

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 70



1-2'2025

Научно-практический журнал

ТРИАЗАВИРИН®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ГРИППА, ОРВИ И COVID-19¹

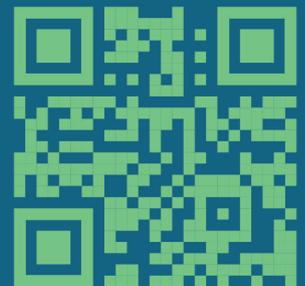


ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ

ПРЯМАЯ ЗАБОТА

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ВИРУСНЫХ РНК
И РЕПЛИКАЦИИ ГЕНОМНЫХ ФРАГМЕНТОВ

- НАПРЯМУЮ ДЕЙСТВУЕТ НА РНК - ВИРУСЫ, ОСТАНАВЛИВАЯ ИХ РАЗМНОЖЕНИЕ
- ВКЛЮЧЕН В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ «ГРИПП У ВЗРОСЛЫХ» И «ОРВИ У ВЗРОСЛЫХ» КАК СРЕДСТВО С 1 (ВЫСШИМ) УРОВНЕМ УБЕДИТЕЛЬНОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ²
- ОБЛАДАЕТ ВЫСОКИМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ³
- ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19⁴



WWW.TRIAZAVIRIN.RU

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: Триазавирин®, капсулы 250 мг, РУ ЛП-002604.

2. Клинические рекомендации Минздрава РФ «ОРВИ у взрослых», 2021г. Клинические рекомендации Минздрава РФ «ГРИПП у взрослых», 2022 г.

3. Сабитов А.У и соавт. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции; Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в терапии гриппа. Антибиотики и химиотерапия. 2021, Том 66, № 5-6.

4. По данным аудита АО Группа ДСМ по итогам октября 2024 года для препаратов группы «Прочие противовирусные препараты» в виде капсул №20».

Учредители:

ISSN 0235-2990

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

«Антибиотики и химиотерапия» —
ежемесячный научно-практический
журнал
Основан в 1956 году

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

Нагатинская ул., д. За, Москва, 117105.
Тел.: 89254723038
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Зав. редакцией к. б. н. Л. Б. Смирнова
Корректор: Е. А. Крыкова
Перевод: О. С. Смирнова
Сайт: www.antibiotics-chemotherapy.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: 89254723038
E-mail: gncajournal@yandex.ru
Л. И. Гусак

ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»



Подписка через объединённый
каталог «Пресса России»
или через «Агентство «КнигаСервис»:
подписной индекс — E71404

Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати
Рег. свид. № 0110694 от 25 мая 1993 г.

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:
ООО «Литера»

Дата выхода: февраль 2025

Свободная цена

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 70

1–2'2025

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Чл. корр. РАН, профессор, д. м. н. Сидоренко С. В.

Зам. главного редактора

Профессор РАН, д. х. н. Щекотихин А. Е.
профессор, д. м. н. Яковлев С. В.

Отв. за выпуск — Белоусов Д. Ю.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Профессор, д. м. н. Белобородов В. Б.
Академик РАН, профессор, д. б. н. Говорун В. М.
Чл. корр. РАН, профессор, д. б. н. Ильина Е. Н.
Профессор, д. м. н. Колбин А. С.
Профессор, д. м. н. Кочеровец В. И.
Академик РАН, профессор, д. м. н. Лобзин Ю. В.
Профессор, д. х. н. Олсуфьева Е. Н.
Д. б. н. Переверзева Э. Р.
Д. м. н. Припутневич Т. В.
Профессор, д. м. н. Руднов В. А.
Д. б. н. Садыкова В. С.
Академик РАН, профессор, д. м. н. Сычев Д. А.
Д. х. н. Тевяшова А. Н.
Профессор, д. х. н. Тишков В. Н.
Чл. корр. РАН, профессор, д. б. н. Тутельян А. В.
Профессор, д. м. н. Шляпников С. А.

Научные редакторы

К. м. н. Кузнецова С. М.
К. б. н. Белявская И. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Богуш Т. А.	Клясова Г. А.
Васильев А. Н.	Ленёва И. А.
Волжанин В. М.	Митрохин С. Д.
Дмитриева Н. В.	Тец В. В.
Захарова Ю. А.	Ших Е. В.
Зуева Л. П.	

Founders:

ISSN 0235-2990

**Ministry of Health
of the Russian Federation**

State Scientific Center for Antibiotics

«Antibiotiki i Khimioterapiya»
(«Antibiotics and Chemotherapy»)
**Monthly Scientific
and Practical Journal**

Founded in 1956

Editorial office address:

3a Nagatinskaya st., Moscow, 117105
Russia
Tel.: +7-925-472-30-38
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Head of the Editorial Office:
Ph. D. in Biology Lyudmila B. Smirnova
Proofreader: Ekaterina A. Krykova
Translator: Olga S. Smirnova
Website:
www.antibiotics-chemotherapy.ru

Advertising Department:

Tel.: 89254723038
E-mail: gncajournal@yandex.ru
Larisa I. Gusak

Publisher:

Izdatelstvo «OKI»



*Subscription through the united
catalogue «Pressa Rossii»
(«Russian Press») or through
«Agentstvo Kniga-Servis»
(«Book Service Agency»):
subscription index — E71404*

The journal is registered
with the Press Committee
of the Russian Federation
Registration certificate No. 0110694
dated May 25, 1993

Circulation: 5000 copies

Tipography:
ООО «Литера»

Release Date: February 2025
Free price

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 70

1–2'2025

MONTHLY JOURNAL

Editor-in-Chief

**Corresponding member of the RAS,
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Sidorenko**
Deputy Editor-in-Chief
Professor, D. Sc. in Chemistry Andrey E. Shchekotikhin
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Yakovlev

RESPONSIBLE FOR THE ISSUE
Dmitry Yu. Belousov

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Professor, D. Sc. in Medicine Vladimir B. Beloborodov
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Biology Vadim M. Govorun
Professor, D. Sc. in Biology Elena N. Ilyina
Professor, D. Sc. in Medicine Alexey S. Kolbin
Professor, D. Sc. in Medicine Vladimir I. Kocherovets
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Yuriy Yu. Lobzin
Professor, D. Sc. in Chemistry Evgenia N. Olsufieva
D. Sc. in Biology Eleonora R. Pereverzeva
D. Sc. in Medicine Tatyana V. Pripitnevich
Professor, D. Sc. in Medicine Vladimir A. Rudnov
D. Sc. in Biology Vera S. Sadykova
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Dmitry A. Sychev
D. Sc. in Chemistry Anna N. Tevyasheva
Professor, D. Sc. in Chemistry Vladimir N. Tishkov
Corresponding member of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Alexey V. Tutelyan
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey A. Shlyapnikov

Scientific Editors

Ph. D. in Medicine Svetlana M. Kuznetsova
Ph. D. in Biology Irina V. Belyavskaya

EDITORIAL COUNCIL

Tatyana A. Bogush	Galina A. Klyasova
Andrey N. Vasiliev	Irina A. Leneva
Valeriy M. Volzhanin	Sergey D. Mitrokhin
Natalya V. Dmitrieva	Victor V. Tets
Yuliya A. Zakharova	Evgenia V. Shikh
Lyudmila P. Zueva	

*Журнал** цитируется в: *Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)*

Экспериментальные статьи

Грузнова О. А., Грузнов Д. В., Попов Н. И., Шербак Г. Ш., Шутеева Е. Н., Лобанов А. В., Тюбаева П. М., Варьян И. А., Ольхов А. А.
Ингибирующее действие гемин-полимерной системы в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*

Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И.
Влияние ферментного препарата Вобэнзим на образование и разрушение биоплёнок, состоящих из непатогенных, условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*

Воробьев С. В., Плеханов А. Ю., Терновых И. К., Усиков А. С., Лебедев А. А., Смирнов А. Н., Шмидт Н. М., Дунаевский М. С., Лебедев С. П.
Новые возможности оценки маркеров болезни Альцгеймера в сыворотке крови

Клинические исследования и практика

Жданов К. В., Лобзин Ю. В., Сабитов А. У., Эсауленко Е. В., Сорокин П. В.
Перспективы расширения возможностей этиотропной терапии ОРВИ у детей младшего школьного возраста

Сигидеев А. С., Зотов П. Б., Дюльдин В. А., Ива И. И., Козлов К. В., Мальцев О. В., Иванова В. В., Брянская-Касьяненко К.

Оценка эффективности препарата риамиловир в профилактике COVID-19:

результаты математического моделирования
Туманян С. В., Моисеенко Т. И., Францианц Е. М., Непомнящая Е. М., Бандовкина В. А.

Возможности коррекции нарушений энергетического метаболизма и адаптационного гомеостаза в периоперационном периоде у пациенток с раком тела матки

Теммоева Л. А., Камбачокова З. А., Тлупова М. З., Теммоев Н. М., Алматова М. И., Абдувахидова Д. Х., Ахмадова М. С., Атуева М. А., Ахматханова Х. А., Дахова К. М., Порошина А. А., Мурзаканова Л. М., Халидов А. В.

Сравнительный анализ базисной противоастматической терапии в условиях высокогорья у детей, страдающих бронхиальной астмой

Безопасность лекарственных средств

Рачинская О. А., Мельникова Е. В., Меркулов В. А.
Особенности производства и контроля качества соматотерапевтических лекарственных препаратов на основе мезенхимальных стволовых клеток

Обзоры

Гулий О. И., Караваева О. А.
Сенсорные системы для оценки восприимчивости бактерий к антибиотикам

Борукаева И. Х., Абазова З. Х., Камбачокова З. А., Камбачокова А. А., Карданов А. А., Джабраилова М. С., Чаниева З. И., Ахматов Х. Х., Абдурахманов М. А., Баскарриев Ш. М., Межгихова Э. Б., Шогенова Д. А.

Актуальный взгляд на лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19

Белов Б. С., Муравьева Н. В., Перепечаева О. Б.
К проблеме безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 у ревматологических пациентов: итоги и перспективы

Сергеев Ю. А., Бейер Э. В.
Нейропсихофармакологические аспекты действия антибиотиков

Cited in: Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)

Experimental Research

5 Gruznova Olga A., Gruznov Dmitry V., Popov Nikolay I., Shcherbakova Gulizar Sh., Shuteeva Ekaterina N., Lobanov Anton V., Tyubaeva Polina M., Varyan Ivetta A., Olkhov Anatoly A., Inhibitory Effect of Hemin-Polymer System Against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*

12 Ustyuzhanin Alexander V., Chistyakova Guzel N., Remizova Irina I. The Influence of the Enzyme Preparation Wobenzym on the Formation and Destruction of Biofilms Consisting of Non-Pathogenic, Opportunistic Bacteria and Fungi of the Genus *Candida*

20 Vorobev Sergey V., Plekhanov Anton Yu., Ternovykh Ivan K., Usikov Alexander S., Lebedev Alexander A., Smirnov Alexander N., Shmidt Natalia M., Dunaevskiy Mikhail S., Lebedev Sergey P. New Possibilities for Evaluating Markers of Alzheimer's Disease in Blood Serum

Clinical Research and Practice

29 Zhdanov Konstantin V., Lobzin Yuri V., Sabitov Alebay U., Esaulenko Elena V., Sorokin Pavel V.

Prospects for Expanding the Possibilities of Etiotropic Therapy of Acute Respiratory Viral Infections in Primary School Children

37 Sigidaev Aleksey S., Zotov Pavel B., Duldin Vasily A., Iva Irina I., Kozlov Konstantin V., Maltsev Oleg V., Ivanova Vera V., Bryanskaya-Kasyanenko Kristina

Evaluation of the Effectiveness of Riamilovir in Prevention of COVID-19:

Mathematical Simulation Results

45 Tumanyan Sergey V., Moiseenko Tatiana I., Franziyants Elena M., Nepomnyashya Eugenia M., Bandovkina Valerija A.

Possibilities of Correcting Energy Metabolism Disorders and Adaptive Homeostasis in the Perioperative Period in Patients with Uterine Cancer

52 Temmoeva Leila A., Kambachokova Zareta A., Tlupova Milana Z., Temmoev Nazir M., Almatova Makka I., Abdolvakhidova Diana Kh., Akhmadova Matta S.-E., Atueva Markha A., Akhmatkhanova Khava A., Dakhova Karina M., Poroshina Amina A., Murzakanova Liana M., Khalidov Adam V.

Comparative Analysis of Basic Anti-Asthmatic Therapy in High-Altitude Conditions in Children Suffering from Bronchial Asthma

Drug Safety

58 Rachinskaya Olga A., Melnikova Ekaterina V., Merkulov Vadim A.

The Aspects of Manufacturing and Quality Control of Somatic Medications Based on Mesenchymal Stem Cells

Reviews

76 Guliy Olga I., Karavaeva Olga A.

Sensor Systems for Assessing Bacterial Susceptibility to Antibiotics

88 Borukaeva Irina Kh., Abazova Zalina Kh., Kambachokova Zareta A., Kambachokova Amina A., Kardanov Azamat A., Djabrailova Mislina S., Chanieva Zimfira I., Akhmatov Khalid Kh., Abdurakhmanov Magomed A., Baskariev Shaaban M., Mezikhkova Elana B., Shogenova Diana A.

Current Perspective on the Treatment of the Novel Coronavirus Infection COVID-19

100 Belov Boris S., Muravyeva Natalia V., Perepechaeva Oksana B. On the Safety of COVID-19 Vaccine Prophylaxis in Rheumatological Patients: Results and Prospects

113 Sergeev Yuri A., Beyer Eduard V. Neuropsychopharmacological Aspects of Antibiotic Action

* Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук.

Ингибирующее действие гемин-полимерной системы в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*

О. А. ГРУЗНОВА^{1,2}, *Д. В. ГРУЗНОВ², Н. И. ПОПОВ²,
Г. Ш. ЩЕРБАКОВА², Е. Н. ШУТЕЕВА², А. В. ЛОБАНОВ³,
П. М. ТЮБАЕВА^{4,5}, И. А. ВАРЬЯН^{4,5}, А. А. ОЛЬХОВ^{1,4}

¹ ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиал ФГБНУ Федеральный научный центр Всероссийский институт экспериментальной ветеринарии РАН, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова», Москва, Россия

⁵ ФГБУН Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Раневые инфекции бактериальной этиологии являются социально-значимой проблемой. Отсутствие рациональной антибиотикотерапии может приводить к учащению случаев появления резистентных штаммов микроорганизмов. В связи с этим, поиск подходов к решению данной задачи представляется актуальным. **Цель.** Изучить ингибирующее действие порфирин-полимерной системы — гемин-поли (3-гидроксипутират) (гемин-ПГБ) в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, играющих значительную роль в развитии гнойно-воспалительных процессов. **Материал и методы.** Чистоту гемина подтверждали в сравнении с аналитическим стандартом с помощью электронной абсорбционной спектроскопии. Систему гемин-ПГБ получали методом электроформования. Морфология гемин-полимерной системы была определена методом сканирующей электронной микроскопии. Антибактериальную активность гемин-ПГБ (с содержанием 1, 3 и 5% гемина) оценивали в отношении тест-культур *Escherichia coli* (штамм 1257) и *Staphylococcus aureus* (штамм 209-P) в разведениях 10^4 – 10^7 КОЕ/мл путём измерения зоны задержки роста бактерий. **Результаты.** Установлено, что введение металлокомплекса гемина в полимерную матрицу приводило к изменению геометрических параметров волокон полигидроксипутирата, что являлось следствием уплотнения и анизотропии нетканого волокнистого материала. Антибактериальная активность гемин-ПГБ находилась в прямой зависимости от процентного содержания гемина в полимере. Существенное ингибирующее действие оказывал ПГБ с 5% гемина. *S. aureus* проявил более высокую (в среднем на 10%) чувствительность к гемину, по сравнению с *E. coli*. **Заключение.** Варьирование содержания гемина в ПГБ сказывается на его структурных и функциональных свойствах. Волокна ПГБ с содержанием 5% гемина подавляет рост грамотрицательных и грамположительных бактерий — *E. coli* и *S. aureus*. Полученная порфирин-полимерная система может быть рекомендована для использования в качестве антисептического материала при обработке ран.

Ключевые слова: гемин; поли (3-гидроксипутират) (ПГБ); *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; ингибирующее действие

Для цитирования: Грузнова О. А., Грузнов Д. В., Попов Н. И., Щербакова Г. Ш., Шутеева Е. Н., Лобанов А. В., Тюбаева П. М., Варьян И. А., Ольхов А. А. Ингибирующее действие гемин-полимерной системы в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 4–11. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-4-11>. EDN: ACWJVD.

Inhibitory Effect of Hemin-Polymer System Against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*

OLGA A. GRUZNOVA^{1,2}, *DMITRY V. GRUZNOV², NIKOLAY I. POPOV²,
GULIZAR SH. SHCHERBAKOVA², EKATERINA N. SHUTEeva², ANTON V. LOBANOV³,
POLINA M. TYUBAEVA^{4,5}, IVETTA A. VARYAN^{4,5}, ANATOLY A. OLKHOV^{1,4}

¹ N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia

² All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology — Branch of the Federal Scientific Center — K. I. Skryabin, Ya. R. Kovalenko All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine, RAS, Moscow, Russia

³ Moscow Pedagogical State University, Moscow, Russia

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: 79164422245@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: 79164422245@yandex.ru



EDN: ACWJVD

⁴ Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia

⁵ Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, Moscow, Russia

Abstract

Background. Wound infections of bacterial etiology are a socially significant problem. The lack of rational antibiotic therapy can lead to an increase in the emergence of resistant strains of microorganisms. Thus, the search for approaches to solving this problem seems relevant. **Aim.** To study the inhibitory effect of the porphyrin-polymer system — hemin-poly (3-hydroxybutyrate) (hemin-PHB) against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, which play a significant role in the development of purulent-inflammatory processes. **Material and methods.** The purity of hemin was verified against the analytical standard by electron absorption spectroscopy. The hemin-PHB system was obtained by electrospinning. The hemin-polymer system morphology was determined by scanning electron microscopy. The antibacterial activity of hemin-PHB (containing 1, 3, and 5% hemin) was evaluated against test cultures of *Escherichia coli* (strain 1257) and *Staphylococcus aureus* (strain 209-P) at dilutions of 10^4 – 10^7 CFU/ml by measuring inhibition zone diameters. **Results.** It was found that hemin metal complex introduction into the polymer matrix led to a change in the geometric parameters of polyhydroxybutyrate fibers, which was a consequence of the compaction and anisotropy of the nonwoven fibrous material. The hemin-PHB antibacterial activity was directly dependent on the hemin percentage in the polymer. PHB with 5% hemin had the significant inhibitory effect. *S. aureus* showed a higher (on average, 10%) sensitivity to hemin compared to *E. coli*. **Conclusion.** The variation of hemin content in PHB affects its structural and functional properties. PHB fibers containing 5% hemin inhibit the growth of gram-negative and gram-positive bacteria — *E. coli* and *S. aureus*. The resulting porphyrin-polymer system can be recommended for use as the antiseptic material for wound treatment.

Keywords: hemin; poly (3-hydroxybutyrate) (PHB); *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; inhibitory effect

For citation: Gruznova O. A., Gruznov D. V., Popov N. I., Shcherbakova G. Sh., Shuteeva E. N., Lobanov A. V., Tyubaeva P. M., Varyan I. A., Olkhov A. A., Inhibitory effect of hemin-polymer system against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (1–2): 4–11. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-4-11>. EDN: ACWJVD.

Введение

На протяжении многих лет раневые инфекции бактериальной этиологии являются весьма актуальной социально-значимой проблемой. По некоторым статистическим данным, уровень их встречаемости в общей структуре хирургических заболеваний составляет 35–45% [1–3].

Использование антимикробных средств, хотя и обуславливает неоспоримые достижения в области гнойной хирургии, но при нерациональном и бесконтрольном применении может приводить к учащению случаев появления антибиотикорезистентных штаммов [3–6].

Решение этой проблемы достигается путём поиска и внедрения новых антибактериальных препаратов, способных преодолеть резистентность микроорганизмов [7]. Альтернативным подходом является применение фотодинамической (ФДТ) и светонезависимой терапии. И в той, и в другой области на протяжении многих лет успешно применяются соединения на основе порфириновых макроциклов, в частности металлопорфирины [8, 9].

Одним из наиболее известных представителей порфиринов является гемин, содержащий катион трёхвалентного железа Fe^{3+} и координирующий хлорид-анион Cl^- (рис. 1).

Гемин широко применяется в фармакологии для создания препаратов, корректирующих дефицит гема в организме, — «Нормосанг», «Пангемагин» [10]. Также существуют данные о его высокой эффективности как в свободной форме, так и в составе полимерных матриц при лечении онкологических заболеваний и в комплексной ан-

тибактериальной терапии [11–15]. Противоопухолевое и ингибирующее действие гемина обусловлено его способностью генерировать активные формы кислорода, вызывая тем самым оксидативный стресс малигнизированных или бактериальных клеток [15, 16].

Для увеличения эффективности и пролонгирования действия порфиринов применяются различные подходы, в частности, включение их в матрицу полимерного носителя. Следует отметить, что в последние годы особое предпочтение отдаётся биосовместимым и биоразлагаемым полимерам с минимальным токсическим действием, применяемым для различных целей, в том числе, и при создании антисептических материалов нового поколения [17–24].

В полной мере требуемыми свойствами обладают алифатические полиэфиры, в частности, поли (3-гидроксибутират) (ПГБ) (рис. 2).

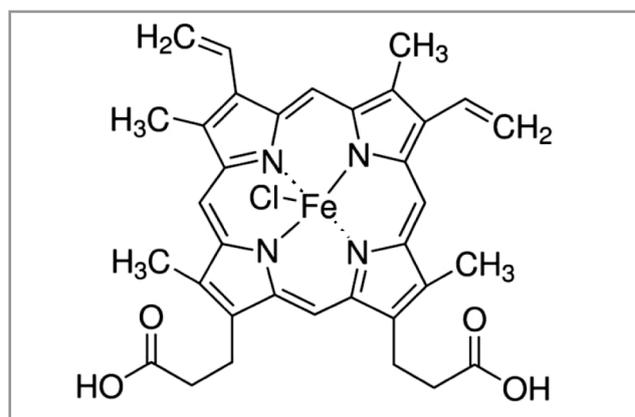


Рис. 1. Структура гемина.

Fig. 1. Hemin structure.

ПГБ продуцируется различными микроорганизмами, например, родов *Bacillus*, *Ralstonia* и *Rhizobium*. ПГБ является стереорегулярным изотактичным гомополимером D (-)-3-гидроксимасляной кислоты, обладающим способностью к биodeградации [25–28].

Ранее, на основе ПГБ были созданы волокнистые матрицы, содержащие в качестве модифицирующих веществ $Mn^{III}Cl$ -тетрафенилпорфирин ($MnClTPP$), $Fe^{III}Cl$ -тетрафенилпорфирин ($FeClTPP$) и Zn -тетрафенилпорфирин ($ZnTPP$) [29–31].

Цель работы — изучение ингибирующего действия разработанной порфирин-полимерной системы — гемин-ПГБ — в отношении широко распространённых в окружающей среде грамотрицательных (*Escherichia coli*) и грамположительных (*Staphylococcus aureus*) микроорганизмов, играющих значительную роль в развитии гнойно-воспалительных процессов.

Материал и методы

В работе были использованы: аналитический стандарт гемина ($C_{34}H_{32}ClFeN_4O_4$, $M=651,94$ г/моль, 98,0%, «Sigma-Aldrich» США), гемин бычий ($C_{34}H_{32}ClFeN_4O_4$, $M=651,94$ г/моль, >90,0%, «Merck» Германия), поли (3-гидроксibuтират) (ПГБ, $p=1,248$ г/см³ «Biomer» Германия), хлороформ ($CHCl_3$, $M=119,38$ г/моль, $p=1,49$ г/см³, «Sigma-Aldrich» США), диметилсульфоксид ДМСО (C_2H_6OS , $M=78,13$ г/моль, $p=1,1$ г/см³, 99,5%, «PanReac Applichem» Испания), стерильный физиологический раствор (0,9% NaCl, «НПЦ Химиком» Россия), мясо-пептонный агар (МПА, «НПЦ Химиком» Россия), отраслевой стандарт мутности для определения общей концентрации микроорганизмов (набор БАК-10, ООО «Ормет», Россия).

Штаммы микроорганизмов: *Escherichia coli* (штамм 1257) и *Staphylococcus aureus* (штамм 209-P) были взяты из коллекции клеточных культур Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии.

Проведение электронной абсорбционной спектроскопии. Электронные абсорбционные спектры растворов гемина и аналитического стандарта регистрировали с помощью спектрофотометра ПЭ5400УФ («Экросхим», Россия) со спектральным диапазоном от 190 до 1000 нм. Регистрацию спектров осуществляли в стандартных кварцевых кюветках в диапазоне длин волн $\lambda=300$ –650 нм. Толщина поглощающего слоя — 10 мм. Сканирования оптической плотности в задаваемом диапазоне длин волн, сохранение и загрузку таблиц полученных результатов проводили в программе SC5400 (версия 2.1). Построение калибровочных графиков и проведение количественного анализа было выполнено с помощью программного обеспечения QA5400 (версия 2.1). Все измерения проводили в трёхкратной повторности.

Получение порфирин-полимерных систем. Для получения порфирин-полимерной системы готовили растворы гемина в хлороформе (1, 3 и 5% (мас. %)). Далее их добавляли к растворам ПГБ в хлороформе при температуре 60°C, используя автоматическую магнитную мешалку. Концентрация ПГБ в растворе составляла 7% (мас. %), содержание гемина в формовочном растворе — 1, 3 и 5% (мас. %) относительно массы ПГБ. Волокна получали методом электроформования [30, 31] с помощью однокапиллярной лабораторной установки со следующими параметрами: диаметр капилляра — 0,1 мм, напряжение электрического тока — 12 кВ, расстояние между электродами — 18 см, электропроводность раствора — 10 мкСм/см. Выборка была представлена серией из пяти образцов каждого состава.

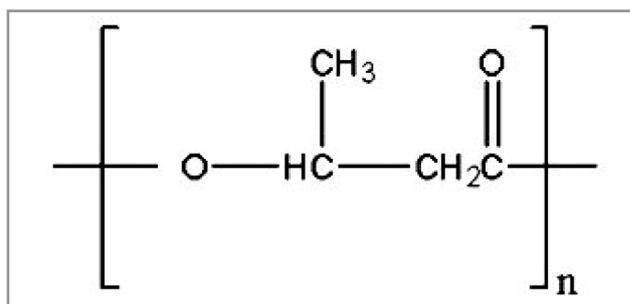


Рис. 2. Структура поли (3-гидроксibuтирата).
Fig. 2. Poly (3-hydroxybutyrate) structure.

Сканирующая электронная микроскопия. Геометрические параметры и морфологию полимерных систем исследовали с помощью сканирующей электронной микроскопии на приборе «Hitachi TM-3000» (Япония) при ускоряющем напряжении 20 кВ. На поверхность образца полимерной системы напыляли слой золота толщиной 10–20 нм.

Исследование антибактериальной активности. Для получения суточных культур *E. coli* и *S. aureus* проводили их пересев (ламинар Lamsystems) и дальнейшее культивирование на скошенном МПА в термостате (24 ч, 37 °С, термостат сухо-воздушный ТВ-80-1). Из суточных культур в стерильном физиологическом растворе готовили взвеси 10⁹ м. к./мл по стандарту мутности. Полученные концентрации взвесей подтверждались спектрофотометрически ($\lambda=600$ нм, спектрофотометр ПЭ5400УФ, Экросхим). Далее из взвесей суточных культур *E. coli* и *S. aureus* (10⁹ м. к./мл) готовили последовательные разведения шагом в 10 раз: 10⁸ м. к./мл, 10⁷ м. к./мл, 10⁶ м. к./мл, 10⁵ м. к./мл и 10⁴ м. к./мл путём титрования в стерильном физиологическом растворе. Все разведения проводили в стерильных пробирках. Во избежание посторонней контаминации пробирки запечатывали стерильными пробками. В чашки Петри со стерильным МПА был произведён посев каждого разведения *E. coli* и *S. aureus*.

Из образцов полимерной матрицы гемин-ПГБ (содержание гемина — 1, 3 и 5% (мас. %) относительно массы ПГБ) стерильными ножницами были вырезаны фрагменты круглой формы площадью 1 см² и помещены в центр чашек с посевами. В качестве сравнения использовался гемин в свободной форме с аналогичной дозировкой, которая составила 1, 3 и 5 мкг соответственно. Далее была проведена инкубация в термостате при 37°C в течение 24 ч. Результаты учитывали по диаметру зоны задержки роста (мм). Опыты проводились в 3-кратной повторности.

Статистическая обработка. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения MS Excel. Достоверность различия средних величин устанавливали с помощью *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Перед включением гемина в полимерную матрицу ПГБ была оценена степень его чистоты путём сравнения с аналитическим стандартом гемина (АС). Для этого были записаны электронные спектры АС, растворённого в ДМСО в концентрациях от 3,33 до 0,42 мкг/мл. После чего был построен калибровочный график (рис. 3, а). Как видно из рис. 3, б, профиль спектра гемина был идентичен АС, максимум поглощения обоих спектров находился на длине волны 403 нм. Чистота гемина, рассчитанная на основе калибровочного

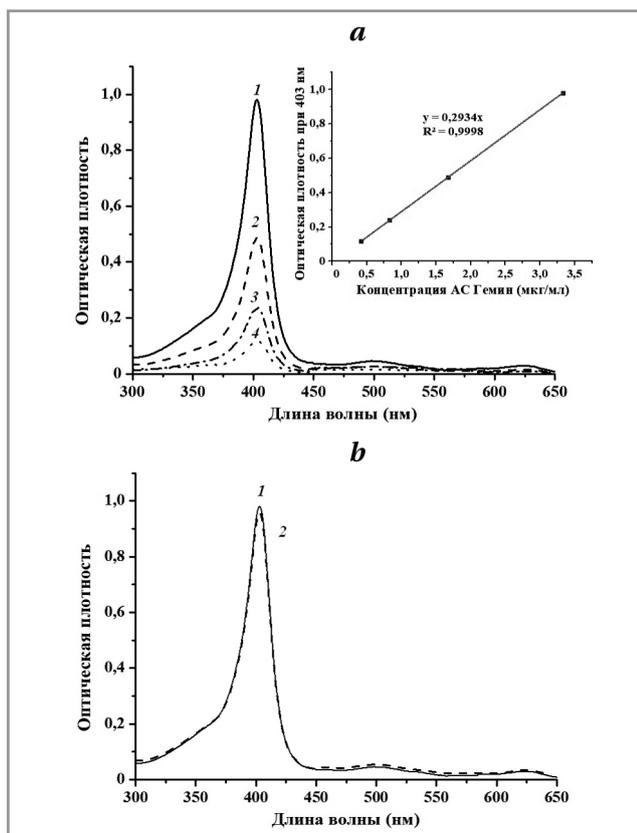


Рис. 3. Спектры поглощения аналитического стандарта (АС).

a — в концентрациях: 3,33 (1), 1,67 (2), 0,83 (3) и 0,42 (4) мкг/мл в ДМСО; *b* — сравнение спектров поглощения АС (1) и гемина (2) в ДМСО.

Fig. 3. Absorption spectra of Analytical Standard (AS).

a — at concentrations: 3.33 (1), 1.67 (2), 0.83 (3) and 0.42 (4) µg/ml in DMSO; *b* — comparison of absorption spectra of AS (1) and hemin (2) in DMSO.

графика АС в программе QA5400, составила 95,86%.

Полимерные системы на основе ПГБ представляли собой волокнистый материал. Морфология полимерных и гемин-полимерных систем на основе ПГБ с различным содержанием гемина была определена методом сканирующей электронной микроскопии. На рис. 4 представлены микрофотографии полимерных систем. Волокна чистого полимера характеризовались наличием большого количества грушевидных образований, образующихся в силу неоптимальной электропроводности исходного раствора (<1 мкСм/см). Толщина этих образований достигала 5–10 мкм, продольные размеры — 10–20 мкм. Средний диаметр нити находился на уровне от 1–3 мкм (рис. 4, *a*). При добавлении 1% гемина морфология полимерной системы изменялась. Грушевидные образования в полимерной системе наблюдались в существенно меньшей степени для системы с 1 и 3% гемина и исчезали практически

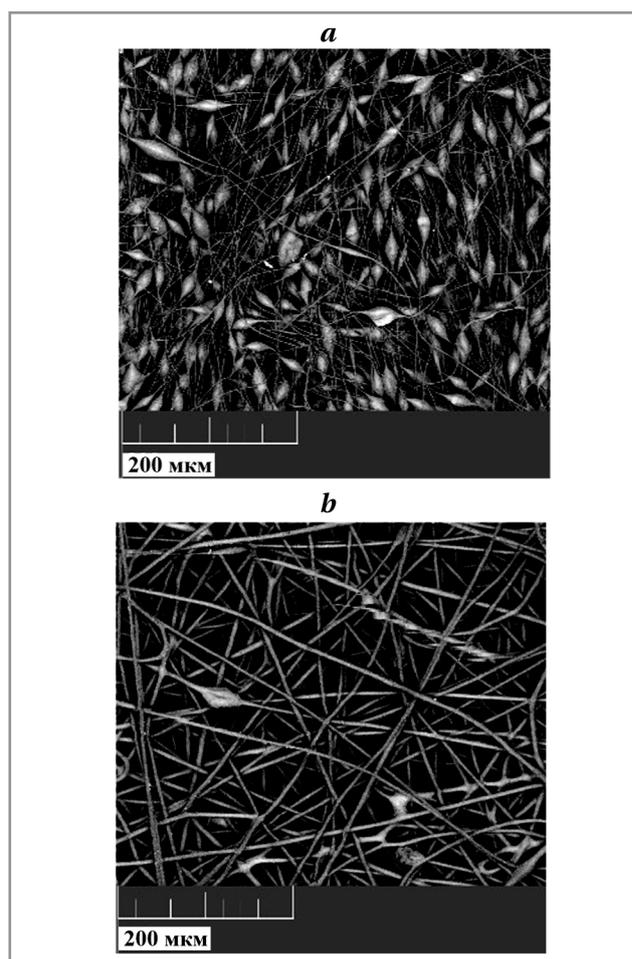


Рис. 4. Микрофотографии волокнистых материалов: ПГБ (*a*) и гемин-ПГБ с содержанием гемина 5% (мас.) (*b*).
Fig. 4. Micrographs of fibrous materials — PHB (*a*) and hemin-PHB with hemin content of 5% (wt.) (*b*).

полностью при добавлении 5% гемина (рис. 4, *b*). Наиболее вероятно, этот эффект может объясняться ростом электропроводности исходных растворов гемин-ПГБ до 10 мкСм/см. Увеличение электропроводности раствора приводит при формировании к равномерному вытягиванию капли, находящейся в электростатическом поле. Средний диаметр нити ПГБ с 1–5% гемина составлял 3–10 мкм.

Как видно из рис. 4, морфология полимерных систем меняется в зависимости от присутствия гемина. При добавлении гемина изменялась плотность упаковки и локальная ориентация нитей в объеме полимерной системы. Наиболее рыхлая упаковка наблюдалась для полимерных систем с 1% гемина. По мере роста содержания гемина утолщения исчезали, и нити укладывались более плотно (рис. 4, *b*).

Учёт результатов ингибирующего действия гемин-ПГБ (рис. 5, *a, c, e*) и гемина, не включённого в полимерную матрицу (в свободной форме) (рис. 5,

b, d, f проводился путём измерения зоны задержки роста *E. coli* и *S. aureus* после суточного инкубирования.

В качестве контроля на жизнеспособность бактериальных культур использовался образец ПГБ без содержания гемина (0%). В чашках Петри, в которые был помещён данный образец, задержки роста микроорганизмов не наблюдалось, что также подтверждало отсутствие токсичности ПГБ.

Как видно из данных, представленных на рис. 5, эффективность гемин-ПГБ, выраженная в степени ингибирования роста *E. coli* и *S. aureus*, находилась в прямой зависимости от процентного содержания гемина в ПГБ. Так, ПГБ с 5% гемина оказывал существенное ингибирующее действие на использованные в опыте грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы. Диаметр зоны задержки роста *S. aureus* составил от 13 до 24 мм, а *E. coli* — от 11 до 22 мм, в зависимости от использованного для посева разведения бактериальной взвеси. Следует отметить, что *S. aureus* в данном эксперименте проявил более высокую (в среднем, на 10%) чувствительность к гемину, по сравнению с *E. coli*.

Степень ингибирования роста микроорганизмов ПГБ с 1% и 3% гемина была ожидаемо ниже: в чашках с гемин-ПГБ (3% мас.) наблюдалась зона ингибирования 8–17 мм (*S. aureus*) и 9–15 мм (*E. coli*). В случае воздействия ПГБ с 1% гемина диаметр зоны задержки роста не превышал 11 мм для *S. aureus* и 10 мм для *E. coli* даже при разведении 10^4 .

Эффективность воздействия на микроорганизмы гемина в свободной форме была несколько ниже, чем у полимерной формы, что может объ-

ясняться более локальным и пролонгированным действием полимерного комплекса.

Заключение

Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что варьирование содержания гемина в полимерном волокнистом материале сказывается на его структурных и функциональных свойствах.

Волокна ПГБ с содержанием 5% гемина подавляли рост как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Однако стафилококк продемонстрировал большую чувствительность, чем эшерихии. Полученные результаты согла-

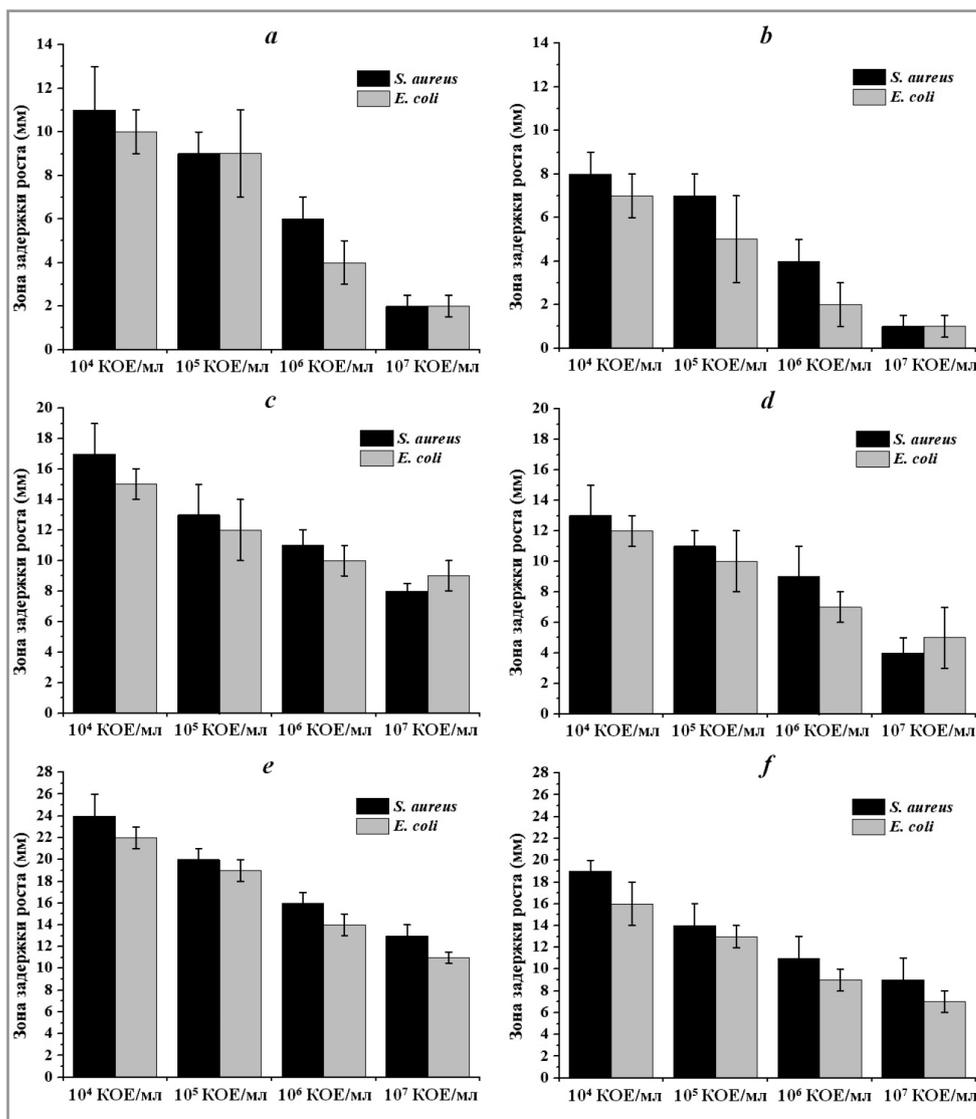


Рис. 5. Ингибирующее действие гемина-ПГБ с содержанием гемина: 1% (а), 3% (с), 5% (е) (мас.%) и гемина, не включённого в ПГБ, в дозировке: 1 мкг (b), 3 мкг (d), 5 мкг (f) на *E. coli* (штамм 1257) и *S. aureus* (штамм 209-Р).

Fig. 5. Inhibitory effect of hemin-PHB containing hemin: 1% (a), 3% (c), 5% (wt.%) and hemin not included in PHB at a dosage of: 1 µg (b), 3 µg (d), 5 µg (f) for *E. coli* (strain 1257) and *S. aureus* (strain 209-P).

суются с данными Н. Ladan и соавт. и Z. Malik и соавт. [14, 15], в которых была показана высокая антибактериальная активность гемина в отношении грамположительных микроорганизмов (*S. aureus*, *S. faecalis* и *B. cereus*). Полученный эффект авторы объясняли тем, что, вероятно, гемин имеет несколько клеточных мишеней.

В связи с тем, что стафилококки и эшерихии широко распространены в окружающей среде и являются потенциальными контаминантами повреждений кожного покрова, полученная порфирин-полимерная система гемин-ПГБ может быть рекомендована для использования в качестве антисептического материала при обработке ран.

В дальнейшем нами планируется изучение механизма действия полимерной формы гемина на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РФ (Госзадание FFZE-2025-0025).

