sabin в концентрациях 0,02–0,05 % при экспозиции 30 минут [26]. В результате другого исследования установлено, что комбинация триамина с ЧАС эффективно инактивировала ВИЧ, вирусы гепатита С и гриппа А и не оказывала должного эффекта на безоболочечные вирусы [19]. Статьи, посвященные биоцидному влиянию триаминов на вирусы герпеса, в доступной литературе отсутствуют. В этой связи, настоящее исследование является

первым в своём роде и определяет перспективные направления изучения устойчивости ВЭБ к химическим дезинфектантам.

Выводы. Воздействие в течение 60 минут 0,1 %-ного рабочих растворов дезинфицирующих средств на основе натриевой соли дихлоризоциануровой кислоты, а также сочетания альдегидов с ЧАС (глутаровый альдегид, глиоксаль, дидецилдиметиламмония хлорид), гуанидинов с ЧАС (комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и дидецилдиметиламмония хлорид), полигексаметиленгуанидин гидрохлорид), гуанидинов с ЧАС и триаминами (комплекс ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и дидецилдиметиламмония хлорид), N,N-бис(3-аминопропил)додециламин, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид), обеспечивает разрушение ДНК ВЭБ в культуре В-клеток, что позволяет использовать указанные дезинфектанты для предотвращения передачи ВЭБ в медицинских организациях.

2. Рабочий раствор комбинированного дезинфицирующего средства на основе комплекса ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид и алкилдиметилэтилбензиламмония хлорид) и N,N-бис(3-аминопропил)додециламина в концентрации 0,1 % при экспозиции 60 минут обеспечил снижение количества ДНК ВЭБ в исследуемом образце с $5,0 \cdot 10^6$ копий/мл до $2,4 \cdot 10^6$ копий/мл (в 2,1 раза), что может быть недостаточно для полного обеспечения биологической безопасности при обработке ряда медицинских изделий (датчики аппаратов ультразвуковой диагностики и т.п.), не подлежащих стерилизации.

3. Отсутствие возможности определения жизнеспособности ВЭБ после обработки дезинфектантами ввиду исходного наличия вируса в культуре В-клеток делает молекулярно-биологический метод единственно приемлемым на данном этапе и требует поиска новых моделей – интактных к ВЭБ клеточных культур или биологических объектов (лабораторных животных).

ЛИТЕРАТУРА

1. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В. и др. Оценка риска инфицирования герпес-вирусами при переливании донорской крови и её компонентов // Анализ риска здоровью, 2020. – № 2. – С. 135-142. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng.
2. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Роль детей и взрослых как резервуара