Литература/References

1. Блатун Л. А. Местное медикаментозное лечение ран. Хирургия. 2011; 4: 51–59. [Blatun L. A. Local medicamentous treatment of wounds. Khirurgiya. 2011; 4: 51–59. (in Russian)]
2. Фоминых С. Г. Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13 (4): 368–375. [Fominykh S. G. Wound Infections: a Role of Microbiological Monitoring for the Hospital Antimicrobial Policy. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2011; 13 (4): 368–375. (in Russian)]
3. Привольнев В. В., Пасхалова Ю. С., Родин А. В., Митиш В. А. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. Раны и раневые инфекции. 2016; 3 (1): 19–24. doi: <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-1-19-24>. [Privol'nev V. V., Paskhalova Yu. S., Rodin A. V., Mitish V. A. Local treatment for wounds and wound infection according to the results of an anonymous survey of surgeons in Russia. Wounds and Wound Infections. 2016; 3 (1): 19–24. doi: <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-1-19-24>.]
4. Фролова А. В., Косинец А. Н., Окулич В. К. Раневая инфекция. Состояние проблемы. Вестник ВГМУ. 2014; 13 (2): 62–69. [Frolova A. V., Kosinets A. N., Okulich V. K. Wound infection. Problem state. Vestnik V. G. MU. 2014; 13 (2): 62–69. (in Russian)]
5. Пахомов Ю. Д., Блинкова Л. П., Абдуллаева А. М., Валитова Р. К. Изучение динамики перехода в некультивируемое состояние антибиотикоустойчивых клеток *Escherichia coli*. Антибиотики и химиотер. 2022; 67: 9–10: 11–17. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-11-17>. [Pakhomov Yu. D., Blinkova L. P., Abdullaeva A. M., Valitova R. K. Study of transitional dynamics towards the nonculturable state of antibiotic-resistant *Escherichia coli* cells. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67: 9–10: 11–17. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-11-17>. (in Russian)]
6. Huang M., Wang Zh., Yao L., Zhang L., Xingchun G., Haizhen M., et al. Ferric chloride induces ferroptosis in *Pseudomonas aeruginosa* and heals wound infection in a mouse model. Intern J Antimicrob Agents. 2023; 61 (5): 106794. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2023.106794](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106794).
7. Бегунов Р. С., Егоров Д. О., Четвертакова А. В., Савина Л. И., Зубишина А. А. Антибактериальная активность галоген- и нитропроизводных бензимидазола в отношении *Bacillus subtilis*. Антибиотики и химиотерапия. 2023; 68: 3–4: 19–24. doi: [10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24). [Begunov R. S., Egorov D. O., Chetvertakova A. V., Savina L. I., Zubishina A. A. Antibacterial activity of the halogenand nitro derivatives of benzimidazole against *Bacillus Subtilis*. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2023; 68: 3–4: 19–24. doi: [10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24). (in Russian)]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Грузнова О. А. — написание статьи, анализ источников литературы. Грузнов Д. В. — организация и участие в проведении экспериментов, заключение, написание статьи. Попов Н. И. — определение цели и методов выполнения работы. Щербакова Г. Ш. — организация и участие в проведении экспериментов. Шутева Е. Н. — участие в проведении экспериментов. Лобанов А. В. — определение цели и методов выполнения работы, организация и участие в проведении экспериментов. Тюбаева П. М. — организация и участие в проведении экспериментов. Варьян И. А. — организация и участие в проведении экспериментов. Ольхов А. А. — определение цели и методов выполнения работы.

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

8. Tovmasyan A., Batinic-Haberle I., Benov L. Antibacterial Activity of Synthetic Cationic Iron Porphyrins. Antioxidants. 2020; 9 (10): 972. doi: [10.3390/antiox9100972](https://doi.org/10.3390/antiox9100972).
9. Dharmaratne P., Sapugahawatte D. N., Wang B., Chan Ch. L., Lau K.-M., Lau C.Bs., et al. Contemporary approaches and future perspectives of antibacterial photodynamic therapy (aPDT) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): A systematic review. Eur J Med Chem. 2020; 200: 112341. doi: [10.1016/j.ejmech.2020.112341](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112341).
10. Андрейченко С. А., Сукольников Т. А., Бычинин М. В., Клыпа Т. В. Трудности диагностики острой порфирии: описание клинического случая. Анестезиология и реаниматология. 2019; 3: 90–96. doi: [10.17116/anaesthesiology201903190](https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903190). [Andreychenko S. A., Sukonnikov T. A., Bychinin M. V., Klypa T. V. Difficulties in the diagnosis of acute porphyria: case report. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2019; 3: 90–96. doi: [10.17116/anaesthesiology201903190](https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903190). (in Russian)]
11. Almahia W. A., Yud K. N., Mohammed F., Konga P., Han W. Hemin enhances radiosensitivity of lung cancer cells through ferroptosis. Exper Cell Res. 2022; 410 (1): 112946. doi: [10.1016/j.yexcr.2021.112946](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112946).
12. Bi S., Zhao T., Jia X., He P. Magnetic graphene oxide-supported hemin as peroxidase probe for sensitive detection of thiols in extracts of cancer cells. Biosens Bioelectron. 2014; 57: 110–116. doi: [10.1016/j.bios.2014.01.025](https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.01.025).
13. Kim H., Yin K., Falcon D. M., Xue X. The interaction of Hemin and Sestrin2 modulates oxidative stress and colon tumor growth. Toxicol Appl Pharmacol. 2019; 374: 77–85. doi: [10.1016/j.taap.2019.04.025](https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.04.025).
14. Ladan H., Nitzan Y., Malik Z. The antibacterial activity of haemin compared with cobalt, zinc and magnesium protoporphyrin and its effect on potassium loss and ultrastructure of *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiology Letters. 1993; 112: 1173–1178.
15. Malik Z., Ladan H., Nitzan Ye., Ehrenberg B. The bactericidal activity of a deuteroporphyrin–hemin mixture on gram-positive bacteria. A microbiological and spectroscopic study. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 1990; 6 (4): 419–430.
16. Sahu A., Min K., Jeon J., Yang H. S., Tae G. Catalytic nanographene oxide with hemin for enhanced photodynamic therapy. J Control Release. 2020; 326: 442–454. doi: [10.1016/j.jconrel.2020.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.023).
17. Li Ch., Luo Z., Yang L., Chen J., Cheng K., Xue Ya. et al. Self-assembled porphyrin polymer nanoparticles with NIR-II emission and highly efficient photothermal performance in cancer therapy. Mater Today Bio. 2022; 13: 100198. doi: [10.1016/j.mtbio.2021.100198](https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100198).
18. Ji W., Wang T.-X., Ding X., Lei Sh., Han B.-H. Porphyrin- and phthalocyanine-based porous organic polymers: From synthesis to application. Coordination Chemistry Reviews. 2021; 439: 213875. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213875>.

19. Faustova M. R., Nikolskaya E. D., Mollaev M. D., Sokol M. B., Zabolotsky A. I., Zhurina O. A., et al. Polymer particles containing Fe-based metalloporphyrin as a highly efficient stimulator of reactive oxygen species formation *in vitro* and *in vivo*. Russian Chemical Bulletin, International Edition. 2019; 68 (12): 2216–2224. doi: <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2690-1>.
20. Li J., Tian J., Li Ch., Chen L., Zhao Yu. A hydrogel spinal dural patch with potential anti-inflammatory, pain relieving and antibacterial effects. Bioact Mater. 2022; 14: 389–401. doi: [10.1016/j.bioactmat.2022.01.043](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.01.043).
21. Yakushin S., Polyakova S., Shvarts Yu., Kastanayan A., Krechikova D., Ershova O. et al. Comparison of the efficacy and safety of ketoprofen plaster and diclofenac plaster for osteoarthritis-related knee pain: a multicenter, randomized, active-controlled, open-label, parallel-group, phase I. I. I. clinical trial. Clin Ther. 2021; 43 (10): 1720–1734. doi: [10.1016/j.clinthera.2021.08.002](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.08.002).
22. Tanabe H., Doi T., Akai M., Fujino K., Arai S., Hayashi K. Effect and usability of anti-inflammatory drug plasters for knee osteoarthritis: A crossover, double-blind, repeated measures, randomized controlled trial. J Orthop Sci. 2021; 26: 421–429. doi: [10.1016/j.jos.2020.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jos.2020.04.014).
23. Sebe I., Zsidai L., Zekó R. Novel modified vertical diffusion cell for testing of *in vitro* drug release (IVRT) of topical patches. HardwareX. 2022; 11: e00293. doi: [10.1016/j.hw.2022.e00293](https://doi.org/10.1016/j.hw.2022.e00293).
24. Wei Sh., Li J., He H., Shu Ch., Dardik A., Bai H. A three-layered hydrogel patch with hierarchy releasing of PLGA nanoparticles drugs decrease neointimal hyperplasia. Smart Materials in Medicine. 2022; 3: 139–147. doi: [10.1016/j.smaim.2021.12.005](https://doi.org/10.1016/j.smaim.2021.12.005).
25. Saratale G. D., Oh M.-K. Characterization of poly-3-hydroxybutyrate (PHB) produced from *Ralstonia eutropha* using an alkali-pretreated biomass feedstock. Int J Biol Macromol. 2015; 80: 627–635. doi: [10.1016/j.jbiomac.2015.07.034](https://doi.org/10.1016/j.jbiomac.2015.07.034).
26. Kosmachevskaya O. V., Osipov E. V., Van Ch. T. Mai Ph. Th. T., Topunov A. F. Effect of cultivation conditions on poly (3-hydroxybutyrate) synthesis by nodule bacteria *Rhizobium phaseoli*. Applied Biochemistry and Microbiology. 2020; 56: 64–71 doi: <https://doi.org/10.1134/S000368382001010X>.
27. Tertyshnaya Y. V., Shibryaeva L. S., Levina N. S. Biodestruction of polylactide and poly (3-hydroxybutyrate) non-woven materials by microfungi. Fibre Chemistry. 2020; 52 (1): 43–47. doi: <https://doi.org/10.1007/s10692-020-10148-z>.
28. Olkhov A. A., Zykova A. K., Pantyukhov P. V., Karpova S. G., Kosenko R. Y., Markin V. S., et al. Analysis of structure of hyperfine poly (3-hydroxybutyrate) fibers (PHB) for controlled drug delivery. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2018; 286. doi: <https://doi.org/10.1088/1757-899X/286/1/012033>.
29. Карпова С. Г., Ольхов А. А., Бакиров А. В., Чвалун С. Н., Шилкина Н. Г., Попов А. А. Матрицы поли (3-гидроксибутирата), модифицированные комплексом железа (III) с тетрафенилпорфирином. Анализ структурно-динамических параметров. Химическая физика. 2018; 37 (2): 64–77. doi: <https://doi.org/10.7868/S0207401X18020097>. [Karpova S. G., Olkhov A. A., Bakirov A. V., Chvalun S. N., Shilkina N. G., Popov A. A. Poly (3-hydroxybutyrate) matrices modified with iron (III) complex with tetraphenylporphyrin. Analysis of structural and dynamic parameters. Chemical Physics. 2018; 37 (2): 64–77. doi: <https://doi.org/10.7868/S0207401X18020097>. (in Russian)]
30. Karpova S. G., Olkhov A. A., Lobanov A. V., Popov A. A., Iordanskii A. L. Biodegradable compositions of ultrathin poly-3-hydroxybutyrate fibers with MnCl₂-tetraphenylporphyrin complexes. dynamics, structure, and properties. Nanotechnologies in Russia. 2019; 14 (3–4): 132–143. doi: <https://doi.org/10.1134/S1995078019020083>.
31. Karpova S. G., Olkhov A. A., Krivandin A. V., Shatalova O. V., Popov A. A., Lobanov A. V. et al. Effect of zinc-porphyrin complex on the structure and properties of poly (3-hydroxybutyrate) ultrathin fibers. Polymer Science, Series A. 2019; 61 (1): 70–84. doi: <https://doi.org/10.1134/S0965545X19010140>.

Поступила / Received 12.09.2023
 Принята в печать / Accepted 11.11.2023

Информация об авторах

Грузнова Ольга Александровна — к. б. н., старший научный сотрудник, лаборатория жидкофазного окисления ФГБНУ Федерального исследовательского центра химической физики им. Н. Н. Семенова РАН; старший научный сотрудник, лаборатория ветеринарной санитарии Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиала ФГБНУ Федеральный научный центр Всероссийский институт экспериментальной ветеринарии РАН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0241-1482. Researcher ID: AAE-1710-2022. eLibrary SPIN-код: 5106-6430, Author ID: 852788. Scopus Author ID: 57191475353

Грузнов Дмитрий Вячеславович — к. в. н., старший научный сотрудник, лаборатория ветеринарной санитарии и экологической безопасности в пчеловодстве Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиала ФГБНУ Федеральный научный центр Всероссийский институт экспериментальной ветеринарии РАН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6679-9466. Researcher ID: U-2196-2018. eLibrary SPIN-код: 2062-1945. Author ID: 900655. Scopus Author ID: 58885769800

Попов Николай Иванович — д. в. н., профессор, заведующий лабораторией, лаборатория ветеринарной санитарии Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиала ФГБНУ Федеральный научный центр Всероссийский институт экспериментальной ветеринарии РАН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6020-2534. Researcher ID: V-2249-2018. eLibrary SPIN-код: 2765-1480. Author ID: 826242. Scopus Author ID: 57830275200

Шербакова Гулизар Шахбановна — к. б. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория ветеринарной санитарии Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиала ФГБНУ Федеральный научный центр Всероссийский

About the authors

Olga A. Gruznova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Liquid-Phase Oxidation, N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS; Senior Researcher, Laboratory of Veterinary Sanitation, All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology – Branch of the Federal Scientific Center — K. I. Skryabin, Ya. R. Kovalenko All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of the RAS, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0241-1482. Researcher ID: AAE-1710-2022. eLibrary SPIN-code: 5106-6430. Author ID: 852788. Scopus Author ID: 57191475353

Dmitry V. Gruznov — Ph. D. in Veterinary Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Veterinary Sanitation and Ecological Safety in Beekeeping, All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology — Branch of the Federal Scientific Center — K. I. Skryabin, Ya. R. Kovalenko All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of the RAS, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6679-9466. Researcher ID: U-2196-2018. eLibrary SPIN-code: 2062-1945. Author ID: 900655. Scopus Author ID: 58885769800

Nikolay I. Popov — D. Sc. in Veterinary Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Veterinary Sanitation, All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology — Branch of the Federal Scientific Center — K. I. Skryabin, Ya. R. Kovalenko All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of the RAS, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6020-2534. Researcher ID: V-2249-2018. eLibrary SPIN-code: 2765-1480. Author ID: 826242. Scopus Author ID: 57830275200

Gulizar Sh. Shcherbakova — Ph. D. in Biology, Leading Researcher, Laboratory of Veterinary Sanitation, All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology — Branch of the Federal Scientific Center — K. I. Skryabin, Ya. R. Kovalenko All-Russian Research Institute

ский институт экспериментальной ветеринарии РАН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1324-5341. Researcher ID: AFC-9925-2022. eLibrary SPIN-код: 7151-7157. Author ID: 967779. Scopus Author ID: 58885769900

Шутеева Екатерина Николаевна — научный сотрудник, лаборатория ветеринарной санитарии Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиала ФГБНУ Федеральный научный центр Всероссийский институт экспериментальной ветеринарии РАН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8641-8827. Researcher ID: GXH-2248-2022. eLibrary SPIN-код: 6173-9449. Author ID: 1167483

Лобанов Антон Валерьевич — д. х. н., профессор, заведующий кафедрой общей химии ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4205-7630. Researcher ID: F-4813-2016. eLibrary SPIN-код: 3812-0011. Author ID: 194359. Scopus Author ID: 7101957556

Тюбаева Полина Михайловна — ведущий научный сотрудник, Базовая кафедра химии инновационных материалов и технологий ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова»; младший научный сотрудник, лаборатория физико-химии композиций синтетических и природных полимеров ФГБНУ Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4217-2022. Researcher ID: H-2401-2019. eLibrary SPIN-код: 7584-4395. Author ID: 941829. Scopus Author ID: 57190939102

Варьян Иветта Арамовна — младший научный сотрудник, лаборатория физико-химии композиций синтетических и природных полимеров ФГБНУ Института биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН; инженер, Центр коллективного пользования ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7174-9102. Researcher ID: F-7913-2017. eLibrary SPIN-код: 2031-8115. Author ID: 1059857. Scopus Author ID: 57190939993

Ольхов Анатолий Александрович — д. х. н., доцент, ведущий научный сотрудник, научная лаборатория «Перспективные композиционные материалы и технологии» ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова»; заведующий лабораторией, Лаборатория диффузионных явлений в полимерных системах ФГБНУ Федерального исследовательского центра химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва, Россия. ORCID ID: 000-0003-0615-6914. Researcher ID: F-9265-2017. eLibrary SPIN-code 4674-8406. Author ID: 47048. Scopus Author ID: 6602363287

of Experimental Veterinary Medicine of the RAS, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1324-5341. Researcher ID: AFC-9925-2022. eLibrary SPIN-код: 7151-7157, Author ID: 967779. Scopus Author ID: 58885769900

Ekaterina N. Shuteeva — Researcher, Laboratory of Veterinary Sanitation, All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology — Branch of the Federal Scientific Center — K. I. Skryabin, Ya. R. Kovalenko All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine of the RAS, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8641-8827. Researcher ID: GXH-2248-2022. eLibrary SPIN-code: 6173-9449. Author ID: 1167483.

Anton V. Lobanov — D. Sc. in Chemistry, Professor, Head of the Department of General Chemistry, Moscow Pedagogical State University, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4205-7630. Researcher ID: F-4813-2016. eLibrary SPIN-code: 3812-0011. Author ID: 194359. Scopus Author ID: 7101957556

Polina M. Tyubaeva — Leading Researcher, Academic Department of Innovational Materials and Technologies Chemistry, Plekhanov Russian University of Economics; Junior Researcher, Department of Biological and Chemical Physics of Polymers, Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4217-2022. Researcher ID: H-2401-2019. eLibrary SPIN-code: 7584-4395. Author ID: 941829. Scopus Author ID: 57190939102

Ivetta A. Varyan — Junior Researcher, Department of Biological and Chemical Physics of Polymers, Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS; Engineer, Joint research center «Scientific equipment», Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7174-9102. Researcher ID: F-7913-2017. eLibrary SPIN-code: 2031-8115. Author ID: 1059857. Scopus Author ID: 57190939993

Anatoly A. Olkhov — D. Sc. in Chemistry, Associate Professor, Leading Researcher, Scientific Laboratory of Advanced Composite Materials and Technologies, Plekhanov Russian University of Economics; Head of the Laboratory of Diffusion Phenomena in Polymer Systems, N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0615-6914. Researcher ID: F-9265-2017. eLibrary SPIN-code 4674-8406. Author ID: 47048. Scopus Author ID: 6602363287

Влияние ферментного препарата Вобэнзим на образование и разрушение биоплёнок, состоящих из непатогенных, условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*

*А. В. УСТЮЖАНИН, Г. Н. ЧИСТЯКОВА, И. И. РЕМИЗОВА

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России), Екатеринбург, Россия

Резюме

Актуальность. Многочисленные исследования подтверждают ключевую роль этиологических агентов бактериальной и грибковой природы, способных к плёнкообразованию, в развитии острых и хронических инфекционных процессов, необходимость поиска новых методов эрадикации возбудителей и деструкции биоплёнки. **Цель исследования** — изучить влияние ферментного препарата Вобэнзим на процесс образования и разрушения сложных сформированных биоплёнок, состоящих из представителей нормального микробиоценоза репродуктивного тракта женщин, условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. **Материал и методы.** Исследовали 33 штамма бактерий и 16 — грибов с повышенной плёнкообразующей способностью. Использовали бактериологический метод. **Результаты.** Среднее значение оптической плотности, отражающей интенсивность плёнкообразования, при культивировании штаммов без препарата Вобэнзим составляет $0,478 \pm 0,240$ ($m = \pm 0,042$). Среднее значение оптической плотности (ОП) при культивировании с препаратом Вобэнзим составляет $0,190 \pm 0,162$ ($m = \pm 0,028$), ($p = 0,001$). ОП достоверно ниже в лунках с ферментным препаратом Вобэнзим при культивировании как бактериальных, так и грибковых изолятов и их ассоциаций. С увеличением длительности культивирования повышается интенсивность пленкообразования. Установлено, что ферментный препарат Вобэнзим приводит к деструкции сформированной в течение 24 и 48 ч биоплёнки бактериальных, грибковых штаммов, их ассоциаций, состоящих как из одного, так и из двух, и трёх микроорганизмов. **Выводы.** Вобэнзим снижает плёнкообразующую способность бактериальных клеток, грибов рода *Candida*, уменьшает вероятность образования биоплёнки и снижает риск развития рецидива, что подтверждает его потенцирующий эффект при лечении инфекционно-воспалительных процессов бактериальной и грибковой этиологии. Вобэнзим разрушает сформированные сложные биоплёнки, состоящие из грамположительных, грамотрицательных, непатогенных, условно-патогенных, в том числе БЛРС продуцирующих бактерий и грибов рода *Candida*. Ферментный препарат Вобэнзим не угнетает жизнеспособность *Lactobacillus* spp.

Ключевые слова: Вобэнзим; системная энзимотерапия; *Escherichia coli*, грибы рода *Candida*, биоплёнки, плёнкообразование, ферменты, *Lactobacillus* spp.

Для цитирования: Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Влияние ферментного препарата Вобэнзим на образование и разрушение биоплёнок, состоящих из непатогенных, условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 12–19. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-12-19>. EDN: GDGYXO.

The Influence of the Enzyme Preparation Wobenzym on the Formation and Destruction of Biofilms Consisting of Non-Pathogenic, Opportunistic Bacteria and Fungi of the Genus *Candida*

*ALEXANDER V. USTYUZHANIN, GUZEL N. CHISTYAKOVA, IRINA I. REMIZOVA

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. Numerous studies confirm the key role of bacterial and fungal etiological agents capable of film formation in the development of acute and chronic infectious processes, as well as the need to search for new methods of eradication of pathogens and destruction of biofilm. **The aim of the study** was to examine the effect of the enzyme preparation Wobenzym on the process of formation and destruction of complex biofilms consisting of representatives of the normal microbiocenosis of the reproductive tract of women, opportunistic bacteria and fungi of the *Candida* genus. **Material and methods.** 33 strains of bacteria and 16 strains of fungi with increased film-forming ability were studied using the bacteriological method. **Results.** The average value of optical density (OD), reflecting the intensity of film formation, is 0.478 ± 0.240 ($m = \pm 0.042$) when cultivating strains without Wobenzym. The average OD value during cultivation with Wobenzym is 0.190 ± 0.162 ($m = \pm 0.028$), ($P = 0.001$). OD is significantly

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: ust103@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: ust103@yandex.ru



EDN: GDGYXO

lower in wells with the enzyme preparation Wobenzym when cultivating both bacterial and fungal isolates and their associations. As the duration of cultivation increases, the intensity of film formation also increases. It has been established that the enzyme preparation Wobenzym leads to the destruction of a biofilm of bacterial and fungal strains formed within 24 and 48 hours, as well as their associations consisting of one, two, or three microorganisms. **Conclusions.** The enzyme preparation Wobenzym reduces the film-forming ability of both bacterial cells and *Candida fungi*, reducing the likelihood of biofilm formation, which lowers the risk of relapse and confirms its potentiating effect in the treatment of infectious and inflammatory processes of both bacterial and fungal etiology. Wobenzym destroys complex biofilms consisting of both gram-positive, gram-negative, non-pathogenic, opportunistic, including ESBL-producing, bacteria and fungi of the genus *Candida*. The enzyme preparation Wobenzym does not inhibit the viability of representatives of the normal microbiocenosis of the female reproductive tract, such as *Lactobacillus spp.*, which provide colonization resistance of the non-sterile locus of the human body.

Keywords: Wobenzym; oral enzyme combination; *E. coli*; fungi of the genus *Candida*; biofilms; film formation; enzymes; *Lactobacillus spp.*

For citation: Ustyuzhanin A. V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. The influence of the enzyme preparation wobenzym on the formation and destruction of biofilms consisting of non-pathogenic, opportunistic bacteria and fungi of the genus *Candida*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (1–2): 12–19. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-12-19>. EDN: GDGYXO.

Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивного тракта женщин и мужчин чаще всего ассоциированы с избыточным размножением условно-патогенных микроорганизмов — представителей микробиоценоза слизистой оболочки мочеполовых органов. Развитие воспалительных процессов в нестерильном в норме локусе человеческого организма связано с размножением представителей одной или нескольких таксономических групп. Инфекции, вызванные ассоциациями разных видов бактерий и грибов, могут носить рецидивирующее характер течения из-за образования сложной биоплёнки, в которой представители микробного сообщества находятся во взаимодействии как друг с другом, так и с макроорганизмом, обеспечивая более мощную защиту от действия лекарственных препаратов и факторов иммунной системы, чем биоплёнки, состоящие из одного вида микроорганизмов [1].

Большинство бактерий и грибов, заселяющих слизистые нестерильных локусов человеческого организма, имеют генетически детерминированную способность к плёнкообразованию. Из-за гетерогенности микроорганизмов, присутствующих в организме человека, биоплёнки, в основном, являются полимикробными, включающими либо представителей одного таксономического порядка, например, виды, входящие в один род, либо виды микроорганизмов, относящиеся к разным царствам, например, бактерии и грибы [2].

По данным, опубликованным в литературе, плёнкообразующую способность могут продемонстрировать около 50% протестированных штаммов рода *Candida* [3], представителей условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с вульвовагинальным кандидозом, который поражает 70–75% здоровых женщин репродуктивного возраста [4]. Для ингибирования роста и эрадикации грибковых штаммов в составе биоплёнок требуются концентрации антимикотиков в 1000 раз превышающие те, которые требуются для уничто-

жения планктонных клеток [5]. Коагулазоотрицательные стафилококки, также относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, входящие в состав сложных биоплёнок, способствуют сохранению и распространению этиологических агентов и инициируют продукцию провоспалительных факторов (ИЛ-8), поддерживая воспалительную реакцию [6]. Также можно предположить, что способность к плёнкообразованию — это конкурентное преимущество представителей микробиоценоза в реализации антагонистической функции и колонизационной резистентности. Проведённые исследования подтверждают ключевую роль этиологических агентов бактериальной и грибковой природы, способных к плёнкообразованию, в развитии острых и хронических инфекций, которые характеризуются местным воспалением, что диктует необходимость поиска новых методов их эрадикации [7, 8].

Цель исследования — изучить влияние ферментного препарата Вобэнзим на процесс образования и разрушения сложных сформированных биоплёнок, состоящих из представителей нормального микробиоценоза репродуктивного тракта женщин, условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*.

Материал и методы

В ходе выполнения настоящей работы исследован 131 штамм бактерий, 42 — грибов, выделенных в ходе бактериологического анализа отделяемого из цервикального канала. Из них плёнкообразующую активность продемонстрировали 33 штамма бактерий и 16 — грибов. Спектр микроорганизмов, включённых в исследование, представлен на рис. 1.

Для оценки плёнкообразующей способности бактериальных штаммов и грибов рода *Candida* использовали изоляты, полученные из образцов клинического материала (отделяемое цервикального канала, моча) пациентов акушерско-гинекологического профиля, доставленного с целью бактериологического исследования и установления этиологического агента при воспалительных заболеваниях женской репродуктивной системы. Также в работе исследовали влияние ферментного препарата на жизнеспособность штаммов *Lactobacillus spp.*, полученных в ходе исследования образцов отделяемого цервикального канала пациенток без признаков инфекционного

процесса, обследуемых по показаниям с профилактической целью выявления носителей бактерий, которые в последующем могут быть причиной развития осложнений беременности или течения послеродового периода инфекционного генеза. Первичный посев образцов клинического материала осуществляли на питательные среды: дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо для выделения энтеробактерий и на кровяно-сыровоточный агар (основа — Conda, Испания) для определения гемолитической активности выделенных микроорганизмов, питательную среду для выделения стафилококков (Стафилококкагар), для выделения грибов рода *Candida* использовали среду сабуро (Condalab, Испания), питательную среду для выделения и культивирования лактобацилл (Лактоагар, производства ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия).

Идентификацию бактерий и грибов до вида и определение чувствительности к антибиотикам и антимикотикам проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (Bio Mérieux, Франция) согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GN, YST (идентификация) и AST-N360, AST-YS (определение антибиотикочувствительности и чувствительности к антимикотикам).

Для оценки влияния ферментов на плёнообразование использовали препарат Вобэнзим, содержащий Панкреатин 300 Прот. Ед. (100,0 мг), папаин 90 ФП Ед. (18,00 мг), рутозида тригидрат 50,00 мг, бромелаин 225 ФП Ед. (45,00 мг), трипсин 360 ФП Ед. (12,00 мг), липаза 34 ФП Ед. (10,00 мг), амилаза 50 ФП Ед. (10,00 мг), химотрипсин 300 ФП Ед. (0,75 мг).

Плёнообразующую способность бактериальных штаммов и грибов рода *Candida* оценивали по ранее описанной методике [9].

Для оценки способности ферментного препарата Вобэнзим вызывать деструкцию сложных уже сформированных биоплёнок, культивировали чистые культуры бактерий и грибов рода *Candida* изолированно и в составе бактериально-грибковой смеси в П-образных лунках стерильного 96-луночного планшета (МиниМед, г. Брянск, Россия) в течение 24 ч в 300 мкл тиогликолевой среды («Питательная среда для контроля стерильности, ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия»). После первой инкубации содержимое лунок удаляли и для удаления планктонных клеток промывали лунки 300 мкл стерильного физиологического раствора. Затем во все лунки снова вносили по 300 мкл тиогликолевой среды для поддержания жизнеспособности уже сформированных биоплёнок. В ½ лунок с идентичной бактериально-грибковой смесью в составе биоплёнок добавляли 20 мкл предварительно лишённого кишечнорастворимой оболочки и растворённого в стерильном физиологическом растворе ферментного препарата Вобэнзим из расчёта 1 таблетка на 3 мл NaCl для оценки деструктивного воздействия ферментов на сформированные сложные биоплёнки и представленные одним видом микробных клеток.

С целью определения влияния компонентов препарата Вобэнзим на жизнеспособность представителей нормального микробиоценоза репродуктивного тракта женщины *Lactobacillus* spp., входящих в состав сложной биоплёнки, после второй экспозиции с препаратом Вобэнзим и без него осуществляли посев 5 мкл содержимого лунки на чашки Петри с Лактоагаром, культивировали в течение 18 ч и микроскопировали мазки, сделанные с типичных для роста лактобактерий колоний, предварительно окрашенных по методу Грама.

Так как рецидивирующее течение инфекционных заболеваний репродуктивного тракта связано с плёнообразую-

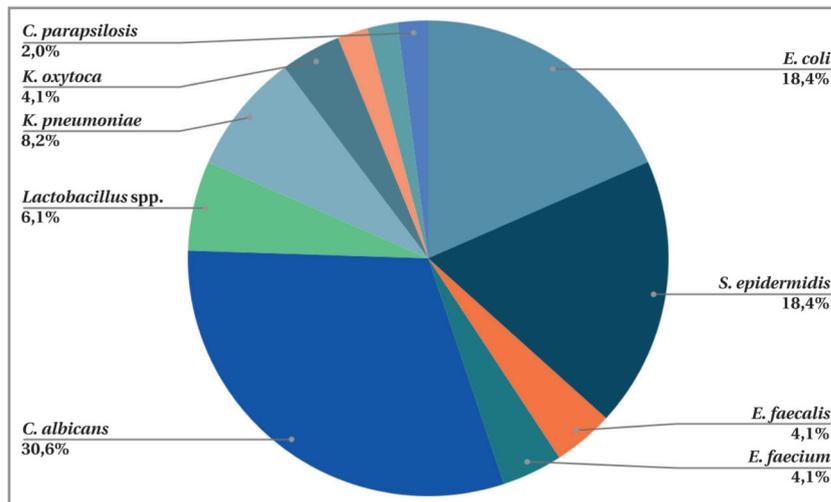


Рис. 1. Спектр микроорганизмов, включенных в исследование.
Fig. 1. Spectrum of microorganisms included in the study.

щей способностью представителей микробиоценоза, мы моделировали процесс плёнообразования используя клинические штаммы, и доказывали деструктивное влияние на образование биоплёнки компонентов препарата Вобэнзим экспериментальным путём. Для этого удаляли питательную среду после культивирования, однократно промывали лунки 300 мл стерильного физиологического раствора. Высушивали лунки в течение 2 ч при температуре 37°C в термостате. После визуального контроля отсутствия капель воды вносили 50 мкл кристаллического генцианвиолета (BD BBL, США) и выдерживали 10-минутную экспозицию. Затем промывали лунки дистиллированной водой трёхкратно, вносили этиловый спирт, 96, выдерживали экспозицию 10 мин и измеряли поглощение световой волны на микропланшетном фотометре (ImmunoChem-2100, США), для измерения оптической плотности в лунках, в которых культивировали штаммы с ферментным препаратом Вобэнзим и без него.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов прикладных программ SPSS. Количественные показатели представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD). При расчёте уровня статистической значимости (p) отличий в значениях ОП при культивировании бактериальной, грибковой и смешанной биоплёнки в присутствии ферментного препарата Вобэнзим и без него, использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости различий (p) представляли $\leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для оценки влияния препарата Вобэнзим на деструкцию биоплёнок, сформированных бактериальными и грибковыми изолированными штаммами и их ассоциациями, измеряли оптическую плотность (ОП) раствора, полученного после обработки биоплёнки культивируемых штаммов в присутствии ферментного препарата Вобэнзим и без него (табл. 1).

После проведённых подсчётов установлено, что среднее значение ОП при культивировании без препарата Вобэнзим составляет $0,478 \pm 0,240$ ($m = \pm 0,042$). Среднее значение ОП с препаратом Вобэнзим — $0,190 \pm 0,162$ ($m = \pm 0,028$), ($p = 0,001$). Как видно из представленных данных, ОП досто-

Таблица 1. Оптическая плотность, отражающая интенсивность биоплёнкообразования изучаемых штаммов после культивирования в присутствии препарата Вобэнзим и без него

Table 1. Optical density, reflecting the intensity of biofilm formation of the studied strains after cultivation in the presence of Wobenzym and without it

Лабораторный №	Виды бактерий	ОП	
		без препарата Вобэнзим	с препаратом Вобэнзим
206л	<i>Candida albicans</i>	0,210	0,075
38	<i>Escherichia coli</i>		
91л	<i>Candida albicans</i>	0,095	0,037
38	<i>Escherichia coli</i>		
206л	<i>Candida albicans</i>	0,376	0,073
17в	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
91л	<i>Candida albicans</i>	0,326	0,047
17	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
17	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,310	0,110
85	<i>Lactobacillus spp.</i>		
206л	<i>Candida albicans</i>	0,156	0,133
38в	<i>Escherichia coli</i>		
17в	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
85	<i>Lactobacillus spp.</i>		
91л	<i>Candida albicans</i>	0,186	0,133
38в	<i>Escherichia coli</i>		
17в	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
85	<i>Lactobacillus spp.</i>		
475в	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,295	0,098
957в	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,643	0,354
263л	<i>Candida parapsilosis</i>	0,759	0,019
202л	<i>Candida albicans</i>	0,240	0,061
217	<i>Lactobacillus spp.</i>	0,987	0,021
263	<i>Candida parapsilosis</i>		
217	<i>Lactobacillus spp.</i>	0,718	0,156
48	<i>Candida albicans</i>		
217	<i>Lactobacillus spp.</i>	0,822	0,631
279	<i>Candida albicans</i>		
230	<i>Escherichia coli</i> , БЛРС		
217	<i>Lactobacillus spp.</i>	0,371	0,327
287	<i>Candida albicans</i>		
222	<i>Escherichia coli</i> , БЛРС		
217	<i>Lactobacillus spp.</i>	0,520	0,288
296	<i>Candida albicans</i>		
475	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
217	<i>Lactobacillus spp.</i>	0,843	0,354
320	<i>Candida albicans</i>		
957	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
217	<i>Lactobacillus spp.</i>	0,734	0,592
15	<i>Candida albicans</i>		
178	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
217	<i>Lactobacillus spp.</i>	0,581	0,283
56	<i>Escherichia coli</i>		
123	<i>Escherichia coli</i>	0,202	0,069
128	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,363	0,164
118	<i>Enterococcus faecium</i>	0,453	0,063
119	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,894	0,321
121	<i>Enterococcus faecium</i>	0,514	0,043
130	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,533	0,060
120	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,655	0,182
959	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,390	0,204
167	<i>Candida albicans</i>	0,201	0,057
123	<i>Candida albicans</i>	0,186	0,063
992	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,493	0,163
995	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,676	0,272
998	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,578	0,409
999	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,470	0,317

Таблица 2. Средние показатели ОП, отражающие интенсивность пленкообразования одним, двумя, тремя, четырьмя штаммами с препаратом Вобэнзим и без него при 24-часовом культивировании.

Table 2. Average OD indicators, reflecting the intensity of film formation by one, two, three, four strains with and without Wobenzym.

Количество штаммов в биоплёнке	Среднее ОП		p
	без препарата Вобэнзим	с препаратом Вобэнзим	
1	0,475±0,205 (m=±0,048)	0,162±0,124 (m=±0,029)	<0,001
2	0,450±0,293 (m= ±0,104)	0,100±0,085 (m=±0,030)	p=0,011
3	0,658±0,205 (m=±0,092)	0,438±0,160 (m=±0,072)	p=0,042
4	0,171±0,021 (m=±0,015)	0,133±0,000 (m=±0,000)	p=0,239

Таблица 3. Средние показатели ОП биоплёнок, состоящих из одного и двух штаммов микроорганизмов, культивированных с препаратом Вобэнзим и без препарата Вобэнзим в течение 24 и 48 ч

Table 3. Average OD values of biofilms consisting of one and two strains of microorganisms cultured with Wobenzym and without Wobenzym for 24 and 48 hours.

Количество штаммов в биоплёнке	Среднее значение ОП биоплёнок без препарата Вобэнзим		Критерий Стьюдента, p
	Среднее значение ОП биоплёнок с препаратом Вобэнзим		
После 24 ч культивирования			
1	0,214±0,165 (m=±0,048)	0,018±0,014 (m=±0,004)	p=0,002
2	0,220±0,079 (m=±0,030)	0,087±0,024 (m=±0,009)	p=0,001
После 48 ч культивирования			
1	0,313±0,154 (m=±0,044)	0,094±0,067 (m=±0,019)	<0,001
2	0,573±0,208 (m=±0,079)	0,178±0,092 (m=±0,035)	<0,001

верно ниже в лунках с ферментным препаратом Вобэнзим при культивировании как бактериальных, так и грибковых изолятов и их ассоциаций. Средние показатели ОП, отражающие интенсивность плёнкообразования одним, двумя, тремя, четырьмя штаммами с препаратом Вобэнзим и без него, представлены в табл. 2 и 3.

При сравнении показателей ОП биоплёнок, сформированных одним, двумя, тремя штаммами, отмечается достоверное снижение плёнкообразования в лунках с препаратом Вобэнзим. В лунках, где присутствуют четыре штамма, плёнкообразование не отмечено, что, по-видимому, связано с избыточной микробной нагрузкой, реализацией конкурирующих межвидовых взаимоотношений при ограниченном количестве питательной среды.

Результаты сравнения интенсивности плёнкообразования изолятов после 24 ч культивирования формирующейся и сформированной в течение суток биоплёнки в присутствии ферментного препарата Вобэнзим и без него представлены в табл. 4.

Среднее значение ОП после 24 ч культивирования штаммов без Вобэнзима 0,213±0,134 (m=±0,030). Среднее значение ОП после 48 ч культивирования штаммов без Вобэнзима — 0,417±0,211 (m=±0,047), (p=0,001).

Среднее значение ОП после 24 ч культивирования штаммов с препаратом Вобэнзим 0,046±0,037 (m=±0,008). Значения ОП достоверно ниже при культивировании микроорганизмов в течение 24 ч в присутствии препарата Вобэнзим (p=0,0001).

Среднее значение ОП после 48 ч культивирования штаммов с препаратом Вобэнзим 0,122±0,084

(m=±0,019). Значения ОП также достоверно ниже при культивировании микроорганизмов в течение 48 ч в присутствии Вобэнзим, чем без него (p=0,0001).

Из полученных данных следует, что с увеличением времени культивирования повышается интенсивность плёнкообразования, по всей видимости, связанная с уплотнением биоплёнки в процессе роста и размножения микроорганизмов, входящих в её состав. Установлено, что ферментный препарат Вобэнзим приводит к деструк-

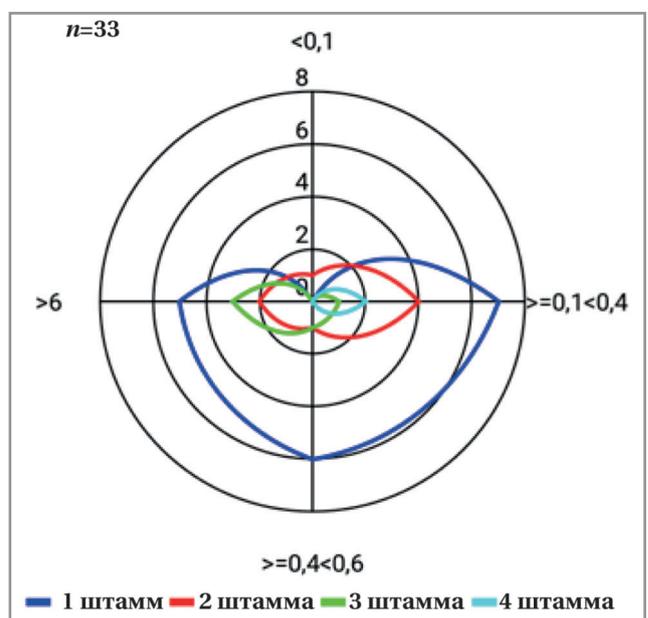


Рис. 2. Сравнение показателей ОП биоплёнок, образованных различным количеством микроорганизмов.
Fig. 2. Comparison of OD values of biofilms formed by different numbers of microorganisms.

Таблица 4. Интенсивности плёнкообразования после 24 и 48 ч культивирования штаммов в моно варианте и в составе микробной ассоциации в присутствии ферментного препарата Вобэнзим и без него
Table 4. Intensity of film formation after 24 and 48 hours of cultivation of strains in the mono variant and as part of a microbial association in the presence of the enzyme preparation Wobenzym and without it

Лабораторный №	Виды бактерий	ОП биоплёнки после 24 ч культивирования		ОП при культивировании сформированной биоплёнки в течение еще 24 ч	
		без препарата Вобэнзим	с препарата Вобэнзим	без препарата Вобэнзим	с препарата Вобэнзим
17	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,075	0,008	0,239	0,048
24	<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,105	0,029	0,479	0,203
23	<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,115	0,025	0,280	0,102
39	<i>Enterobacter cloacae</i>	0,123	0,023	0,129	0,023
40	<i>Escherichia coli</i>	0,552	0,011	0,389	0,034
41	<i>Escherichia coli</i>	0,538	0,004	0,453	0,035
45	<i>Escherichia coli</i>	0,219	0,022	0,166	0,111
33	<i>Escherichia coli</i>	0,257	0,026	0,268	0,130
78	<i>Candida albicans</i>	0,091	0,001	0,124	0,009
151	<i>Candida albicans</i>	0,113	0,019	0,601	0,208
189	<i>Candida albicans</i>	0,211	0,051	0,205	0,088
203	<i>Candida albicans</i>	0,165	0,022	0,426	0,138
203+33	<i>Candida albicans</i> + <i>Escherichia coli</i> , БЛРС	0,384	0,138	0,455	0,100
203, 33, 92	<i>Candida albicans</i> + <i>Escherichia coli</i> , БЛРС + <i>Lactobacillus spp.</i>	0,234	0,066	0,477	0,153
189,26	<i>Candida albicans</i> + <i>Escherichia coli</i> , БЛРС	0,231	0,087	0,203	0,094
151, 40	<i>Candida albicans</i> + <i>Escherichia coli</i> , БЛРС	0,181	0,074	0,729	0,273
151, 41	<i>Candida albicans</i> + <i>Escherichia coli</i> , БЛРС	0,139	0,082	0,670	0,193
78,35	<i>Candida albicans</i> + <i>Escherichia coli</i> , БЛРС	0,198	0,075	0,817	0,329
203,96	<i>Candida albicans</i> + <i>Escherichia coli</i> , БЛРС	0,176	0,089	0,658	0,107
52	<i>Escherichia coli</i> , БЛРС	0,144	0,064	0,572	0,070

ции сформированной в течение 24 ч биоплёнки бактериальных, грибковых штаммов, их ассоциаций и препятствует её образованию.

Сравнение показателей ОП, отражающей интенсивность плёнкообразования различным количеством микроорганизмов, представлено на рис. 2.

Биоплёнки, образованные одним видом микроорганизмов чаще демонстрируют оптическую плотность в диапазонах от 0,1–0,4 и более, чем биоплёнки, образованные двумя и более видами микроорганизмов. Что может свидетельствовать о том, что в составе микробиоценоза нестерильного локуса организма достаточно появления одного плёнкообразующего штамма любого вида, чтобы формировалось чувство кворума, реализованное в биоплёнчатой структуре микробиоценоза для защиты от воздействия различных факторов, в том числе лекарственных препаратов.

Из представленных в таблице данных видно, что ферментный препарат Вобэнзим препятствует

образованию и приводит к деструкции сформированной в течение 24 ч биоплёнки, состоящей как из одного, так и из двух микроорганизмов.

Для оценки влияния компонентов препарата Вобэнзим на жизнеспособность представителей нормального микробиоценоза репродуктивного тракта моделирование биоплёнкообразования осуществляли в присутствии *Lactobacillus spp.*, имеющих типичную морфологию в виде грамположительных палочек.

Морфология бактериальных клеток образующих колонии на Лактоагаре после посева предварительно культивированных штаммов в течение 24 ч в присутствии препарата Вобэнзим, представлена в табл. 5.

Рост *Lactobacillus spp.* на пластинчатом питательном агаре подтверждает сохранение жизнеспособности представителей нормального микробиоценоза репродуктивного тракта при их совместном культивировании с другими видами бактерий и грибов в присутствии ферментного препарата Вобэнзим. Что свидетельствует об от-

Таблица 5. Морфология клеток бактерий, образовавших колонии на лактобакагаре после высева предварительно культивированных штаммов в течение 24 ч в присутствии препарата Вобэнзим
Table 5. Morphology of bacterial cells that formed colonies on lactobaccharide after seeding pre-cultured strains for 24 hours in the presence of Wobenzym

Лабораторный №	Виды бактерий	Инкубация сформированной биоплёнки с препаратом Вобэнзим	Рост после высева на лакт агар типичных колоний	Морфология бактерий
38	<i>Escherichia coli</i>	Да	Да	Грам+ палочки
85	<i>Lactobacillus</i> spp.			
17	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Да	Да	Грам+ палочки
85	<i>Lactobacillus</i> spp.			
38	<i>Escherichia coli</i>	Да	Да	Грам+ палочки
17	<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
85	<i>Lactobacillus</i> spp.			
206	<i>Candida albicans</i>			
91	<i>Candida albicans</i>	Да	Да	Грам+ палочки
17	<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
38	<i>Escherichia coli</i>			
85	<i>Lactobacillus</i> spp.			

сутствии антибактериального действия ферментного препарата на *Lactobacillus* spp.

Таким образом, впервые показано, что ферментный препарат Вобэнзим снижает плёнообразующую способность грибов рода *Candida*, разрушает образованные биоплёнки, состоящие из бактериально-грибковых ассоциаций, сохраняя при этом жизнеспособность *Lactobacillus* spp., представителей нормального микробиоценоза репродуктивного тракта женщины.

Выводы

1. Ферментный препарат Вобэнзим снижает плёнообразующую способность как бактериальных клеток, так и грибов рода *Candida*, уменьшая

вероятность образования биоплёнки, что снижает риск развития рецидива и подтверждает его потенцирующий эффект при лечении инфекционно-воспалительных процессов как бактериальной, так и грибковой этиологии.

2. Вобэнзим разрушает сформированные сложные биоплёнки, состоящие из грамположительных, грамотрицательных, непатогенных, условно-патогенных, в том числе БЛРС продуцирующих бактерий, и грибов рода *Candida*.

3. Ферментный препарат Вобэнзим не угнетает жизнеспособность представителей нормального микробиоценоза женского репродуктивного тракта, таких как *Lactobacillus* spp., обеспечивающих колонизационную резистентность нестерильного локуса человеческого организма.

Литература/References

- Shang X., Bai H., Fan L., Zhang X., Zhao X., Liu Z. In vitro biofilm formation of *Gardnerella vaginalis* and *Escherichia coli* associated with bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 May 1; 14: 1387414. doi: 10.3389/fcimb.2024.1387414.
- Rodrigues M. E., Gomes F., Rodrigues C. F. *Candida* spp. Bacteria Mixed Biofilms. *J Fungi (Basel)*. 2019 Dec 20; 6 (1): 5. doi: 10.3390/jof6010005.
- Tartor Y. H., Elmowalid G. A., Hassan M. N., Shaker A., Ashour D. F., Saber T. Promising anti-biofilm agents and phagocytes enhancers for the treatment of *Candida albicans* biofilm-associated infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 1; 12: 807218. doi: 10.3389/fcimb.2022.807218.
- Boahen A., Than L. T., Loke Y. L., Chew S. Y. The antibiofilm role of biotics family in vaginal fungal infections. *Front Microbiol.* 2022 May 26; 13: 787119. doi: 10.3389/fmicb.2022.787119.
- do Rosário Esteves Guimarães C., de Freitas H. F., Barros T. F. *Candida albicans* antibiofilm molecules: analysis based on inhibition and eradication studies. *Braz J Microbiol.* 2023 Mar; 54 (1): 37–52. doi: 10.1007/s42770-022-00876-1.
- Doualeh M., Payne M., Litton E., Raby E., Currie A. Molecular Methodologies for Improved Polymicrobial Sepsis Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 19; 23 (9): 4484. doi: 10.3390/ijms23094484.
- Кропотов В. С., Заславская М. И., Игнатова Н. И., Кряжев Д. В. Современные методы исследования ультраструктуры бактериальных биоплёнок. *Проблемы медицинской микологии.* 2022; 24 (4): 10–19.

- doi: <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2022-4-10-19>. [Kropotov V. S., Zaslavskaya M. I., Ignatova N. I., Kryazhev D. V. Sovremennyye metody issledovaniya ul'trastruktury bakterial'nyh bioplenok. *Problemy Medicinskoj Mikologii.* 2022; 24 (4): 10–19. doi: <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2022-4-10-19>. (in Russian)]
- Зайцев А. В., Васильев А. О., Ширяев А. А., Ким Ю. А., Арефьева О. А., Говоров А. В., Пушкарь Д. Ю. Контроль образования биоплёнок в урологической практике *Урология.* 2022; 1: 81–88. doi: <https://doi.org/10.18565/urology.2022.1.81-88>. [Zajcev A. V., Vasil'ev A. O., Shiryayev A. A., Kim Y. U. A., Arefeva O. A., Govorov A. V., Pushkar' D. Yu. Kontrol' obrazovaniya bioplenok v urologicheskoy praktike Urologiya. 2022; 1: 81–88. doi: <https://doi.org/10.18565/urology.2022.1.81-88>. (in Russian)]
 - Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биоплёнок штаммов бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 10–14. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14>. [Ustyuzhanin A. V., Chistyakova G. N., Remizova I. I. Study of the Wobenzym enzyme preparation effect on the formation. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (1–2): 10–14. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14>. (in Russian)]

Поступила / Received 31.01.2025
 Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Информация об авторах

Устюжанин Александр Владимирович — к. м. н., ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики; и.о. зав. лабораторией иммунологии и клинической микробиологии, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России), Екатеринбург, Россия

Чистякова Гузель Нуховна — д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки, заведующий научным отделением иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России), Екатеринбург, Россия

Ремизова Ирина Ивановна — к. б. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России), Екатеринбург, Россия

About the authors

Alexander V. Ustyuzhanin — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology, and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Guzel N. Chistyakova — D. Sc. in Medicine, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology, and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Irina I. Remizova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology, and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Новые возможности оценки маркеров болезни Альцгеймера в сыворотке крови

*С. В. ВОРОБЬЕВ^{1,2,3}, А. Ю. ПЛЕХАНОВ⁴, И. К. ТЕРНОВЫХ^{1,2},
А. С. УСИКОВ^{2,5}, А. А. ЛЕБЕДЕВ², А. Н. СМИРНОВ², Н. М. ШМИДТ²,
М. С. ДУНАЕВСКИЙ², С. П. ЛЕБЕДЕВ²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУН «Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ООО Группа компаний «Нитридные кристаллы», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

С учётом стабильного роста числа случаев болезни Альцгеймера, всё более остро встает вопрос повышения уровня её диагностики. Цель исследования: разработка нового метода верификации маркеров болезни Альцгеймера в сыворотке крови на основе графеновых сенсоров. Материалы и методы. Рост графена осуществлялся методом сублимации. На первом этапе эксперимента оценивали эффективность прикрепления антител к бета-амилоидному пептиду человека 1–42 и общему тау-протеину человека. На втором этапе проводили оценку способности сенсоров осуществлять анализ белков бета-амилоида 1–42 и общего тау-протеина. Результаты. Графен, функционализированный сульфогруппами от пиранина проявляет достаточную способность иммобилизовать антитела. Обработка глутаровым альдегидом графена, функционализированного аминогруппами, значительно повышает способность последнего к иммобилизации антител. Сенсоры проявляют высокую чувствительность при концентрациях белков в растворах от 10^{-10} до 10^{-15} г/мл. При небольших концентрациях антигена полученные калибровочные графики круто спадают и расходятся незначительно, что позволяет использовать эту область для определения неизвестной концентрации антигена. Концентрация белков в слепом опыте определена с погрешностью в 1,5 раза, то есть примерно в половину шага разведения. Более дробное разведение проб поможет достичь большей точности, что показывает принципиальную применимость использованного нами подхода. Заключение. Проведённые нами к настоящему моменту исследования позволили разработать медицинские и физико-химические аспекты действия сенсоров на основе графена для детекции низких концентраций белков бета-амилоида и тау-протеина в средах. Продемонстрирована принципиальная техническая работоспособность данной методики.

Ключевые слова: графен; биосенсор; болезнь Альцгеймера; бета-амилоид; тау-протеин; нейродегенерация; биомаркеры

Для цитирования: Воробьев С. В., Плеханов А. Ю., Терновых И. К., Усиков А. С., Лебедев А. А., Смирнов А. Н., Шмидт Н. М., Дунаевский М. С., Лебедев С. П. Новые возможности оценки маркеров болезни Альцгеймера в сыворотке крови. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (1–2): 20–28. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-20-28>. EDN: KZBIMH.

New Possibilities for Evaluating Markers of Alzheimer's Disease in Blood Serum

*SERGEY V. VOROBEV^{1,2,3}, ANTON YU. PLEKHANOV, IVAN K. TERNOVYKH^{1,2},
ALEXANDER S. USIKOV^{2,5}, ALEXANDER A. LEBEDEV^{4,5}, ALEXANDER N. SMIRNOV²,
NATALIA M. SHMIDT², MIKHAIL S. DUNAEVSKIY², SERGEY P. LEBEDEV²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Ioffe Institute, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

⁵ Nitride Crystals Group Ltd., Saint Petersburg, Russia

Abstract

Given the steady increase in the number of cases of Alzheimer's disease, the issue of improving the level of its diagnosis is becoming more urgent. The aim of the study was to develop a new method for verifying markers of Alzheimer's disease in blood serum based on graphene sensors. Materials and methods. Graphene growth was carried out by sublimation. At the

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: sergiognezdo@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: sergiognezdo@yandex.ru



EDN: KZBIMH

first stage of the experiment, the effectiveness of antibody attachment to human beta-amyloid peptide 1–42 and human total tau protein was evaluated. At the second stage, the sensors' ability to analyze beta-amyloid 1–42 proteins and total tau protein was evaluated. **Results.** Graphene functionalized with sulfo groups from pyranine exhibits sufficient ability to immobilize antibodies. Treatment with glutaraldehyde of graphene functionalized by amino groups significantly increases the ability of the latter to immobilize antibodies. The sensors exhibit high sensitivity at protein concentrations in solutions from 10^{-10} to 10^{-15} g/ml. At low concentrations of antigen, the obtained calibration graphs steeply drop and slightly diverge, which makes it possible to use this area to determine an unknown concentration of antigen. The concentration of proteins in the blind experiment was determined with an error of 1.5 times, that is, about half the dilution step. A more fractional dilution of samples will help to achieve greater accuracy, which shows the fundamental applicability of the approach used. **Conclusion.** The research conducted to date has allowed the development of medical, as well as physicochemical aspects of the action of graphene-based sensors for detecting low concentrations of beta-amyloid and tau protein proteins in media. The fundamental technical efficiency of this technique has been demonstrated.

Keywords: graphene; biosensor; Alzheimer's disease; beta-amyloid; tau protein; neurodegeneration; biomarkers

For citation: Vorobev S. V., Plekhanov A. Yu., Ternovykh I. K., Usikov A. S., Lebedev A. A., Smirnov A. N., Shmidt N. M., Dunaevskiy M. S., Lebedev S. P. New possibilities for evaluating markers of alzheimer's disease in blood serum. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (1–2): 20–28. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-20-28>. EDN: KZBIMH.

Введение

За последнее время в мире наблюдается устойчивая тенденция увеличения количества пациентов, страдающих нарушениями высших корковых функций. При этом только пациентов с деменцией зарегистрировано до 50 млн человек. В возрастной категории от 50 до 80 лет отмечается удвоение числа больных каждые пять лет [1]. В ряде стран ожидают увеличение числа пациентов к 2060 г. в два раза [2]. До 80% всех случаев деменции по данным ряда исследований обусловлены болезнью Альцгеймера [3, 4]. В этих условиях значимым является диагностика заболевания на ранних стадиях, до развития тяжёлых нарушений высших корковых функций. Именно в это время эффективность лечебных мероприятий наиболее высока, позволяя отсрочить наступление потери независимости больного. Такой подход способствует снижению нагрузки на медицинские и социальные службы, уменьшает прямые и косвенные расходы на ведение пациента.

Развитие медицинской науки безусловно улучшило качество диагностики. Однако выявление болезни Альцгеймера, особенно на ранних стадиях, остаётся сложной клинической задачей. Отчасти это обусловлено недооценкой симптомов заболевания со стороны самого пациента и его родственников, связывающих наблюдающиеся мнестические расстройства со старением. С другой стороны, отсутствие чётко очерченных патогномических клинических проявлений, наличие коморбидной патологии, определённые пробелы, существующие в диагностических критериях, затрудняют верификацию заболевания [5]. Для решения этой задачи предложены различные методы инструментальной и лабораторной диагностики, позволяющие оценить содержание ряда специфических маркеров болезни Альцгеймера. Определённые перспективы имеют методы компьютерной нейровизуализации, в частности позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). С помощью использования специальных лигандов,

способных связываться с определёнными веществами, удаётся возможным установить топическую локализацию и уровень накопления таких маркеров болезни Альцгеймера, как бета-амилоид и тау-протеин. Для этих целей используется Питсбургская субстанция, флорбетапир (идентификация амилоидопатии), флотауципир (оценка таупатии) и ряд других субстанций [6–8]. Однако необходимо отметить, что ПЭТ-исследование является весьма дорогостоящим, требует наличия сложного технологического оборудования и назначение его в качестве скринингового метода является невозможным.

Другим методом исследования, является определение бета-амилоида и тау-протеина в цереброспинальной жидкости. В настоящее время получены данные, позволяющие говорить о наличии значимых корреляций между развитием заболевания, его прогрессированием и содержанием фракций бета-амилоида 1–40 и 1–42, их соотношения, а также фосфорилированного тау-протеина в ликворе у пациентов с болезнью Альцгеймера. Это позволило Национальному институту старения и Альцгеймеровской ассоциации (National Institute on Aging/Alzheimer's Association) разработать критерии стадии умеренных когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, основанные на оценки биомаркеров [9, 10].

В тоже время необходимость проведения люмбальной пункции в значительной степени ограничивает широкое применение данного метода. Далеко не все пациенты или их родственники дают своё согласие на её проведение. Кроме того, сама по себе пункция является инвазивным малым хирургическим вмешательством и требует госпитализации пациента. Всё это приводит к тому, что значительная часть больных, находящихся на амбулаторно-поликлиническом сопровождении, выпадает из горизонта данного обследования. Подобное состояние проблемы ведёт к необходимости применения такого метода, который смог бы эффективно определять биомар-

керы болезни Альцгеймера в доступных биологических субстратах, к которым, в частности, относится сыворотка крови.

Однако необходимо отметить, что как бета-амилоид, так и тау-протеин плохо проникают через гематоэнцефалический барьер в силу своих физико-химических свойств и обнаруживаются в крови в достаточно низких концентрациях, находящихся на грани возможностей лабораторных методов, применяемых в рутинной практике, например, иммуноферментного анализа. Использование в этих целях аналитических методов не представляется возможным вследствие их сложности и дороговизны.

Таким образом, на сегодняшний день имеется клиническая необходимость разработки метода лабораторной диагностики, способного проводить детекцию малых концентраций белка бета-амилоида и тау-протеина в сыворотке крови, что и послужило мотивом для нашего исследования.

Материал и методы

Предлагаемый метод основан на концепции графенового сенсора. Было установлено, что графен, являющийся аллотропной модификацией углерода, обладает рядом специфических физических свойств, среди которых в аспекте нашего исследования, наиболее интересна его высокая электропроводимость. Проведённые ранее исследования показали способность графена значительно реагировать изменением электрического сопротивления при осаждении на нём любых химических веществ [11, 12]. Причём для этого необходимы их крайне низкие концентрации, находящиеся на уровне 10^{-15} – 10^{-12} г. В то же время отклик графена отмечается на любые вещества, и для возможности практического применения разрабатываемых сенсоров необходимо придание им селективности. Для этого была отработана методика прикрепления к поверхности графеновой решётки специфических антител (АТ), которые при контакте с комплиментарными им антигенами (АГ) формировали АТ-АГ комплекс, что сопровождалось изменением электрического сопротивления.

Рост графена осуществлялся методом сублимации поверхности монокристаллического карбида кремния (SiC) [13]. Для роста использовалась технологическая установка сублимационной эпитаксии, в которой для достижения высоких температур (более 1500°C) применяется метод высокочастотного индуктивного нагрева. Контроль температуры графитовой ростовой ячейки осуществлялся при помощи оптического пирометра RAYTEK MR1SF с диапазоном измерений от 1000 до 3000°C и погрешностью во всём диапазоне $\pm 0,5\%$.

Формирование плёнок происходило при температуре $1730 \pm 15^{\circ}\text{C}$ в атмосфере особо чистого аргона (чистота 99,9999%) при давлении 740 ± 10 Торр. Продолжительность этапа роста составляла 5 мин. В качестве подложек применялись коммерческие высокоомные пластины 4H-SiC с ориентацией ростовой грани (0001) $\pm 0,25^{\circ}$ (Si-грань). Для возможности изготовления сенсорных структур и пропускания тока только через плёнку графена применялись высокоомные SiC пластины с сопротивлением более 10^9 Ом \times см.

Во время первого этапа экспериментов оценивали эффективность прикрепления специфических моноклональных мышинных антител к бета-амилоидному пептиду человека 1–42 (Cloud-Clone Corp., Китай) и поликлональных кроличьих антител к общему тау-протеину человека (Cloud-Clone Corp., Китай). Все сенсоры были разделены на две группы. В первой группе проводили функционализацию графена посредством

использования аминогрупп, фенил-нитрогрупп, а также карбонильных групп. Общий порядок действий был аналогичен на первом и втором этапах нашей работы и подробно описан в предыдущей публикации [14]. Часть сенсоров (вторая группа) предварительной функционализации не подвергалась. Иммунизация антител проходила непосредственно на поверхность графена при комнатной температуре в течение 2 ч из растворов, приготовленных на фосфатно-буферном физиологическом растворе (PBS) с концентрацией антител 10 мкг/мл с последующей отмывкой PBS (2 раза по 10 мин) и однократной промывкой дистиллированной водой (10 мин).

На первом уровне оценки полученных данных проводилась флуоресцентная микроскопия с применением микроскопа Olympus BX51, $\times 10$. Для этого все подготовленные графеновые поверхности инкубировали в растворе вторичных меченых антител с достаточной концентрацией (для белка бета-амилоида 1–42 — в кроличьих антителах против IgG мыши, меченых ФИТЦ, 1: 200 (Cloud-Clone, Китай), для белка тау-протеина — в антителах морской свинки против IgG кролика, меченых ФИТЦ, 1: 200 (Cloud-Clone, Китай) в течение 30 м, при температуре 37°C , затем их ополаскивали проточной водопроводной водой в течение 30 с.

На втором уровне оценки прикрепления антител к поверхности графена изучаемые образцы исследовались хемолуминисценцией с помощью прибора Chemidoc (BioRad). Подробная методика также была описана ранее [14].

Третьим уровнем оценки фиксации материала и исследования поверхностей чипов «SiC/графен» являлась атомно-силовая (сканирующая зондовая) микроскопия (АСМ, СЗМ). Использовались сканирующие зондовые микроскопы NTegra-Aura (NTMDT, Россия) и металлизированные зонды HA_NC/Pt (NTMDT) и NSG10/Pt (TipsNano) с радиусом закругления острия $R=30$ нм. Для определения поверхностного потенциала использовался двухпроходный режим Кельвин-Зонд микроскопии (КЗМ). В первом проходе измерялся рельеф поверхности в полуконтактном режиме, при этом амплитуда колебаний составляла 20–30 нм. Во втором проходе зонд сканировал поверхность, двигаясь на постоянном расстоянии зонд–поверхность 20 нм, при этом измерялась амплитуда (с последующим её занулением) колебаний, вызванных периодическим изменением потенциала зонд–образец. Амплитуда прикладываемого переменного напряжения составляла $U_{ac}=1$ В. Частота переменного сигнала подбиралась близкой к значению механического резонанса кантилевера (в диапазоне от 100 до 300 кГц). Измерение рельефа поверхности позволяло оценить количество загрязнений на поверхности после функционализации. Измерение потенциала поверхности позволяло оценить долю покрытия поверхности двуслойным графеном и долю покрытия поверхности однослойным графеном.

На втором этапе работ проводили оценку способности подготовленных нами сенсоров осуществлять качественный и количественный анализ белков бета-амилоида 1–42 и общего тау-протеина в рабочих растворах. Для этого первоначально была проведена калибровка подготовленных нами сенсоров. В этих целях проводилась оценка отклика чипов, выражавшееся в изменении электрического сопротивления. Детектирование проводили из разбавленных с помощью PBS растворов белков с их концентрацией от 1×10^{-16} , до 1×10^{-9} г/мл. Во время эксперимента чипы опускались на 120 с в раствор для стабилизации всех переходных процессов с разной концентрацией белков, начиная с раствора с самой низкой концентрацией, при приложении к чипу постоянного сигнала сначала 40 мВ, затем 60 мВ и измерялся отклик чипа по формуле:

$$(R_0 - R) / R_0, \%$$

где R_0 — сопротивление чипа в чистом растворе PBS; R — сопротивление чипа в растворе PBS с разведённым белком.

Для оценки сопротивления использовали потенциостат-гальваностат ПИ-50-Pro (Elins, Россия) в трёхэлектродной ячейке с разделёнными пространствами рабочего элект-

трода — графен/SiC-чип, электрода сравнения — насыщенный хлоридсеребряный электрод (или серебряная проволока) и вспомогательного электрода — платиновая пластина. Образцы графена размером 1×1,5 мм монтировали в виде чипа (микросхемы) на держатель с токоведущими элементами и использовали в дальнейших экспериментах.

Результаты

Оценка методик прикрепления к поверхности графена антител. Первый этап заключался в иммобилизации на поверхности графена антител к бета-амилоиду 1–42 и общему тау-протеину. В ходе серии экспериментов установлено, что наиболее оптимальным является иммобилизация антител с их концентрацией в базовом растворе 15 мкг/мл. Именно в этих сенсорах отмечается наибольшая интенсивность свечения при проведении как флуоресцентной микроскопии, так и хемолюминисценции. При этом снижение уровня антител ухудшает результаты. В то же время увеличение содержания антител в растворе до 45 мкг/мл не даёт значимого повышения прикрепления антител к поверхности графена.

В качестве примера на рис. 1 изображены результаты оценки иммобилизации на поверхность графена, выполненные различными методами.

На поверхности всех образцов графена при проведении АСМ наблюдались характерные ступени шириной 200–300 нм. Шероховатость поверхности для всех образцов была 0,4–0,5 нм. Производные плоских ароматических углеводородов, таких как пирен, имеют значительное сродство к графену, поскольку за счёт π - π -стекинга способны закрепляться на поверхности графена всей плоскостью, подобно тому, как располагаются слои графена в составе графита [15]. Это обстоятельство даёт возможность использовать замещение пирена с различными функциональными группами для привнесения таких функциональных групп на поверхность графена.

Результаты визуальной оценки на флуоресцентном микроскопе в основном совпадают с оценкой, проведённой с помощью хемолюминисценции и АСМ и позволят объективизировать

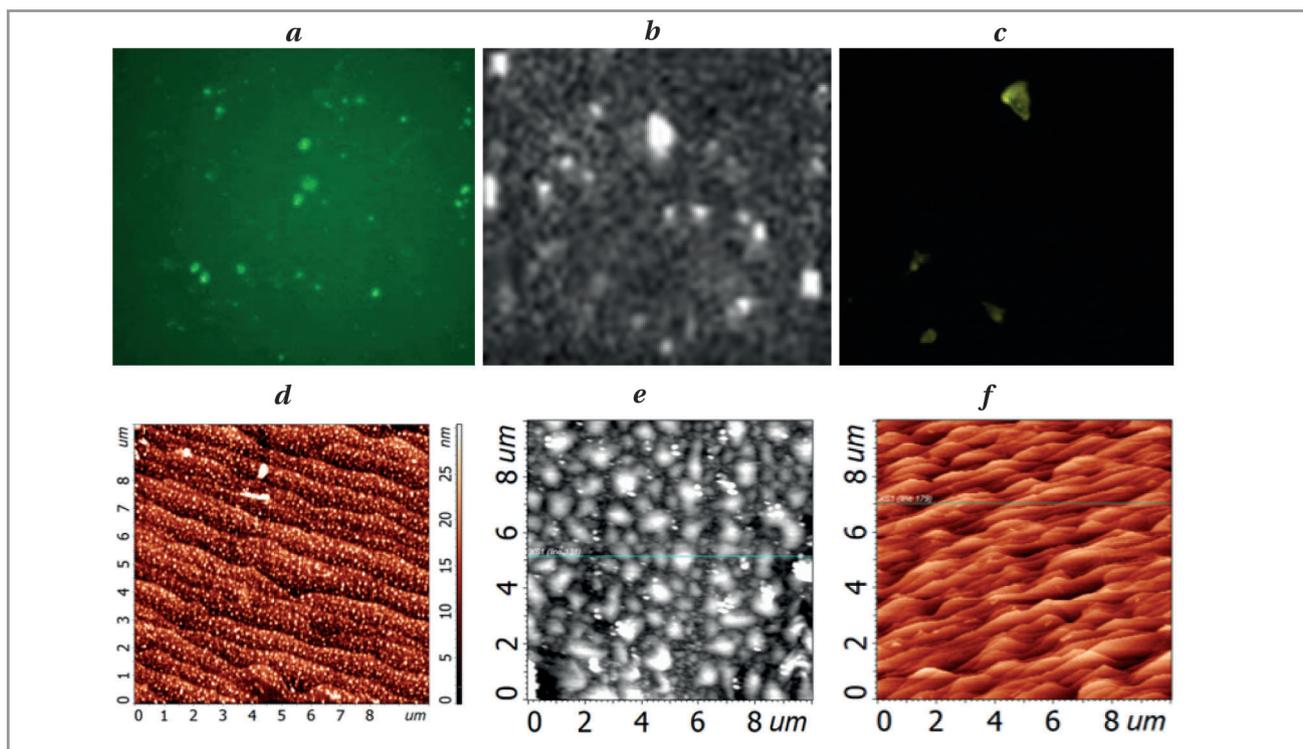


Рис. 1. Оценка иммобилизации антител к поверхности графена.

a — флуоресцентная микроскопия, свечение антител к бета-амилоиду 1–42, ув. $\times 10$; *b* — хемолюминисценция, свечение антител к бета-амилоиду 1–42; *c* — флуоресцентная микроскопия, свечение антител к общему тау-протеину; *d* — АСМ топография поверхности графена после иммобилизации антител к бета-амилоиду 1–42; *e* — АСМ топография поверхности графена после иммобилизации антител к общему тау-протеину; *f* — АСМ топография поверхности графена без иммобилизации антител.

Fig. 1. Evaluation of antibody immobilization to the graphene surface.

a — fluorescence microscopy, luminescence of antibodies to beta-amyloid 1–42, magnification $\times 10$; *b* — chemoluminescence, luminescence of antibodies to beta-amyloid 1–42; *c* — fluorescence microscopy, luminescence of antibodies to total tau protein; *d* — AFM topography of the graphene surface after immobilization of antibodies to beta-amyloid 1–42; *e* — AFM topography of the graphene surface after immobilization of antibodies to total tau protein; *f* — AFM topography of the graphene surface without antibody immobilization.

эффективную иммобилизацию использованных нами антител на поверхности графена.

Проведённое исследование показывает, что графен, функционализированный аминокетонами от пиренметиламина, имеет невысокое сродство к молекулам антител, являющихся по большей части катионными белками. В то же время графен, функционализированный сульфогруппами от пиранина проявляет более заметную способность иммобилизовать антитела, что видно по более высокому свечению образцов при их исследовании использованными нами методами оценки результатов. Кроме того, бифункциональная молекула глутарового диальдегида способна связывать как аминокетонами на поверхности графена, так и аминокетонами в составе молекулы антитела (с образованием оснований Шиффа), ковалентно «пришивая» таким образом антитела к графену, функционализированному аминокетонами [16]. Как видно из настоящего исследования по интенсивности флуоресценции при таком способе обработки на графене иммобилизуется ещё больше антител, чем при функционализации сульфогруппами.

Однако обработка глутаровым альдегидом накладывает дополнительные требования к составу раствора антител: он не должен содержать первичных и вторичных аминов, к которым относятся, в частности, соли аммония и такой распространённый в иммунохимии буфер как трис оксиметил аминотетан, которые в противном случае будут конкурентно препятствовать иммобилизации антител. Также функционализация поверхности графена с широкими степенями создаёт меньше мест с закреплёнными аминокетонами, что, в конечном итоге, приводит к иммобилизации меньшего количества антител. В таких условиях функционализация сульфогруппами образца с узкими степенями даёт лучший результат.

Необходимо отметить, что функционализация сульфогруппами имеет и то преимущество (перед обработкой глутаровым альдегидом), что графен, в том числе в составе биосенсора, в этом случае может быть очищен от белковых молекул предложенным нами ранее способом [17, 18], и может быть использован повторно.

Таким образом, обработка глутаровым альдегидом графена, функционализированного аминокетонами, значительно повышает способность последнего к иммобилизации антител при условии отсутствия первичных и/или вторичных аминов в препарате антител.

Также данные (АСМ) показывают, что антитела в концентрации 10 мкг/мл сплошь покрывают поверхность нефункционализированного графена, по-видимому, не оставляя места для сорбции на графен других белков. Ранее мы при-

водили данные флуоресцентной микроскопии [14], показывающие, что на графене, функционализированном карбонильными группами, закрепляется значительно больше антител, чем на графене без функционализации. Следовательно, при функционализации речь, по-видимому, идёт об избыточном закреплении антител с образованием агрегатов. Кроме того, ввиду сплошного покрытия поверхности графена антителами, после закрепления антител нет необходимости выдерживания графена в растворе альбумина для исчерпания избыточных участков сорбции. Поэтому необходимость дополнительной химической обработки графена остаётся под вопросом.

Проведение калибровки графеновых сенсоров. После отработки методологии прикрепления антител к поверхности графена нами был проведён ряд экспериментов, направленных на установления отклика графеновых сенсоров при контакте с различными, заранее известными концентрациями белков бета-амилоида 1–42 и общего тау-протеина. Было установлено, что сенсоры демонстрируют высокую чувствительность при концентрациях белков в растворе от 10^{-10} до 10^{-15} г/мл. Необходимо отметить, что это значительно ниже возможности обычных методов диагностики, применяемых в рутинной клинической практике. Так, с использованием иммуноферментного анализа надёжно удаётся проводить детекцию при содержании вещества в концентрациях 10^{-6} – 10^{-9} г/мл [19]. Кроме того, нами обнаружено, что в области наименьших концентраций антигена полученные графики относительно круто ниспадают и расходятся незначительно, что позволяет использовать эту область как калибровочную для определения неизвестной концентрации антигена. В то же время при повышении концентрации антигена крутизна графика уменьшается и зависимость между концентрацией и величиной относительного сопротивления биосенсора уменьшается.

Во время эксперимента чипы опускались в растворы, с разной концентрацией определяемых нами белков, начиная с раствора с самой низкой концентрацией. В ходе работы они обязательно промывались в чистом буферном растворе PBS между инкубацией в пробах с разной концентрацией антигенов и после окончания эксперимента. Затем чипы высушивались и помещались в эппендорфы, продутые (заполненные) чистым инертным газом Ar. Было установлено, что при реакции как с белком бета-амилоида 1–42, так и общим тау-протеином на уровне низких концентраций отмечается линейная зависимость изменения сопротивления чипа R от концентрации белка в пробе. Однако морфология поверхности графена и особенности её обработки оказывают заметное влияние на величину отклика.

Вместе с тем, нам удалось получить устойчивые калибровочные кривые и добиться повторяемости результатов при проведении эксперимента с различными чипами. На рис. 2 представлен пример изменения сопротивления графеновых сенсоров в зависимости от используемого белка и его концентрации.

Тестовое определение концентрации белков в рабочих растворах. После калибровки наших сенсоров мы провели тестовое определение белков в рабочих растворах. При этом сами пробы были «ослеплены», то есть специалисты, непосредственно проводившие анализ проб на качественный и количественный анализ, не знали в какой именно протеин и в какой концентрации содержится в представленном растворе.

Пример определения неизвестной концентрации бета-амилоидного пептида 1-42 представлен на рис. 3. Ввиду незначительности рабочей (калибровочной) области концентраций, характерной для используемых нами биосенсоров, мы пришли к необходимости измерить сопротивление в серии разбавлений раствора с неизвестной концентрацией. При этом мы исходили из того, что концентрация этого маркера болезни Альцгеймера в крови как здоровых, так и больных пациентов лежит в довольно узких пределах от 10^{-12} до 10^{-11} г/мл [20–24], что сужает пределы серии разведений раствора с неизвестной концентрацией. В слепом эксперименте раствор, концентрация которого была известна только тому, кто его приготовил, был последовательно разведён в 200, 600, 2000 и 6000 раз. Измерение сопротивлений в электроиммунологическом опыте для этой серии разведений производили так же, как описано выше. Измеренные сопротивления относили к сопротивлению наибольшего из разведений.

На рис. 3 видно, что график *c*, отражающий зависимость относительного сопротивления биосенсора от разведения пробы с неизвестной концентрацией антигена, в области наибольших разведений совпадает с калибровочными графиками *a*, *b*, расходясь с ними при меньших разведениях. Следовательно, в двух точках, соответствующих наибольшему разведению, концентрация определена как $3 \times 10^{-16} \times 6000 = 1,8 \times 10^{-12}$ и $10^{-15} \times 2000 = 2 \times 10^{-12}$. Концентрация бета-амилоидного пептида, измеренная по окончании опыта, составляла 3×10^{-12} г/мл. Таким образом, концентрация в данном случае определена с погрешностью в 1,5 раза, то есть примерно половина шага разведения. Следовательно, при более дробном разведении как калибровочных растворов, так и определяемой пробы можно достичь большей точности, что показывает принципиальную применимость использованного нами подхода для оценки концентрации рассматриваемого маркера болезни Альцгеймера.

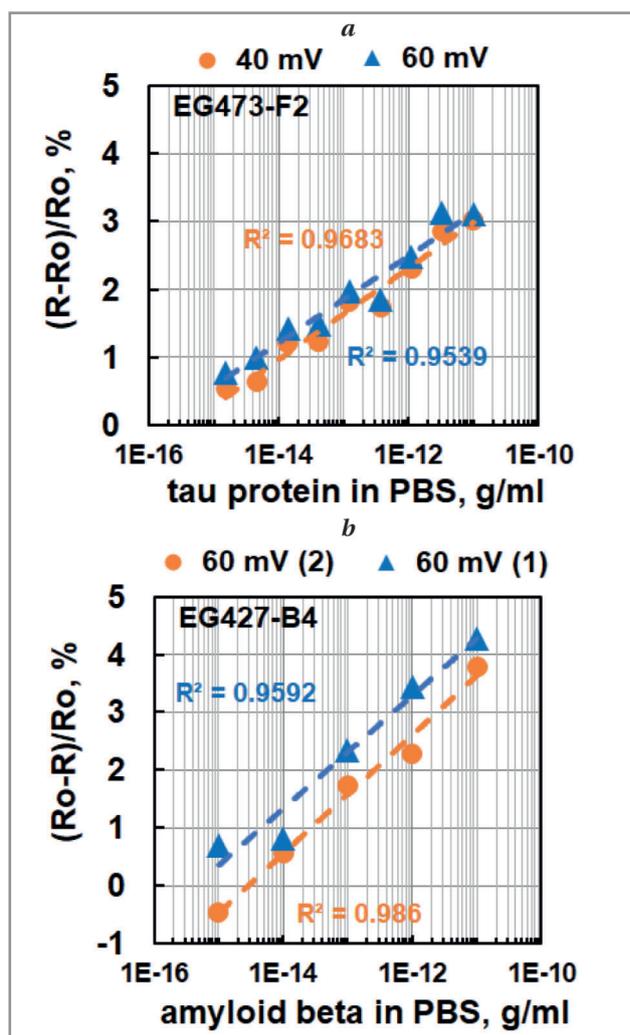


Рис. 2. Изменение сопротивления сенсоров $(R-R_0)/R_0$ в зависимости от концентрации β -амилоида 1–42 (*a*) и π -протеина (*b*), разведенных в PBS.

Примечание. R — сопротивление чипа в растворе PBS с разведённым белком; R_0 — сопротивление чипов в чистом (без разведения белков) PBS. Beta — бета-амилоид 1–42, tau — общий тау-протеин. По оси абсцисс — концентрации белков в растворе от 10^{-16} до 10^{-10} . По оси ординат — отклик чипа.

Fig. 2. Change in sensor resistance $(R-R_0)/R_0$ depending on the concentration of β -amyloid 1–42 (*a*) and π -protein (*b*) diluted in PBS.

Note. R — resistance of the chip in a PBS solution with diluted protein; R_0 — resistance of the chips in pure (without dilution of proteins) PBS. Beta — beta-amyloid 1–42, tau is total tau protein. The abscissa axis shows protein concentrations in the solution from 10^{-16} to 10^{-10} . The ordinate axis shows the chip response.

Обсуждение

Проведённым нами исследованием доказана принципиальная работоспособность выбранной концепции графеновых сенсоров. Установлено, что посредством определённых методик удаётся надёжно зафиксировать на поверхности материала антитела как к белку бета-амилоиду 1–42, так и тау-протеину. Однако следует отметить и не-

которые очевидные сложности, связанные с применением использованного методологического подхода. Во-первых, узость рабочего диапазона измерений и его отнесённость в область чрезвычайно малых концентраций (порядка сотен тысяч молекул антигена на миллилитр). При таких значениях концентраций можно ожидать значительного влияния неспецифических факторов на результат эксперимента. Вероятно, речь идёт о фундаментальном свойстве графеновых биосенсоров вообще. Также установлено, что при функционализации графена пиренметиламином и глутаровым альдегидом характер обсуждаемых кривых меняется незначительно [25]. По нашим предварительным данным, смещение рабочего диапазона измерений графенового биосенсора возможно путём ковалентного закрепления антител у самой поверхности графена в пределах проводящего электронного облака. Дальнейшие эксперименты покажут осуществимость этой идеи.

Во-вторых, в настоящей работе измерения проводились в однокомпонентных растворах антигенов. При определении этих антигенов в крови на результаты измерений могут влиять другие белки, концентрация которых на несколько порядков выше, чем концентрация маркеров болезни Альцгеймера. Указанное затруднение представляется преодолимым ввиду крайне высокой специфичности реакции антиген-антитело.

Необходимо отметить, что показанная в нашем эксперименте чувствительность графеновых биосенсоров к исчезающе малым концентрациям антигена, вероятно, позволяет использовать для первичного скрининга болезни Альцгеймера такие биологические жидкости, как слюнная жидкость. Она имеет значительно более простой состав, чем сыворотка крови, что благоприятно при использовании биосенсоров с рабочим диапазоном измерений в области экстремально низких концентраций. Известно, что концентрация маркеров болезни Альцгеймера в этих жидкостях подвержена более значительным колебаниям, чем в крови [26–28]. Однако и в этом случае можно ожидать хорошую диагностическую ценность отрицательного результата (если биосенсор не обнаружит даже 10–15 г/мл искомого антигена).

Проведённая калибровка изготовленных биосенсоров продемонстрировала прямую зависимость между степенью изменения электрического сопротивления образцов и концентрациями белков в рабочих растворах, комплиментарных зафиксированным на поверхности графена АТ. Это позволило провести как качественный, так и количественный анализ содержания белков

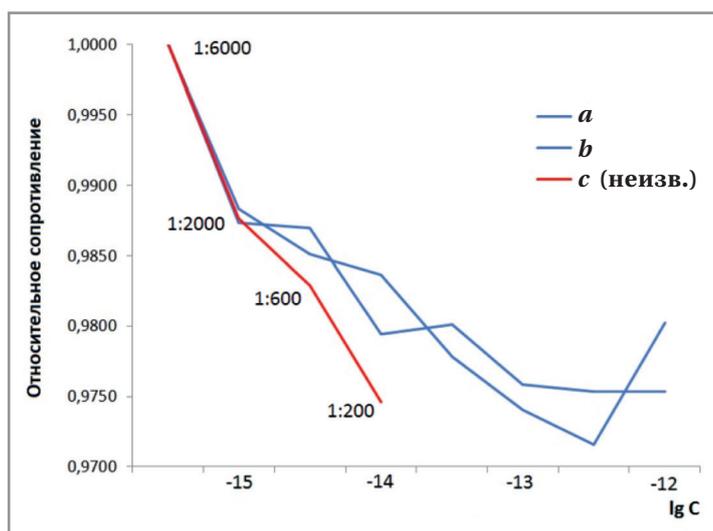


Рис. 3. Определение неизвестной концентрации антигена (бета-амилоидного пептида 1–42) при помощи графенового биосенсора способом совмещения кривых.

Примечание. *a, b* — калибровочные кривые; *c* — разведения пробы антигена с неизвестной концентрацией. 1:200, 1:600, 1:2000, 1:6000 — разведения пробы антигена с неизвестной концентрацией.

Fig. 3. Determination of an unknown antigen concentration (beta-amyloid peptide 1–42) using a graphene biosensor by curve matching.

Note. *a, b* — calibration curves; *c* — dilutions of an antigen sample with an unknown concentration. 1:200, 1:600, 1:2000, 1:6000 — dilutions of an antigen sample with an unknown concentration.