- возбудителей в период сезонного подъёма заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей // *Детские инфекции*, 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 5-11. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11.
3. **Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др.** Вирус Эпштейна-Барр: разработка вакцин // *Иммунология*, 2020. — Т. 41. — № 4. — С. 381-390. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390.
 4. **Соломай Т.В., Филатов Н.Н.** Сезонность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. // *Журнал инфектологии*, 2020. — Т. 12. — № 4. — С. 93-100. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100.
 5. **Koike R., Nodomi K., Watanabe N. et al.** Butyric Acid in Saliva of Chronic Periodontitis Patients Induces Transcription of the Lytic Switch Activator BZLF1: A Pilot Study // *In Vivo*, 2020. — Vol. 34 (2). — P. 587-594. doi: 10.21873/invivo.11811.
 6. **Robert P.Y., Traccard I., Adenis J.P. et al.** Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the «stair primers» PCR method: prospective study of 93 patients // *J. Med. Virol.*, 2002. — Vol. 66 (4). — P. 506-511. doi: 10.1002/jmv.2173.
 7. **Чигвинцева Е.А., Евстигнеева Н.П., Терских В.А.** Обследование крови доноров на вирусы семейства Herpesviridae. Сб. научн. трудов 1-го Рос. конгресса дерматовенерологов. — СПб., 2003: — С. 22-23.
 8. **Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л. и др.** Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейна-Барр // *Доказательная гастроэнтерология*, 2018. — № 2. — С. 4-9.
 9. **Топоян Л., Vincent-Bugnas S., Olivieri C.V. et al.** New Viral Facets in Oral Diseases: The EBV Paradox // *Int. J. Mol. Sci.*, 2019. — Vol. 20 (23). — P. 5861. doi: 10.3390/ijms20235861.
 10. **Silver M.I., Paul P., Sowjanya P. et al.** Shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus from the genital tract of women in a periurban community in Andhra Pradesh, India // *J. Clin. Microbiol.*, 2011. — Vol. 49 (7). — P. 2435-2439. doi: 10.1128/JCM.02206-10.
 11. **Соломай Т.В., Семененко Т.А.** Предотвращение передачи в медицинских организациях инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (обзор литературы). // *Гигиена и санитария*, 2021. — Т. 100 (1). — С. 36-41. doi:10.47470/0016-9900-2021-100-1-36-41.
 12. **Пантелеева Л.Г.** Эпидемиологические основы дезинфектологической профилактики вирусных инфекций // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2013. — № 1. — С. 109-112.
 13. **Шандала М.Г.** Борьба с вирусными инфекциями как дезинфектологическая проблема // *Медицинские перспективы*, 2006. — № 3. — С. 46-51.
 14. **Yagami K., Ando S., Omata Y. et al.** Studies on viral respiratory disease in laboratory cats. I. Isolation of feline herpesvirus and choice of proper disinfectant // *Jikken Dobutsu*, 1982. — Vol. 31 (1). — P. 27-35.
 15. **Wood A., Payne D.** The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses // *J. Hosp. Infect.*, 1998. — Vol. 38 (4). — P. 283-95. doi: 10.1016/s0195-6701(98)90077-9.
 16. **Junk A.K., Chen P.P., Lin S.C. et al.** Disinfection of tonometers: a report by the American academy of ophthalmology // *Ophthalmology*, 2017. — Vol. 124 (12). — P. 1867-1875. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.033.
 17. **Stowell J.D., Forlin-Passoni D., Radford K. et al.** Cytomegalovirus survival and transferability and the effectiveness of common hand-washing agents against cytomegalovirus on live human hands // *Appl. Environ. Microbiol.*, 2014. — Vol. 80 (2). — P. 455-461. doi: 10.1128/AEM.03262-13.
 18. **Soukup O., Benkova M., Dolezal R. et al.** The wide-spectrum antimicrobial effect of novel N-alkyl monoquaternary ammonium salts and their mixtures; the QSAR study against bacteria // *Eur. J. Med. Chem.*, 2020. — Vol. 206. — 112584. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112584.
 19. **Носик Н.Н., Носик Д.Н., Чижев А.И.** Сравнительный анализ вирулицидной эффективности дезинфицирующих средств // *Вопросы вирусологии*, 2017. — Т. 62. — № 1. — С. 41-45. doi: 10.18821/0507-4088-2017-62-1-41-45.
 20. **Корчак Г.И., Клименко И.В., Сурмашева Е.В. и др.** Механизмы резистентности бактерий и вирусов к дезинфектантам и антисептикам // *Довкілля та здоров'я*, 2019. — № 4 (93). — С. 70-79. doi:10.32402/dovkil2019.04.070.
 21. **Zhong Q., Carratala A., Ossola R. et al.** Cross-Resistance of UV- or Chlorine Dioxide-Resistant Echovirus 11 to Other Disinfectants // *Front. Microbiol.*, 2017. — Vol. 8. — 1928. doi: 10.3389/fmicb.2017.01928.
 22. **Moeller R., Vlašić I., Reitz G. et al.** Role of altered rpoB alleles in *Bacillus subtilis* sporulation and spore resistance to heat, hydrogen peroxide, formaldehyde, and glutaraldehyde // *Arch. Microbiol.*, 2012. — Vol. 194 (9). — P. 759-767. doi: 10.1007/s00203-012-0811-4.
 23. **Тец Г.В., Тец В.В.** Антибактериальный антисептик в стационарах для лечения заболевания дыхательной системы // *Практическая пульмонология*, 2014. — № 2: — С. 27-30.
 24. **Luo X., Jiang Z., Zhang N. et al.** Interactions of Biocidal Guanidine Hydrochloride and Its Analogs with POPC Model Membranes // *Polymers (Basel)*, 2017. — Vol. 9 (10). — P. 517. doi: 10.3390/polym9100517.
 25. **Скопин А.Ю., Гололобова Т.В., Матвеева Е.А. и др.** Совершенствование методических подходов к оценке эффективности дезинфекционного оборудования в системе обеспече-