в ослеплённых образцах растворов. В ходе эксперимента были получены удовлетворительные результаты, демонстрирующие возможность определения концентраций бета-амилоида и таупротейна. В тоже время, установлен ряд факторов, влияющих на конечный результат и затрудняющий интерпретацию полученных данных. К ним относится необходимость улучшения однородности морфологии поверхности плёнок графена, выращенных на подложках SiC, исключение попадания посторонних веществ при нанесении контактов, резке пластин на отдельные чипы; стандартизация и точное следование протоколам поможет решить эту проблему. Также необходимы дополнительные исследования изменения сопротивления чипов при иммобилизации на чистый графен антител и гомологичных им белков, разведённые в растворах PBS. Кроме того, обязательным является изучение влияния осаждения на поверхности графена альбумина после иммобилизации антител. Необходимо исследовать его влияние на отклик чипа. Кроме того, важным является проведение дополнительных исследований с растворами, содержащими несколько белков. Комплексный анализ данных, полученных в этих экспериментах, позволит выбрать наиболее оптимальный вариант подготовки графеновых

сенсоров, улучшить повторяемость результатов, и снизит показатель рассеивания получаемых показателей. Данная работа может стать одной из основных задач нового планируемого исследования, в рамках которого будет изготовлен графеновый биосенсор, отвечающий требованиям практической медицины.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФ № 22 -12 -00134.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Воробьев С. В., Плеханов А. Ю., Усиков А. С., Лебедев А. А. — разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка

критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Терновых И. К., Дунаевский М. С., Лебедев С. П., Шмидт Н. М. — сбор и обработка материала; Смирнов А. Н., Шмидт Н. М., Терновых И. К., Усиков А. С., Лебедев А. А. — статистическая обработка, набор, анализ и интерпретация данных; Воробьев С. В., Плеханов А. Ю., Лебедев С. П., Дунаевский М. Ю. — написание текста; Воробьев С. В., Плеханов А. Ю. — редактирование текста.

Financing. The work was supported Russian Science Foundation grant № 22-12-00134.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Литература/References

- Pérez Palmer N., Trejo Ortega B., Joshi P. Cognitive Impairment in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 2022; 45 (4): 639–661. doi: 10.1016/j.psc.2022.07.010.
- 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023; 19 (4): 1598–1695. doi: 10.1002/alz.13016.
- Ткачева О. Н., Чердак М. А., Мхитарян Э. А. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями. *РМЖ.* 2017; 25: 1880–1883. [Tkacheva O. N., Cherdak M. A., Mkhitaryan E. A. Examination of patients with cognitive impairments. *RMJ.* 2017; 25: 1880–1883. (in Russian)]
- Weller J., Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res.* 2018; 7: F1000FacultyRev-1161. doi: 10.12688/f1000research.14506.1.
- Dubois B., von Arnim C. A. E., Burnie N., Bozeat S., Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther.* 2023; 15 (1): 175. doi: 10.1186/s13195-023-01314-6.
- Meier S. R., Sehlin D., Roshanbin S., Falk V. L., Saito T., Saido T. C. et al. 11C-PiB and 124I-antibody PET provide differing estimates of brain amyloid- β after therapeutic intervention. *J Nucl Med.* 2022; 63 (2): 302–309. doi: 10.2967/jnumed.121.262083.
- Matsuda H., Okita K., Motoi Y., Mizuno T., Ikeda M., Sanjo N. et al. Clinical impact of amyloid PET using 18F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study. *Ann Nucl Med.* 2022; 36 (12): 1039–1049. doi: 10.1007/s12149-022-01792-y.
- Groot C., Villeneuve S., Smith R., Hansson O., Ossenkoppele R. Tau P.E.T Imaging in Neurodegenerative Disorders. *J Nucl Med.* 2022; 63 (1): 20–26. doi: 10.2967/jnumed.121.263196.
- McKhann G. M., Knopman D. S., Chertkow H., Hyman B. T., Jack C. R. Jr., Kawas C. H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7 (3): 263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Коберская Н. Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. *Медицинский Совет.* 2017; 10: 18–24. doi: https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-10-18-24. [Koberskaya N. N. Alzheimer's Disease: New Diagnostic Criteria and Therapeutic Aspects Depending on the Stage of the Disease. *Medical Council.* 2017; 10: 18–24. doi: https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-10-18-24. (in Russian)]
- Bai Y., Xu T., Zhang X. Graphene-Based Biosensors for Detection of Biomarkers. *Micromachines (Basel).* 2020; 11 (1): 60. doi: 10.3390/mi11010060.
- Tufail S., Sherwani M. A., Shamim Z., Abdullah, Goh K. W., Alomary M. N. et al. 2D nanostructures: Potential in diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother.* 2024; 170: 116070. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116070.
- Лебедев А. А., Лебедев С. П., Новиков С. Н., Давыдов В. Ю., Смирнов А. Н., Литвин Д. П., и др. Сверхчувствительный газовый сенсор на основе графена. *Журнал технической физики.* 2016; 86 (3): 135–139. doi: https://doi.org/10.1134/S1063784216030130. [Lebedev A. A., Lebedev S. P., Novikov S. N., Davydov V. Y., Smirnov A. N., Litvin D. P. et al. Supersensitive graphene-based gas sensor. *Technical Physics.* 2016; 86 (3): 135–139. doi: https://doi.org/10.1134/S1063784216030130. (in Russian)]
- Воробьев С. В., Терновых И. К., Плеханов А. Ю., Лебедев А. А., Смирнов А. Н., Усиков А. С., и др. Графен как основа биологических сенсоров для определения маркеров нейродегенеративной деменции. *Медицинский алфавит.* 2023; 33: 28–33. doi: https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-28-33. [Vorobev S. V., Ter-novykh I. K., Plekhanov A. Yu., Lebedev A. A., Smirnov A. N., Usikov A. S. et al. Graphene as basis of biological sensors for determining markers of neurodegenerative dementia. *Medical Alphabet.* 2023; 33: 28–33. doi: https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-28-33. (in Russian)]
- Xu Y., Bai H., Lu G., Li C., Shi G. Flexible graphene films via the filtration of water-soluble noncovalent functionalized graphene sheets. *JACS.* 2008; 130 (18): 5856–5857. doi: 10.1021/ja800745y.
- Rong G. X., Lv Z. X., Pan Z. J., Zhang S. L., Deng P. Covalent immobilization of cellulase onto amino and graphene oxide functionalized magnetic Fe₂O₃/Fe₃O₄@SiO₂ nanocomposites. *J Nanosci Nanotechnol.* 2021; 21 (9): 4749–4757. doi: 10.1166/jnn.2021.19127.
- Плеханов А. Ю., Пузык М. В., Усиков А. С., Роенков А. Д., Лебедев А. А., Лебедев С. П., и др. Хемилюминесценция функционализированной поверхности графена. Оптика и спектроскопия. 2022; 130 (9): 1417–1422. doi: https://doi.org/10.21883/OS.2022.09.53305.3628-22. [Plekhanov A. Yu., Puzyk M. V., Usikov A. S., Roenkov A. D., Lebedev A. A., Lebedev S. P. et al. Chemiluminescence of a Functionalized Graphene Surface. *Optics and Spectroscopy.* 2022; 130 (9): 1417–1422. doi: https://doi.org/10.21883/OS.2022.09.53305.3628-22. (in Russian)]
- Патент Р. Ф. на изобретение № 2022128732/2022. Плеханов А. Ю., Пузык М. В., Усиков А. С., Роенков А. Д., Лебедев А. А., Лебедев С. П., и др. Способ восстановления способности графена связывать белки. [Patent Rus N 2022128732/2022. Plekhanov A. Yu., Puzyk M. V., Usikov A. S., Roenkov A. D., Lebedev A. A., Lebedev S. P. et al. A method for restoring graphene's ability to bind proteins. (in Russian)]
- Бородин Е. А. ИФА и ПЦР — современные методы клинической лабораторной диагностики. *Поликлиника.* 2012; 2: 16–22. [Borodin E. A. ELISA and PCR — modern methods of clinical laboratory diagnostics. *Polyclinic.* 2012; 2: 16–22. (in Russian)]
- Arranz J., Zhu N., Rubio-Guerra S., Rodríguez-Baz Í., Ferrer R., Cartona-Iragui M. et al. Diagnostic performance of plasma pTau217, pTau181, A β 1-42 and A β 1-40 in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther.* 2024; 16 (1): 139. doi: 10.1186/s13195-024-01513-9.
- Dai Y., Molazemhosseini A., Liu C. C. In vitro quantified determination of β -amyloid 42 peptides, a biomarker of neuro-degenerative disorders, in PBS and human serum using a simple, cost-effective thin gold film biosensor. *Biosensors (Basel).* 2017; 7 (3): 29. doi: 10.3390/bios7030029.
- Rosén A., Gennser M., Oscarsson N., Kvarnström A., Sandström G., Seeman-Lodding H. et al. Protein tau concentration in blood increases after SCUBA diving: an observational study. *Eur J Appl Physiol.* 2022; 122 (4): 993–1005. doi: 10.1007/s00421-022-04892-9.
- Janelidze S., Bali D., Ashton N. J., Barthélemy N. R., Vanbrabant J., Stoops E. et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain.* 2023; 146 (4): 1592–1601. doi: 10.1093/brain/awac333.
- Zecca C., Pasculli G., Tortelli R., Dell'Abate M. T., Capozzo R., Barulli M. R. et al. The role of age on beta-amyloid1-42 plasma levels in healthy

subjects. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 698571. doi: 10.3389/fnagi.2021.698571.

25. Смирнов А. Н., Плеханов А. Ю., Пузык М. В., Воробьев С. В., Усиков А. С., Дунаевский М. С., и др. Особенности функционализации графена в биосенсорах. Международная конференция «Наноуглерод и алмаз»; Июль 1–5, 2024; Санкт-Петербург. СПб.: Медиапэпир, 2024; P5-4-25. Доступно по: <https://ncd2024.ioffe.ru>. Ссылка активна на 28.08.2024. [Smirnov A. N., Plekhanov A. Yu., Puzyk M. V., Vorobev S. V., Usikov A. S., Dunaevskiy M. S. et al. Features of graphene functionalization in biosensors. International conference «Nanocarbon and Diamond»; 2024 July 1–5; St. Petersburg, SPb.: Mediapapir, 2024; P5-4-25. Dostupno po: <https://ncd2024.ioffe.ru>. Ssylka aktivna na 28.08.2024. (in Russian)]
26. McGeer P. L., Guo J. P., Lee M., Kennedy K., McGeer E. G. Alzheimer's Disease Can Be Spared by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62 (3): 1219–1222. doi: 10.3233/JAD-170706.

Информация об авторах

Воробьев Сергей Владимирович — д. м. н., главный научный сотрудник НИЛ неврологии и нейрореабилитации; профессор кафедры неврологии с клиникой НМИЦ им. В. А. Алмазова; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4830-907X

Плеханов Антон Юрьевич — к. б. н., младший научный сотрудник лаборатории системной вирусологии НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2459-4849

Терновых Иван Константинович — ассистент кафедры неврологии с клиникой НМИЦ им. В. А. Алмазова, ФГБУН «Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0074-4021

Усиков Александр Сергеевич — к. ф.-м. н., ФГБУН «Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе» Минобрнауки России; ООО Группа компаний «Нитридные кристаллы», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5320-3632

Лебедев Александр Александрович — д. ф.-м. н., профессор, руководитель отделения твердотельной электроники ФГБУН «Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0829-5053

Смирнов Александр Николаевич — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник ФГБУН «Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9709-5138

Шмидт Наталия Михайловна — д. ф.-м. н., главный научный сотрудник ФГБУН «Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3585-5116

Дунаевский Михаил Сергеевич — к. ф.-м. н., заместитель руководителя отделения физики твердого тела ФГБУН «Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6038-223X

Лебедев Сергей Павлович — к. ф.-м. н., научный сотрудник ФГБУН «Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5078-1322

27. Tvarijonaviciute A., Zamora C., Ceron J. J., Bravo-Cantero A. F., Pardo-Marin L., Valverde S., Lopez-Jornet P. Salivary biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin. Oral Investig.* 2020; 24 (10): 3437–3444. doi: 10.1007/s00784-020-03214-7.
28. Pekeles H., Qureshi H. Y., Paudel H. K., Schipper H. M., Gornistky M., Chertkow H. Development and validation of a salivary tau biomarker in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2018; 11: 53–60. doi: 10.1016/j.dadm.2018.03.003.

Поступила / Received 28.08.2024
Принята в печать / Accepted 30.09.2024

About the authors

Sergey V. Vorobyev — D. Sc. in Medicine, Chief Researcher at the Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor at the Department of Neurology with a Clinical Base, Almazov National Medical Research Centre; Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4830-907X

Anton Yu. Plekhanov — Ph. D. in Biology, Junior Researcher at the Laboratory of Systems Virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2459-4849

Ivan K. Ternovyykh — Assistant at the Department of Neurology with a Clinical Base, Almazov National Medical Research Centre, Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0074-4021

Alexander S. Usikov — Ph. D. in Physics and Mathematics, Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences; Nitride Crystals Group Ltd., Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5320-3632

Alexander A. Lebedev — D. Sc. in Physics and Mathematics, Professor, Head of the Solid-State Electronics Department, Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0829-5053

Alexander N. Smirnov — Ph. D. in Physics and Mathematics, Senior Researcher, Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9709-5138

Natalia M. Shmidt — D. Sc. in Physics and Mathematics, Chief Researcher, Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3585-5116

Mikhail S. Dunaevskiy — Ph. D. in Physics and Mathematics, Deputy Head of the Solid State Physics Department, Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6038-223X

Sergey P. Lebedev — Ph. D. in Physics and Mathematics, Research Fellow, Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5078-1322

Перспективы расширения возможностей этиотропной терапии ОРВИ у детей младшего школьного возраста

К. В. ЖДАНОВ¹, Ю. В. ЛОБЗИН¹, А. У. САБИТОВ²,
Е. В. ЭСАУЛЕНКО³, *П. В. СОРОКИН⁴

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ООО «Фармавирон», Екатеринбург, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата риамиловир («Триазавирин®»), капсулы 100 мг, у детей 6–11 лет с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). **Материал и методы.** В многоцентровое исследование включены 260 пациентов с диагнозом ОРВИ (коды по МКБ-10: J00, J02, J02.9, J04, J04.0, J04.1, J04.2, J06, J06.0, J06.9), подтверждённым методом полимеразной цепной реакции, при наличии клинических проявлений. Пациентов включали в исследование после подписания одним из его законных представителей и самим пациентом (с 10 лет) информированного согласия на участие в исследовании. Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением пациента в исследование не превышал 36 ч. **Результаты.** В результате проведённого многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного плацебо-контролируемого клинического исследования установлены эффективность и безопасность лечения препаратом риамиловир («Триазавирин®») детей в возрасте 6–11 лет с диагнозом ОРВИ. Показано снижение длительности заболевания при применении препарата риамиловир по сравнению с контрольной группой. Во время проведения исследования серьёзных нежелательных явлений выявлено не было. **Заключение.** В результате проведённого многоцентрового клинического исследования установлены высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата риамиловир в лечении детей младшего школьного возраста (6–11 лет) с диагнозом ОРВИ. Рекомендовано использование препарата риамиловир в клинической практике в качестве этиотропной терапии у детей в возрасте 6–11 лет с диагнозом ОРВИ ввиду высокой эффективности и безопасности.

Ключевые слова: ОРВИ; дети; младший школьный возраст; риамиловир; этиотропная терапия

Для цитирования: Жданов К. В., Лобзин Ю. В., Сабитов А. У., Эсауленко Е. В., Сорокин П. В. Перспективы расширения возможностей этиотропной терапии ОРВИ у детей младшего школьного возраста. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 29–36. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-29-36>. EDN: NPYHMK.

Prospects for Expanding the Possibilities of Etiotropic Therapy of Acute Respiratory Viral Infections in Primary School Children

KONSTANTIN V. ZHDANOV¹, YURI V. LOBZIN¹,
ALEBAY U. SABITOV², ELENA V. ESAULENKO³, *PAVEL V. SOROKIN⁴

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

² Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁴ Farmaviron LLC, Ekaterinburg, Russia

Abstract

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of the drug riamilovir (Triazavirin®), 100 mg capsules, in children aged 6–11 years with a diagnosis of acute respiratory viral infection (ARVI). **Materials and methods.** The multicenter study included 260 patients diagnosed with acute respiratory viral infections (ICD-10 codes: J00, J02, J02.9, J04, J04.0, J04.1, J04.2, J06, J06.0, J06.9), confirmed by polymerase chain reaction, in the presence of clinical manifestations. Patients were included in the study after one of their legal representatives and the patient themselves (from the age of 10) signed an informed consent to participate in the study. The interval between the appearance of the first symptoms of the disease and the patient's inclusion in the study did not exceed 36 hours. **Results.** As a result of a multicenter, randomized, double-blind, comparative, placebo-controlled clinical trial, the efficacy and safety of treatment with riamilovir (Triazavirin®) in children aged 6–11 years with a diagnosis of acute respiratory viral infections were established. A decrease in the duration of the disease was shown when using the drug riamilovir compared with the control group. No serious adverse events were detected during

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com



EDN: NPYHMK

*Correspondence to:
E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com



the study. **Conclusion.** A multicenter clinical trial has established the high efficacy, safety, and good tolerability of riamilovir in the treatment of primary school-age children (6–11 years old) diagnosed with acute respiratory viral infections. The use of riamilovir in clinical practice as an etiotropic therapy in children aged 6–11 years with a diagnosis of acute respiratory viral infections is recommended due to its high efficacy and safety.

Keywords: acute respiratory viral infections; children; primary school age; riamilovir; etiotropic therapy

For citation: Zhdanov K. V., Lobzin Yu. V., Sabitov A. U., Esaulenko E. V., Sorokin P. V. Prospects for expanding the possibilities of etiotropic therapy of acute respiratory viral infections in primary school children. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (1–2): 29–36. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-29-36>. EDN: NPYHMK.

Введение

Из года в год человечество продолжает сталкиваться с такой проблемой, как респираторные вирусные инфекции, наблюдая за их распространением, изменениями и развитием. Только за 2023 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 34,7 млн случаев ОРВИ. Среднегодовалый показатель заболеваемости (СМП) острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей по России составляет 20 810,16 на 100 тыс. населения. При этом в 2023 г. показатель заболеваемости был на уровне 23 646,83 на 100 тыс. населения, что превышает СМП на 13,6%. Основную долю по заболеваемости от совокупного населения составляют дети. Так, в 2023 г. заболеваемость ОРВИ среди детского населения составляла 64 213,01 на 100 тыс. населения, что превышает прошлогодний показатель на 11,2%. Необходимо отметить, что это количество случаев заболеваний, зарегистрированных лишь по официальным обращениям к врачам-педиатрам. Истинная же частота перенесённых ОРВИ может быть существенно выше. Помимо прочего, показатели летальности от респираторных вирусных инфекций продолжают оставаться внушительными [1–3].

В организованных коллективах, внутри дошкольных и школьных образовательных учреждений наблюдается наибольшая заболеваемость, которая создаётся за счёт значительного увеличения числа контактов и формирования нового вирусно-бактериального фона. Циркуляция возбудителей имеет неустойчивый характер. Характер активности вируса складывается из его вариативности и конкретного штамма, меняющейся интенсивности репродукции, сочетанности, а также изменчивости и эволюции. Всё это становится глобальной эпидемиологической проблемой [2, 3].

Пути решения данной проблемы, имеющей всеобъемлющие масштабы, могут быть разнонаправленными. Одним из таких направлений является вакцинопрофилактика, которая имеет важное медико-социальное значение и решает целый ряд вопросов [4, 5]. Но этим мерам, направленным на борьбу с возбудителем и формирование специфического иммунитета, противостоят такие факторы, как полиэтиологичность и изменчивость вирусов, нестойкий специфический поствакцинальный иммунитет и ограниченный спектр вакцинных препаратов (только от гриппа и РС-вируса). Помимо этого,

не все группы населения подлежат иммунизации и не все её хорошо переносят [6, 7]. Ситуацию усугубляют высокий процент антипрививочной приверженности и недостаточное проведение санитарно-просветительской работы населения с помощью медицинского сообщества. Исходя из вышесказанного, существующего уровня привитости для создания коллективного иммунитета становится недостаточно [8].

Рутинная ежедневная врачебная практика также имеет ряд насущных проблем, таких как поздние обращения пациентов за медицинской помощью и низкий уровень этиологической расшифровки, сложности возникают и на этапе выбора верного алгоритма лечения [9]. Для максимально полного и эффективного контроля над вирусной инфекцией необходимо использование комплекса эффективных, безопасных, универсальных и современных технологий, в том числе на основе отечественных противовирусных препаратов, направленных непосредственно на жизненный цикл вируса.

Детская возрастная группа является особо восприимчивой к вирусным инфекциям респираторного тракта в связи с неустойчивой иммунной системой и лёгкостью передачи возбудителей. Своевременное определение и реагирование на заболевание, в свою очередь, необходимо во избежание тяжёлых последствий, осложнений и отягощения заболевания [10].

Исходя из опыта прошлых лет, ориентируясь на современные реалии, есть все основания полагать, что распространение вирусных инфекций будет нарастать, поэтому поиск, разработка и введение новых средств этиотропной терапии при ОРВИ остаются актуальной проблемой и требуют современного подхода и решений.

В действующих клинических рекомендациях Министерства здравоохранения России по лечению ОРВИ у детей, разработанных Союзом педиатров России, не содержится ни одного этиотропного противовирусного препарата для лечения ОРВИ, есть только два препарата для лечения гриппа [11]. Однако в новом проекте клинических рекомендаций Министерства здравоохранения России по лечению ОРВИ у детей, разработанного двумя авторитетными обществами (Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» и Нацио-

нальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского) содержится, основанная на научных доказательствах, структурированная информация, на базе которой разрабатываются стандарты и критерии качества оказания медицинской помощи, создаются алгоритмы действий врача при определённых нозологиях и состояниях. Исходя из данного документа при ОРВИ для прекращения репликации вирусов рекомендовано назначение противовирусных препаратов [12].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ОРВИ у взрослых в качестве консервативного лечения предусмотрена этиотропная (противовирусная) терапия для прекращения репликации вирусов, и препаратом с наивысшим уровнем убедительности доказательств (1) является риамиловир (торговое наименование «Триазавирин®»), который обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов, благодаря подавлению синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов. Активное вещество является синтетическим аналогом оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) [13].

Препарат «Триазавирин®» (капсулы 250 мг) зарегистрирован в России с 2014 г. как лекарственное средство для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых пациентов, а также для профилактики инфекции COVID-19 у взрослых, совместно проживающих с лицом с симптоматическими проявлениями подтверждённой инфекции COVID-19 [14]. За прошедший период препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при лечении и профилактики различных вирусных инфекций (грипп, ОРВИ, COVID-19, лихорадка Денге и др.) [15–20]. Накопленный положительный опыт применения позволил перейти к расширению возрастного диапазона, и препарат «Триазавирин®» (капсулы 100 мг) успешно прошёл клинические испытания для лечения ОРВИ у детей 12–17 лет [21]. Установленная эффективность и безопасность препарата дали основу для проведения многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного плацебо-контролируемого клинического исследования препарата «Триазавирин» (100 мг) на более младшей возрастной группе (6–11 лет).

Цель исследования — подтвердить эффективность и безопасность препарата риамиловир («Триазавирин®»), капсулы 100 мг, у детей 6–11 лет с диагнозом ОРВИ благодаря решению следующих задач:

- изучение фармакокинетики препарата риамиловир, капсулы 100 мг;
- оценка эффективности и безопасности препарата риамиловир (капсулы 100 мг) в сравнении с плацебо в терапии ОРВИ у детей в возрасте 6–11 лет.

Материал и методы

В исследование были рандомизированы 260 пациентов в возрасте 6–11 лет, отвечающих критериям отбора, с клинически и лабораторно (коды по МКБ-10: J00, J02, J02.9, J04, J04.0, J04.1, J04.2, J06, J06.0, J06.9) подтверждённым диагнозом ОРВИ лёгкой и средней степени тяжести. Пациентов включали в исследование после подписания одним из родителей/усыновителей и самим пациентом (с 10 лет) информированного согласия на участие в исследовании. Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением пациента в исследование не превышал 36 ч.

Критериями не включения послужили: наличие в анамнезе вакцинации против гриппа, SARS-CoV-2, проведённой в течение 12 мес. до скрининга, подозрение на пневмонию, бактериальную инфекцию (в том числе менингит, сепсис, средний отит, синусит, инфекцию мочевых путей и др.) или наличие заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов и другие условия, которые могли повлиять на достоверность полученных результатов, а также привести к ухудшению состояния пациента.

При рандомизации методом конвертов было сформировано 2 группы по 130 человек: пациенты, вошедшие в 1-ю группу (основную), принимали риамиловир, во 2-й группе (контрольной) — плацебо.

В соответствии с критериями исключения, согласно протоколу, завершили исследование 259 пациентов, в том числе 130 в группе 1 (пациенты, принимающие риамиловир) и 129 в группе 2 (пациенты, принимающие плацебо). В фармакокинетической части исследования участвовали 20 пациентов из группы, принимающей риамиловир.

Для проведения клинического исследования было получено Разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования № 189 от 04.04.2023 г. В исследовании участвовало 6 клинических центров. Клиническая часть исследования была проведена в период с 10.08.2023 г. по 13.02.2024 г.

Для клинического исследования была выбрана доза 200 мг/сут (по 1 капсуле 100 мг 2 раза в сутки), курс лечения составил 5 сут.

Данное клиническое исследование включало в себя II этапа:

- I этап — изучение фармакокинетики (ФК), эффективности и безопасности препарата на небольшом количестве пациентов, подбор схемы терапии ОРВИ у детей в возрасте 6–11 лет.
- II этап — изучение эффективности и безопасности, подтверждение обоснованной схемы терапии ОРВИ у детей в возрасте 6–11 лет.

Между этапами I и II был проведён промежуточный анализ данных предварительной безопасности и ФК препарата. После получения положительных выводов промежуточного анализа, которые, по мнению независимого комитета по мониторингу данных клинического исследования, подтвердили возможность использования предложенной дозы и схемы применения препарата у детей, исследование перешло на II этап.

Исследование состояло из нескольких периодов: скрининг (день 0); рандомизация (день 1-й); терапия (5 дней: день 1-, 2-, 3-, 4-, 5-й); период последующего наблюдения (9±1 дней после завершения терапии: день 6–14±1 день от начала терапии). Общая продолжительность участия пациента в исследовании — не более 16 дней.

Оценка эффективности основана на анализе первичных и вторичных конечных точек у пациентов с ОРВИ (с лабораторно подтверждённым методом ПЦР наличием антигенов ОРВИ, отсутствием антигенов вирусов гриппа и COVID-19), принявших хотя бы 1 раз препарат и соответствующих критериям отбора.

Первичная конечная точка представляла собой время до наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ (меньше или равно

2 балла при условии наличия не более 1 балла для одного симптома), при нормализации температуры (менее 37 °С) (под стойким улучшением подразумевается сохранение симптомов улучшения на протяжении не менее 22 ч).

Вторичные конечные точки включали:

- площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ — время» в течение 5 дней терапии;
- время до нормализации температуры тела от момента появления первых симптомов заболевания, измеряемое в часах (под нормализацией понимается установление ниже 37°С без подъёма выше данных значений в последующий период);
- время до исчезновения всех симптомов по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ от момента появления первых симптомов заболевания;
- доля пациентов с нормализацией температуры тела ниже 37 °С к 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- время от момента появления до исчезновения катарально-респираторного синдрома: першение/боли в горле, кашель, охриплость, чихание, насморк, заложенность носа (по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ) в популяции пациентов, у которых проявлялись соответствующие симптомы;
- средний балл по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома: першение/боли в горле, кашель, охриплость, чихание, насморк, заложенность носа, к 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- время от момента появления до исчезновения интоксикации: недомогание, головная боль, боли в мышцах, боли в глазных яблоках (по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ) в популяции пациентов, у которых проявлялись соответствующие симптомы;
- средний балл по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ интоксикации: недомогание, головная боль, боли в мышцах, боли в глазных яблоках, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- доля пациентов с осложнениями ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й и с 1-го по 14-й дни от момента появления первых симптомов заболевания;
- сроки развития осложнений ОРВИ от момента появления первых симптомов заболевания;
- уровень повторного выделения антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носо-ротоглотки у пациентов (на 6-е и на 8-е сутки от начала терапии).

Оценка безопасности проводилась на основании анализа частоты возникновения всех нежелательных явлений (НЯ), динамики лабораторных и инструментальных показателей у всех пациентов, принявших хотя бы 1 раз препарат и соответствующих критериям отбора.

В качестве запрещённых или не предусмотренных протоколом препаратов включали:

- лекарственные препараты и БАДы с основным или побочным действием, влияющим на иммунную систему, включая препараты растительного происхождения;
- патогенетические и этиотропные противовирусные лекарственные препараты (кроме исследуемого препарата риамилонир);
- лекарственные препараты и биологически активные добавки, ингибирующие или индуцирующие ферменты системы цитохрома P450, а также антимикробные препараты (в том числе антибиотики), противокашлевые средства центрального действия, пероральные контрацептивы, вакцины против гриппа, ОРВИ, COVID-19 и др.

Запрещённые протоколом препараты должны были быть отменены не менее чем за 30 дней до начала исследования. Во время клинического исследования не должны были использоваться препараты с недоказанной для лечения

ОРВИ у детей эффективностью: противокашлевые, отхаркивающие средства, муколитики, в т. ч. многочисленные патентованные препараты с различными растительными средствами, аскорбиновая кислота.

Для сравнительного анализа длительности симптомов использован анализ выживаемости Каплан–Майера с расчётом лог-рангового критерия. Для статистической оценки различий между группами «Триазавирин®» и «Плацебо» для количественных признаков использованы параметрический *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни. Для анализа качественных и ранговых признаков построены таблицы сопряжённости и рассчитаны критерии Пирсона, критерий Пирсона с поправкой Йетса (если признак наблюдался у 5–10 пациентов) и точный критерий Фишера (если признак наблюдался менее чем у 5 пациентов). С целью оценки значимости различий между средними значениями количественных признаков под влиянием факторов (визит, группа пациентов) был проведён дисперсионный анализ (ANOVA) с расчётом критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

На этапе скрининга были выделены РНК/ДНК следующих вирусов: риновирус (45,56%), аденовирус (39,38%), бокавирус (6,15%), респираторно-синцитиальный вирус (4,62%), парагрипп (1,54%), коронавирус HCoV-229E (1,15%), метапневмовирус (1,15%), грипп А (0,38%), комбинация риновируса и аденовируса (0,38%). Распределение обнаруженных вирусов представлено на рис. 1.

После окончания I этапа исследования был проведён промежуточный анализ данных, который включал анализ фармакокинетических параметров, промежуточный анализ параметров эффективности (доли пациентов с возможными осложнениями заболевания, со статистически значимым уменьшением уровня вирусной нагрузки после терапии) и промежуточный анализ параметров безопасности (наличие/отсутствие серьёзных непредвиденных нежелательных реакций). Исследование фармакокинетики показало, что после приёма внутрь риамилонир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. C_{max} были достижимы в среднем через 1,50 ч ($T_{max}=1,50 [1,00; 1,50]$) после приёма дозы 100 мг, варьируя в диапазоне 0,50–2,00 ч. Период полувыведения составил 1,420 ч [0,97; 2,056]. Клиренс — 68,222 л/ч [52,364; 98,145]. Элиминация у большинства пациентов носила 2-фазный характер: после пика концентрации через 0,5–2 ч наблюдается I фаза быстрого убывания концентрации к 2–4 ч и затем фаза медленного убывания.

Полученные положительные выводы промежуточного анализа, подтвердили возможность использования предложенных дозы и схемы применения препарата у детей и позволили продолжить исследование на II этапе.

Анализ по первичной точке, предусмотренной протоколом, продемонстрировал, что группа I (Риамилонир) статистически значимо отличалась от группы II (Плацебо) по времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при

ОРВИ ($p < 0,00001$). Так, медианы (95% ДИ) в группе I и группе II составили в днях 4,99 (4,90–5,02) и 7,97 (7,95–8,02) дней или 119,68 (117,42–120,55) и 191,28 (190,75–192,44) ч соответственно (рис. 2).

Согласно данным вторичных точек, усреднённые показатели площади под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ — время» после 5 дней терапии статистически значимо различались между группами I (риамиловир) и II (плацебо) — 334,25 (142,87–776,74) и 632,09 (201,25–1201,28) балл×ч, соответственно ($p < 0,00001$).

Показано, что терапевтическая группа, принимавшая риамиловир, статистически значимо отличалась от группы, принимавшей плацебо:

- по времени до нормализации температуры тела ($p < 0,0001$). Так, медианы (95% ДИ) в группах I и II составили 134,02 (131,58–136,46) и 183,70 (182,20–185,20) ч соответственно (рис. 3).
- по времени до исчезновения всех симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p < 0,0001$). 134,02 (131,58–136,46) и 208,07 (207,21–210,19) ч, соответственно (таблица).

В терапевтической группе I (риамиловир) наблюдалось существенное превышение доли пациентов:

- с нормализацией температуры тела к концу 3-го дня: в группе I — 27,69% (36 пациентов), по сравнению с группой II — 0,78% (1 пациент) ($p < 0,00001$). Превосходство сохранялось к концу 4-, 5- и 6-го дней от момента появления первых симптомов и достигало к концу 4-го дня —

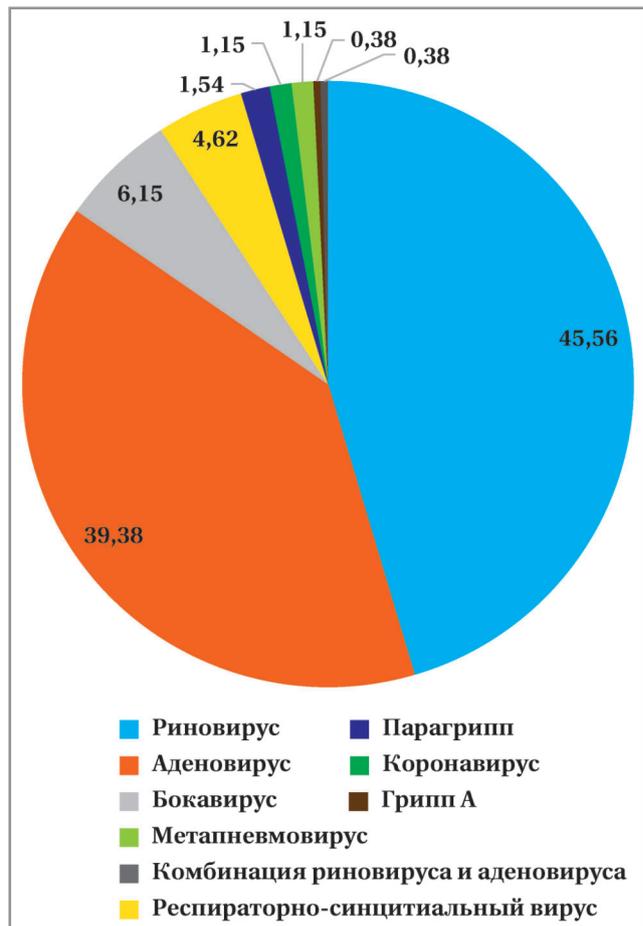


Рис. 1. Этиологическая структура респираторных вирусов у пациентов с ОРВИ ($n=260$) на этапе скрининга, %.
Fig. 1. Etiological structure of respiratory viruses in patients with ARVI ($N=260$) at the screening stage, %.

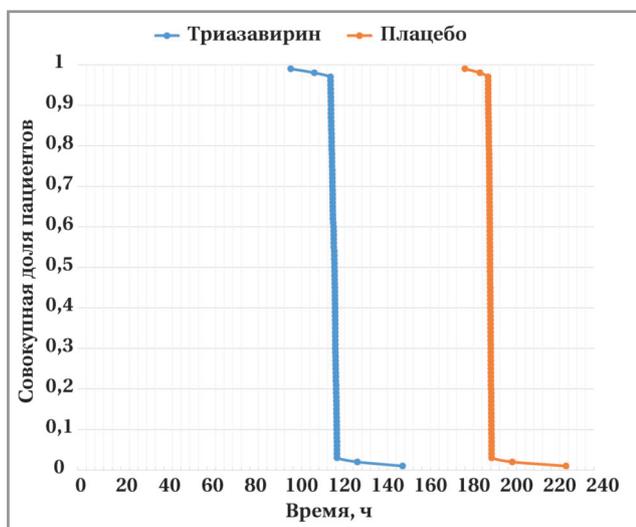


Рис. 2. Кривая анализа выживаемости Каплана–Мейера времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ по группам.

Fig. 2. Kaplan–Meier survival analysis curve of the time to the start of persistent improvement in clinical symptoms according to the severity scale for ARVI by groups

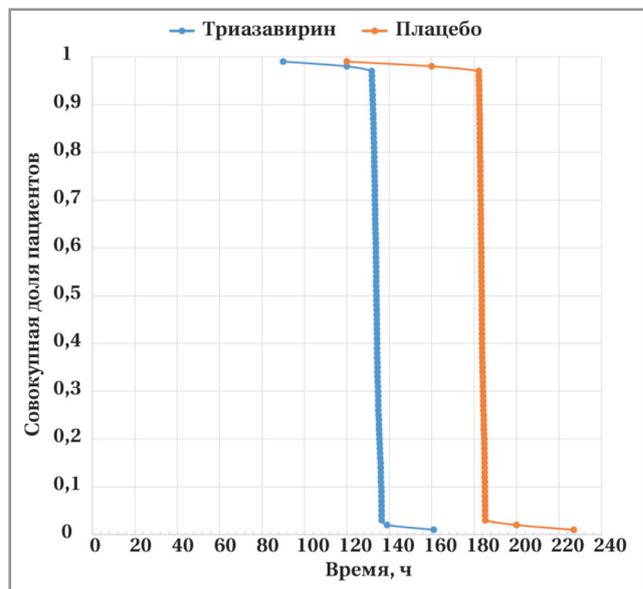


Рис. 3. Кривая времени до нормализации температуры от момента начала лечения по группам.
Fig. 3. Analysis curve of time to temperature normalization from the start of treatment by groups.

Показатели времени (ч) наступления полного исчезновения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ по группам

Time indicators (h) for the start of complete disappearance of clinical symptoms according to the severity scale for ARVI by groups

Группа рандомизации	Медиана (95%ДИ)	Q1 (95%ДИ)	Q3 (95%ДИ)
I (Триазавирин®)	134,02 (131,58–136,46)	132,42 (129,88–134,86)	151,27 (148,83–153,71)
II (Плацебо)	208,07 (207,21–210,19)	204,42 (202,93–205,91)	214,25 (212,76–215,74)

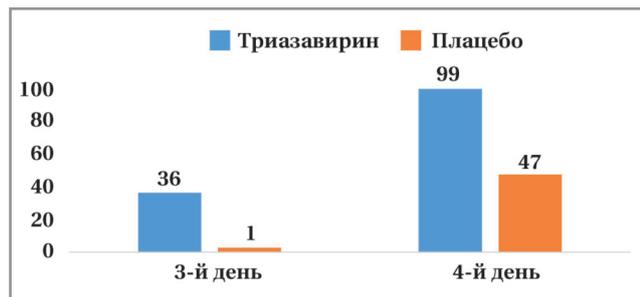


Рис. 4. Количество пациентов с нормализацией температуры тела на 3-й и 4-й дни исследования.
Fig. 4. Number of patients with normalization of body temperature on the 3rd and 4th days of the study.

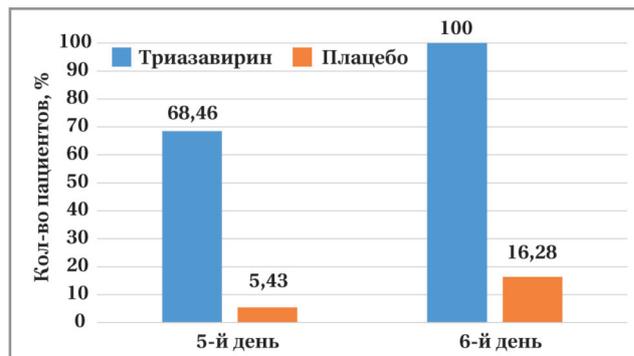


Рис. 5. Доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов от момента появления первых симптомов заболевания.

Fig. 5. The proportion of patients with complete elimination of all symptoms from the moment of the onset of the first symptoms of the disease.

76,15% в группе I (99 пациентов) в сравнении с 36,43% (47 пациентов) в группе II (рис. 4);

- с полным исчезновением всех симптомов на 5-й день от появления симптомов при применении препарата риамилловир — 68,46% в группе I (89 пациентов), по сравнению с контролем — 5,43% (7 пациентов). Превосходство сохранялось на 6-й и 7-й дни от начала терапии и достигало на 6-й день — 100% в группе I (130 пациентов), в сравнении с 16,28% в группе II (21 пациент) (рис. 5).

Терапевтическая группа I («Триазавирин®»), статистически значимо отличалась от группы II (Плацебо) по времени от момента появления до исчезновения катарально-респираторного синдрома по шкале тяжести состояния при ОРВИ

($p < 0,00001$). Так, у пациентов группы I катарально-респираторный синдром был купирован на 35,6% ч быстрее, чем в группе Плацебо» (рис. 6).

По среднему баллу по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома группа, получавшая риамилловир, статистически значимо отличалась от группы, получавшей плацебо, начиная с конца 2 сут от момента появления симптомов заболевания ($p = 0,0012$).

Группа I статистически значимо отличалась от группы II по времени от момента появления

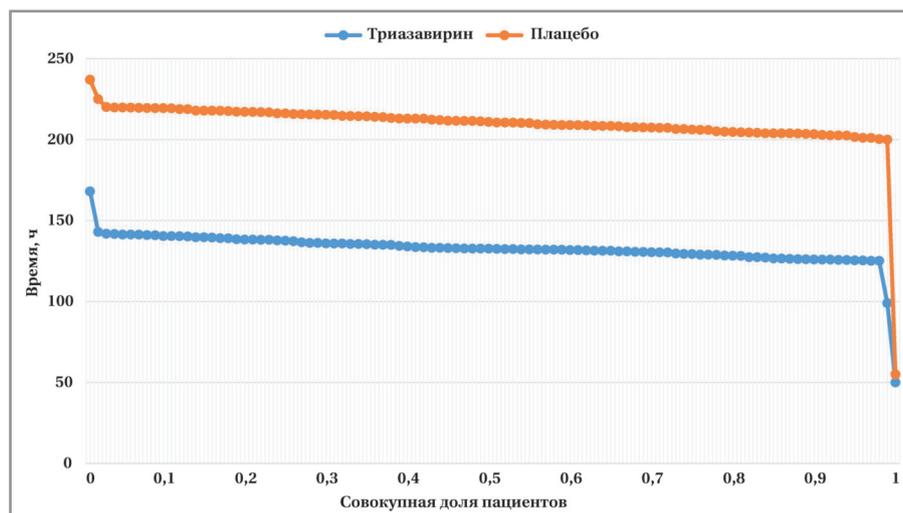


Рис. 6. Кривая анализа времени от момента появления до исчезновения катарально-респираторного синдрома.

Fig. 6. Time analysis curve from the moment of onset to the disappearance of catarrhal-respiratory syndrome.

до исчезновения интоксикации ($p = 0,00001$). Так, медианы (95%ДИ) в группе I и II и составили 134,02 (131,58–136,46) и 208,07 (207,21–210,19) ч, соответственно. По среднему баллу по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ группы I и II статистически значимо различались на 4-й день от появления симптомов ($p = 0,000089$).

В исследуемой группе происходило статистически значимое снижение уровня повторного выявления антигенов вирусов ОРВИ. На 6-й день от начала терапии повторное выделение типированных антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой

носо-ротоглотки наблюдалось у 3 (2,31%) пациентов группы I. На 8-е сутки ни у одного пациента в группе I вирусов обнаружено не было.

В течение всего исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

В результате проведенного анализа основная статистическая гипотеза исследования о превосходстве препарата Риамилонир, капсулы 100 мг в дозе 200 мг/сут (100 мг 2 раза в день), в течение 5 сут над плацебо была доказана.

Заключение

Анализ фармакокинетики препарата подтверждает обоснованность предлагаемой дозы и схемы лечения ОРВИ у детей 6–11 лет: по 1 капсуле препарата «Триазавирин®», капсулы 100 мг, 2 раза в день (200 мг/сут) в течение 5 сут.

В результате проведенного многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравни-

тельного плацебо-контролируемого клинического исследования препарата риамилонир (торговое наименование «Триазавирин®»), капсулы 100 мг, у детей в возрасте 6–11 лет с острыми респираторными вирусными инфекциями была установлена высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость лечения. Таким образом, препарат «Триазавирин®» (капсулы 100 мг) может быть рекомендован к повсеместному практическому применению для пациентов школьного возраста (6–17 лет) и включению в обновленные клинические рекомендации Минздрава России в качестве эффективного и безопасного этиотропного средства. Внедрение препарата риамилонир (торговое наименование «Триазавирин®») в педиатрическую практику значительно расширит доступный набор эффективных противовирусных средств, направленных на устранение причины болезни, для лечения ОРВИ у детей.

Литература/References

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2024; 364. ISBN 978-5-7508-2132-7. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federatsii v 2023 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka. 2024; 364. ISBN 978-5-7508-2132-7. (in Russian)]
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Проект. <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2022/05/ORVI-deti-EAOIB-NASIB.pdf>. Ссылка активна на 12.02.2025. [Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossii. Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) u detej. Proekt. <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2022/05/ORVI-deti-EAOIB-NASIB.pdf>. Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]
- Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. М.: 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/25_2. Ссылка активна на 12.02.2025. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI). Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossii. Moscow: 2022. Rezhim dostupa: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/25_2. Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]
- WHO. Global Health estimates. Available at: https://www.who.int/ru/health-topics/vaccines-and-immunization/3#tab=tab_1. Accessed: 12.02.2025 (in Russian)]
- Даниленко Д. М., Соминина А. А., Комиссаров А. Б. и др. Эффективность вакцинации от гриппа в снижении частоты госпитализаций, оцененная на разных стадиях эпидемического цикла. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 63–69. [Danilenko D. M., Somnina A. A., Komissarov A. B. et al. Influenza Vaccine effectiveness assessed at different stages of the epidemic cycle in reducing the frequency of hospitalization with influenza. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 63–69. (in Russian)]
- О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»: приказ №677н от 12.12.2023. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202401300021>. Ссылка активна на 12.02.2025 [O vnesenii izmenenii v prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii ot 6 dekabrya 2021 g. №1122n «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam i poriadka provedeniia profilakticheskikh privivok»: prikaz №677n ot 12.12.2023. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202401300021>. Accessed: 12.02.2025 (in Russian)]
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. (ред. От 12.12.2023 г.) №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202112200070>. Ссылка активна на 12.02.2025. [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii ot 6 dekabrya 2021 g. (red. Ot 12.12.2023 g) №1122n «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam i poriyadka provedeniya profilakticheskikh privivok». Rezhim dostupa: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202112200070>. Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]
- Интервью руководителя Роспотребнадзора Анны Поповой о главных биологических угрозах. https://www.rosпотребнадзор.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=12905&phrase_id=4402603 Ссылка активна на 12.02.2025. [Interv'yu rukovoditelya Rosпотребнадзора Anny Popovoy o glavnykh biologicheskikh ugrozakh. https://www.rosпотребнадзор.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=12905&phrase_id=4402603 Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]
- Купченко А. Н., Понезжева Ж. Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. Архив в современной медицине. 2016; 1 (27). <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-printsipy-diagnostiki-i-lecheniya-orvi/viewer>. Ссылка активна на 12.02.2025. [Kupchenko A. N., Ponezhzheva Zh. B. Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya ORVI. *Arkhiv# vnutrennej meditsiny*. 2016; 1 (27). <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-printsipy-diagnostiki-i-lecheniya-orvi/viewer>. Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]
- Радциг Е. Ю. и др. Воспалительные заболевания лорорганов как осложнение ОРВИ и гриппа у детей. Российская оториноларингология. 2013; 5 (66): 145–149. [Radtsig E. Jyu. i dr. Vospalitel'nye zabolevaniya lororganov kak oslozhenie ORVI i gripa u detej. *Rossijskaya otorinolaringologiya*. 2013; 5 (66): 145–149. (in Russian)]
- Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. М.: 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/25_2. Ссылка активна на 12.02.2025. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI). Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossii. Moscow: 2022. Rezhim dostupa: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/25_2. Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Проект. <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2022/05/ORVI-deti-EAOIB-NASIB.pdf>. Ссылка активна на 12.02.2025. [Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossii. Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) u detej. Proekt. <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2022/05/ORVI-deti-EAOIB-NASIB.pdf>. Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]

13. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. М.: 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/724_1. Ссылка активна на 12.02.2025. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI). Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdoravookhraneniya Rossii. Moscow: 2022. Rezhim dostupa: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/724_1. Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]
14. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Инструкция по медицинскому применению. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=риамилловир&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=ffcc47aa-11f0-4fd4-9378-3b96dd2bb660&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>. Ссылка активна на 12.02.2025. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv Rossijskoj federatsii. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=риамилловир&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=ffcc47aa-11f0-4fd4-9378-3b96dd2bb660&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>. Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]
15. Сабитов А. У., Ковтун О. П., Бацкалевич Н. А., Сабитов А. У., Ковтун О. П., Бацкалевич Н. А., Мальцев О. В., Жданов К. В., Эсауленко Е. В., Тихонова Е. П., Калинина Ю. С., Сорокин П. В., Чепур С. В., Степанов А. В. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. Антибиотики и химиотерапия = Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66 (5–6): 48–57. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57>. [Sabitov A. U., Kovtun O. P., Batskalevich N. A., Maltsev O. V., Zhdanov K. V., Esaulenko E. V., Tikhonova E. P., Kalinina Yu. S., Sorokin P. V., Chepur S. V., Stepanov A. V. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66: 5–6: 48–57. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-48-57>. (in Russian)]
16. Сабитов А. У., Ковтун О. П., Бацкалевич Н. А., Львов Н. И., Жданов К. В., Эсауленко Е. В., Тихонова Е. П., Калинина Ю. С., Сорокин П. В., Чепур С. В., Степанов А. В. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66; 5–6: 58–71. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-6-6-58-71>. [Sabitov A. U., Kovtun O. P., Batskalevich N. A., Lvov N. I., Zhdanov K. V., Esaulenko E. V., Tikhonova E. P., Kalinina Yu. S., Sorokin P. V., Chepur S. V., Stepanov A. V. Meta-analysis of randomized clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of influenza. Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66: 5–6: 58–71. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-6-6-58-71>. (in Russian)]
17. Козлов К. В., Мальцев О. В., Касьяненко К. В., и др. Оценка профилактической эффективности нуклеозидного аналога риамиловира в отношении ОРВИ у лиц из организованного коллектива. Терапевтический архив. 2024; 96 (11): 1035–1041. [Kozlov K. V., Mal'tsev O. V., Kas'yanenko K. V. et al. Otsenka profilakticheskoy effektivnosti nukleozidnogo analoga riamilovira v otnoshenii ORVI u lits iz organizovannogo kolektiva. Terapevticheskij Arkhiv. 2024; 96 (11): 1035–1041. (in Russian)]
18. Пишеничная Н. Ю., Лужецкая А. А., Коннова Ю. А. и др. Опыт лечения тяжёлой лихорадки денге препаратом риамиловир. Инфекционные болезни. 2024; 22 (2): 133–136. [Pshenichnaya N. Yu., Luzhetskaya A. A., Konnova Yu. A. i dr. Opyt lecheniya tyazhelej likhoradki denge preparatom riamilovir. Infektsionnye Bolezni. 2024; 22 (2): 133–136. (in Russian)]
19. Сабитов А. У., Лиознов Д. А., Жданов К. В., Тихонова Е. П., Эсауленко Е. В., Сорокин П. В. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамиловир для профилактики COVID-19. Терапевтический архив. 2024; 96 (3): 229–234. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202652>. [Sabitov A. U., Lioznov D. A., Zhdanov K. V., Tikhonova E. P., Esaulenko E. V., Sorokin P. V. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti primeneniya preparata riamilovir dlya profilaktiki COVID-19. Terapevticheskij Arkhiv. 2024; 96 (3): 229–234. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202652>. (in Russian)]
20. Сабитов А. У., Лиознов Д. А., Жданов К. В., и др. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата риамиловира в терапии COVID-19. Терапевтический архив. 2024; 96 (5): 515–520. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202770>. [Sabitov A. U., Lioznov D. A., Zhdanov K. V., i dr. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti preparata riamilovira v terapii COVID-19. Terapevticheskij Arkhiv. 2024; 96 (5): 515–520. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202770>. (in Russian)]
21. Сабитов А. У., Ковтун О. П., Эсауленко Е. В., Сорокин П. В. Новый подход к этиотропной терапии ОРВИ у детей. Терапевтический архив. 2022; 94 (11): 1278–1284. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/119966>. Ссылка активна на 12.02.2025. [Sabitov A. U., Kovtun O. P., Esaulenko E. V., Sorokin P. V. Novyj podkhod k etiotropnoj terapii ORVI u detej. Terapevticheskij arkhiv. 2022; 94 (11): 1278–1284. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/119966>. Ssylka aktivna na 12.02.2025. (in Russian)]

Поступила / Received 10.02.2025
Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Информация об авторах

Жданов Константин Валерьевич — д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, директор научно-клинического центра ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», главный внештатный специалист по инфекционным болезням Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3679-1874

Лобзин Юрий Владимирович — д. м. н., профессор, акад. РАН, Президент ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. RCID ID: 0000-0002-6934-2223

Сабитов Алебай Усманович — д. м. н., профессор, директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО УГМУ, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0858-9529

Эсауленко Елена Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3669-1993

Сорокин Павел Владимирович — к. фарм. наук, главный научный сотрудник ООО «Фармавирон», Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1477-8521

About the authors

Konstantin V. Zhdanov — D. Sc. in Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Scientific and Clinical Center of the Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Chief Specialist in Infectious Diseases of the Health Committee of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3679-1874

Yuri V. Lobzin — D. Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Chief Specialist in Pediatric Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6934-2223

Alebay U. Sabitov — D. Sc. in Medicine, Professor, Director of the Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0858-9529

Elena V. Esaulenko — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3669-1993

Pavel V. Sorokin — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Chief Researcher, Farmaviron LLC, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1477-8521

Оценка эффективности препарата риамиловир в профилактике COVID-19: результаты математического моделирования

А. С. СИГИДАЕВ¹, П. Б. ЗОТОВ¹, В. А. ДЮЛЬДИН¹, И. И. ИВА², К. В. КОЗЛОВ³,
О. В. МАЛЬЦЕВ³, *В. В. ИВАНОВА³, К. БРЯНСКАЯ-КАСЬЯНЕНКО³

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

² Координационно-аналитический центр по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Оценка эффективности профилактического применения противовирусного препарата прямого действия риамиловир в снижении заболеваемости COVID-19, а также его влияния на динамику распространения инфекции при помощи математического моделирования на примере популяции Курганской области для оптимизации профилактических стратегий в отношении эпидемически значимых заболеваний. **Материал и методы.** Для моделирования распространения COVID-19 в Курганской области использовалась расширенная модель SEIR, учитывающая влияние препарата риамиловир на вероятность заражения новой коронавирусной инфекцией. Численное решение системы дифференциальных уравнений осуществлялось методом Рунге–Кутты 4-го порядка. Входные параметры модели базировались на демографических данных региона и результатах клинического исследования профилактической эффективности препарата риамиловир в отношении COVID-19 и острых респираторных вирусных инфекций. Рассматриваемые сценарии предполагают приём препарата 30 и 50% населения, что приводило к снижению вероятности заражения на 25,7 и 40%, соответственно. **Результаты.** На основе математического моделирования установлено, что профилактическое применение препарата риамиловир 30 или 50% населения сдвигает пик эпидемии на более поздний срок, а максимальное число активных случаев существенно снижается по сравнению со сценарием без препарата. Общая численность заболевших уменьшается, что позволяет снизить нагрузку на систему здравоохранения и улучшить контроль за распространением инфекции. **Заключение.** Математическое моделирование показало, что сценарий профилактического применения препарата риамиловир на примере Курганской области может значительно снизить заболеваемость инфекциями с эпидемическим потенциалом, уменьшить нагрузку на систему здравоохранения и замедлить пик эпидемии.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции; острые респираторные заболевания; риамиловир; нуклеозидные аналоги; профилактика; COVID-19; организованные коллективы; массовая госпитализация

Для цитирования: Сигидаев А. С., Зотов П. Б., Дюльдин В. А., Ива И. И., Козлов К. В., Мальцев О. В., Иванова В. В., Брянская-Касьяненко К. Оценка эффективности препарата риамиловир в профилактике Covid-19: результаты математического моделирования. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 37–44. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-37-44>. EDN: GDMYHW.

Evaluation of the Effectiveness of Riamilovir in Prevention of COVID-19: Mathematical Simulation Results

ALEKSEY S. SIGIDAEV¹, PAVEL B. ZOTOV¹, VASILY A. DULDIN¹, IRINA I. IVA²,
KONSTANTIN V. KOZLOV³, OLEG V. MALTSEV³, *VERA V. IVANOVA³,
KRISTINA BRYANSKAYA-KASYANENKO³

¹ Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

² Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the effectiveness of the preventive use of the direct-acting antiviral drug riamilovir in reducing the incidence of COVID-19, as well as its impact on the dynamics of infection spread using mathematical simulation on the ex-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: ivanovavmeda@gmail.com



*Correspondence to:
E-mail: ivanovavmeda@gmail.com

EDN: GDMYHW



ample of the Kurgan region population to optimize preventive strategies for epidemiologically significant diseases. *Material and methods.* To simulate the spread of COVID-19 in the Kurgan region, the extended SEIR model was used, taking into account the effect of riamilovir on the likelihood of contracting a new coronavirus infection. The numerical solution of the system of differential equations was carried out using the 4th order Runge-Kutta method. The input parameters of the model were based on demographic data from the region and the results of a clinical study of riamilovir preventive efficacy against COVID-19 and acute respiratory viral infections. The scenarios under consideration involve 30% and 50% of the population taking the drug, which reduced the likelihood of infection by 25.7% and 40%, respectively. *Results.* Based on mathematical simulation, it has been established that the preventive use of riamilovir by 30% or 50% of the population shifts the peak of the epidemic to a later date, and the maximum number of active cases is significantly reduced compared to the scenario without the drug. The total number of cases is decreasing, which reduces the burden on the healthcare system and improves control over the spread of infection. *Conclusion.* Mathematical simulation has shown that the scenario of preventive use of riamilovir on the example of the Kurgan region can significantly reduce the incidence of infections with epidemic potential, reduce the burden on the healthcare system, and slow down the peak of the epidemic.

Keywords: acute respiratory viral infections; acute respiratory diseases; riamilovir; nucleoside analogues; prevention; COVID-19; organized groups; mass hospitalization

For citation: Sigidaev A. S., Zotov P. B., Dyuldin V. A., Iva I. I., Kozlov K. V., Maltsev O. V., Ivanova V. V., Bryanskaya-Kasyanenko K. Evaluation of the effectiveness of riamilovir in prevention COVID-19: mathematical simulation results. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (1–2): 37–44. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-37-44>. EDN: GDMYHW.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения из-за их высокой контагиозности, быстрого распространения и возможности развития серьёзных осложнений [1]. Пандемия COVID-19 продемонстрировала уязвимость системы здравоохранения перед лицом новых инфекционных угроз и подчеркнула необходимость совершенствования методов профилактики и оказания медицинской помощи [2, 3].

В период пандемии Курганская область, как и многие регионы, столкнулась со значительным увеличением числа случаев заражения COVID-19. Это приводило к резкому увеличению числа обращений в медицинские учреждения и потребности в госпитализации. Из-за наплыва пациентов возникала нехватка свободных коек в больницах, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Медицинским учреждениям приходилось перепрофилировать другие отделения и создавать дополнительные места для лечения пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Медицинские работники трудились в условиях повышенной нагрузки, часто сверхурочно. Кадровый дефицит усугублялся случаями заболевания COVID-19 среди медицинского персонала, что приводило к сокращению числа доступных специалистов. Это во многом отражало ситуацию в целом по стране [4, 5].

Несмотря на то, что в отношении SARS-CoV-2 разработаны высокоэффективные методы специфической профилактики — комбинированные векторные, инактивированные и пептидные вакцины — согласно изменениям в календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям от 12 декабря 2023 г. вакцинация от COVID-19 теперь предусмотрена лишь для нескольких категорий граждан (в том числе для ранее не болевших и/или не привитых против SARS-

CoV-2 инфекции) [6]. Учитывая уровни заболеваемости за минувшие 3 года, практически исключается возможность вакцинации переболевших, число которых, по разным оценкам, достигает от 40 до 70% населения страны [7, 8].

В этом случае, согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 18, для неспецифической профилактики рекомендуется реализовывать комплекс мероприятий, направленных на предотвращение распространения инфекции. Данный комплекс включает противоэпидемические мероприятия при новой коронавирусной инфекции, которые проводятся в отношении источника инфекции, механизма передачи возбудителя инфекции, а также восприимчивого контингента [9].

Строгое соблюдение мер контроля, включая использование средств индивидуальной защиты органов дыхания, социальное дистанцирование, массовое тестирование, отслеживание и изоляция заболевших, а также введение карантинных ограничений, способствовало снижению передачи возбудителя в регионах их эффективного применения. Однако в связи с неравномерностью реализации этих мер их эффективность в сдерживании распространения новой коронавирусной инфекции была ограничена.

Учитывая то, что эффективная профилактика может существенно снизить заболеваемость и нагрузку на медицинские учреждения, а разработанные меры профилактики имеют свои недостатки — трудности в обеспечении специфической профилактики (необходимость массовой вакцинации, наличие противопоказаний, длительный период формирования иммунитета), становится всё более актуальным расширение арсенала средств для медикаментозной неспецифической профилактики новой коронавирусной инфекции. Известно, что РНК-содержащие

вирусы имеют высокую скорость мутаций в связи с отсутствием у РНК-зависимой РНК-полимеразы высокоэффективной системы исправления ошибок. Со временем это приводит к развитию устойчивости большинства РНК-вирусов к применяемым в отношении них препаратам.

Примеры приобретения резистентности возбудителями ОРВИ регистрируются с 2007 г., когда у вируса гриппа H1N1 была идентифицирована мутация H275Y в гене нейраминидазы, что сделало его полностью резистентным к осельтамивиру, а мутации в белке M2 задолго до этого сделали вирусы гриппа А (H3N2) и (H1N1) pdm09 полностью устойчивыми к препаратам из группы амантадинов. SARS-CoV-2 продолжает эволюционировать, и уже сейчас регистрируется его устойчивость к ингибиторам основной протеазы Mpro/3CLpro и моноклональным антителам из-за мутации в RBD-области S-белка, что делает поиск новых профилактических химиопрепаратов важным объектом научных исследований [10–13]. Важно отметить, что несмотря на доминирование пандемического вируса в циркуляции, в 2021–2022 гг. около 12% пациентов переносили сразу несколько инфекций одновременно: чаще всего регистрировалось сочетание SARS-CoV-2 с парагриппом 3 типа, риновирусами, аденовирусами, отмечены также, хоть и немногочисленные, комбинации SARS-CoV-2 с другими сезонными коронавирусами [14]. Это делает приоритетным применение для профилактики препаратов с широким спектром действия.

Одним из наиболее исследованных классов противовирусных средств для профилактики острых респираторных заболеваний являются интерфероны: интерфероны альфа и бета демонстрируют способность ингибировать репликацию вирусов-возбудителей ОРВИ и снижать тяжесть течения заболевания, если они применяются на ранних стадиях инфекции. Однако их длительное применение ограничено в связи с возможностью развития ряда побочных эффектов, таких как гриппоподобный синдром, депрессия и нейротоксичность [15, 16].

Препараты прямого противовирусного действия обладают высокой эффективностью в отношении SARS-CoV-2, что делает их перспективными средствами и для профилактики COVID-19. Дополнительным преимуществом является их универсальность, позволяющая блокировать не только исходные штаммы, но и мутирующие варианты вируса, снижая риск заражения и предотвращая осложнения. Благодаря этому препараты прямого действия могут стать эффективным инструментом в стратегии профилактики COVID-19, особенно в периоды эпидемических подъёмов заболеваемости и при контактах с инфицированными [17].

Наиболее высокий уровень достоверности доказательств в настоящее время имеет отечественный противовирусный препарат прямого действия риамилловир (торговое наименование «Триазавирин»®), являющийся нуклеозидным аналогом гуанина. В отличие от иммуномодулирующих препаратов, риамилловир вмешивается в ключевые процессы репликации вируса, предотвращая его размножение и распространение в организме на любой стадии инфекционного процесса.

В 2021 г. во время пандемии COVID-19 в рамках Постановления Правительства РФ №441 проведено открытое исследование по оценке безопасности и эффективности препарата риамилловир для профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в семейных и производственных очагах на базе МАУ «Городская клиническая больница № 14» в г. Екатеринбурге. В результате установлена высокая эффективность (97,35%), безопасность и хорошая переносимость препарата на протяжении 20 дней приёма профилактической дозы 1 капсула (250 мг) в день в очагах COVID-19 [18].

В 2023 г. в России проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы, оценивающее эффективность и безопасность препарата риамилловир для профилактики COVID-19 у взрослых, проживающих с инфицированными. В группе принимавших риамилловир лабораторно подтвержденная инфекция выявлена только у 3 из 375 пациентов, что на 88,96% ниже, чем в контрольной группе. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость без серьёзных нежелательных явлений и значимых отклонений в лабораторных показателях. На основании полученных данных экспертный совет Министерства здравоохранения Российской Федерации в октябре 2023 г. расширил показания к применению препарата риамилловир для профилактики COVID-19 [19].

В 2024 г. получены данные о том, что профилактический приём препарата риамилловир в очаге эпидемической заболеваемости COVID-19 и других ОРВИ статистически значимо снижал частоту заболеваний ОРВИ некоронавирусной этиологии (35,7% против 71,8% в контрольной группе, $p=0,003$) и полностью предотвращал случаи COVID-19. Выявление вирусных патогенов некоронавирусной природы при приёме препарата происходило реже (1,51 против 4,81%), что указывает на вирусоподавляющее действие препарата риамилловир [20].

Полученные данные о высокой эффективности и безопасности препарата риамилловир в профилактике COVID-19 и других ОРВИ предопределили выбор данного препарата для построения математической модели, оценивающей его влияние на динамику распространения инфекции.

Материал и методы

Для моделирования распространения SARS-CoV-2 инфекции в Курганской области использовалась расширенная модель SEIR (Susceptible-Exposed-Infected-Recovered), учитывающая влияние выбранного препарата риамиловир на вероятность заражения. Численное решение системы дифференциальных уравнений проводилось методом Рунге–Кутты 4-го порядка. В качестве исходных параметров были использованы данные о населении Курганской области ($n=845\,537$), базовом репродуктивном числе ($R_0=2,5$), инкубационном периоде (5 дней) и среднем времени инфекционности (7 дней). Для моделирования влияния препарата установлено, что риамиловир снижает вероятность заражения на 57% ($\varepsilon=0,57$) и применяется 30 и 50% населения. Расчёты выполнялись в среде Python с использованием библиотек SciPy, NumPy. Визуализация результатов выполнена с помощью пакета Matplotlib.

Результаты

На рис. 1 и 2 продемонстрирована динамика числа активных случаев COVID-19 в течение 200 дней для следующих сценариев: без применения препарата и с применением препарата, который снижает вероятность заражения, с учётом приёма 30 и 50% населения соответственно.

При реализации сценария без препарата начало роста числа активных случаев начинается примерно на 50-й день. Пик эпидемии достигается ориентировочно на 85-й день, когда число активных случаев достигает около 175 000. После пика наблюдается спад числа активных случаев, достигающий нижнего уровня к 200-му дню.

По сценарию с препаратом, при приеме 30% населения, рост числа активных случаев начинается сопоставимо по времени с первым сценарием, но пик значительно ниже и достигается позже, примерно на 110-й день. Пиковое значение активных случаев составляет около 130 000, что существенно меньше по сравнению со сценарием без препарата (на 25,7%). Как и в первом сценарии, после пика следует снижение числа активных случаев, которое завершает цикл около 200-го дня.

При приёме профилактического препарата 50% на-

селения, рост числа активных случаев начинается позже, примерно с 70-го дня, а пик эпидемии наступает на 130-й день, что значительно позже, чем при реализации первых двух сценариев. Пиковое значение активных случаев составляет около 105 000 (снижение количества заболевших на 40%). Как и в первом сценарии, после пика следует снижение числа активных случаев, которое завершает цикл около 200-го дня.

Применение препарата приводит к снижению и задержке пика эпидемии, уменьшив максимальное число активных случаев. Количество активных случаев уменьшается более постепенно

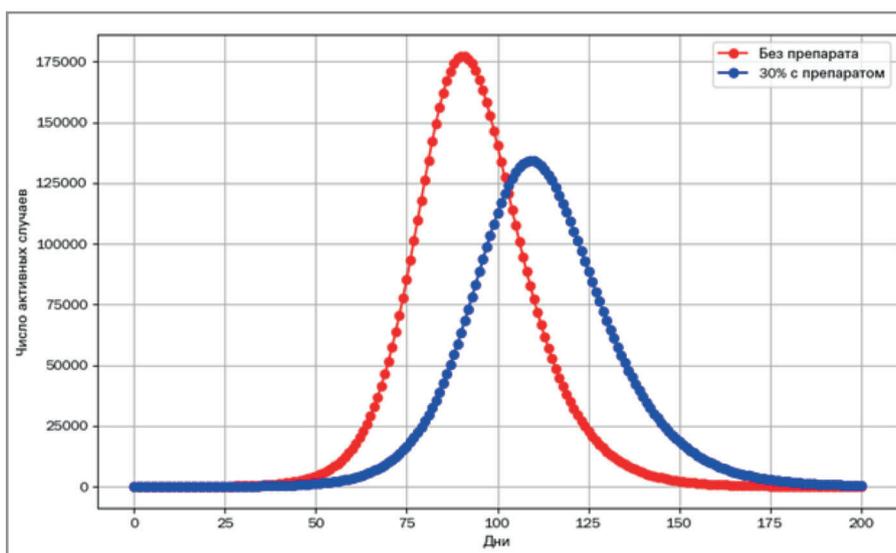


Рис. 1. Динамика числа активных случаев заболевания для обоих сценариев при приёме препарата 30% населения.

Fig. 1. Dynamics of the number of active cases of the disease for both scenarios with 30% of the population taking the drug.

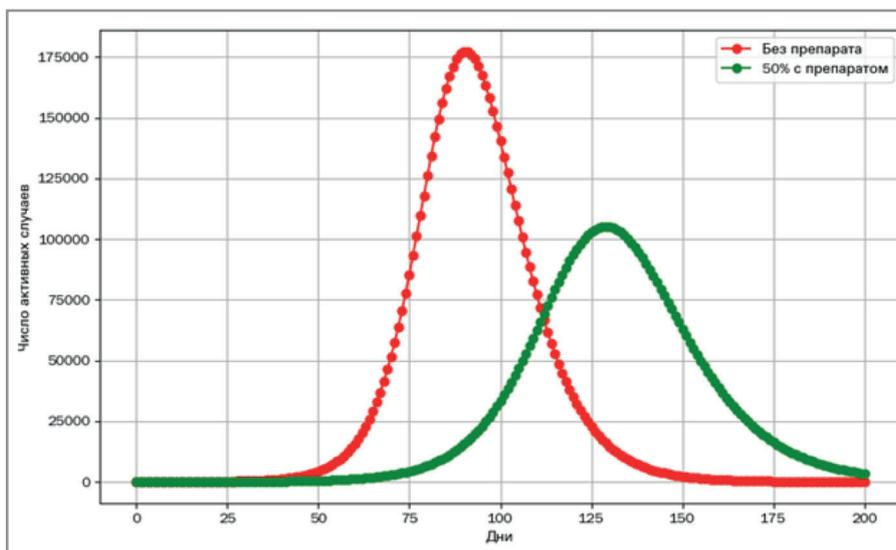


Рис. 2. Динамика числа активных случаев заболевания для обоих сценариев при приёме препарата 50% населения.

Fig. 2. Dynamics of the number of active cases of the disease for both scenarios with 50% of the population taking the drug.

в сценарии с препаратом, что продлевает общее время эпидемии.

Это свидетельствует о том, что профилактическое применение данного препарата может заметно снизить нагрузку на систему здравоохранения, уменьшая количество активных случаев на пике. Таким образом, применение препарата оказывается эффективным в снижении остроты эпидемии, что может быть решающим фактором для смягчения последствий вспышки.

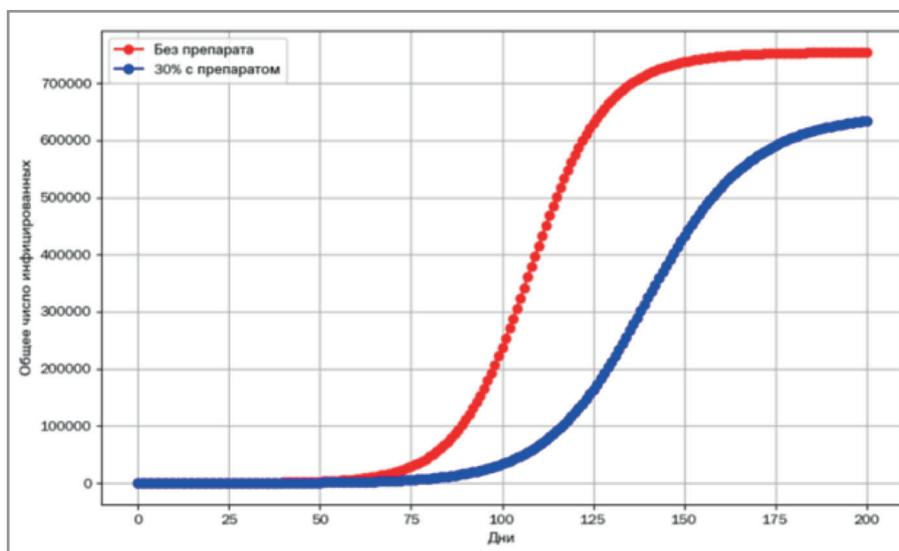


Рис. 3. Общее число инфицированных за период моделирования для обоих сценариев: без применения препарата и с применением препарата, который снижает вероятность заражения, с учётом приёма 30% населения.

Fig. 3. Total number of infected people during the simulation period for both scenarios: with and without using the drug that reduces the likelihood of infection, taking into account the use of the drug by 30% of the population.

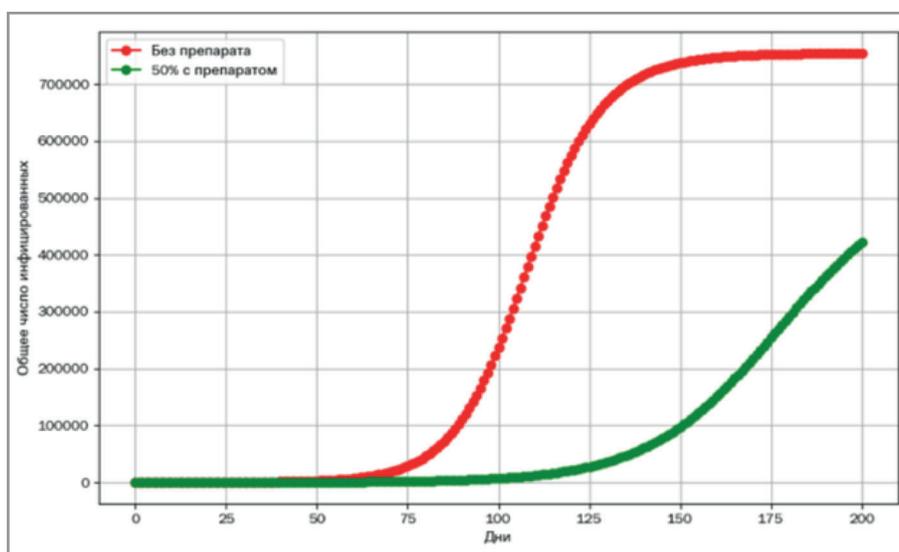


Рис. 4. Общее число инфицированных за период моделирования для обоих сценариев: без применения препарата и с применением препарата, который снижает вероятность заражения, с учётом приёма 50% населения.

Fig. 4. Total number of infected people during the simulation period for both scenarios: with and without using the drug that reduces the likelihood of infection, taking into account the use of the drug by 50% of the population.

На рис. 3 и 4 представлено общее число инфицированных за период моделирования в течение 200 дней для сценариев: без применения препарата и с применением препарата, снижающего вероятность заражения с учётом приёма 30 и 50% населения соответственно.

В сценарии без препарата в начале периода видно постепенное увеличение общего количества инфицированных. Начиная с примерно 75-го дня, наблюдается резкий рост количества инфицированных, достигая наибольшего увеличения к 130-му дню. После 135-го дня кривая начинает выравниваться, приближаясь к плато, с общим числом инфицированных около 750 000 человек. К концу 200-дневного периода, рост практически останавливается, что указывает на достижение максимальной степени распространения инфекции в данном сценарии.

В сценарии с приёмом препарата, при условии применения 30% населения, начальное увеличение числа инфицированных происходит более плавно, чем в сценарии без препарата. Наибольшее ускорение распространения наблюдается между 100-м и 150-м днями, но оно остаётся значительно ниже, чем в сценарии без препарата. Кривая продолжает расти, приближаясь к плато на уровне около 600 000 инфицированных к 200-му дню.

В сценарии с приёмом препарата, при условии применения 50% населения, увеличение числа инфицированных происходит только к 105-му дню. Наибольшее ускорение распространения выявляется между 150-м и 200-м днями, однако уровень инфицированных к 200-му дню достигает только 400 000.

Данные сценарии демонстрируют значительное уменьшение общего числа инфицированных в случае сценария с профилактическим приёмом препарата риамилонир.

Эффективность препарата. Применение препарата

риамиловир заметно замедляет процесс распространения вирусной инфекции и ограничивает общее число инфицированных, что свидетельствует о его эффективности в сдерживании пандемии. Для сценариев без препарата область насыщения достигается быстрее и на более высоком уровне по сравнению со сценарием с препаратом.

Наиболее положительным эффектом применения препарата является значительное уменьшение нагрузки на систему здравоохранения за счёт более низкой общей численности инфицированных. Таким образом, графики иллюстрируют важность профилактического применения противовирусного препарата риамиловир в управлении за распространением инфекции.

Обсуждение

Результаты, полученные при построении математической модели, показали, что применение препарата риамиловир может позволить снизить выраженность и сместить пик эпидемии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на более поздний срок, сокращая тем самым нагрузку на систему здравоохранения. Максимальное число одновременного количества заболевших значительно уменьшается, что облегчает оказание медицинской помощи и снижает вероятность перегрузки стационаров в условиях массового поступления больных в период эпидемии COVID-19. Существенное сокращение числа заболевших, в конечном итоге, способствует снижению количества тяжёлых случаев и летальных исходов.

Одним из важных аспектов данного исследования является демонстрация того, что использование препарата риамиловир не только снижает вероятность заражения, но и замедляет динамику распространения инфекционного процесса. Это особенно важно для регионов с ограниченными медицинскими ресурсами, где контроль за заболеваемостью может существенно повлиять на доступность медицинской помощи. В этом контексте наши результаты согласуются с данными, где было показано, что раннее вмешательство с использованием противовирусных препаратов способно сгладить эпидемиологическую кривую и уменьшить общее число инфицированных [21].

При этом использованная модель имеет ряд ограничений: в первую очередь, она не учитывает гетерогенность населения, различия в контакт-

ных сетях, меры социальной дистанции и другие факторы, которые могут существенно влиять на динамику эпидемии. Настоящая модель построена на основе данных о профилактической эффективности препарата риамиловир в отдельной однородной по своим признакам популяции, и реальные показатели могут отличаться. Также в расчётах не учитывался уровень приобретённого популяционного иммунитета. Возможные мутации респираторных вирусов и их влияние на эффективность противовирусного препарата также требуют дальнейшего изучения.

Полученные результаты позволяют сделать практические выводы. Применение препарата риамиловир в качестве средства неспецифической профилактики может быть рекомендовано для населения регионов с высокой эпидемической нагрузкой. Однако для более точной оценки его эффективности в реальных условиях необходимы дополнительные клинические исследования. В частности, перспективными направлениями являются изучение влияния длительного приёма препарата, возможных схем комбинированной профилактики и сравнительный анализ с другими противовирусными средствами.

Таким образом, данное исследование на основе математического моделирования подтверждает, что профилактическое применение препарата риамиловир («Триазавирин»[®]) на примере COVID-19 может существенно снизить заболеваемость респираторными вирусными инфекциями, склонными к эпидемическому распространению, уменьшить нагрузку на систему здравоохранения и смягчить последствия эпидемии.

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Additional information

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Сабитов А. У., Сорокин П. В., Дашутина С. Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. Антибиотики и химиотер. 2021; 66: 1–2: 33–37. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37>. [Sabitov A. U., Sorokin P. V., Dashutina S. Yu. The efficacy and safety of Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19. Antibiotiki i Khimioter. 2021; 66: 1–2: 33–37. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37>. (in Russian)]

2. Мальцев О. В., Козлов К. В., Львов Н. И., Сукачев В. С., Саулевич А. В., Карякин С. С., Шарабханов В. В., Дамбаев И. С. Опыт применения нуклеозидного аналога риамиловира в лечении и профилактике ОРВИ у лиц молодого возраста. В сб.: Решенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций. Материалы Всероссийской ежегодной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2024; 155–162. [Maltsev O. V., Kozlov K. V., Lvov N. I., Sukachev V. S., Saulevich A. V., Karyakin S. S., Sharabkhanov V. V., Dambaev I. S. The experience of using the nucleoside analogue of riamilovir in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections in young people. In

- the collection: Unresolved issues of etiologic therapy of topical infections. Proceedings of the All-Russian Annual Scientific and Practical Conference. Saint Petersburg, 2024; 155–162. (in Russian)]
- Отчёт о проделанной работе Сводного медицинского отряда Министерства обороны Российской Федерации в период работы в Курганской области. Спб., 2021. [Report on the work done by the Consolidated Medical Detachment of the Ministry of Defense of the Russian Federation during its work in the Kurgan region. St. Petersburg, 2021. (in Russian)]
 - Алимова М. М., Бочкова В. Н. Психологическое здоровье медицинского персонала в стрессовых условиях работы на фоне пандемии COVID-19. Академический журнал Западной Сибири. 2021; 17 (1–90): 25–26. [Alimova M. M., Bochkova V. N. Psychological health of medical personnel under stressful working conditions amid the COVID-19 pandemic. Academic Journal of West Siberia = Akademicheskij Zhurnal Zapadnoj Sibiri. 2021; 17 (1–90): 25–26. (in Russian)]
 - Бойко О. М., Медведева Т. И., Ениколопов С. Н., Воронцова О. Ю. Соблюдение противоэпидемических мер и интерпретации происходящего во время пандемии COVID-19. Девиантология. 2020; 4 (2): 8–21. doi: [https://doi.org/10.32878/devi.20-4-02\(7\)-8-21](https://doi.org/10.32878/devi.20-4-02(7)-8-21). [Boiko O. M., Medvedeva T. I., Enikolopov S. N., Vorontsova O. Yu. Compliance to epidemiological safety norms and interpretation of events during the COVID-19 pandemic. Deviant Behavior (Russia). 2020; 4 (2): 8–21. doi: [https://doi.org/10.32878/devi.20-4-02\(7\)-8-21](https://doi.org/10.32878/devi.20-4-02(7)-8-21). (in Russian/in English)]
 - Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 декабря 2023 г. № 677н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Ссылка активна на 23.02.2025. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 677n dated December 12, 2023 «On Amendments to Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1122n dated December 6, 2021 «On Approval of the National calendar of Preventive Vaccinations, the calendar of preventive Vaccinations and the Procedure for preventive Vaccinations». The link is active on 02/23/2025] [<http://publication.pravo.gov.ru/Document/view/0001202112200070>. (in Russian)]
 - Актуальные данные о числе зарегистрированных случаев COVID-19 в России [архив]. Ссылка активна на 23.02.2025. <https://xn-90aivcdt6dxbcxn-p1ai/stopkoronavirus>. [Current data on the number of reported COVID-19 cases in Russia [archive]. The link is active on 02/23/2025. <https://xn-90aivcdt6dxbcxn-p1ai/stopkoronavirus>. (in Russian)]
 - Крицкий И. С., Зурочка В. А., Ху Д., Сарapultsev А. П. Оценка динамики изменения количества серопозитивных пациентов по антителам против SARS-CoV-2 в течение двух с половиной лет развития пандемии COVID-19. Российский иммунологический журнал. 2022; 25 (2): 219–226. doi: <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1153-DOC>. [Kritsky I. S., Zurochka V. A., Hu D., Sarapultsev A. P. Assessment of the dynamics of changes in the number of seropositive patients with antibodies against SARS-CoV-2 during the two and a half years of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Immunology. 2022; 25 (2): 219–226. doi: <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1153-DOC>. (in Russian)]
 - Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 от 26 октября 2023 г. Ссылка активна на 23.02.2025. [Ministry of Health of the Russian Federation. Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)». Version 18 dated October 26, 2023 The link is active on 02/23/2025]. (in Russian)]
 - Яцышина С. Б., Артамонова А. А., Елькина М. А., Валдохина А. В., Буланенко В. П., Берсенева А. А., Акимкин В. Г. Генетическая характеристика вирусов гриппа А и В, циркулировавших в России в 2019–2023 годах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024; 101 (6): 719–734. [Yatsyshina S. B., Artamonova A. A., Yelkina M. A., Valdokhina A. V., Bulanenko V. P., Berseneva A. A., Akimkin V. G. Genetic characteristics of influenza A and B viruses circulating in Russia in 2019–2023. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2024; 101 (6): 719–734. (in Russian)]
 - Charness M. E., Gupta K., Stack G. et al. Emerging S. A.RS-CoV-2 Resistance After Antiviral Treatment. JAMA Network Open. 2024; 7 (2): e2824050. Accessed February 23, 2025.
 - Iketani S., Liu L., Guo Y. et al. Transmissible S. A.RS-CoV-2 Variants with Resistance to Clinical Protease Inhibitors. Science Advances. 2023; 9 (31): eade8778. Accessed February 23, 2025.
 - Zhou Y., Gammeltoft K. A., Ryberg L. A. et al. Emergence of Nirmatrelvir. Nature Communications. 2024; 15 (1): 51924. Accessed February 23, 2025.
 - Сбарцалья В. А., Гладких А. С., Миличкина Д. М., Бачевская А. В., Попова М. Р., Шарова А. А., Черепанова Е. А., Дедков В. Г., Толоян А. А. Структура ОРВИ в Северо-Западном федеральном округе в период пандемии COVID-19 (2021–2022 гг.). Инфекция и иммунитет. 2024; 14 (5): 917–926. <https://iimmun.ru/iimm/article/view/17644>. Ссылка активна на 23.02.2025. [Sbartsalya V. A., Gladkikh A. S., Milichkina D. M., Bachevskaya A. V., Popova M. R., Sharova A. A., Cherepanova E. A., Dedkov V. G., Totolyan A. A. The structure of acute respiratory viral infections in the Northwestern Federal District during the COVID-19 pandemic (2021–2022). Infection and immunity. 2024; 14 (5): 917–926.] <https://iimmun.ru/iimm/article/view/17644>. Ssylyka aktivna na 23.02.2025.
 - Ryoo S., Koh D. H., Yu S.Y. et al. Clinical efficacy and safety of interferon (Type I and Type III) therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2023; 18 (3): e0272826. doi: [10.1371/journal.pone.0272826](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272826).
 - Wittling M. C., Cahalan S. R., Levenson E. A., Rabin R. L. Shared and unique features of human Interferon-beta and Interferon-alpha subtypes. Front Immunol. 2020; 11: 605673. doi: [10.3389/fimmu.2020.605673](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605673).
 - Касьяненко К. В., Львов Н. И., Мальцев О. В., Жданов К. В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. Журнал инфектологии. 2019; 11 (3): 20–26. doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26>. [Kasianenko K. V., Lvov N. I., Maltsev O. V., Zhdanov K. V. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. Journal Infectology. 2019; 11 (3): 20–26. doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26>. (in Russian)]
 - Сабитов А. У., Сорокин П. В., Дашутина С. Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 435–439. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200751>. [Sabitov A. U., Sorokin P. V., Dashutina S. Yu. Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 435–439. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200751>. (in Russian)]
 - Сабитов А. У., Лиознов Д. А., Жданов К. В., Тихонова Е. П., Эсауленко Е. В., Сорокин П. В. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамиловир для профилактики COVID-19. Терапевтический архив. 2024; 96 (3): 229–234. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202652>. [Sabitov A. U., Lioznov D. A., Zhdanov K. V., Tihonova E. P., Esaulenko E. V., Sorokin P. V. Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024; 96 (3): 280–285. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202652>. (in Russian)]
 - Козлов К. В., Мальцев О. В., Касьяненко К. В., Сукачев В. С., Саулевич А. В., Карякин С. С., Дубровин А. Д., Смирнов Р. Н. Оценка профилактической эффективности нуклеозидного аналога риамиловира в отношении ОРВИ у лиц из организованного коллектива. Терапевтический архив. 2024; 96 (11): 1035–1041. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.11.203024>. [Kozlov K. V., Maltsev O. V., Kasyanenko K. V., Sukachev V. S., Saulevich A. V., Karyakin S. S., Dubrovin A. D., Smirnov R. N. Effectiveness of riamilovir in preventing respiratory viral infection among young people from organized collectives. Terapevticheskii Arkhiv. 2024; 96 (11): 1035–1041. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.11.203024>. (in Russian)]
 - Kim P. S., Read S. W., Fauci A. S. Therapeutic strategies to address COVID-19: Repurposing and the need for combination therapies. Science Translational Medicine. 2020. doi: [10.1126/scitranslmed.abc8965](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8965). Accessed February 23, 2025.