- ния качества и безопасности эндоскопических вмешательств // Гигиена и санитария, 2019. — Т. 98. — № 12. — С. 1444-1450. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-12-1444-1450.
26. **Шестопалов Н.В., Фёдорова Л.С., Скопин А.Ю.** Об антимикробной активности и минимальных эффективных концентрациях химических соединений, входящих в состав дезинфекционных средств // Гигиена и санитария, 2019. — Т. 98. — № 10. — С. 1031-1036. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1031-1036.
27. **Bragg R., Jansen A., Coetsee M. et al.** Bacterial resistance to Quaternary Ammonium Compounds (QAC) // Adv. Exp. Med. Biol., 2014. — Vol. 808. — P. 1-13. doi: 10.1007/978-81-322-1774-9_1.
28. **Elkholy Y.S., Hegab A.S., Ismail D.K. et al.** Evaluation of a novel commercial quaternary ammonium compound for eradication of Mycobacteria, HCV and HBV in Egypt // J. Microbiol., 2016. — Vol. 54 (1). — P. 39-43. doi: 10.1007/s12275-016-5530-0.
29. **Kampf G.** Adaptive microbial response to low-level benzalkonium chloride exposure // J. Hosp. Infect., 2018. — Vol. 100 (3). — P. e1-e22. doi: 10.1016/j.jhin.2018.05.019.
30. **Tsujimura K., Murase H., Bannai H. et al.** Efficacy of five commercial disinfectants and one anionic surfactant against equine herpesvirus type 1 // J. Vet. Med. Sci., 2015. — Vol. 77 (11). — P. 1545-1548. doi: 10.1292/jvms.15-0030.
31. **Nardello-Rataj V., Leclercq L.** Aqueous solutions of didecyldimethylammonium chloride and octaethylene glycol monododecyl ether: Toward synergistic formulations against enveloped viruses // Int. J. Pharm., 2016. — Vol. 511 (1). — P. 550-559. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.07.045.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соломай Татьяна Валерьевна – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя Межрегионального управления № 1 ФМБА России; старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; служебн. тел.: (499) 190-39-90, e-mail: solomay@rambler.ru. ORCID ID: 0000-0002-7040-7653

Исаева Елена Ивановна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи». ORCID ID: 0000-0002-2523-0692

Ветрова Елизавета Николаевна – научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи». ORCID ID: 0000-0003-1902-5278

Чернышова Алёна Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи». ORCID ID: 0000-0003-1290-4042

Семененко Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи»; профессор кафедры инфектологии и вирусологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова. ORCID ID: 0000-0002-6686-9011

Пантелеева Людмила Григорьевна – кандидат медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник ФБУН НИИДезинфектологии Роспотребнадзора. ORCID ID: 0000-0002-9470-1750

DOI: 10.35411/2076-457X-2021-3-40-48

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CHEMICAL DISINFECTION AGENTS AGAINST THE EPSTEIN-BARR VIRUS

T.V. Solomay^{1,2}, E.I. Isaeva³, E.N. Vetrova³, A.I. Chernyshova³, T.A. Semenenko^{3,4}, L.G. Panteleyeva⁵

¹*Interregional Department No. 1 of the FMBA of Russia:*

6 1-y Pekhotniy pereulok, bld. 2, Moscow, 123182, Russian Federation;

²*FGBNU «I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums» of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation:*

5a Maliy Kazenniy pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation;

³*FGBU «National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of the Russian Federation:*

18 Gamaleya str., Moscow, 123098, Russian Federation;

⁴*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University):*

8 Trubetskaya str., bld. 2, Moscow, 119991, Russian Federation;

⁵*Scientific Research Disinfectology Institute of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing:*

18 Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russian Federation.