Поступила / Received 11.02.2025

Принята в печать / Accepted 16.02.2025

Информация об авторах

Сигидаев Алексей Сергеевич — к. м. н., доцент каф. клинических дисциплин Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5354-6523

Зотов Павел Борисович — д. м. н., профессор, директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1826-486X.

Дюльдин Василий Алексеевич — д. м. н., доц., и. о. зав. каф. клинических дисциплин Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, Россия. ORCID ID: 0009-0001-0368-0297

Ива Ирина Игоревна — специалист отдела организации деятельности центра, Координационно-аналитический центр по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0002-7804-2799

Козлов Константин Вадимович — д. м. н., профессор, начальник каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4398-7525

Мальцев Олег Вениаминович — к. м. н., доц., заместитель начальника каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6286-9946

Иванова Вера Васильевна — преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2078-2196

Брянская-Касьяненко Кристина — к. м. н., преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9294-7346

About the authors

Aleksey S. Sigidaev — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Clinical Disciplines, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5354-6523

Pavel B. Zotov — D. Sc. in Medicine, Professor, Director of the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1826-486X.

Vasily A. Duldin — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Acting Head of the Department of Clinical Disciplines, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia. ORCID ID: 0009-0001-0368-0297

Irina I. Iva — Specialist of the Department of Organization of the Centre's Activities, Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0002-7804-2799

Konstantin V. Kozlov — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases), S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4398-7525

Oleg V. Maltsev — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Deputy Head of the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases), S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6286-9946

Vera V. Ivanova — Lecturer at the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases), S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2078-2196

Kristina Bryanskaya-Kasyanenko — Ph. D. in Medicine, Lecturer at the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases), S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9294-7346

Возможности коррекции нарушений энергетического метаболизма и адаптационного гомеостаза в периоперационном периоде у пациенток с раком тела матки

*С. В. ТУМАНЯН^{1,2}, Т. И. МОЙСЕЕНКО¹, Е. М. ФРАНЦИЯНЦ¹,
Е. М. НЕПОМНЯЩАЯ¹, В. А. БАНДОВКИНА¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить энергетический метаболизм и адаптационный потенциал у пациенток с раком тела матки и возможности их дифференцированной коррекции при энергодефицитных состояниях в периоперационном периоде. **Методы.** Непосредственно перед хирургическим вмешательством пациентки были разделены на основную ($n=36$) и контрольную ($n=32$) группы. В основной группе с целью коррекции энергетического метаболизма до и в периоперационном периоде, в комплекс лечебных мероприятий введен Ремаксол®. В контрольной — антигипоксикант не применяли. Состояние энергообмена и типа энергодефицита оценивали по транспорту гемоглобина, потреблению и экстракции кислорода, концентрации глюкозы и лактата. С целью определения характера адаптационного ответа изучен количественный и качественный состав периферической крови. Изыскание проведено до операции, на 2-е и 5-е сутки периоперационного периода. **Результаты.** У 69% пациенток выявлена G1 степень дифференцировки карциномы эндометрия. Избыточную массу (ИМТ ≥ 26) регистрировали в 68% случаев, независимо от стадии РТМ. Пациентки сопоставимы по возрасту, антропометрии. Анализ полученных результатов показал, что исходный фон пациенток РТМ характеризуется разнообразными типами дисрегуляции энергетического метаболизма, нарушением регуляторных механизмов адаптационного ответа физиологического типа, превалированием стрессорного отклика организма. Использование Ремаксол® способствовало восстановлению энергетического потенциала и адаптационного гомеостаза в основной группе пациенток в периоперационном периоде. **Заключение.** Дифференцированный подход к выбору дозы используемого антигипоксиканта у данной категории пациенток, содействует нивелированию возникающих типов энергетической недостаточности, восстановлению адекватного потребления и экстракции кислорода, транспорту гемоглобина, ремодуляции регуляторных механизмов адаптационного гомеостаза физиологической направленности, что будет способствовать благоприятному течению периоперационного периода, снижению числа соматических и хирургических осложнений у данной категории пациенток.

Ключевые слова: рак тела матки; энергетический метаболизм; адаптационный гомеостаз; Ремаксол®, периоперационный период.

Для цитирования: Туманян С. В., Моисеенко Т. И., Франциянц Е. М., Непомнящая Е. М., Бандовкина В. А. Возможности коррекции нарушений энергетического метаболизма и адаптационного гомеостаза в периоперационном периоде у пациенток с раком тела матки. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 45–51. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-45-51>. EDN: JVEQFX.

Possibilities of Correcting Energy Metabolism Disorders and Adaptive Homeostasis in the Perioperative Period in Patients with Uterine Cancer

*SERGEY V. TUMANYAN^{1,2}, TATIANA I. MOISEENKO¹, ELENA M. FRANZIYANTS¹,
EVGENIA M. NEPOMNYASHYA¹, VALERIJA A. BANDOVKINA¹

¹ National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The aim of the study was to evaluate energy metabolism and adaptation potential, as well as the possibility of their differentiated correction in energy-deficient states in the postoperative period in patients with uterine body cancer. **Methods.** The patients were divided into the main ($N=36$) and control groups ($N=32$) immediately before the surgery. In the main group, Remaxol® was introduced into the complex of treatment measures to correct energy metabolism before and during the peri-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: stv53@mail.ru



EDN: JVEQFX

*Correspondence to:
E-mail: stv53@mail.ru



operative period. An antihypoxant was not used in the control group. The state of energy metabolism and the type of energy deficiency were assessed by hemoglobin transport, oxygen consumption and extraction, glucose and lactate concentrations. The quantitative and qualitative composition of peripheral blood was studied in order to determine the nature of the adaptive response. The survey was conducted before surgery, on the 2nd and 5th days of the perioperative period. **Results.** 69% of patients had G1 differentiation of endometrial carcinoma. Excess weight (≥ 26) was recorded in 68% of cases, regardless of the uterine body cancer (UBC) stage. Patients are comparable in age, as well as anthropometry. Analysis of the obtained results showed that the baseline background of UBC patients is characterized by various types of dysregulation of energy metabolism, disruption of the regulatory mechanisms of the physiological adaptation response, and the prevalence of the body's stress response. The use of Remaxol[®] contributed to the restoration of energy potential and adaptive homeostasis in the main group of patients in the perioperative period. **Conclusion.** A differentiated approach to the dose selection of the antihypoxant used in this category of patients promotes leveling of emerging types of energy deficiency, restoration of adequate oxygen consumption and extraction, hemoglobin transport, remodulation of physiological adaptive homeostasis regulatory mechanisms, which will contribute to a favorable course of the perioperative period, as well as a decrease in the number of somatic and surgical complications in this category of patients.

Keywords: uterine body cancer; energy metabolism; adaptive homeostasis; Remaxol[®], perioperative period.

For citation: Tumanyan S. V., Moiseenko T. I., Franziyants E. M., Nepomnyashya E. M., Bandovkina V. A. Possibilities of correcting energy metabolism disorders and adaptive homeostasis in the perioperative period in patients with uterine cancer. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (1–2): 45–51. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-45-51>. EDN: JVEQFX.

Введение

Широко известно, что рост злокачественной опухоли и её прогрессирование трансформируют энергетический метаболизм организма. Согласно концепции Отто Варбурга (1930, 1957), полагается, что анаэробный гликолиз, в условиях снижения клеточного дыхания и разъединения окислительного фосфорилирования, служит основополагающим донатором энергии и специфичен для возникновения злокачественного процесса [1]. С тех пор прошло более 100 лет и более двадцати с момента исследования взаимосвязи вариантов потребления энергии с онкогенами [2]. Такие изменения закономерно сопровождаются достаточно обширным набором различных патогенетических модификаций, затрагивающих в первую очередь как структуру механизма энергетического метаболизма, так и обеспечение адаптационных процессов в различных органах и системах [3, 4]. Следовательно реорганизация энергетических механизмов является одним из основополагающих многогранных видоизменений как в самой опухоли, так и в разнообразных системах организма, способствующих в итоге развитию гипоксических состояний [5].

Сегодня, к сожалению, подобная точка зрения пренебрегается при разработке плана фармакотерапии. Вместе с тем осмысление патогенеза злокачественных новообразований как системного процесса вне зависимости от локализации и стадии подтверждает адекватность применения данного подхода в онкологической практике. Собственно с этих позиций объективизация адаптивных процессов в ответ на злокачественный рост и изменения энергетического потенциала организма предполагается наиболее значимой. Поэтому интерес представляют гормонозависимые злокачественные новообразования, в том числе рак тела матки (РТМ), у которых регистрируются значительные нарушения адап-

тивных механизмов гормональной направленности, количество их неизменно преумножается [6].

Очерченные выше процессы должны анализировать также с учётом будущего оперативного вмешательства и во взаимосвязи с энергетическими возможностями организма пациента. Так как энергетический метаболизм охватывает в том числе и адаптационно-приспособительные возможности к злокачественному процессу, то изучение адаптационных реакций может являться обоснованием для адресного подбора лекарственных средств, оказывающих влияние как на энергетический метаболизм, так и восстанавливающих подавленный адаптационный ресурс больных при разнообразных злокачественных образованиях [7].

Цель — оценить энергетический метаболизм и адаптационный потенциал у пациенток с раком тела матки и возможности их дифференцированной коррекции при энергодефицитных состояниях в периоперационном периоде.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 68 пациенток, в возрасте 57–79 лет с эндометриодным РТМ, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии г. Ростов-на-Дону». Исследование проведено при добровольном согласии пациенток на обработку персональных данных для научных целей в рамках государственного задания.

Критерии включения в исследование: пациентки с верифицированным РТМ с начальными стадиями злокачественного процесса. У 69% больных выявлена G1 степень дифференцировки карциномы эндометрия. У 31% — G2 степень дифференцировки. Избыточную массу (ИМТ ≥ 26) регистрировали в 68% случаев, независимо от стадии РТМ. Все пациентки сопоставимы по возрасту, антропометрии.

Критериями невключения служили: отказ от участия в исследовании, сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации.

Случайным методом пациентки были разделены на основную ($n=36$) и контрольную ($n=32$) группы. В основной группе с целью возмещения энергетических потребностей в состав лечебных программ включали Ремаксол[®], метаболи-

ческий препарат, совершенствующий энергетическое снабжение клеток, форсирующий переход анаэробного метаболизма в аэробный, и использующийся для лечения заболеваний печени. Известные механизмы Ремаксол®, такие как улучшение энергетического обеспечения гепатоцитов, увеличение синтеза макроэргических соединений, устойчивость мембран к процессам перекисного окисления липидов, восстановление активности ферментов антиоксидантной защиты послужили обоснованием его использования в протоколе клинического исследования в качестве метаболического лекарственного средства, способного восстановить энергетический потенциал пациентов в периоперационном периоде.

В основной группе пациенток с гиперметаболическим гипозергозом Ремаксол® использовали в количестве 400 мл в сутки, в то время как у пациенток с гипоксическим гипозергозом доза Ремаксол® составила 800 мл в сутки, что было обусловлено видом энергетической недостаточности данной категории пациенток. Введение начинали непосредственно перед хирургическим лечением и продолжали периоперационно, длительность терапии составила 5 сут. У пациенток не имеющих энергодефицитных состояний Ремаксол® не использовали. Также его не применяли в контрольной группе.

Уровень энергодефицита определяли по трансформации потребления (VO_2) и экстракции (EO_2) кислорода тканями, уровню оксигемоглобина (O_2Hb) и дезоксигемоглобина (HHb), метгемоглобина ($metHb$), карбогемоглобина ($coHb$), уровню P50, отражающему сдвиг кривой диссоциации гемоглобина (КДО).

Также оценивали концентрацию глюкозы, лактата и их соотношение ($K_{Г/Л}$). Для установления влияния Ремаксол на адаптационные процессы в целом и структуры их межсистемных связей, изучен симптомокомплекс общей неспецифической адаптационной реакции (ОНАР), типы которой характеризуются различной направленностью морфо-функциональных изменений и состоянием неспецифической резистентности в организме: от патологических стрессорных (в острой и хронической форме) с низким уровнем резистентности до физиологических антистрессорных, соответствующих ОНАР тренировки, спокойной и повышенной активации с характерным высоким уровнем резистентности [8]. Исследование проводили за сутки до хирургического вмешательства, на 2-е и 5-е сутки периоперационного периода.

Статистическая обработка материала проведена пакетами Excel и Statistica 10. Характер распределения результатов анализировали по критериям Колмогорова–Смирнова. Для данных, не соответствующих нормальному распределению, рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный интервал ($P_{25}–P_{75}$). Корреляционный анализ проводился по критерию Пирсона. Статистическую значимость различий определяли по непараметрическим критериям Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у 19% пациенток основной группы и 25% пациенток контрольной не зафиксировано существенных изменений в системе энергетического метаболизма. EO_2 не превышала 25,8% (23,2; 27,3) и 26,3% (23,8; 27,2), а потребление кислорода находилось в рамках стандартных значений составляя 162,3 (153,8; 171,2) и 165,3 (155,7; 177,8) мл/мин/м² в обеих группах пациенток. По всей вероятности, это было связано с довольно оптимальными значениями дыхательной функции гемоглобина, выражающейся в стабильности O_2Hb и HHb . У этих пациенток основной группы Ремаксол® не применяли.

В свою очередь, было выявлено, что у 58% пациенток основной и у 56% контрольной групп на-

блюдались явления гиперметаболического гипозергоза и признаки активации процессов глюконеогенеза. Отмечено повышение $K_{Г/Л}$ ($p < 0,05$), за счёт возрастания концентрации глюкозы (6,8; 4,5; 7,7) ($p < 0,05$) и относительного стабильного содержания лактата (1,32; 1,13; 1,58). На этом фоне значительно возрастали: VO_2 179,2 (165,1; 189,3) мл/мин/м²; 183,7 (167,1; 192,4) мл/мин/м² ($p < 0,05$) и EO_2 31,8 (29,1; 33,6) и 32,2 (28,4; 32,8)% ($p < 0,05$), указывая на повысившуюся потребность органов и систем в энергии. Увеличение VO_2 и EO_2 тканями происходило на фоне уменьшения значений O_2Hb (12,8%; 10,6; 15,4) ($p < 0,05$) и HHb на (15,2%; 14,2; 16,9) ($p < 0,05$).

В этих условиях, компенсаторно, для более эффективной отдачи кислорода органам и системам КДО смещалась вправо. Выявленные трансформации энергетического метаболизма у пациенток с гиперметаболическим гипозергозом коррелировали с дисрегуляцией механизмов адаптации. Так, было зафиксировано, что доля антистрессорных реакций в основной группе составила всего 30%, а в контрольной — 28%, из которых 33 и 29% случаев соответственно приходились на реакции спокойной и повышенной активации. Плотность обнаружения реакции тренировки была наибольшей и составляла от 67 до 72% ($p < 0,05$) от физиологических реакций в обеих группах. Сообразно число стрессорных реакций у пациенток основной и контрольной групп составило 70 и 72% ($p < 0,05$). При этом коэффициент соотношения антистрессорных реакций и стресса ($K_{AC/C}$) снижался до 0,41 и 0,38% ($p < 0,05$) соответственно.

Надо полагать, что указанный выше механизм энергодефицита лежит в основе напряжения и дискоординации адаптационно-приспособительных защитных систем у пациенток со злокачественными процессами эндометрия, подтверждающийся высокой корреляционной зависимостью системных показателей $K_{Г/Л}–EO_2–K_{AC/C}$ ($r=0,75$; $r=0,72$ $p < 0,05$). Следовательно, данные изменения свидетельствовали о том, что организм пациенток с гиперметаболическим энергодефицитом за счёт интенсификации углеводного обмена пытается активизировать метаболические процессы, способные компенсировать в условиях энергетического дефицита возрастающий расход энергии в ответ на прогрессирование злокачественного процесса. В периоперационном периоде в основной группе пациенток, получавших Ремаксол®, анализ вышеуказанных параметров свидетельствовал о нормализации энергетического и адаптационного потенциала. Уже на втором этапе исследования снижалась концентрация глюкозы (4,96; 4,25; 5,57 ммоль/л) ($p < 0,05$), стабилизировались значения EO_2 (28,7; 25,8; 23,4%) ($p < 0,05$) и VO_2 (156,9; 149,3; 168,2 мл/мин/м²) ($p < 0,05$), подтверждая восстановление каскадов дыхательной

цепи и активизацию функционирования митохондриальных ферментных систем. Такая же закономерность сохранялась и на 5-е сутки периоперационного периода. Доказательством являлось понижение корреляционных отношений $K_{Г/Л}-EO_2-K_{AC/C}$ ($r=0,34$, $p<0,05$). В группе контроля, где Ремаксол® не применяли, гиперметаболический энергодефицит сохранялся на протяжении всего периоперационного периода. Следовательно, использование у данной категории пациенток Ремаксола® достаточно активно влияло на состояние энергообмена, что, по всей вероятности, было связано с оптимизацией механизмов адаптации, направленных на регуляцию потребления и экстракции кислорода тканями, в соответствии с метаболическими затратами.

В то же время при поступлении у 23% основной группы и 19% пациенток контрольной группы выявлен энергодефицит гипоксического характера. Регистрировались достаточно большие значения EO_2 тканями (34,1; 29,2; 36,2) ($p<0,05$), подъём VO_2 (197,8 (172,1; 209,5) мл/мин/м²) ($p<0,05$). Увеличивалась концентрация — metHb (0,65; 0,49; 0,73%) ($p<0,05$) и соHb (2,2; 1,7; 2,5%) ($p<0,05$). КДО сдвигалась влево, задерживая отдачу кислорода O_2Hb . На этом фоне зафиксировано снижение уровня глюкозы (5,51; 4,37; 6,07 ммоль/л) ($p<0,05$) и увеличение лактата (1,92; 1,72; 2,38) ($p<0,05$). Это определило уменьшение $K_{Г/Л}$, свидетельствуя о глубоких изменениях углеводного обмена, направленных на покрытие энергетического дефицита за счёт продолжающейся активации процессов гликолиза. Доказательством этому служила корреляционная связь между показателями $K_{Г/Л}-metHb-VO_2$ ($r=0,73$; $p<0,05$). Частота антистрессорных реакций у этой категории пациенток обнаружена в 25% основной и в 33% контрольной групп, число реакций стресса соответственно составило 75 и 57% в обеих группах. Фиксирование реакций стресса обнаружило присутствие как острой, так и хронической форм. Причём, количество выявленных эпизодов хронического стресса было преимущественно вдвое больше, чем стресса острой, свидетельствуя об истощении ресурса мобилизационных защитных систем у всех исследуемых пациенток. Это предопределило снижение $K_{AC/C}$ ($p<0,05$). Следовательно, анализ представленных изменений указывал на то, что ядро выявленного энергодефицита составляет дисрегуляция механизмов резервов адаптации энергетического метаболизма в ответ на злокачественный процесс.

На последующих этапах наблюдения, в основной группе пациенток, достоверно снижалось содержание лактата (1,52; 1,32; 1,65 ммоль/л) и (1,34; 1,18; 1,47 ммоль/л) ($p<0,05$). Зарегистрировано также уменьшение концентрации metHb (0,50; 0,42; 0,61%) и (0,46; 0,35; 0,58%) ($p<0,05$), а также соHb (1,4; 1,2; 1,8%) и (1,1; 0,7; 1,2%)

($p<0,05$), указывая на восстановление каскада ферментативных систем митохондрий. КДО сдвигалась ближе к нормальным величинам. Снижалась EO_2 (28,3; 25,5; 30,1) и (26,7; 24,9; 28,3) ($p<0,05$). Количество реакций острого и хронического стресса уменьшилось на 13 и 25% ($p<0,05$). Соответственно, реакция тренировки повысилась на 25%, а спокойной активации, соответственно, на 13% ($p<0,05$). Следовательно, одновременно с понижением анаэробного гликолиза и реставрацией механизмов адаптационного энергетического гомеостаза, активизировалась система аэробного метаболизма. Таким образом, применение Ремаксола® способствовало восстановлению регуляции резервного потенциала адаптации, позволяющего на этапе периоперационного периода оптимизировать исходные энергетические возможности у пациенток с гипоксическим энергодефицитом.

В эти же послеоперационные дни противоположная ситуация наблюдалась в контрольной группе пациенток. Отмечено дальнейшее угнетение аэробного цикла энергообразования на что указывало увеличение содержания лактата (2,12; 1,84; 2,26 и 1,87; 1,65; 2,08 ммоль/л) ($p<0,05$), metHb (0,68; 0,52; 0,75% и 0,55; 0,42; 0,69%) ($p<0,05$) и соHb ((2,4; 1,8; 2,7% и 1,8; 1,5; 2,1%) ($p<0,05$). Понижение активности углеводного обмена выражалось в уменьшении содержания глюкозы (3,7; 3,4; 4,7 и 4,1; 3,2; 5,8 ммоль/л) ($p<0,05$). Также наблюдалась и прямая корреляционная связь между значениями $K_{Г/Л}-metHb-coHb$ ($r=0,74$; $r=0,67$; $p<0,05$), подтверждая факт тканевой гипоксии и кислородной задолженности. Доказательством этому также являлось поддержание высокой EO_2 (33,2; 29,1; 34,8%; $p<0,05$) и VO_2 (175,3; 157,5; 189,7 мл/мин/м²) ($p<0,05$). Количество реакций острого и хронического стресса на вторые сутки исследования суммарно возрастало на 50% ($p<0,05$), снижаясь в последующем на 25% ($p<0,05$). Следовательно, выраженность функциональных, а в дальнейшем и структурных трансформаций в тканях при гипоксическом гипоэргозе будет зависеть от возможностей компенсаторно приспособительных механизмов адаптации. В этих условиях проявления гипоксического гипоэргоза, сопровождающиеся дисрегуляцией функционирования митохондриальных ферментных систем, приводит к блокаде каскадов дыхательной цепи и снижению процессов окисления НАДН и ФАДН₂ [9].

Обсуждение

Итоги проведённых изысканий выявили чёткую взаимосвязь между рядом трансформаций транспорта Hb, EO_2 , VO_2 , непосредственно отражающих энергетическую составляющую у исследуемых пациенток с РТМ и процессами адапта-

ции в самих системах энергообеспечения в ответ на опухолевый рост. Этим скорее всего следует объяснить изменения в формировании механизмов адаптации при энергодефицитных состояниях. Также необходимо отметить, что в итоге течение и исход злокачественного процесса обуславливаются особенностями нарушений различных видов обмена ведущих в условиях энергодефицита к дестабилизации мембранного потенциала клеток [10]. Таким образом, в ситуации многообразного влияния опухолевого процесса на организм нарушается регуляция адаптационных механизмов, зависящих от ресурсных возможностей реактивации энергоснабжения, что и определяет главенствующий фактор в дисрегуляции процессов адаптации.

Идентификация адаптационного ответа у пациенток со злокачественными новообразованиями эндометрия позволила определить их общую структуру, достоверную картину происходящих изменений в определённые периоды проведения исследований. Полученные результаты подтверждают, что у пациенток с РТМ возникают и обретают дальнейшее развитие на этапах хирургического лечения разнообразные варианты патологического энергообеспечения. Отмечены нарушения, свидетельствующие о ряде изменений в системе тканевой оксигенации, проявляющиеся в значительном росте потребности и экстракции кислорода тканями, дисбалансе транспорта гемоглобина и углеводного метаболизма. Это обуславливает дисрегуляцию и понижение потенциала защитных компенсаторно-приспособительных механизмов.

Таким образом, у пациенток с раком тела матки выявленные нарушения способствуют развитию череды неблагоприятных модификаций энергодефицитных состояний, угнетению адаптивного ответа физиологической направленности, превалированию реакций стрессорного характера. В условиях стресса возрастают потери значительных энергетических ресурсов для защиты от запредельного раздражителя. Тем не менее стресс не является единой типовой конфигурацией ответа организма. Известно, что при влиянии раздражителей разной активности на организм возникает 3 варианта адаптационного отклика физиологической и антистрессорной направленности: тренировка, спокойная и повышенная активация, которые развиваются в центральной нервной системе и воплощаются в жизнь посредством ретикулярной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [11]. Поэтому, отмеченные выше некоторые патологические варианты энергообмена, возникающие при раке тела матки, и их регуляторные трансформации не могут представляться как отдельные или сугубо местные реакции. Они должны

рассматриваться как часть единой иерархической системы целостного организма, сформированного на диалектическом единстве частного и целого, согласующегося с основополагающим принципом функционирования живых систем. Это подтверждает положение о том, что рассмотрение патогенеза злокачественных новообразований с точки зрения системного процесса позволяет предложить системный подход к коррекции начинающихся энергодефицитных состояний в онкологической практике [12].

Следовательно, в условиях обнаруженных патологических состояний энергосистем возникает потребность использования лекарственных средств метаболической направленности, разрешающих возобновить регуляцию адаптационных процессов [13]. Это способствует коррекции разнообразных вариаций энергообмена, позволяющей предупредить серьёзное повышение риска возможных осложнений в периоперационном периоде. В этом аспекте качественные изменения в энергетическом метаболизме у исследуемых пациенток, полученные после использования Ремаксол[®], санкционировали активизацию цикла Кребса позволяя в целом энергично влиять на EO_2 и VO_2 , а также и на транспорт Hb. Выявлено, что маркеры энергообмена в группах пациенток с метаболическим гипозергозом и гипоксическим энергодефицитом, где был использован Ремаксол[®], были значительно оптимальнее чем у пациенток, которым его не вводили. Это свидетельствовало о нивелировании выявленных форм энергодефицита. Возникали быстрые и достаточно выраженные изменения энергетического метаболизма. Следовательно, именно применение Ремаксол[®] способствовало возобновлению каскада Кребса и ферментов окислительного фосфорилирования, позволяли нивелировать неблагоприятные изменения выявленных нарушений в энергетических состояниях метаболизма у пациенток с раком тела матки.

Заключение

Анализ итогов позволил установить, что у пациенток с РТМ преморбидный фон характеризуется разнообразными видами дисрегуляции энергетического метаболизма, нарушением механизмов адаптации физиологического типа и превалирование стрессорного ответа.

Дифференцированный подход к дозе и качественному составу используемого антигипоксанта, в зависимости от типа гипозергоза, содействует редукции разнообразных видов энергетической недостаточности, реставрации регуляторных механизмов адаптационного гомеостаза, что несомненно будет способствовать снижению числа осложнений

как соматического, так и хирургического характера, благоприятному течению периоперационного периода у данной категории пациенток.

Дополнительная информация

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования — Туманян С. В.; сбор и обработка материала — Моисеенко Т. И., Бандовкина В. А., статистическая обработка, написание текста — Туманян С. В.; редактирование — Франциянц Е. М., Непомнящая Е. М.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Богданов А. А., Богданов А. А., Моисеенко В. М. Алкализация опухолевого микроокружения: есть ли перспективы в качестве мишени терапии? Практическая онкология. 2022; 23 (3): 143–159. doi: <https://doi.org/10.31917/2303143>. [Bogdanov A. A., Bogdanov A. A., Moiseenko V. M. Alkalinization of the tumor microenvironment: is there any prospect as a therapeutic target? *Prakticheskaya Onkologiya*. 2022; 23 (3): 143–159. doi: <https://doi.org/10.31917/2303143>. (in Russian)]
2. Stine Z., Schug Z., Salvino J., Dang C. Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. *Nat Rev Drug Discov*. 2022; 21 (2): 141–162. doi: [10.1038/s41573-021-00339-6](https://doi.org/10.1038/s41573-021-00339-6).
3. Туманян С. В., Моисеенко Т. И., Орос О. В., Чекмезова С. А., Шепеленко А. В. Влияние мультимодальной анестезии и анальгезии на механизмы адаптации кровообращения онкогинекологических больных в послеоперационном периоде. Медицинский вестник Юга России. 2018; 9 (1): 80–95. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-80-85>. [Tumanyan S. V., Moiseenko T. I., Oros O. V., Chekmезova S. A., Shepelenko A. V. The effect of multimodal anesthesia and analgesia on the mechanisms of adaptation of blood circulation in oncogynecological patients in the postoperative period. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2018; 9 (1): 80–95. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-80-85>. (in Russian)]
4. Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Третьяки Л. К., Качесова П. С., Галина А. В., Ушакова Н. В., Шалашная Е. В., Ишонина О. Г. Особенности показателей крови и адаптационного статуса мышей линий Balb/c и C57BL/6 при отсутствии специальных воздействий. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4 (4): 44–56. doi: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-5>. [Zhukova G. V., Franciyanc E. M., Shihlyarova A. I., Kaplijeva I. V., Trepitaki L. K., Kachesova P. S., Galina A. V., Ushakova N. V., Shalashnaya E. V., Ishonina O. G. Features of blood parameters and adaptation status of Balb/c and C57BL/6 mice in the absence of special effects. *South Russian Journal of Cancer*. 2023; 4 (4): 44–56. doi: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-5>. (in Russian)]
5. Чубенко В. А., Моисеенко В. М. Предклинические и клинические доказательства перспективности метаболической терапии рака. Практическая онкология. 2022; 23 (1): 51–60. doi: <https://doi.org/10.31917/2301051>. [Chubenko V. A., Moiseenko V. M. Pre-clinical and clinical evidence for the potential of metabolic cancer therapy. *Prakticheskaya Onkologiya*. 2022; 23 (1): 51–60. doi: <https://doi.org/10.31917/2301051>. (in Russian)]
6. Моисеенко Т. И., Шаталова С. В., Непомнящая Е. М., Бандовкина В. А., Адамян М. Л. Патогенетические особенности эндометриодной аденокарциномы матки на современном этапе. Медицинский алфавит. 2023; 36: 35–41. doi: https://doi.org/10.33667/2078_5631_2023_36_35_41. [Moiseenko T. I., Shatalova S. V., Nepomnyashchaya E. M., Bandovkina V. A., Adamyanyan M. L. Pathogenetic characteristics of endometrioid adenocarcinoma of uterus at present stage. *Medicinskij alfavit*. 2023; 36: 35–41. doi: https://doi.org/10.33667/2078_5631_2023_36_35_41. (in Russian)]

Информация об авторах

Туманян Сергей Вартанович — д. м. н., профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИИ онкологии» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1411-0433

Моисеенко Татьяна Ивановна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологии

Additional information

Contribution of the authors. Concept and design of the study — S. V. Tumanyan; collection and processing of material — T. I. Moiseenko, V. A. Bandovkina, statistical processing — S. V. Tumanyan; writing of the text — S. V. Tumanyan; editing — E. M. Frantsiyants, E. M. Nepomnyashchaya.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

7. Кит О. И., Туманян С. В., Орос О. В., Иванова Л. Г., Нетывченко Н. В., Сугак Е. Ю. Коррекция энергодифицитных состояний, как возможность адаптации больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны в периоперационный период. Анестезиология и реаниматология. 2016; 61 (3): 228–232. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-3-228-232>. [Kit O. I., Tumanyan S. V., Oros O. V., Ivanova L. G., Netyvchenko N. V., Sugak E. Y. Correction energy deficient states as possible perioperative adaptation of cancer hepatopancreatoduodenal zone patients. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (3): 228–232. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-3-228-232>. (in Russian)]
8. Гаркави Л. Х., Толмачев Г. Н., Михайлов Н. Ю., Есипов Ю. В., Беня Ф. М., Зверинцева М. М., Долбина Т. В., Пляка П. С. Адаптационные реакции и уровни реактивности как эффективные диагностические показатели донозологических состояний. Вестник Южного научного центра. 2007; 3 (1): 61–66. [Garkavi L. H., Tolmachev G. N., Mihajlov N. Yu., Esipov Yu. V., Benya F. M., Zverinceva M. M., Dolbina T. V., Plyaka P. S. Adaptation reactions and levels of reactivity as effective diagnostic indicators of pre-clinical conditions. *Vestnik Yuzhnogo Nauchnogo Centra*. 2007; 3 (1): 61–66. (in Russian)]
9. Ham P., Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Progress in Neurobiology*. 2017; 157: 92–116. doi: [10.1016/j.pneurobio.2016.06.006](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.06.006).
10. Wu M., Hsiao K., Tsai S. Hypoxia: The force of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019; 45 (3): 532–541. doi: [10.1111/jog.13900](https://doi.org/10.1111/jog.13900).
11. Гаркави Л. Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Ростов на Дону: изд-во Ростовского университета 2006. [Garkavi L. H. Aktivacionnaya terapiya. Antistressornye reakcii aktivacii i trenirovki i ih ispol'zovanie dlya ozdorovleniya, profilaktiki i lecheniya. Rostov on Don: Izdatelstvo Rostovskogo Universiteta. 2006. (in Russian)]
12. McQuirk S., Audet-Delage Y., St-Pierre J. Metabolic Fitness and Plasticity in Cancer Progression. *Trends in Cancer*. 2020; 6 (1): 49–61. doi: [10.1016/j.trecan.2019.11.009](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.11.009).
13. Саркисов Д. С. Общие закономерности и структурное обеспечение адаптации и компенсации нарушенных функций. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина; 1987. [Sarkisov D. S. Obshchie zakonomernosti i strukturnoe obespechenie adaptacii i kompensacii narushennyh funkcij. *Strukturnye osnovy adaptacii i kompensacii narushennyh funkcij*. Moscow: Medicina; 1987. (in Russian)]

Поступила/Received 18.11.2024

Принята в печать/Accepted 12.01.2025

About the authors

Sergey V. Tumanyan — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of Section of Anesthesiology and Intensive Care, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1411-0433.

Tatiana I. Moiseenko — D. Sc. in Medicine, Professor, Chief researcher, Department of Oncogynecology, National Med-

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. РИНЦ SPIN-код: 6341-0549. ORCID ID: 0000-0002-9683-2164

Франциянц Елена Михайловна — д. б. н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3618-6890. РИНЦ SPIN-код: 9427-9928. Researcher ID: Y-1491-2018. Scopus Author ID: 55890047700. Author ID: 462868

Непомнящая Евгения Марковна — д. м. н., профессор, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ НМИЦ онкологии МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия. РИНЦ SPIN-код: 8930-9580. ORCID ID: 0000-0003-0521-8837

Бандовкина Валерия Ахтямовна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2302-8271. SPIN: 8806-2641. Author ID: 696989. Researcher ID: AAG-8708-2019. Scopus Author ID: 57194276288

ical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia. SPIN-code: 6341-0549. ORCID ID: 0000-0002-9683-2164.

Elena M. Frantsiyants — D. Sc. in Biology, Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3618-6890. RSCI SPIN: 9427-9928. Author ID: 462868. Researcher ID: Y-1491-2018. Scopus Author ID: 55890047700

Evgenia M. Nepomnyashchaya — D. Sc. in Medicine, Professor, Pathologist. Pathology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia. RSCI SPIN-code: 8930-9580. ORCID ID: 0000-0003-0521-8837.

Valerija A. Bandovkina — D. Sc. in Biology, Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2302-8271. SPIN: 8806-2641. Author ID: 696989. Researcher ID: AAG-8708-2019. Scopus Author ID: 57194276288

Сравнительный анализ базисной противоастматической терапии в условиях высокогорья у детей, страдающих бронхиальной астмой

Л. А. ТЕММОЕВА, *З. А. КАМБАЧОКОВА, М. З. ТЛУПОВА,
Н. М. ТЕММОЕВ, М. И. АЛМАТОВА, Д. Х. АБДУЛВАХИДОВА,
М. С. АХМАДОВА, М. А. АТУЕВА, Х. А. АХМАТХАНОВА, К. М. ДАХОВА,
А. А. ПОРОШИНА, Л. М. МУРЗАКАНОВА, А. В. ХАЛИДОВ

Кабардино-Балкарский Государственный университет, им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Резюме

В статье представлены особенности психоэмоционального статуса, вегетативной регуляции и методы коррекции больных бронхиальной астмой в подростковом возрасте. Для объективной оценки психоэмоционального состояния детей изучалось течение заболевания при базисной противоастматической терапии и в сочетании с горноклиматическим лечением. Коррекционная работа проводилась с помощью различных психологических методик. С помощью сравнительного патопсихолого-математического анализа объективизированы прогностически значимые факторы течения бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма; соматопсихические расстройства; горноклиматическое лечение; психологические методики

Для цитирования: Теммоева Л. А., Камбачокова З. А., Тлупова М. З., Теммоев Н. М., Алматова М. И., Абдулвахидова Д. Х., Ахмадова М. С., Атуева М. А., Ахматханова Х. А., Дахова К. М., Порошина А. А., Мурзаканова Л. М., Халидов А. В. Сравнительный анализ базисной противоастматической терапии в условиях высокогорья у детей, страдающих бронхиальной астмой. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 52–57. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-52-57>. EDN: NRYGFZ.

Comparative Analysis of Basic Anti-Asthmatic Therapy in High-Altitude Conditions in Children Suffering from Bronchial Asthma

LEILA A. TEMMOEVA, *ZARETA A. KAMBACHOKOVA, MILANA Z. TLUPOVA,
NAZIR M. TEMMOEV, MAKKA I. ALMATOVA, DIANA KH. ABDULVAKHIDOVA,
MATTA S.-E. AKHMADOVA, MARKHA A. ATUEVA, KHAVA A. AKHMATKHANOVA,
KARINA M. DAKHOVA, AMINA A. POROSHINA, LIANA M. MURZAKANOVA,
ADAM V. KHALIDOV

Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Abstract

The article presents the features of the psychoemotional status, vegetative regulation, as well as correction methods for adolescents with bronchial asthma. For an objective assessment of the psycho-emotional state of children, the course of the disease was studied during the basic anti-asthmatic therapy and in combination with altitude climate therapy. Corrective work was carried out using various psychological techniques. Prognostically significant factors in the course of bronchial asthma were objectified using comparative pathopsychological and mathematical analysis.

Keywords: bronchial asthma; somatopsychic disorders; mountain climate therapy; somatopsychic disorders

For citation: Temmoeva L. A., Kambachokova Z. A., Tlupova M. Z., Temmoev N. M., Almatova M. I., Abdulvakhidova D. Kh., Akhmadova M. S.-E., Atueva M. A., Akhmatkhanova K. A., Dakhova K. M., Poroshina A. A., Murzakanova L. M., Khalidov A. V. Comparative analysis of basic anti-asthmatic therapy in high-altitude conditions in children suffering from bronchial asthma. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (1–2): 52–57. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-52-57>. EDN: NRYGFZ.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



EDN: NRYGFZ

Актуальность

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем клинической медицины, представляющая собой пример многофакторной обусловленности болезни, при которой взаимодействуют многочисленные соматические, психологические и личностные факторы. Рядом авторов не исключается непосредственный эффект на тонус бронхов психологических факторов. Категория детей, страдающих БА, представляет сложности в ведении, осуществлении контроля, и составляет группу риска по повышенной смертности. Среди подростков преобладает лёгкая форма БА, однако трудности достижения комплаенса между подростками, родителями и врачом обуславливают именно у них частоту тяжёлого обострения заболевания, частота тяжёлых приступов достигает 30–40% [1–3].

Развитие ребёнка в условиях тяжёлой соматической патологии не может не сказаться на формировании его личности, особенностях взаимоотношений с родителями, сверстниками и возможностях адаптации в целом. Около 20–30% обострений заболевания у подростков связаны с периодами эмоционального напряжения. В свою очередь, паника, боль и боязнь смерти, которые испытывает ребёнок во время приступа БА, усугубляют психологические проблемы. С другой стороны, известно, что соматический недуг часто сопряжен с преморбидными особенностями функционирования центральной нервной системы, что в свою очередь определяет специфику течения болезни, придавая ему психосоматическую окраску [4, 5].

Выделяют четыре фактора возникновения БА как психосоматического заболевания: степень генетической уязвимости организма детей, которая оценивается количеством аллергических и астматических заболеваний; степень и природа подверженности различным вредоносным факторам в пренатальном и в раннем перинатальном периодах; вирусные инфекции, которые появляются на протяжении сенситивного периода развития в первые годы жизни; увеличение вторичной уязвимости дестабилизаций гомеостаза ребенка из-за эмоциональных стрессов. Кроме биологических факторов, большую роль в развитии приступа играют и психологические (патогенное влияние семьи, межличностные конфликты, родительские особенности). Потенциальными факторами риска могут стать раннее возникновение заболевания, качество контроля (управления) астмой, частые госпитализации, родительская психопатология, семейные проблемы [6].

Среди личностных особенностей детей с БА доминирует неустойчивость, эмоциональная лабильность, эгоцентризм, снижение способностей к ролевому взаимодействию. Для успешного

лечения ребенка необходима оценка его эмоциональной сферы, изучение поведения ребенка с родителями дома, в школе, оценка реакции ребенка на непосредственное окружение, стресс [7].

В настоящее время одним из важных этапов в терапии БА может стать горноклиматическое лечение. Одной из популярных горных местностей России, используемой для лечения бронхиальной астмы является Приэльбрусье (Кабардино-Балкарская республика, верховье Баксанского ущелья, высота над уровнем моря 1800–2000 м). Горный климат оказывает разностороннее воздействие на организм человека благодаря комплексу лечебных факторов, важнейшими из которых являются сниженное атмосферное и парциальное давление кислорода, высокая солнечная и, в частности, ультрафиолетовая радиация, высокая насыщенность воздуха отрицательными заряженными ионами, низкая влажность, высокая чистота и минимальное содержание аллергенов в воздухе. В процессе горноклиматического лечения и после возвращения в привычные климатические условия в течении бронхиальной астмы выявляются 4 периода: период ранней адаптации, период стабилизации клинико-функциональных показателей, период реадаптации и период отдалённого эффекта. Они отражают особенности адаптации больных детей к горному климату [8].

Цель исследования — изучение эффективности горноклиматического лечения в сочетании с базисной противоастматической терапией (БПАТ) и влияние его на конституционально-типологические особенности личности у детей с БА.

Материал и методы

В период с января 2019 г. по апрель 2024 г. было проведено клиническое обследование с использованием различных психологических методик 160 лиц, находившихся под наблюдением в РДКМЦ г. Нальчик. Горноклиматическое лечение было включено в комплекс лечебных мероприятий 80 больным с лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой БА в межприступном периоде. Из них мальчиков было — 65,7%, девочек — 34,3% в возрасте от 12 до 16 лет, у 50 детей (31,25%), болезнь протекала в тяжёлой форме, среднетяжёлая была у 73 (45,62%), лёгкая степень у 37 (23,12%) детей. В качестве базисной терапии всем пациентам назначали низкие и средние дозы ИГКС (Будесонид, Флутиказон), селективный β-адреномиметик (сальбутамол, фенотерол) или комбинации (ипратропия бромид+фенотерол) в виде ДАИ (дозированный аэрозольный ингалятор), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) и дыхательная гимнастика по методу Бутейко. Продолжительность терапии зависело от тяжести заболевания и полученного эффекта.

Большинство обследуемых жалоб не предъявляли, а при объективном обследовании отклонения от нормы не обнаружены. Отрицательной реакции на горноклиматическое лечение не наблюдалось ни у одного ребенка. На 14-й день климатолечения у 3 пациентов появилась вялость, кашель, хрипы в лёгких. Эти изменения прекратились через четыре дня без активного лечения при ограничении двигательного режима. У обследуемых не было возникновения приступов удушья, что свидетельствует о благоприятном влиянии горного климата на больных с бронхиальной астмой.

Психологические методики включали в себя:

1. Личностный опросник Айзенка, предназначенный для определения личностных черт человека по двум основным «осям»: интроверсия–экстраверсия (замкнутость или открытость вовне) и стабильность, и нестабильность (уровень тревожности). Кроме того, в тесте аккумулированы практически все опросники для самооценки: экстравертность и нейротизм, так или иначе отражают тревожность, фрустрацию, неригидность, агрессивность, импатию, эмоциональную неустойчивость.

2. Тест Люшера (метод цветových выборов) является проективным методом, использующим материал в виде цветов. Выбор цветового ряда зависит как от набора устойчивых личностных характеристик, связанных с конституциональным типом индивида, так и от актуального состояния. Метод Люшера позволяет выявить эмоционально-характерологический базис личности.

3. Методика «Детский рисунок» применяется с целью исследования индивидуальных особенностей личности. Важной положительной особенностью рисуночного теста является практически полное отсутствие тестовой тренированности. Ход проведения теста состоит из двух частей: рисования и беседы после него. Материалы: стандартный чистый лист бумаги, простой карандаш, ластик, по желанию испытуемого цветные карандаши, краски. При интерпретации результатов оценивается качество рисунковых линий (нажим, направления, прерывность, непрерывность), расположение рисунка, его размеры, наличие дополнительных деталей и их количество.

Для адекватной статистической обработки показателей использовались методы непараметрического математического анализа, представившего результаты в «голографическом пространстве». Состояние исследуемых объектов было описано с помощью набора зафиксированных признаков, которые обозначаются как многомерная случайная величина.

Результаты

Результаты терапевтической эффективности БПАТ, применяемой при лечении бронхиальной астмы у детей с сомато-психическими расстройствами, указывают на большую терапевтическую эффективность и значительное улучшение при применении её в сочетании с климатотерапией.

После горноклиматического лечения наблюдаются не только количественные изменения психологических показателей, но и качественные. Так, наряду с изменениями в эмоциональной сфере (причём изменения затрагивают в первую очередь показатели конституциональной тревожности, что является свидетельством глубинных изменений личности), на первый план выступает резкое повышение уровня энергетического тонуса. Происходит нормализация эмоционально-волевой регуляции и увеличение внутренних психобиологических резервов организма, стабилизация индивидуального барьера психической и психологической адаптации, что является основой эффективного функционирования компенсаторных механизмов.

Анализ табл. 1 показывает, что БПАТ демонстрирует большую терапевтическую эффективность при применении её с климатотерапией по количеству значительных улучшений в процессе проведения терапии бронхиальной астмы у детей.

Таблица 1. Влияние климатотерапии на личностно-типологическую характеристику больных с бронхиальной астмой по данным личностной методики Айзенка
Table 1. The influence of climate therapy on the personality typology in patients with bronchial asthma according to the Eysenck Personality Inventory

Терапевтический эффект	Лечебные технологии		
	БПАТ	БПАТ+	Всего
Значительное улучшение	0/0%	1/5%	1/2,5%
Улучшение	4/20%	6/30%	10/25%
Без улучшения	16/80%	13/65%	29/72,5%
Итого:	20/100%	20/100%	40/100%

Следовательно, личностная методика Айзенка, отражающая изменчивость экстра- и интровертированности, амбовертированности, нейротической тревожности, подтверждает реальность терапевтического действия на течение заболевания.

Таблица 2. Влияние климатотерапии в среднегорных условиях на личностно-психологическую характеристику больных с бронхиальной астмой по данным личностной методики Айзенка
Table 2. The influence of climate therapy in mid-mountain conditions on the personality and psychological characteristics in patients with bronchial asthma according to the Eysenck Personality Inventory

Терапевтический эффект	Лечебные технологии		
	25–30 дней	35–45 дней	Всего
Значительное улучшение	2/10%	3/15%	5/12,5%
Улучшение	16/80%	17/85%	33/82,5%
Без улучшения	2/10%	0/0%	2/1,5%
Итого:	20/100%	20/100%	40/100%

Результаты табл. 2 демонстрируют, что наибольшую эффективность на личностно-психологические характеристики подростков оказывают более длительные курсы климатотерапии (35–45 дней).

В табл. 3 представлены результаты эффективности климатотерапии по данным методики Люшера. Отмечена положительная динамика при использовании БПАТ совместно с терапией в условиях горного климата.

Таблица 3. Влияние климатотерапии на личностно-психологическую характеристику больных с бронхиальной астмой по данным теста Люшера
Table 3. The influence of climate therapy on the personality and psychological characteristics in patients with bronchial asthma according to the Lüscher color test

Терапевтический эффект	Лечебные технологии		
	БПАТ	БПАТ+	Всего
Значительное улучшение	4/20%	5/25%	9/22,5%
Улучшение	5/25%	6/30%	11/27,5%
Без улучшения	11/55%	9/45%	20/50%
Итого:	20/100%	20/100%	40/100%

Таблица 4. Влияние климатотерапии среднегорных условий на личностно-психологическую характеристику больных с бронхиальной астмой по данным теста Люшера

Table 4. The influence of climate therapy in mid-mountain conditions on the personal and psychological characteristics in patients with bronchial asthma according to the Lüscher color test

Терапевтический эффект	Лечебные технологии		
	25–30 дней	35–45 дней	Всего
Значительное улучшение	2/10%	6/30%	8/20%
Улучшение	17/85%	14/70%	31/77,5%
Без улучшения	1/5%	0/0%	1/2,5%
Итого:	20/100%	20/100%	40/100%

Сравнительная эффективность терапевтических воздействий различных по длительности курсов климатотерапии представлена в табл. 4, из которой видно, что количество состояний со значительным улучшением достоверно выше при длительности курса 35–45 дней.

Анализ результатов терапевтических технологий показывает (табл. 5), что эффективность базисной противоастматической терапии у подростков с бронхиальной астмой значительно выше при применении её совместно с климатотерапией. Особенно показательны результаты терапии по состоянию «значительного улучшения».

Показатели табл. 6 наглядно демонстрируют нам преимущества более длительных курсов климатотерапии (35–45 дней) в сравнение с менее длительными (25–30 дней) у детей с бронхиальной астмой по данным методики «Детский рисунок». Из результатов данной таблицы вытекает вывод о симптоматической и патогенетической направленности климатотерапии, а учитывая особенности психологического анализа настоящей методики, можно предположить о конституционально-ориентированном характере климатотерапии в отношении детей с соматопсихическими расстройствами, обусловленными бронхиальной астмой.

Таким образом, сравнительная эффективность различных психологических методик, применяемых для коррекции психологического состояния детей с БА, подтверждает достоверное определённое преимущество эффективности горного климата в сочетании с базисной противоастматической терапией.

Следовательно, климатотерапия обладает уникальной способностью позитивно воздействовать на конституционально-типологическую недостаточность, предрасположенность, являющуюся основой психосоматического расстройства у детей.

Литература/References

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: 2017; 160. [Local recommendations: «The National Program of Bronchial Asthma in Children». Moscow: 2017; 160. (in Russian)]

Таблица 5. Влияние среднегорных условий на достижение терапевтического эффекта у детей, страдающих бронхиальной астмой

Table 5. The influence of mid-mountain conditions on achieving a therapeutic effect in children suffering from bronchial asthma

Терапевтический эффект	Лечебные технологии		
	25–30 дней	35–45 дней	Всего
Значительное улучшение	8/40%	12/60%	20/50%
Улучшение	10/50%	8/40%	18/45%
Без улучшения	2/10%	0/0%	2/5%
Итого:	20/100%	20/100%	40/100%

Таблица 6. Влияние климатотерапии на терапевтическую эффективность у больных с бронхиальной астмой по данным методики «Детский рисунок»

Table 6. The influence of climate therapy on the therapeutic efficacy in patients with bronchial asthma according to the «Children's drawing» method

Терапевтический эффект	Лечебные технологии		
	БПАТ	БПАТ+	Всего
	климат		
Значительное улучшение	4/20%	8/40%	12/30%
Улучшение	11/55%	8/40%	19/47,5%
Без улучшения	5/25%	4/20%	9/22,5%
Итого:	20/100%	20/100%	40/100%

Выводы

Исходное состояние больных бронхиальной астмой детей соответствовало конституциональному диапазону психологической нормы — акцентуации. Обнаружена взаимозависимость между тенденцией к повышению тяжести клинических проявлений и тенденцией к негативному психотипологическому дрейфу у детей, находящихся на медикаментозном лечении.

Климатотерапия в виде среднегорной среды обитания способствует возврату к базовым исходным конституционально-психотипологическим особенностям конкретной личности, что позволяет отнести климатотерапию к конституционально-ориентированным методам терапии.

Фармакологический эффект БПАТ и горноклиматического лечения проявляется в виде достоверного снижения уровня тревожности, агрессии, а также симптомов типичных для БА. Снижается астенический и дистимический симптомокомплекс, что в целом свидетельствует о восстановлении психической целостности личности. Таким образом, БПАТ в сочетании с климатотерапией способствуют выравниванию психологического фона детей с БА.

2. Летова И. О., Потапова Н. Л. Проблемы приверженности терапии бронхиальной астмы у подростков и пути их решения. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024; 93: 132–139. [Letova I. O., Potapova N. L. Problemy priverzhennosti terapii bronkhial'noj astmy u podrostkov i puti ikh resheniya. Bjulleten' Fiziologii i Patologii Dykhaniya. 2024; 93: 132–139. (in Russian)]

3. *Файзулина Р. М., Гафурова Р. Р., Шангареева З. А., Санникова А. В.* Роль приверженности в достижении контроля над бронхиальной астмой у подростков. Возможные стратегии и пути их совершенствования. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18: 44: 26–32. [Fajzulina R. M., Gafurova R. R., Shangareeva Z. A., Sannikova A. V. Rol' priverzhennosti v dostizhenii kontrolya nad bronkhial'noj astmoj u podrostkov. Vozmozhnye strategii i puti ikh sovershenstvovaniya. Effektivnaya Farmakoterapiya. 2022; 18: 44: 26–32. (in Russian)]
4. *Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Селимзянова Л. Р. и др.* Тактика ведения детей с бронхиальной астмой. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (6): 443–458. [Vishneva E. A., Namazova-Baranova L. S., Selimzyanova L. R. i dr. Taktika vedeniya detej s bronkhial'noj astmoj. Peditricheskaya Farmakologiya. 2017; 14 (6): 443–458. (in Russian)]
5. *Леонтьева Н. М., Демко И. В., Собко Е. А., Ищенко О. П.* Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020; 77: 99–106. [Leont'eva N. M., Demko I. V., Sobko E. A., Ishchenko O. P. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti legkoj bronkhial'noj astmy. Bjuulleten' Fiziologii i Patologii Dykhaniya. 2020; 77: 99–106. (in Russian)]
6. *Кураева Д. А.* Влияние детско-родительских отношений на отношение к болезни подростков с бронхиальной астмой. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013; 3 (2): 195. [Kuraeva D. A. Vliyaniye detsko-roditel'skikh odnoshenii na odnosheniye k bolezni podrostkov s bronkhial'noj astmoj. Bjuulleten' Meditsinskikh Internet-Konferentsii. 2013; 3 (2): 195. (in Russian)]
7. *Рубан А. П., Василевский И. В.* Личностные особенности характера детей с бронхиальной астмой и их взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания. Медицинская панорама. 2013; 3: 26–28. [Ruban A. P., Vasilevskii I. V. Lichnostnye osobennosti kharaktera detej s bronkhial'noj astmoj i ikh vzaimosvyaz' s pokazatelyami funktsii vneshnego dykhaniya. Meditsinskaya Panorama. 2013; 3: 26–28. (in Russian)]
8. *Leander M., Lampä E., Rask-Andersen A., Franklin K., Gislason T., Oudin A., Svanes C., Torén K., Janson C.* Impact of anxiety and depression on respiratory symptoms. *Respir. Med.* 2014; 108 (11): 1594–600.

Поступила/Received 23.02.2025
Принята в печать/Accepted 21.03.2025

Информация об авторах

Темноева Лейла Азретовна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Камбачокова Зарета Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Тлупова Милана Заурбековна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Темноев Назир Маликович — врач невролог Реабилитационный центр «Радуга» Министерства труда и социальной защиты КБР, Нальчик, Россия

Алматова Макка Идрисовна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Абдулвахидова Диана Хамзатовна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Ахмадова Матта Саид-Эмиевна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Атуева Марха Асланбековна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Ахматханова Хава Арслановна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Дахова Карина Михайловна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Порошина Амина Абдулселимовна — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

About the authors

Leila A. Temmoeva — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology, Medical Academy of Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Zareta A. Kambachokova — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy, Medical Academy of Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Milana Z. Tlupova — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy of Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Nazir M. Temmoev — neurologist, Rehabilitation center «Raduga» of the Ministry of Labor and Social Protection of the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russia

Makka I. Almatova — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Diana Kh. Abdolvakhidova — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Matta S.-E. Akhmadova — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Markha A. Atueva — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Khava A. Akhmatkhanova — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Karina M. Dakhova — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Amina A. Poroshina — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Мурзаканова Ляна Мухарбиевна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Халидов Адам Вахийтаевич — студент 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Liana M. Murzakanova — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Adam V. Khalidov — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Особенности производства и контроля качества соматотерапевтических лекарственных препаратов на основе мезенхимальных стволовых клеток

*О. А. РАЧИНСКАЯ¹, Е. В. МЕЛЬНИКОВА¹, В. А. МЕРКУЛОВ^{1,2}

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучение международного опыта обеспечения качества препаратов на основе мезенхимальных стволовых/стромальных клеток (МСК) для выявления особенностей стратегии контроля качества при производстве и экспертной оценке в рамках процедуры государственной регистрации в РФ. **Материал и методы.** Представленные материалы получены из нормативной документации регуляторных органов США, ЕС, Австралии, Республики Кореи и Японии, с официального сайта Международного общества по изучению стволовых клеток, а также из опубликованных научных исследований. **Результаты.** В настоящее время в мире разрешены к коммерческому использованию восемь препаратов, содержащих МСК, и около тысячи находятся на разных фазах клинических исследований. При анализе опыта проведения контроля качества этих препаратов были выявлены особенности и риски, связанные с их производством и природой клеточного компонента. Так, использование донорского материала и реактивов животного происхождения обуславливает риски инфицирования и возникновения иммуногенности; необходимость культивирования МСК связано с риском туморогенеза; образование промежуточных продуктов в ходе производственного процесса и их криоконсервация приводит к необходимости создания и характеристики банков клеток; разнообразие механизмов действия МСК требует чёткого объяснения способа достижения терапевтического эффекта; вариабельность донорского материала и методов обработки клеток делает затруднительным получение продукта с воспроизводимым составом. Данные особенности и риски составляют основу стратегии и стандартизации контроля качества этой группы препаратов. Как следствие, контроль качества приобретает ряд особенностей: ортогональный подход при исследовании подлинности и активности продукта, с доказательством механизма действия; необходимость характеристики клеток в процессе культивирования и составления отдельных спецификаций на промежуточные продукты и активную субстанцию; проведение исследований содержания примесей, иммуногенности (для препаратов аллогенного применения) и туморогенного потенциала; возможность отсутствия результатов тестов на стерильность и микоплазму на момент введения препарата пациенту.

Ключевые слова: соматотерапевтические лекарственные препараты; мезенхимальные стволовые/стромальные клетки; контроль качества; показатели качества; спецификация

Для цитирования: Рачинская О. А., Мельникова Е. В., Меркулов В. А. Особенности производства и контроля качества соматотерапевтических лекарственных препаратов на основе мезенхимальных стволовых клеток. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 58–75. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-58-75>. EDN: NZMUJI.

The Aspects of Manufacturing and Quality Control of Somatic Medications Based on Mesenchymal Stem Cells

*OLGA A. RACHINSKAYA¹, EKATERINA V. MELNIKOVA¹, VADIM A. MERKULOV^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The aim of the study was to review the international experience in ensuring the quality of medicinal products based on mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) in order to identify the aspects of the quality control strategy during manufacturing and expert assessment within the state registration procedure in the Russian Federation. **Material and methods.** The presented materials are obtained from the regulatory documents of the USA, EU, Australia, the Republic of Korea and Japan, official website of the International Society for Stem Cell Research, as well as published scientific studies. **Results.** Currently, eight products containing MSCs are approved for commercial use globally, and about a thousand are in different phases of clinical trials. When the experience of quality control of these products was analyzed, aspects and risks associ-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: Rachinskaya@expmed.ru



*Correspondence to:
E-mail: Rachinskaya@expmed.ru



EDN: NZMUJI

ated with their manufacture, as well as the nature of the cellular component, were identified. Thus, the use of donor material and reagents of animal origin poses a risk of infection and the development of immunogenicity; the cultivation MSCs is associated with the risk of tumorigenicity; the formation of intermediate products during the manufacturing process and their cryopreservation leads to the creation and characterization of cell banks; the variety of mechanisms of action of MSCs requires a clear explanation of the method of achieving a therapeutic effect; the variability of donor material and cell processing methods makes it difficult to obtain a product with a reproducible composition. These aspects and risks form the basis of the strategy and standardization of quality control for this product group. As a result, quality control acquires a number of aspects: an orthogonal approach to studying the identity and potency, confirming the mechanism of action; the requirement of cell characterization during the cultivation, as well as compilation of separate specifications for intermediate products and the active substance; conducting studies of impurity content, immunogenicity (for allogeneic products) and tumorigenicity; the possibility of lack of sterility and mycoplasma test results at the time of administration to the patient.

Keywords: somatic medications; mesenchymal stem/stromal cells; quality control; quality attributes; specification

For citation: Rachinskaya O. A., Melnikova E. V., Merkulov V. A. The aspects of manufacturing and quality control of somatic mesenchymal stem cells based medicinal products. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (1–2): 58–75. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-58-75>. EDN: NZMUJI.

Основой стратегии и стандартизации процедуры контроля качества лекарственных препаратов (ЛП) является применение унифицированных подходов к определению достаточного его объёма, показателей и методик, обеспечивающих релевантные и убедительные доказательства соответствия качества препарата его спецификации. Наличие в составе ЛП жизнеспособных клеток обуславливает необходимость в особых подходах как к организации самого процесса экспертизы качества, так и к оценке показателей качества, учитывающей индивидуальные особенности (свойства, функции) типа клеток, входящих в состав препарата. Мезенхимальные стромальные/стволовые клетки (МСК) представляют собой потенциально привлекательный продукт для терапии различных заболеваний, таких как, например, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и другие аутоиммунные заболевания, фиброз печени, болезни сердца, диабет, остеоартрит и повреждение спинного мозга [1–6].

МСК в большинстве случаев получают из стромы костного мозга (КМ) или жировой ткани (ЖТ). Кроме того, МСК могут быть выделены и из других тканей, таких как сетчатка, печень, эпителий желудка, сухожилия, синовиальная оболочка, плацента, пуповина и периферическая кровь [3]. МСК характеризуются адгерентным ростом на пластике, экспрессией специфических поверхностных антигенов и мультипотентным потенциалом дифференцировки, главным образом, в клетки мезенхимальной линии [2, 7].

Ключевыми подходами к определению унифицированной концепции контроля качества ЛП на основе МСК будет являться выявление особенностей исходного материала, производственного процесса, свойств и функций самих клеток, определяющих риски их применения, эффективность и безопасность. Для обеспечения производства препаратов на основе МСК высокого качества необходим многоуровневый контроль качества всего технологического процесса [8].

Проблемы оценки качества МСК могут возникать, начиная с этапа выделения биологического материала вследствие его неоднородности и вариабельности, проведения *in vitro* манипуляций с клетками, а также ввиду сложности оценки их биологических характеристик. Манипуляции с МСК вне человеческого организма создают дополнительный риск заражения инфекционными агентами, а длительное культивирование клеток может привести к накоплению мутаций, а также геномной и эпигенетической нестабильности. Подобные факторы оказывают влияние на функции клеток и могут вызывать злокачественную трансформацию клеток [9–10]. На отношении ожидаемой пользы к возможному риску применения продуктов на основе МСК могут оказать влияние пролиферативная активность и потенциал дифференцировки клеток, источник получения (аутологичный, аллогенный) биологического материала, тип генетических манипуляций (если таковые имеются), гомологичное или негомологичное использование, возможность неэктопического приживания, длительность персистенции у реципиента и возможная интеграция клеток в ткани или органы [11].

Для организации самого процесса контроля качества препаратов на основе МСК с целью обеспечения соответствия готового продукта (ГП) каждой серии (партии) требованиям спецификации, ключевыми особенностями является оценка исходного донорского материала, промежуточных продуктов и ГП при выпуске [12].

В России, согласно нормативно-правовой базе ЕАЭС, препараты, содержащие МСК, относятся к высокотехнологичным лекарственным препаратам (ВЛП) на основе соматических клеток (соматотерапевтические лекарственные препараты, СТЛП) или к препаратам тканевой инженерии [13]. На российском фармацевтическом рынке в настоящее время отсутствуют СТЛП на основе МСК, имеющие государственную регистрацию, однако исследования по их разработке проводятся [14–19]. Поэтому выявление ключевых осо-

бенностей стратегии контроля качества СТЛП на основе МСК является актуальной задачей в сфере их государственного регулирования и фармакологического надзора.

Цель — изучение международного опыта обеспечения качества препаратов на основе МСК для выявления особенностей стратегии контроля их качества при производстве и экспертной оценке в рамках процедуры государственной регистрации в РФ.

Материал и методы

Для исследования особенностей разработки и контроля качества СТЛП на основе МСК были использованы материалы, представленные в нормативной документации, в том числе экспертных отчётах регуляторных органов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA), ЕС (European Medicines Agency, EMA), Австралии (Therapeutic Goods Administration, TGA) и Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA), а также на официальном сайте Международного общества по изучению стволовых клеток (International Society for Stem Cell Research, ISSCR), в обзорных и научных работах по исследованию структуры и свойств этой группы препаратов.

По состоянию на май 2024 г. на сайтах регуляторных органов разных стран и в научных статьях представлены данные, как минимум, о восьми разрешённых к медицинскому применению на коммерческой основе препаратах на основе МСК.

Alofisel Injection (darvadstocel), Takeda Pharmaceutical Company Ltd, Ирландия, разрешён к медицинскому применению в странах ЕС [20] и Японии в 2021 г. [21]. Препарат предназначен для лечения колоректальных фистул у взрослых пациентов с болезнью Крона при отсутствии ответа хотя бы на одну линию терапии традиционными лекарственными средствами (ЛС), содержит аллогенные МСК, полученные из ЖТ здоровых доноров.

Prochymal (Remestemcel-L, *ex vivo* adult human mesenchymal stem cells) был разработан биотехнологической компанией Osiris Therapeutics Inc. (США). Prochymal содержит аллогенные МСК КМ здоровых доноров и направлен на устранение острой РТПХ после аллогенной пересадки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [22].

Препарат впервые получил регистрационное удостоверение в Канаде в мае 2012 г., в июне 2012 г. — в Новой Зеландии, а в 2015 г. в Австралии [22]. В 2012 г. EMA и FDA предоставили Prochymal статус орфанного препарата.

В 2013 г. Osiris Therapeutics продал бизнес по производству Prochymal австралийской компании Mesoblast Ltd, а в 2014 г. продукт был зарегистрирован в Японии как орфанный под торговым названием Temcell HS Inj. (Human (allogenic) bone marrow-derived mesenchymal stem cells), JCR Pharmaceuticals Co., Ltd., Япония [23].

Stemirac for Injection (Human (autologous) bone marrow-derived mesenchymal stem cells), Nipro Corporation, зарегистрирован в Японии в 2018 г. Предназначен для лечения травм спинного мозга аутологичными клетками, выделенными из КМ [24].

Stempeucel[®], M/s Stempeucetis Research, является запатентованной платформой для клеточной терапии, зарегистрированной в Индии в 2017 г. по показанию к применению — критическая ишемия конечностей, развивающаяся вследствие болезни Бюргера, в 2020 г. — критическая ишемия конечностей, вызванная атеросклеротическим заболеванием периферических артерий, а в 2022 г. — остеоартрит коленного сустава. Предполагается применение платформы для лечения диабетической язвы стопы, анарктальных фистул при болезни Крона, а также острого респираторного дистресс-синдрома при пневмонии, вызванной вирусом COVID-19. Препарат содержит пулированные аллогенные МСК КМ [25, 26].

Следующие четыре препарата производятся и зарегистрированы в Республике Корея.

Препарат Cartistem[®], MEDIPOST Co., Ltd., был зарегистрирован в Республике Корея в 2012 г. Аутологичные МСК, выделенные из пуповинной крови (ПК), используются для лечения дефектов хряща коленного сустава у пациентов с остеоартритом IV степени, в результате дегенеративного заболевания или повторной травмы [27].

Cellgram[®], Pharmacell Co., Ltd., содержит аутологичные МСК КМ и предназначен для улучшения функций сердца и снижения риска развития отдалённых неблагоприятных сердечнососудистых событий за счёт улучшения фракции выброса левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда. Одобрен для клинического использования национальным регуляторным органом в июле 2011 г. и, таким образом, является первым в мире коммерческим продуктом для терапии стволовыми клетками. Также проводятся различные клинические исследования (КИ) по применению препарата при таких заболеваниях, как инсульт, травма спинного мозга, цирроз печени, эректильная дисфункция и критическая ишемия конечностей [28].

Cupistem[®], Anterogen, содержит аутологичные МСК ЖТ. Предназначен для лечения анарктальных фистул при болезни Крона. Зарегистрирован в Республике Корея в 2012 г. [29].

Neuronata-R[®] (lenzumestocel), Corestem Inc., содержит аутологичные МСК КМ и применяется для замедления прогрессирования и улучшения состояния при боковом амиотрофическом склерозе. Препарат зарегистрирован национальным регуляторным органом в 2014 г. [30].

Учитывая отсутствие экспертных отчётов по зарегистрированным препаратам на сайте регуляторного органа Республики Корея, содержащих данные по производству, проведению контроля качества и процедуре регистрации, далее эти препараты не рассматриваются.

Результаты

Особенности и риски использования мезенхимальных стволовых клеток

Механизм действия МСК, исследования подлинности и активности. МСК вызывают большой интерес для регенеративной медицины, поскольку способны участвовать в регуляции множества механизмов и оказывать паракринное, трофическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее действия, влияя на все стадии регенерации повреждённых тканей, вследствие способности секретировать различные биологически активные вещества [31]. Кроме того, МСК обладают направленной миграционной способностью к повреждённым тканям, которую учёные разных стран мира стараются сделать ещё более эффективной, пролиферативной активностью, а также потенциалом дифференцировки в разные типы ткани [32–36]. В основе биологического действия препаратов, содержащих МСК, могут быть использованы разные свойства этого типа клеток для достижения необходимого терапевтического эффекта в зависимости от этиологии заболеваний, для лечения которых разработаны данные препараты (табл. 1).

Механизм действия МСК и статус их дифференцировки лежит в основе определения показателя качества «Активность». Протокол исследова-

Таблица 1. Механизм действия препаратов, содержащих МСК (составлено по [20, 22–25])

Table 1. Mechanism of action of drugs containing MSC (compiled according to [20, 22–25])

Alofisel	Prochymal/Temcell	Stemirac	Stempeucel
Иммуномодуляция и противовоспалительное действие: провоспалительные цитокины, в частности IFN- γ , продуцируемые лимфоцитами, активируют введенные МСК. Активированные МСК подавляют пролиферацию лимфоцитов и ингибируют высвобождение цитокинов, что приводит к снижению пролиферации и цитотоксической активности NK-клеток, уменьшению миграции иммунных клеток в воспаленные ткани, индукции клеток-супрессоров воспаления (Treg-клеток и макрофагов M2), а также усилению фагоцитоза макрофагами и нейтрофилами	Иммуномодуляция, противовоспалительное, тканезащитное и трофическое действия: провоспалительные цитокины (IFN- α и IFN- γ) взаимодействуют с рецепторами введенных МСК, в результате чего клетки продуцируют простагландин E2, который блокирует высвобождение интерферонов лимфоцитами и их пролиферацию. Также МСК регулируют выработку противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) и факторов роста кератиноцитов и эндотелия сосудов	Миграция МСК и накопление их в местах повреждения нервной ткани; дифференцировка МСК в нервные клетки; секреция ими нейротрофических факторов; иммуномодулирующее действие	Иммуномодуляция и индукция ангиогенеза

Примечание. МСК — мезенхимальные стволовые/стромальные клетки; IFN- α — интерферон- α ; IFN- γ — интерферон- γ ; NK — естественные киллеры; IL — интерлейкин.

Note. МСК — mesenchymal stem/stromal cells; IFN- α — interferon alpha; IFN- γ — interferon-gamma; NK — natural killer; IL — interleukin.

ния активности должен отражать ортогональный подход в зависимости от терапевтического применения продукта и может включать в себя как функциональные тесты, так и анализ маркеров:

- исследования экспрессии биологически активных веществ (например, факторов роста, цитокинов);

- исследования по формированию клеточного/внеклеточного матрикса/структур;

- исследования взаимодействия МСК с клетками иммунной системы (например, иммунная активация/ингибирование);

- исследования потенциала дифференцировки/пролиферации/миграции.

В идеале методы анализа должны быть, как минимум, полуколичественными и способными продемонстрировать корреляцию исследуемого параметра с предполагаемым терапевтическим эффектом. Такие анализы не всегда подходят для проведения при выпуске ГП, когда время тестирования может быть ограничено. Для демонстрации биологической активности продукта лучше проводить функциональные тесты *in vivo* при разработке препарата и в доклинических исследованиях (ДКИ) [37].

Определение иммуномодулирующего потенциала МСК является наиболее часто используемым исследованием эффективности препаратов, применяемых для лечения воспалительных процессов, аутоиммунных заболеваний (например, системная красная волчанка и остеоартрит) и РТПХ [38]. Механизм, с помощью которого МСК оказывают общий иммуномодулирующий эффект, включает в себя создание иммунной толерантности и регуляцию функций В- и Т-клеток, а также регуляторных Т-клеток (Treg) [39]. Комитетом по мезенхимальным и тканевым стволо-

вым клеткам (Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee) Международного общества клеточной терапии (The International Society for Cellular Therapy, ISCT) разработаны рекомендации по проведению исследований иммуномодулирующей функции МСК [7, 40]. Так, рекомендовано проведение *in vitro* теста на ингибирование пролиферации Т-лимфоцитов. В работе М. Najar и соавт. [41] иммуномодулирующее действие МСК на Th1-, Th17-клетки и регуляторные Treg-клетки определяли путём совместного культивирования МСК с мононуклеарной фракцией периферической крови человека. После сокультивирования клетки анализировали методом проточной цитометрии, при внутриклеточном окрашивании IFN- γ и IL-17A флуоресцентными красителями. МСК заметно ингибировали пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови и подавляли активацию и дифференцировку CD4+ Т-клеток в субпопуляции Th1 и Th17. Кроме того, МСК способствуют созреванию субпопуляции Treg-клеток, индуцированному IL-2. В целом, МСК могут снижать развитие воспаления за счёт прямой и опосредованной иммунорегуляторной активности Treg-клеток и моноцитов [41, 42].

В соответствии с рекомендациями Комитета по мезенхимальным и тканевым стволовым клеткам ISCT подлинность МСК, прежде всего, подтверждается их способностью к самообновлению (высокой пролиферативной активностью), мультипотентностью (дифференцировкой в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях), адгезивным характером роста на пластике и экспрессией специфических маркеров (CD73, CD90, CD105), при отсутствии экспрессии CD 45, CD34, CD14 или CD11b, CD79a или CD19 и HLA-DR [7].

Для исследования подлинности необходимо использовать несколько поверхностных клеточных маркеров, указывающих на данный тип клеток, способность к дифференцировке и/или исследования функциональной активности [37], так как каждый отдельный показатель может варьировать у разных популяций клеток. Так, например, С. L. K. Rebelatto и соавт. [43], составили исчерпывающий фенотип МСК ПК: CD90 (99,82%±0,192), CD105 (98,42%±0,654), CD73 (96,78%±0,76) и CD29 (99,12%±0,409) при отсутствии экспрессии CD14 (1,732%±0,15), CD19 (0,934%±0,331), CD34 (0,308%±0,147), CD45 (0,262%±0,188), и HLA-DR (1,286%±0,588) [43, 44]. Другие исследования также подтверждают присутствие поверхностных маркеров CD73, CD90, CD105 и отсутствие CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a, при низком содержании CD19- и HLA-DR-положительных клеток (не более 2%) у МСК ПК [45]. По клеточной морфологии и с помощью цитохимических методов окрашивания ряд исследователей подтвердили возможность дифференцировки МСК ПК в трёх направлениях: в адипоциты, остеобласты и хондроциты. Адипоциты идентифицировали по наличию характерных липидных вакуолей в клетках, положительно окрашиваемых красителем Oil Red O; идентификацию остеобластов осуществляли по наличию отложений кальция, окрашиваемых ализарином Red S; а хондробластов — по наличию лакун вокруг молодых хондроцитов и протеогликана в матриксе. Стоит отметить, что авторы провели количественную оценку потенциала дифференцировки МСК [43, 46, 47].

Вариабельность МСК. Одной из существенных проблем при разработке продуктов на основе МСК является большая их вариабельность в зависимости от источников получения [48]. МСК из различных источников демонстрируют разные профили поверхностных маркеров, экспрессируемых генов, потенциал дифференцировки, а также иммуномодулирующие и паракринные свойства [49]. Например, было показано, что МСК из Вартонова студня обладают более сильным иммуномодулирующим потенциалом, чем МСК из КМ [50]. Также было показано, что МСК ПК и МСК из Вартонова студня обладают сниженным потенциалом адипогенной дифференцировки [43, 51, 52].

Другими факторами, влияющими на вариабельность клеток, является физическое состояние и здоровье донора [53, 54]. Экспрессия TF/CD142 (тканевого фактора, тромбопластина) у МСК — фактора свертывания крови III, согласно данным иммунологического исследования, составляет в среднем 82,96%, и между разными донорами наблюдается значительная вариабельность: 76,7–92,2%. Уровень экспрессии фактора имеет большое значение при выявлении потенциального риска тромбоэмболических осложнений при

внутривенной инфузии МСК. Вариабельность экспрессии фактора возникает в результате различных условий культивирования и индивидуальных особенностей доноров [55].

Большое значение оказывает и технологический процесс, начиная от стадии выделения МСК из биоматериала. Y. Mori и соавт. [56] показали, что протокол ферментативной дезагрегации клеток увеличивает скорость их восстановления с сохранением большего числа жизнеспособных клеток. В некоторых работах было показано, что метод прямого эксплантата позволяет выбрать фракцию клеток с более высоким пролиферативным потенциалом [57].

Вариабельность исходного материала и изменчивость свойств, связанных с процессом выделения клеток, является проблемой при разработке и производстве препаратов на основе МСК, и, поэтому, стандартизация производства и внутрипроизводственный контроль, позволяют снизить риски получения препарата ненадлежащего качества.

С целью снижения вариабельности свойств МСК, клетки от разных доноров при производстве аллогенных препаратов могут быть объединены с образованием пула донорских клеток, что приводит к снижению вариабельности между сериями готового продукта. Так препарат Stempreucel, зарегистрированный в Индии, производится с использованием пула клеток от трёх доноров (допускается и объединение материала от большего числа людей) [58]. Производителем указывается, что использование пула донорских клеток не только нивелирует различия в свойствах клеток между донорами, но и позволяет получить продукт с более выраженным иммуномодулирующим эффектом, широким спектром цитокинов и факторов роста, секретлируемых МСК, и большей жизнеспособностью клеток [26]. В литературе описаны исследования, демонстрирующие сопоставимые показатели по скорости пролиферации, жизнеспособности и потенциалу дифференцировки пулированных клеток с образцами клеток, полученных от отдельных доноров, при этом донор-зависимая изменчивость компенсируется [59, 60]. Есть примеры КИ по применению пула объединённых от разных доноров МСК. Например, КИ NCT04382547, NCT04184258, направленные на лечение пневмонии, ассоциированной с COVID-19 (NCT04382547) и системной красной волчанки (NCT04184258), соответственно [61].

При всех перечисленных достоинствах использование пулированного материала вызывает некоторые опасения, которые в первую очередь, касаются возможности перекрёстного загрязнения всего пула клеток инфекционными агентами от материала, полученного от одного или нескольких доноров. В Руководстве по качеству и безопасности тканей и клеток для применения у человека, опубликованном Европейским директором по

качеству ЛС (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) [62] приведены следующие рекомендации, касающиеся использования в производстве препаратов тканевой инженерии пула донорских клеток:

— во избежание перекрёстного загрязнения инфекционными агентами ткани или клетки одного донора не должны контактировать с тканями или клетками другого донора в процессе производства или при хранении, за исключением случаев, когда они намеренно подвергаются объединению;

— объединение различных тканей и клеток от двух или более доноров должно осуществляться только в том случае, если было доказано, что это единственный способ обеспечения достаточного количества тканей или клеток для достижения клинического эффекта, и подлежит всесторонней оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения такого препарата;

— в случае объединения в процессе производства материала, полученного от разных доноров, должна быть проведена оценка риска перекрёстного загрязнения инфекционными агентами;

— объединённые ткани или клетки следует рассматривать как одну партию, обеспечивая при этом полную прослеживаемость исходного материала.

Особенности использования донорского материала

Риск развития гиперчувствительности и аллореактивности, исследования иммуногенности. МСК считаются перспективными кандидатами для разработки аллогенных препаратов, поскольку они могут быть получены из легкодоступных источников биопсийного материала, не требующих инвазивных методов получения, обладают высокой пролиферативной активностью, и их использование не вызывает этических возражений. Кроме того, считается, что МСК слабо иммуногенны, следовательно, не вызывают аллореактивности иммунной системы пациента при использовании аллогенных клеток, что и было продемонстрировано в ряде исследований [51, 63].

Однако сохраняется риск развития гиперчувствительности и аллореактивности к отдельным компонентам препарата, например, примесным клеткам, эмбриональной бычьей сыворотке (Fetal Bovine Serum, FBS), остаткам антибиотиков, сывороточному альбумину человека (Human Serum Albumin, HSA), гепарину, коллагеназе и другим реактивам, особенно ксеногенного происхождения. Использование сред с добавлением FBS является золотым стандартом для ведения клеточных культур и разрешено для клинического использования, однако присутствие белков животного происхождения может вызвать иммунный ответ [64].

Были опубликованы данные по развитию пирексии у одного пациента, получившего лечение

препаратом Alofisel, при этом у 72,7% пациентов наблюдался ответ со стороны иммунной системы в виде образования антител, у 56,3% пациентов антитела сохранялись до 24 нед., а у 18,7% пациентов — до 52 нед. после введения препарата. Кроме того, у 27,3% первично несенсибилизированных пациентов антитела появлялись к 24 нед. В связи с этим, экспертами PMDA было рекомендовано указывать возможность развития аллергической реакции при применении подобных препаратов в инструкции по применению, а также соблюдать осторожность при использовании продукта у пациентов с гиперчувствительностью [21].

Риск передачи инфекций и вирусная безопасность. Во всех документах, предоставленных национальным регуляторным органам для регистрации аллогенных препаратов, есть указание на проведение скрининга доноров, с отбором здоровых доноров, отвечающих требованиям ряда законодательных документов. Скрининг доноров заключается в проведении медицинского осмотра, изучении анамнеза, истории инфекционных заболеваний и опыта посещения инфекционно-опасных стран [65–67]. При этом осуществляются иммунологические (ELISA) и ПЦР тесты периферической крови доноров (до получения биопсийного материала) с целью выявления ряда инфекций: вируса иммунодефицита человека типа 1 и 2 (HIV-1 и HIV-2 соответственно), антител и антигенов к вирусу гепатита В и С (HBV и HCV соответственно), Т-лимфотропного вируса человека (HTLV-1 и HTLV-2), бледной трепонемы, парвовирусной инфекции В19, а в Японии также *Tyranosoma cruzi* — возбудителя болезни Шагаса [23, 24]. Чтобы исключить возможность получения ложноотрицательного результата тестирования в инкубационный период, через 3 мес. после донорства биоматериала рекомендуется проводить повторные серологические исследования [68].

Указывается и возможный риск передачи трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ) пациенту через донорский материал, однако подобный риск считается минимальным в связи с отбором клеток из тканей (в большинстве случаев КМ или ЖТ), в которых прионные белки не накапливаются, тщательной проверкой доноров (согласно данным FDA более высокий риск несёт биоматериал, полученный от доноров из Англии, Ирландии и Франции), а также местном применении (ряд продуктов) [69]. Как правило, риск передачи ТГЭ всегда оказывается ниже медицинской потребности в этой группе препаратов в связи со значимостью заболеваний, для лечения которых они применяются.

Кроме инфекционных заболеваний доноры МСК также не должны иметь злокачественных новообразований, психических и рефрактерных хронических заболеваний [45].

Риск туморогенеза. К факторам риска, характерным для использования в терапевтических целях живых клеток, можно отнести возможность развития хромосомной нестабильности и, как следствие, туморогенности при длительном их культивировании, а также использовании фидерных клеток и биологически-активных веществ, например, факторов роста при производстве препарата. Есть данные, показывающие, что для МСК вероятность возникновения хромосомных аномалий при культивировании составляет около 4% [70]. С целью выявления туморогенного потенциала МСК могут проводиться исследования кариотипа, теломеразной и пролиферативной активностей клеток [37] и исследования *in vivo* на мышцах с иммунодефицитом [45]. Например, кариотипирование чаще всего осуществляют с использованием G-окрашивания метафазных хромосомных пластинок красителем Гимзы. При этом метафазные пластинки должны иметь нормальный диплоидный кариотип с отсутствием клональных хромосомных аномалий. Также генетическую стабильность можно подтвердить и с помощью анализа интерфазных ядер с помощью микроядерного теста. Число ядер исследуемого образца с генетическими аномалиями, такими как, например, нуклеоплазматические мосты, микроядра, ядерные почки/протрузии не должно превышать такового в контрольном образце [43, 71, 72]. В работах S. Sharma и соавт. [73, 74] было показано наличие большего количества микроядер и других генетических аномалий в клетках опухолевой линии HeLa (положительный контроль), по сравнению с клетками МСК ПК. Кроме того, МСК ПК содержали меньшее количество ядерных аномалий, чем МСК, полученные из плаценты человека, даже если они были получены от одного и того же донора. Анализ туморогенности *in vivo* заключается в подкожном введении иммунодефицитным мышам исследуемых МСК и клеток положительного контроля с последующей регистрацией образования опухолевых узелков в течение 4 мес. У мышей, выведенных из эксперимента, осуществляют забор органов (сердце, селезёнка, печень, лёгкие, почки, мышцы, кожа, матка, яичники и семенники) для проведения гистологического исследования с окрашиванием гистологических срезов гематоксилин-эозином [45].