The widespread spread of infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV), the lack of registered vaccines, the possibility of implementing a transmission mechanism in medical organizations, determine disinfection as the main method of preventing this disease. The aim is to evaluate the effectiveness of chemical disinfection

tion agents approved for use in the Russian Federation in relation to EBV-infected cell culture with quantitative DNA determination by polymerase chain reaction. Working solutions of complex disinfectants used for the treatment of medical devices were introduced into samples of EBV-infected B-cell culture in the concentration and exposure specified in the instructions (0.1 %; 60 min.). Then, the quantitative determination of the EBV DNA was performed. Chlorine-containing disinfectants, combined preparations based on aldehydes and guanidines per hour, as well as guanidines per hour and triamines, provided complete destruction of genetic material, while the combination of H with triamines led only to a decrease in the concentration of EBV DNA from $5.0 \cdot 10^6$ copies/ml to $2.4 \cdot 10^6$ copies/ml (by 2.1 times), which may not be enough to fully ensure biological safety when processing medical devices (sensors of ultrasound diagnostics devices, etc.), which are not subject to sterilization. The inability to determine the viability of EBV after treatment with disinfectants due to the initial presence of the virus in the B-cell culture makes the molecular biological method the only acceptable one at this stage and requires the search for new models – cell cultures intact to EBV or biological objects (laboratory animals).

Keywords: Epstein-Barr virus, disinfection, quaternary ammonium compounds, triamines, aldehydes, guanidines, active chlorine releasing agents.

REFERENCES

1. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Boshyan R.E., Golosova S.A., Ivanova I.V. Otsenka riska infitsirovaniya gerpesvirusami pri perelivanii donorskoy krovi i ee komponentov [Assessment of the risk of infection with herpesviruses during transfusion of donor blood and its components]. *Analiz riska zdorovyu – Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 135-142. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng.
2. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kolbutova K.B., Oleynikova D.Yu., Karazhas N.V. Rol detey i vzroslykh kak rezervuara vzbuditeley v period sezonogo pod'ema zabolevaemosti infektsiyami verkhnikh dykhatelnykh putey [The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal increase in the incidence of upper respiratory tract infections]. *Detskie infektsii – Children Infections*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 5-11. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11.
3. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kostinov M.P., Ilna N.I. Virus Epshteyna-Barr: razrabotka vaktzin [Epstein-Barr virus: development of vaccines]. *Immunologiya – Immunology*, 2020, vol. 41, no. 4, pp. 381-390. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390.
4. Solomay T.V., Filatov N.N. Sezonnost infektsii, vyzvannoy virusom Epshteyna-Barr [Seasonality of infection caused by the Epstein-Barr virus]. *Zhurnal infektologii – Journal Infectology*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 93-100. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100.
5. Koike R., Nodomi K., Watanabe N., Ogata Y., Takeichi O., Takei M., Kaneko T., Tonogi M., Kotani A.I., Imai K. Butyric Acid in Saliva of Chronic Periodontitis Patients Induces Transcription of the Lytic Switch Activator BZLF1: A Pilot Study. *In Vivo*, 2020, vol. 34 (2), pp. 587-594. doi: 10.21873/invivo.11811.
6. Robert P.Y., Traccard I., Adenis J.P., Denis F., Ranger-Rogez S. Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the «stair primers» PCR method: prospective study of 93 patients. *J. Med. Virol.*, 2002, vol. 66 (4), pp. 506-511. doi: 10.1002/jmv.2173.
7. Chigvintseva E.A., Evstigneeva N.P., Terskikh V.A. Obsledovanie krovi donorov na virusy semeystva Herpesviridae [Survey of blood donors for viruses of the Herpesviridae family]. *Sb. nauchn. trudov 1-go Ros. kongressa dermatovenerologov* [Collection of scientific works of the 1st Russian Congress of Dermatovenerologists]. St. Petersburg, 2003, pp. 22-23.
8. Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Yu., Blat S.F. Endoskopicheski vizualiziruemye izmeneniya slizistoy obolochki verkhnego otdela pishchevaritel'nogo trakta u detey v zavisimosti ot infektsiy Helicobacter pylori i Epshteyna-Barr [Endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper parts of the digestive tract in children, depending on the infection of Helicobacter pylori and Epstein-Barr]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya – Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*, 2018, no. 2, pp. 4-9.
9. Tonoyan L., Vincent-Bugnas S., Olivieri C.V., Doglio A. New Viral Facets in Oral Diseases: The EBV Paradox. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20 (23), pp. 5861. doi: 10.3390/ijms20235861.
10. Silver M.I., Paul P., Sowjanya P., Ramakrishna G., Vedantham H., Kalpana B., Shah K.V., Gravitt P.E. Shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus from the genital tract of women in a periurban community in Andhra Pradesh, India. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49 (7), pp. 2435-2439. doi: 10.1128/JCM.02206-10.
11. Solomay T.V., Semenenko T.A. Predotvrashchenie peredachi v meditsinskikh organizatsiyakh infektsii, vyzvannoy virusom Epshteyna-Barr (obzor literatury) [Prevention of transmission of Epstein-Barr virus infection in medical organizations (literature review)]. *Gigiena i sanitariya – Hygiene and Sanitation*, 2021, vol. 100 (1), pp. 36-41. doi:10.47470/0016-9900-2021-100-1-36-41.
12. Panteleeva L.G. Epidemiologicheskie osnovy dezinfektologicheskoy profilaktiki virusnykh infektsiy [Epidemiological bases of disinfection prevention of viral infections]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, no. 1, pp. 109-112.
13. Shandala M.G. Borba s virusnymi infektsiyami kak dezinfektologicheskaya problema [The fight against viral infections as a disinfecting problem]. *Medichni perspektivi*, 2006, no. 3, pp. 46-51.
14. Yagami K., Ando S., Omata Y., Furukawa T., Fukui M. Studies on viral respiratory disease in laboratory cats. I. Isolation of feline herpesvirus and choice of proper disinfectant. *Jikken Dobutsu*, 1982, vol. 31 (1), pp. 27-35.
15. Wood A., Payne D. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. *J. Hosp. Infect.*, 1998, vol. 38 (4), pp. 283-95. doi: 10.1016/s0195-6701(98)90077-9.
16. Junk A.K., Chen P.P., Lin S.C., Nouri-Mahdavi K., Radhakrishnan S., Singh K., Chen T.C. Disinfection of tonometers: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology*, 2017, vol. 124 (12), pp. 1867-1875. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.033.
17. Stowell J.D., Forlin-Passoni D., Radford K., Bate S.L., Dollard S.C., Bialek S.R., Cannon M.J., Schmid D.S.

- Cytomegalovirus survival and transferability and the effectiveness of common hand-washing agents against cytomegalovirus on live human hands. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2014, vol. 80 (2), pp. 455-461. doi: 10.1128/AEM.03262-13.
18. Soukup O., Benkova M., Dolezal R., Sleha R., Malinak D., Salajkova S., Markova A., Hympanova M., Prchal L., Ryskova L., Hobzova L., Sepčić K., Gunde-Cimerman N., Korabecny J., Jun D., Bostikova V., Bostik P., Marek J. The wide-spectrum antimicrobial effect of novel N-alkyl monoquatary ammonium salts and their mixtures; the QSAR study against bacteria. *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, vol. 206. 112584. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112584.
 19. Nosik N.N., Nosik D.N., Chizhov A.I. Sravnitelnyy analiz virulitsidnoy effektivnosti dezinfitsiruyushchikh sredstv [Comparative analysis of the virucidal effectiveness of disinfectants]. *Voprosy virusologii – Problems of Virology*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 41-45. doi: 10.18821/0507-4088-2017-62-1-41-45.
 20. Korchak G.I., Klimenko I.V., Surmasheva E.V., Romenko L.I., Gorval A.K. Mekhanizmy rezistentnosti bakteriy i virusov k dezinfektantam i antiseptikam [Mechanisms of resistance of bacteria and viruses to disinfectants and antiseptics]. *Dovkillya ta zdorov'ya*, 2019, no. 4 (93), pp. 70-79. doi:10.32402/dovkil2019.04.070.
 21. Zhong Q., Carratala A., Ossola R., Bachmann V., Kohn T. Cross-Resistance of UV- or Chlorine Dioxide-Resistant Echovirus 11 to Other Disinfectants. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8. 1928. doi: 10.3389/fmicb.2017.01928.
 22. Moeller R., Vlasic I., Reitz G., Nicholson W.L. Role of altered rpoB alleles in *Bacillus subtilis* sporulation and spore resistance to heat, hydrogen peroxide, formaldehyde, and glutaraldehyde. *Arch. Microbiol.*, 2012, vol. 194 (9), pp. 759-767. doi: 10.1007/s00203-012-0811-4.
 23. Tets G.V., Tets V.V. Antibakterialniy antiseptik v stacionarakh dlya lecheniya zabolevaniy dykhatelnoy sistemy. *Prakticheskaya pulmonologiya*, 2014, no. 2, pp. 27-30.
 24. Luo X., Jiang Z., Zhang N., Yang Z., Zhou Z. Interactions of Biocidal Guanidine Hydrochloride and Its Analogs with POPC Model Membranes. *Polymers (Basel)*, 2017, vol. 9 (10), pp. 517. doi: 10.3390/polym9100517.
 25. Skopin A.Yu., Gololobova T.V., Matveeva E.A., Ivanova A.O. Sovershenstvovanie metodicheskikh podkhodov k otsenke effektivnosti dezinfektsionnogo oborudovaniya v sisteme obespecheniya kachestva i bezopasnosti endoskopicheskikh vmeshatelstv [Improvement of methodological approaches to evaluating the effectiveness of disinfection equipment in the quality and safety assurance system of endoscopic interventions]. *Gigiena i sanitariya – Hygiene and Sanitation*, 2019, vol. 98, no. 12, pp. 1444-1450. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-12-1444-1450.
 26. Shestopalov N.V., Fedorova L.S., Skopin A.Yu. Ob antimikrobnoy aktivnosti i minimalnykh effektivnykh kontsentratsiyakh khimicheskikh soedineniy, vkhodiyashchikh v sostav dezinfektsionnykh sredstv [On antimicrobial activity and minimum effective concentrations of chemical compounds that are part of disinfectants]. *Gigiena i sanitariya – Hygiene and Sanitation*, 2019, vol. 98, no. 10, pp. 1031-1036. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1031-1036.
 27. Bragg R., Jansen A., Coetzee M., van der Westhuizen W., Boucher C. Bacterial resistance to Quaternary Ammonium Compounds (QAC). *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2014, vol. 808, pp. 1-13. doi: 10.1007/978-81-322-1774-9_1.
 28. Elkholy Y.S., Hegab A.S., Ismail D.K., Hassan R.M. Evaluation of a novel commercial quaternary ammonium compound for eradication of Mycobacteria, HCV and HBV in Egypt. *J. Microbiol.*, 2016, vol. 54 (1), pp. 39-43. doi: 10.1007/s12275-016-5530-0.
 29. Kampf G. Adaptive microbial response to low-level benzalkonium chloride exposure. *J. Hosp. Infect.*, 2018, vol. 100 (3). P. e1-e22. doi: 10.1016/j.jhin.2018.05.019.
 30. Tsujimura K., Murase H., Bannai H., Nemoto M., Yamanaoka T., Kondo T. Efficacy of five commercial disinfectants and one anionic surfactant against equine herpesvirus type 1. *J. Vet. Med. Sci.*, 2015, vol. 77 (11), pp. 1545-1548. doi: 10.1292/jvms.15-0030.
 31. Nardello-Rataj V., Leclercq L. Aqueous solutions of didecyldimethylammonium chloride and octaethylene glycol monododecyl ether: Toward synergistic formulations against enveloped viruses. *Int. J. Pharm.*, 2016, vol. 511 (1), pp. 550-559. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.07.045.

AUTHORS

Solomay Tatiana Valerievna – candidate of medical Sciences, Deputy head of the Interregional Department No. 1 of the FMBA of Russia; senior researcher, laboratory and epidemiological analysis and monitoring of infectious diseases, Federal state budgetary scientific institution «Scientific research Institute of vaccines and serums them. I.I. Mechnikov» of the Ministry of education of Russia; Tel.: (499) 190-39-90, e-mail: solomay@rambler.ru. ORCID ID: 0000-0002-7040-7653

Isayeva Elena Ivanovna – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Immunology, D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya». ORCID ID: 0000-0002-2523-0692

Vetrova Elizaveta Nikolaevna – Researcher of Laboratory of Immunology in D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology of Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya». ORCID ID: 0000-0003-1902-5278

Chernyshova Alyona Igorevna – Junior Researcher, Laboratory of Immunology, in D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology of Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya». ORCID ID: 0000-0003-1290-4042

Semenenko Tatyana Anatolievna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Epidemiology of FSBI «National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya»; Professor of the Department of Infectology and Virology of the IPO of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID ID: 0000-0002-6686-9011

Panteleyeva Lyudmila Grigoryevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chief Researcher of Scientific Research Disinfectology Institute. ORCID ID: 0000-0002-9470-1750