Для подтверждения отсутствия злокачественной трансформации и туморогенного потенциала клеток, как правило, используют анализ образования колоний в мягком агаре, демонстрирующий способность клеток расти *in vitro* вне зависимости от наличия адгезии (свойство опухолевых линий клеток — пролиферировать без прикрепления к внеклеточному матриксу и в отсутствии межклеточных контактов) [43].

В целом, для рассмотренных выше зарегистрированных препаратов на основе МСК риск ту-

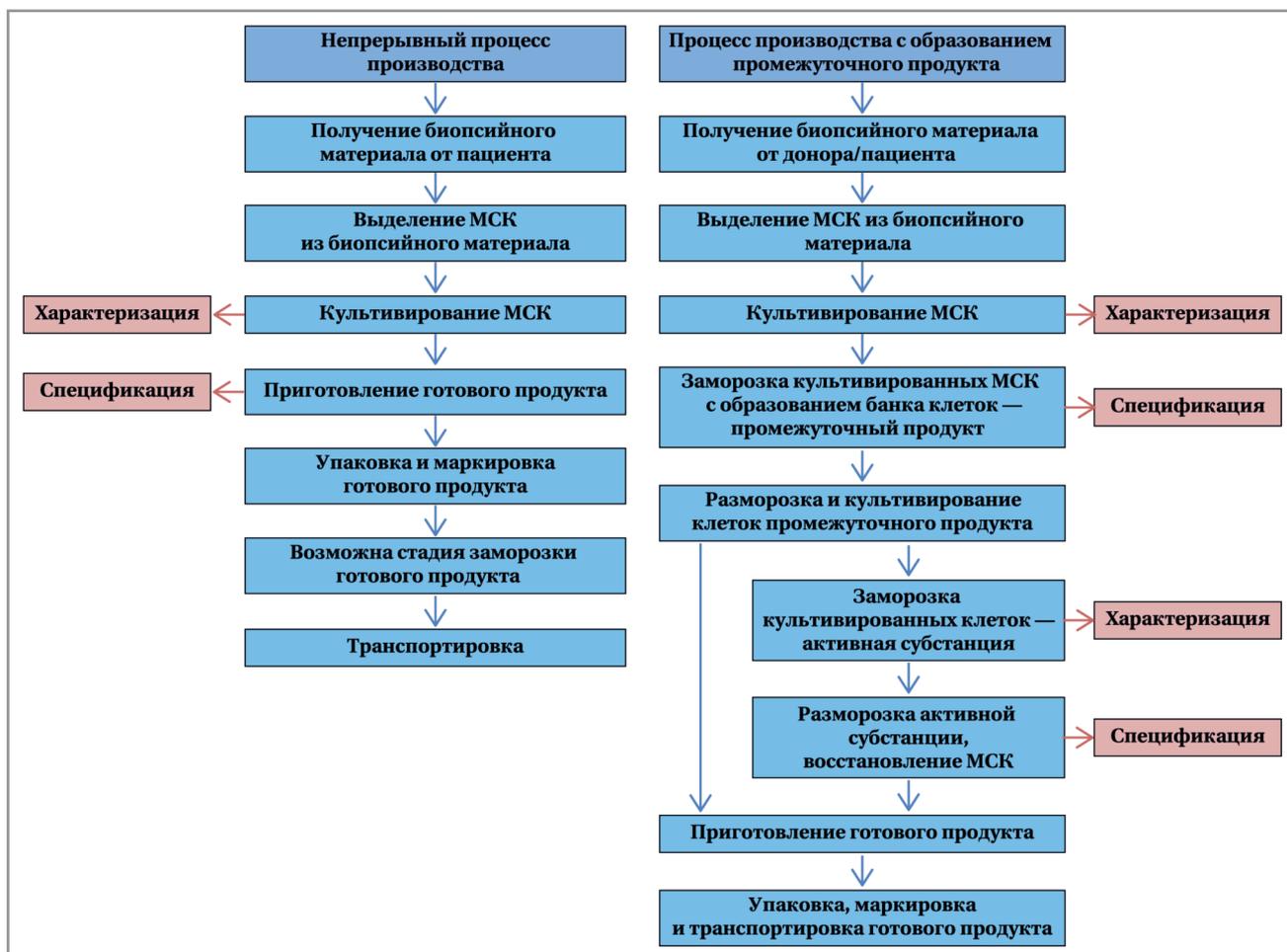
морогенности, по данным производителей, был определён как минимальный. Лишь при проведении КИ (данные из постмаркетингового отчёта) по применению Alofisel был выявлен один случай возникновения неоплазии — псевдополипа прямой кишки через 1 год и 10 мес. после введения препарата. Однако образование неоплазии признано следствием развития заболевания, а не применения препарата. Тем не менее, считается, что процедура введения препарата может стать причиной инициации онкогенеза в тканях, затронутых патологическим процессом и предрасположенных к злокачественной трансформации. В отчёте указывается и возможный риск образования эктопической ткани из клеток самого препарата [21].

Особенности производственного процесса препаратов, содержащих МСК

Процесс производства препаратов на основе МСК человека должен осуществляться в условиях, установленных действующими рекомендациями Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) [75]. В законодательстве ЕАЭС в настоящее время разрабатываются требования к производству ВТЛП, в том числе соматотерапевтических, гармонизированные с требованиями к производству препаратов передовой терапии в ЕС [76].

Процесс производства препаратов на основе МСК может быть как непрерывным, происходящим без заморозки клеток в процессе культивирования и образования промежуточных продуктов, требующих характеристики и/или составления отдельной спецификации, так и осуществимым с образованием промежуточных продуктов (рисунок). Непрерывный процесс производства характерен только для производства аутологичного продукта, когда весь объём культивируемых клеток выделен из биопсийного материала пациента и будет введен ему обратно.

Производство аутологичного препарата может также осуществляться с образованием промежуточного продукта и/или активной субстанции в случае, если имеется стадия заморозки культивированных клеток, а формирование готового продукта отсрочено во времени. При получении препаратов для аллогенного применения технологический процесс всегда будет производиться, как минимум, с образованием одного промежуточного продукта — замороженных донорских клеток и созданием банка клеток на их основе, что позволяет производить препарат для нескольких пациентов из охарактеризованного материала от одного донора или из одного пула донорских клеток. Также возможно прерывание технологического процесса на стадии образования активной субстанции, которая может быть заморожена и использована для получения в дальнейшем готового продукта.



Схемы производственных процессов препаратов, содержащих МСК, с непрерывным циклом производства и циклом с образованием промежуточного продукта.

Schemes of production processes of preparations containing MSC, with a continuous production cycle and a cycle with the formation of an intermediate product.

Далее стоит обратить внимание на несколько особенностей производственного процесса препаратов, содержащих МСК, которые оказывают влияние на выбор подходов к осуществлению контроля качества этих продуктов.

1. Использование в процессе производства материалов биологического происхождения. Контроль всех исходных материалов и реактивов осуществляется по принципу входного контроля сертификатов анализа, получаемых от репрезентативных поставщиков. В правилах GMP указано, что реагенты животного происхождения должны быть проверены на наличие специфических вирусов [77, 78]. Так, FBS, широко используемую для культивирования МСК и получаемую из крови эмбрионов здоровых животных Новой Зеландии и Австралии, подвергают γ -облучению с целью инактивации патогенов, тестируют на наличие вирусов крупного рогатого скота (вирус диареи крупного рогатого скота, вирус парагриппа крупного рогатого скота, бычий парвовирус, бычий аденовирус и реовирус), бактериальных эндотоксинов, стерильность и микоплазму [45]. Также материалы,

полученные от крупного рогатого скота, должны оцениваться на риск передачи ТГЭ [11, 79].

При производстве других материалов биологического происхождения, например гепарина, получаемого из слизистой оболочки кишечника свиней, также осуществляется инактивация и удаление вирусов. Гепарин в комплексе с HSA используется в качестве антикоагулянта, и разрешён к применению в медицинских целях как ЛС [80, 81]. Сам HSA получают только от доноров, проверенных с помощью ПЦР и серологических тестов на ряд инфекций (HBV, HCV, HIV-1, HIV-2 и другие инфекции). Трипсин, применяемый для ферментативной дезагрегации клеток, в виде порошка или раствора с EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислотой) тоже подвергают γ -облучению и проверяют на наличие парвовируса свиней, бактериальные эндотоксины, стерильность и микоплазму [23].

Удаление из ГП компонентов, имеющих ксенотенное происхождение, считается необходимым. Также разработчики продукта должны продемонстрировать отсутствие возможных альтернатив-

ных способов приготовления препарата без использования этих реагентов.

2. Культивирование МСК с образованием промежуточного продукта, банки клеток. Поддержание клеток в культуре в течение любого периода времени оказывает селективное давление на клетки, отличное от условий *in vivo*. В процессе культивирования клетки могут накапливать генетические мутации и эпигенетические модификации, изменения в потенциале дифференцировки и функциональных особенностях, что может стать причиной возникновения нежелательных побочных реакций или снижения эффективности препарата [82]. Поэтому культивирование клеток относится к существенным манипуляциям, производимым с клетками [13].

Необходимость в культивировании МСК для производства требуемой дозы препарата усложняет задачу создания популяции клеток со стабильными характеристиками. Так, A. Vanfi и соавт. [83] исследовали кинетику роста и потенциал дифференцировки МСК, используя клетки, полученные от разных доноров, с начала культивирования и до пятого пассажа, и показали резкое снижение функциональной активности МСК с течением времени. Другие исследования подтвердили этот факт, продемонстрировав снижение пролиферативной активности, эффективности колониеобразования, длины теломер и способности к дифференцировке с увеличением продолжительности культивирования [84]. В зависимости от числа пройденных пассажей различается и секретом клеток [85]. При этом на разных стадиях культивирования в популяции МСК отмечается склонность к клонообразованию, которая со временем культивирования постепенно снижается, при этом число клонов в популяции клеток заметно снижается к более поздним пассажам, стабилизация гетерогенности популяции в процессе культивирования происходит посредством доминирования одного или нескольких клонов [85]. Кроме того, на сохранение клетками функциональной активности большое влияние оказывает не только продолжительность, но и условия культивирования, которые, как правило, значительно отличаются от реальных условий микроокружения МСК в живом организме [86, 87].

Культивирование клеток, выделенных из биопсийного материала доноров (при производстве аллогенных препаратов), зачастую, не является непрерывным процессом, приводящим к получению готового продукта — единственного продукта, образующегося в результате технологического процесса. Так, в описании технологического процесса производства препарата для аллогенного применения — Alofisel — указывается стадия криоконсервации культивируемых МСК с образованием Главного банка клеток (Master Cell Stock, MCS). Замороженные клетки являются промежу-

точным продуктом в процессе производства активной субстанции Alofisel [20].

Для криоконсервированных или иным образом хранящихся продуктов требуется определять любое влияние краткосрочного или длительного хранения на эффективность и стабильность продукта [11]. Замороженные МСК должны быть охарактеризованы, паспорт на них включает такие показатели качества, как жизнеспособность клеток, активность, подлинность, стерильность [20]. Клетки из MCS по мере необходимости изымают, размораживают и культивируют до получения необходимой дозы для конкретного пациента, при этом не превышая лимит культивирования, установленный нормативными документами и руководствами.

Образование промежуточного продукта предусматривается производством и другого аллогенного продукта — Temcell. Из замороженных после культивирования МСК также создан банк клеток, обозначенный в экспертном отчёте регулирующего органа Японии как Банк донорских клеток (Donor Cell Bank, DCB). Клетки DCB, как и в случае с MCS, используются для последующей наработки требуемой дозы (Product dose). В табл. 2 представлена спецификация, некоторые показатели качества и методы испытаний клеток из DCB.

При характеристике активности культивируемых МСК препарата Stemirac дополнительно проводился анализ секреции нейротрофических факторов: с помощью метода ELISA оценивали уровень секреции гуморальных факторов, а RT-PCR — уровень экспрессии их генов [24].

MCS и DCB, в целом, являются аналогами MCB в двухуровневой системе банков клеток, широко используемых при производстве биологических препаратов (например, банки перевиваемых клеток при производстве иммунобиологических препаратов или банки клеток, используемых для сборки вирусных векторов), однако отличаются от них тем, что замороженные клетки не являются постоянным источником получения готового продукта, а периодически образуются из материала нового донора (доноров). Как следствие, отсутствует вторая часть двухуровневой системы банков клеток — Рабочий банк клеток (Work Cell Bank, WCB).

В классическом понимании двухуровневая система банков клеток (MCB и WCB) образована на производстве индийского препарата Stempeucel, что, видимо, становится необходимым условием производства препарата при использовании пула клеток от нескольких доноров. При этом в MCB отдельно хранятся клетки, полученные от каждого донора, на первом пассаже культивирования. Объединение донорского материала (до пяти и более доноров, предпочтительно до трёх доноров) происходит после разморозки из MCB с последующим

Таблица 2. Некоторые показатели качества и методы анализа, представленные в спецификации на клетки Банка донорских клеток, (адаптировано с [23])**Table 2. Some quality indicators and analysis methods presented in the specification for the cells of the Donor Cell Bank (adapted from [23])**

Показатели качества	Контролируемые признаки	Методы анализа	
Подлинность	Морфологический анализ: размер и форма клеток, плотность монослоя в культуре	Микроскопия	
	Видоспецифичная принадлежность клеток	Изоферментный анализ	
	Фенотип клеток: присутствие антигенов CD44, CD73, CD90, CD105, CD166; отсутствие антигенов CD34, CD40, CD45, CD80, CD86	Проточная цитометрия	
	Способность к дифференцировке в клетки мезодермальной линии	Анализ потенциала дифференцировки	
	Анализ экспрессии молекул, участвующих в иммуногенности: отсутствие МНС класса II, незначительная экспрессия МНС класса I	Проточная цитометрия	
Безопасность	Хромосомный анализ: отсутствие хромосомных аномалий, в том числе характерных для гематологических злокачественных новообразований	G-бэндинг mFISH	
	Злокачественная трансформация и туморогенный потенциал	Образование колоний в мягком агаре	
	Бактериальные эндотоксины	Хромогенный тест	
	Стерильность	Прямой посев на питательные среды	
	Микоплазма		Культуральный метод
			Метод индикаторных клеточных культур
			Электронная микроскопия
	Вирусы — контаминанты		
	Вирус иммунодефицита человека-1, HIV-1	Электронная микроскопия; ПЦР; исследования <i>in vitro</i> (цитопатические изменения на клетках Vero, MRC5 и Hs68, реакция гемагглютинации, гемадсорбция); <i>in vivo</i> исследования	
	Вирус иммунодефицита человека-2, HIV-2		
	Вирус Т-клеточного лейкоза человека, HTLV-1/2		
	Герпесвирус человека 6, HHV-6		
	Герпесвирус человека 8, HHV-8		
	Вирус гепатита В, HBV		
Вирус гепатита С, HCV			
Парвовирус человека B19, B19V			
Цитомегаловирус, CMV			
Вирус Эпштейна–Барр, EBV			
Папилломавирус человека, HPV			
Активность	Секретом: например, простагландин E2, PGE2	ELISA (белки) RT-PCR (гены)	
	Концентрация клеток	Микроскопия и расчётный метод	

Примечание. mFISH — многоцветная флуоресцентная гибридизация *in situ*; МНС — молекулы главного комплекса гистосовместимости.

Note. mFISH — multicolor fluorescence *in situ* hybridization; МНС — molecules of the main histocompatibility complex.

культивированием и криозаморозкой клеток на третьем пассаже с целью создания WCB [58].

3. Характеризация активной субстанции.

Субстанция, которая образуется в момент прерывания технологического процесса и на которую, как правило, оформляется отдельная спецификация с установленными показателями качества, может именоваться по-разному: активная субстанция (АС) [20, 21], доза [23], активный ингредиент/лекарственная субстанция [22]. Прерывание технологического процесса, в результате которого образуется АС, при производстве препаратов, содержащих МСК, проводится с целью заморозки клеток. Как видно из рисунка,

такая стадия производства может отсутствовать, и из культивируемых клеток сразу может формироваться ГП. Однако для большинства препаратов характерно образование АС, которую можно хранить длительное время в замороженном виде, что даёт возможность формировать ГП непосредственно перед его применением, это актуально в связи с незначительным сроком хранения/применения ГП.

Характерной особенностью производства АС всех зарегистрированных в мире препаратов на основе МСК является отсутствие стандартов и эталонных образцов. Спецификации на АС у разных препаратов могут содержать исследования сле-

дующих структурных и функциональных особенностей МСК [20–24]:

— Морфология клеток (в том числе размер клеток).

— Фенотип клеток (например, для препарата Prochymal характерны поверхностные маркеры CD45-; CD105+; CD166+). Основной метод анализа — проточная цитометрия.

— Кинетика роста клеточной культуры.

— Адгерантность клеток на пластике.

— Жизнеспособность.

— Способность к дифференцировке. Подтверждение мультипотентного потенциала дифференцировки в клетки мезодермальной линии (остеобласты, остеоциты, хондроциты). Для МСК, культивируемых с целью производства препарата Stemirac, дополнительно подтверждался потенциал дифференцировки в клетки нервной ткани.

— Иммунная регуляция (экспрессия биологически активных молекул, влияющих на иммунные функции и обладающих противовоспалительными свойствами, способность ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов). МСК должны экспрессировать Toll-подобный рецептор (TLR) 1/3/4 и 6, при отсутствующей экспрессии TLR2/5/7/8/9 и 10. При соответствующей стимуляции МСК экспрессируют гены и белки интерлейкинов (IL) 6 и 8, а также моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1). Для АС препарата Temcell проводили анализ ингибирующего действия на пролиферацию Т-лимфоцитов из периферической крови человека, осуществляемого посредством секретируемых МСК простагландина E2 (PGE2) и индоламина 2,3-диоксигеназы (IDO). При этом наблюдалось снижение ингибирующей активности МСК в присутствии ингибиторов синтеза PGE2 и IDO и увеличение её при добавлении IFN- γ и агониста TLR3 или TLR4, приводящего к зависимому от концентрации повышению содержания IDO.

— Регенеративная и репаративная активности. Анализ экспрессии рецепторов, связанных с миграционной способностью, генов и белков клеточной адгезии: интегринов альфа-4 и β 1 (ITGA4 и ITGB1 соответственно), матриксных металлопротеиназ-2 и -14 (Matrix Metalloproteinase, MMP), хемокинового рецептора 4 (CXCR4). Возможно проведение тестов *in vitro* в присутствии FBS, ингибиторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), MMP. Основной метод анализа — РВ-ПЦР.

— Анализ экспрессии молекул, участвующих в иммуногенности (при аллогенном использовании клеток): отсутствие экспрессии молекул Главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, МНС) класса II, незначительная экспрессия МНС класса I.

4. Оценка качества готового препарата при выпуске. Как и в случае с АС в экспертных отчётах

на препараты, имеющиеся в открытом доступе, указывается отсутствие стандартов и эталонных образцов ГП.

Основные требования к наполнению спецификации на ГП включают такие показатели качества, как подлинность, чистота, стерильность, активность/эффективность продукта [11]. Перечень всех показателей качества, которые были включены в спецификации на ГП, предоставленные для регистрации с целью получения разрешения на коммерческое использование, приведены в табл. 3. Следует отметить, что список содержит только показатели качества, предоставленные для открытого доступа, а значит, может быть неполным.

В табл. 3 для препарата Stemirac приведены показатели качества, входящие в спецификацию на первичную составную часть (primary constituent part) ГП, содержащую суспензию аутологичных МСК КМ. Производитель также предоставляет и спецификацию на вторичную составную часть (secondary constituent part) ГП, которая содержит набор для забора крови (Blood Collecting Kit), набор для забора КМ (Bone Marrow Collecting Kit) и разбавитель КМ DMEM (Bone Marrow Diluent DMEM). Спецификация на вторичную составную часть включает такие показатели качества, как описание/внешний вид, бактериальные эндотоксины, стерильность, собранный объём материала, инородные нерастворимые соединения, нерастворимые твёрдые частицы.

Каждая партия препарата для клинического применения должна пройти тестирование при выпуске. Поскольку продукт проходит подтверждение качества на критических стадиях производства, допускается, чтобы анализ ГП был упрощён и состоял из быстро выполняемых методов, например, тестирования по показателям качества: стерильность, микоплазма, бактериальные эндотоксины, количество клеток и жизнеспособность [45]. В связи с небольшим сроком хранения/применения препарата допускается оценка ряда показателей качества в процессе производства. Так, в спецификации на ГП Alofisel, указывается, что часть испытаний осуществляется на последних стадиях производства вследствие ограниченного срока годности на ГП, который составляет 72 ч. При этом допускается возможность отсутствия результатов заключительных тестов на стерильность и микоплазму на момент выпуска препарата. Результаты тестирования на наличие микоплазменной контаминации становятся доступны до введения препарата пациенту, тогда как результаты тестирования на стерильность — уже после введения. Таким образом, подтверждение стерильности препарата является обязательным на предыдущих стадиях производства в рамках внутрипроизводственного контроля.

Таблица 3. Показатели качества, включаемые в спецификацию на ГП (составлено по [20–24])
Table 3. Quality indicators included in the GP specification (compiled according to [20–24])

Показатели качества	Alofisel EMA	Alofisel PMDA	Temcell PMDA	Prochymal TGA	Stemirac PMDA
Описание/внешний вид	—	+	+	+	+
Подлинность	+	Н. д.	+	+	+
Чистота	+	Н. д.	+	+	Н. д.
Содержание FBS и трипсина	Н. д.	Н. д.	+	+	Н. д.
Жизнеспособность	—	+	+	+	Н. д.
Активность	+	Н. д.	Н. д.	+	Н. д.
Бактериальные эндотоксины	—	+	+	+	+
Стерильность	—	+	+	+	+
Микоплазма	—	+	+	+	+
Концентрация клеток/доза	—	+	+	—	Н. д.

Примечание. * — Показатель качества «Жизнеспособность» определяется после разморозки готового продукта; Н. д. — нет данных.

Note. * — The quality indicator «Viability» is determined after defrosting of the finished product; Н. д. — no data available.

Контролю качества стволовых клеток в составе препаратов особое внимание за последние годы было уделено в Китае, где все стволовые клетки применяются без регистрации в рамках медицинских технологий. В 2020–2021 гг. регуляторный орган Китая выпустил два Руководства, содержащих набор руководящих принципов, касающихся требований к показателям качества и испытаниям эмбриональных стволовых клеток и МСК человека [88, 89]. Данные руководства были согласованы с экспертами Китайского общества исследования стволовых клеток (China Society for Stem Cell Research). Руководство для МСК человека распространяется также и на МСК, полученные в результате дифференцировки или трансдифференцировки (т. е. на индуцированные плюрипотентные стволовые клетки) и содержит перечень основных показателей качества, описания методик их определения и интерпретации результатов (табл. 4).

Для анализа ГП из одной и той же партии случайным образом отбираются три единицы упаковки. Каждая партия продукции перед выпуском должна быть подвергнута оценке качества по всем показателям из табл. 4 с оформлением сертификата качества.

5. Образование примесей в АС и ГП. Как и для любых других ВТЛП при производстве препаратов, содержащих МСК, есть риск образования двух типов примесей: родственных продукту и связанных с процессом производства.

Так есть вероятность попадания в АС таких примесей, связанных с процессом производства, как антибиотики (пенициллин, сульфат стрептомицина, гентамицин), трипсин, FBS и другие вещества [21]. Особое значение имеет подтверждение присутствия в ГП минимального количества реагентов животного происхождения. Большую часть из этих соединений, в том числе антибиотики, удаляют (стадия промывки) из продукта по технологии производителя, а остатки FBS оценивают при определении бычьего сывороточного альбумина (BSA) — компонента FBS с помощью

ИФА [23]. Так для Temcell указывается возможность содержания в ГП FBS и трипсина. Тестирование на остаточный гепарин не проводится вследствие содержания его в продукте ниже уровня чувствительности ИФА. Кроме того, гепарин разрешён к медицинскому применению и обладает доказанной в ДКИ и КИ безопасностью [23]. При анализе содержания примесей в АС и включению их определения в спецификацию на АС, в ГП данные примеси могут уже не анализироваться [21].

Поскольку продукты стволовых клеток могут состоять из гетерогенных популяций клеток, важно чётко выявлять и количественно определять «целевые» клетки, ответственные за биологическую активность продукта, а также другие «нецелевые» клеточные популяции, которые относятся к примесям, родственному продукту [11]. Нечеловеческими клетками могут быть клетки одной или разных линий, частично или полностью дифференцированные, например фибробласты — тип клеток фенотипически близкий к МСК. Для количественного определения «целевых» и «нецелевых» популяций клеток в продукте используют методы фенотипического профилирования (например, анализ FACS) [48]. К примесям, родственному продукту, относят также нежизнеспособные клетки и детрит. Содержание примесных клеток контролируется и поддерживается в приемлемом диапазоне с помощью внутрипроизводственного контроля и тестирования ГП.

Следует отметить, что в экспертных отчётах на зарегистрированные препараты вирусы и другие занесённые/посторонние агенты тоже могут рассматриваться как примеси [22].

Целью исследования на чистоту должно быть достижение в препарате максимально возможного количества активных компонентов и минимизация компонентов, которые могут отрицательно повлиять на его терапевтическую активность/безопасность. При этом чистота не обязательно означает однородность продукта. Ожидается, что

Таблица 4. Контроль качества МСК человека (составлено по [88])
Table 4. Quality control of human MSCs (compiled according to [88])

Характеристика/ показатель качества МСК	Методы анализа	Нормы ГП при выпуске
Морфологический анализ	Микроскопия	Клетки должны обладать способностью к адгезивному росту на пластике, иметь фибробластоподобную (веретенообразную) однородную морфологию.
Кариотип	Фармакопея Китая (Pharmacopoeia of the People's Republic of China)	Нормальный кариотип 46, XX или 46, XY.
Жизнеспособность	Микроскопия	Жизнеспособность клеток $\geq 90\%$ до криоконсервации и $\geq 70\%$ после размораживания
Маркеры клеточной поверхности	Проточная цитометрия	Экспрессия CD105, CD73 и CD90 в популяции клеток $\geq 95\%$, а экспрессия CD11b, CD19, CD31, CD34, CD45 и HLA-DR $\leq 2\%$
Иммунomodулирующая способность	ПЦР анализ; Проточная цитометрия	Экспрессия МСК индоламин-2,3-диоксигеназы после индукции факторами воспаления (IFN- γ или IFN- γ +TNF- α). Подавление пролиферации Т-клеток и секреции IFN- γ и TNF- α после совместного культивирования МСК с Т-клетками
Способность к дифференцировке	Окрашивание ализариновым красным (идентификация остеобластов); Окрашивание красителем Oil red O (идентификация адипоцитов); Окрашивание альциановым синим (идентификация хондроцитов)	Возможность дифференцировки МСК в остеобласты, адипоциты и хондробласты в стандартных условиях <i>in vitro</i>
Туморогенность	Тестирование <i>in vivo</i> (на животных с иммунодефицитом, например, мышах)	Клетки не должны вызывать развитие опухоли
Тестирование на микроорганизмы	Фармакопея Китая (том IV): 1101 Sterility Inspection Method 3301 Mycoplasma Inspection Method Национальные стандарты тестирования: — WS213 Diagnosis for hepatitis C. — WS273 Diagnosis for syphilis. — WS293 Diagnosis for HIV/AIDS. — T/CSCB 0001-2020 Общие требования для стволовых клеток (National Guide to Clinical Laboratory Procedures)	Клетки должны быть стерильными, не содержать микоплазм, вирусов HIV, HBV, HCV, HTLV, EBV, HCMV и TP
Аутентификация (внутри-производственный контроль)	Метод коротких tandemных повторов (STR)	Соответствие STR-профилей МСК и материала донора

Примечание. HIV — вирус иммунодефицита человека; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; HTLV — Т-лимфотропный вирус человека; EBV — вирус Эпштейна–Барр; HCMV — цитомегаловирус человека; TP — *Treponema pallidum*; IDO — индоламин 2,3-диоксигеназы; IFN- γ — интерферон гамма; NF- α — фактор некроза опухоли альфа; PCR — полимеразная цепная реакция; STR — метод коротких tandemных повторов.

Note. HIV — human immunodeficiency virus; HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus; HTLV — human T-lymphotropic virus; EBV — Epstein–Barr virus; HCMV — human cytomegalovirus; TP — *Treponema pallidum*; IDO — indoleamine 2,3-dioxygenase; IFN- γ — interferon gamma; TNF- α — tumour necrosis factor alpha; PCR — polymerase chain reaction; STR — short tandem repeat.

требования спецификаций на АС и ГП по чистоте будут установлены на основе результатов ДКИ и на этапе разработки препарата.

6. Невозможность стерилизации ГП. Бактерии или грибы могут являться контаминантами на всех этапах процесса производства: забора био-

логического материала, культивирования клеток, хранения и транспортировки.

Так как АС препаратов на основе МСК являются жизнеспособные клетки человека, стерилизацию АС или ГП, удаление инфекционных агентов или их инактивацию осуществить невозможно.

Процедуры по обеспечению безопасности в отношении занесённых/посторонних агентов производятся на стадии отбора доноров, серологического тестирования донорского биологического материала, входного контроля реактивов и расходных материалов, поддержания асептических условий, согласно требованиям GMP, на производстве, тестирования на присутствие занесённых/посторонних агентов при внутривидовом контроле и на стадии получения ГП.

В ГФ РФ XIV и Фармакопее ЕАЭС рекомендовано проводить испытание на стерильность двумя методами: методом прямого посева и методом мембранной фильтрации [90, 91]. В работе Y. Xie и соавт. [45] изложена следующая альтернативная схема проведения исследования на стерильность, которая набирает всё большую популярность у производителей препаратов клеточной и генной терапии в связи с более короткими сроками проведения: инкубация надсадочной жидкости с использованием автоматического бактериологического анализатора BacT/ALERT Aerobic (Merieux, Франция) при 37°C в течение 7 дней. Данная система позволяет обнаружить аэробные и анаэробные бактерии, а также грибковое загрязнение [92–94]. Кроме того, перед выпуском ГП проводят окрашивание по Грамму в качестве дополнительного анализа стерильности. Существуют и другие альтернативные методы контроля микробиологической чистоты, прописанные в фармакопеех разных стран мира [95].

Для выявления микоплазменной контаминации разработано несколько методов анализа. Микробиологический (культуральный) метод и метод индикаторной клеточной культуры (цитохимический метод) с использованием флуоресцентного окрашивания ДНК являются классическими методами, рекомендованными ведущими Фармакопееми мира, в том числе ГФ РФ XIV и фармакопеей ЕАЭС. Однако вследствие длительного времени, требующегося для их проведения, данные методы не всегда подходят для проверки продуктов с небольшим сроком годности [96]. Метод ПЦР является альтернативным быстрым методом тестирования на микоплазму, поскольку он обладает высокой чувствительностью, специфичностью и простотой в использовании. Однако использование нефармакопейной методики анализа требует её валидации [97].

Свидетельством бактериальной инфекции является и обнаружение в продукте бактериальных эндотоксинов. Определение содержания бактериальных эндотоксинов может проводиться одним из шести методов, основанных на использовании реактива, представляющего собой лизат клеток крови (амебоцитов) мечехвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-реактив) или *Tachypleus tridentatus* (ТАЛ-реактив), который специфически реагирует с эндотоксинами [98, 99].

Тесты на стерильность и микоплазму на всех стадиях производства продукта должны быть отрицательными. Содержание бактериальных эндотоксинов, как правило, не должно превышать 0,5 EU/mL [43].

Заключение

Каждый соматотерапевтический ЛП, содержащий МСК, имеет уникальные биологические характеристики, обусловленные особенностями донорского материала, длительностью и условиями культивирования, наличием одной или нескольких стадий криоконсервации. Несмотря на все различия, контролю качества всех препаратов этой группы свойственны некоторые общие подходы, продиктованные, прежде всего, рисками, возникающими при их применении, и особенностями технологического процесса:

1. Риск передачи инфекций через донорский материал, который усугубляется при объединении (пулировании) клеток, полученных от разных доноров, делает обязательным проведение скрининга доноров и тестирования периферической крови донора на ряд инфекций до забора биопсийного материала с осуществлением повторного тестирования с целью исключения получения ложноотрицательного результата при первичном тестировании в инкубационный период.

2. Использование материалов и реактивов животного происхождения, компоненты которых могут вызывать иммуногенность и инфицировать пациента патогенами животных обуславливает необходимость их входного контроля с проверкой сертификатов анализа, использования облученных или термоинактивированных реактивов, полученных из стран с хорошей эпидемиологической обстановкой, в том числе по ТГЭ. Также необходимо максимально возможное удаление из ГП компонентов животного происхождения при невозможности их полного исключения из технологического процесса.

3. Необходимость культивирования МСК с возможной криозаморозкой промежуточных продуктов (клеток) и их банкирования требует осуществления характеристики культивируемых клеток по показателям качества «Подлинность», «Активность» и «Безопасность», а также составление отдельного паспорта на промежуточный продукт и спецификации на АС (если применимо), в которых содержится ряд показателей качества, отражающих морфо-функциональные характеристики МСК.

4. Вариабельность МСК в зависимости от источника получения, физического состояния донора и способа выделения клеток из биопсийного материала требует ортогонального подхода при оценке показателя качества «Подлинность» с применением

тестов, подтверждающих высокую пролиферативную активность клеток, мультипотентность, адгезивный характер роста на пластике и специфический профиль поверхностных маркеров.

5. Широкий спектр возможных механизмов действия МСК, требует чёткого обоснования способа достижения терапевтического эффекта и ортогонального подхода при оценке показателя качества «Активность», с применением тестов, отражающих механизм действия препарата, например, иммуномодулирующих свойств, регенеративной и репаративной активности, способности клеток к миграции и адгезии.

6. Вследствие невысокого риска туморогенности, характерного для мультипотентных МСК, тесты на их генетическую стабильность и возможность злокачественного перерождения могут быть проведены как в процессе производства при характеристике культивированных клеток, так и на стадии разработки и в ДКИ (при обосновании).

7. Несмотря на то, что МСК считаются слабо иммуногенными клетками, при аллогенном использовании клеток необходимо проведение анализа экспрессии молекул, участвующих в иммуногенности. Кроме того, могут вызвать иммунный ответ компоненты препарата, содержащие белки животного происхождения. Поэтому большое значение имеет подтверждение присутствия в ГП минимального количества реагентов животного происхождения, которое оценивается в показателе качества «Чистота».

8. Возможность образования в АС и/или ГП примесей, связанных с производственным процессом, и родственных примесей обуславливает необходимость выявления остаточного содержания реактивов, применяемых при производстве, «нецелевых» или нежизнеспособных клеток в рамках показателя качества «Чистота». Возможно отсутствие проведения исследований на остаточное содержание веществ, концентрация которых в продукте ниже уровня чувствительности аналитического метода, а также соединений, разрешён-

ных к медицинскому применению и обладающих доказанной в ДКИ и КИ безопасностью.

9. Показатели качества «Подлинность», «Активность», «Чистота», «Стерильность», «Микоплазма», «Бактериальные эндотоксины» и «Доза» являются обязательными при составлении спецификации на ГП на основе МСК.

10. Вследствие невозможности осуществления стерилизации, удаления или инактивации инфекционных агентов в АС или ГП, большое значение приобретают тестирование донорского материала, входной контроль реактивов, внутрипроизводственный контроль стерильности и тестирование ГП при выпуске партии продукта. В связи с небольшим сроком хранения/применения препаратов, содержащих МСК, возможно отсутствие результатов тестов на стерильность и микоплазму, проведённых при выпуске, на момент введения препарата пациенту, при наличии отрицательных результатов тестов, полученных с предыдущих стадий производства.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 05600026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 124022200093-9).

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

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *О. А. Рачинская* — обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; *Е. В. Мельникова* — критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; *В. А. Меркулов* — критическое обсуждение и окончательное утверждение текста рукописи.

Литература/References

1. Kelly K., Rasko J. E. J. Mesenchymal stromal cells for the treatment of graft versus host disease. *Front Immunol.* 2021; 12: 761616. doi: 10.3389/fimmu.2021.761616.
2. Saeedi P, Halabian R., Imani Fooladi A. A revealing review of mesenchymal stem cells therapy, clinical perspectives and modification strategies. *Stem Cell Investig.* 2019; 6: 34. doi: 10.21037/sci.2019.08.11.
3. Markov A., Thangavelu L., Aravindhani S., Zekiy A. O., Jarahian M., Chartrand M. S. et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a valuable source for the treatment of immune-mediated disorders. *Stem Cell Res Ther.* 2021; 12 (1): 192. doi: 10.1186/s13287-021-02265-1.
4. Gu J., Huang L., Zhang C., Wang Y., Zhang R., Tu Z. et al. Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11 (1): 43. doi: 10.1186/s13287-019-1545-x.
5. Köhnke R., Ahlers M. O., Birkelbach M. A., Ewald E, Krueger M., Fiedler I. et al. Temporomandibular joint osteoarthritis: regenerative treatment by a stem cell containing advanced therapy medicinal product (ATMP) — an *in vivo* animal trial. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (1): 443. doi: 10.3390/ijms22010443.

6. Najar M., Melki R., Khalife F, Lagneaux L., Bouhitt F, Agha D. M. et al. Therapeutic mesenchymal stem/stromal cells: value, challenges and optimization. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 9: 716853. doi: 10.3389/fcell.2021.716853.
7. Domínic M., Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini Fc, Krause Ds, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8 (4): 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905.
8. Guadix J. A., López-Beas J., Clares B., Soriano-Ruiz J. L., Zugaza J. L., Gálvez-Martín P. Principal criteria for evaluating the quality, safety and efficacy of hmsc-based products in clinical practice: current approaches and challenges. *Pharmaceutics.* 2019; 11 (11): 552. doi: 10.3390/pharmaceutics11110552.
9. Malagutti-Ferreira M. J., Crispim B. A., Barufatti A., Cardoso S. S., Guarnier L. P., Rodriguez F F et al. Genomic instability in long-term culture of human adipose-derived mesenchymal stromal cells. *Braz J Med Biol Res.* 2023; 56: e12713. doi: 10.1590/1414-431X2023e12713.
10. Neri S. Genetic stability of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine applications: a fundamental biosafety aspect. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (10): 2406. doi: 10.3390/ijms20102406.

11. Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. — International Society for Stem Cell Research, 2021 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.isscr.org/guidelines>.
12. *Mebarki M., Abadie C., Larghero J., Cras A.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells: a promising candidate for the development of advanced therapy medicinal products. *Stem Cell Res Ther.* 2021; 12 (1): 152. doi: 10.1186/s13287-021-02222-y.
13. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 20.10.2023) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/7aff57bb273e91991b238c5aef207710342103f7/. Ссылка активна на 22.02.2024. [Eurasian Economic Commission Council Resolution No. 78 of November 03, 2016. On the Rules of Marketing Authorization and Assessment of Medicinal Products for Human Use. Dostupno po: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/7aff57bb273e91991b238c5aef207710342103f7/. Ssylka aktivna na 22.02.2024. (in Russian)]
14. *Расторгуева А. А., Астрелина Т. А., Брунчук В. А., Сучкова Ю. Б., Кобзева И. В., Усупжанова Д. Ю. и др.* Эффективность применения МСК крыс и человека и их кондиционированных сред при местных лучевых поражениях на модели лабораторных животных. Гены и клетки. 2022; 17 (3): 194. [Rastorgueva A. A., Astrelina T. A., Brunchukov V. A., Suchkova Yu. B., Kobzeva I. V., Usupzhanova D. Yu. i dr. Effektivnost' primeneniya MSK krysi i cheloveka i ikh konditsionirovannykh sred pri mestnykh luchevykh porazheniyakh na modeli laboratornykh zhivotnykh. Geny i Kletki. 2022; 17 (3): 194. (in Russian)]
15. *Рудаков В. С., Астрелина Т. А., Губарев К. К., Журбин А. С., Светлакова Д. С., Восканян С. Э.* Влияние трансплантации аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на летальность и продолжительность жизни после обширных резекций печени: экспериментальное исследование. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2019; 7 (2): 31–37. doi: <https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-12004>. [Rudakov V. S., Astrelina T. A., Gubarev K. K., Zhurbin A. S., Svetlakova D. S., Voskanyan S. E. The influence of allogenic multipotent mesenchymal stromal cells of bone marrow on mortality and lifespan after extended hepatectomy: experimental study. *Clin Experiment Surg. Petrovsky J.* 2019; 7 (2): 31–37. doi: <https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-12004>. (in Russian)]
16. *Рубникович С. П., Денисова Ю. Л., Андреева В. А., Панасенкова Г. Ю., Хомич И. С.* Применение мезенхимальных стволовых клеток в лечении рецессии десны в эксперименте. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25 (5): 169–174. doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-5-83-92>. [Rubnikovich S. P., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Panasenкова G. Yu., Khomich I. S. Cellular technology for treating gingival recession in the experiment. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2018; 25 (5): 169–174. doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-5-83-92>. (in Russian)]
17. *Galstian G. M., Parovichnikova E. N., Makarova P. M., Kuzmina L. A., Troitskaya V. V., Gemdzhian E., Drize N. I., Savchenko V. G.* The results of the russian clinical trial of mesenchymal stromal cells (MSCs) in severe neutropenic patients (pts) with septic shock (SS) (RUMCESS trial). *Blood.* 2015; 126 (23): 2220. doi: 10.1182/blood.V126.23.2220.2220.
18. *Konoplyannikov M. A., Knyazev O. V., Baklaushev V. P.* MSC therapy for inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Practice.* 2021; 12 (1): 53–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract64530>.
19. *Воротеляк Е. А., Моргул Е. И., Чермных Э. С., Роговая О. С., Калабушева Е. П.* Регенерация кожи: очевидные модели и неочевидные результаты. Гены и клетки. 2022; 17 (3): 47. *Vorotelyak E. A., Morgun E. I., Chermnykh E. S., Rogovaya O. S., Kalabusheva E. P.* Regeneratsiya kozhi: ochevidnyye modeli i neochevidnyye rezul'taty. *Geny i Kletki.* 2022; 17 (3): 47. (in Russian)]
20. Alofisel Injection. Assessment Report (EMA/H/C/004258/0000). — European Medicines Agency (EMA), 2017 [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alofisel-epar-public-assessment-report_en.pdf documents/a.
21. Alofisel Injection. Review Report. — Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), 2021 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000246420.pdf>.
22. Australian Public Assessment Report for Remestemcel-L, *ex vivo* adult human mesenchymal stem cells. Prochymal. — Therapeutic Goods Administration (TGA), 2015 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-remestemcel-l-150315.pdf>.
23. *Temcell H. S. Inj.* Review Report. — Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), 2015 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000215658.pdf>.
24. Stemirac for Injection. Review Report. — Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), 2018 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000231946.pdf>.
25. *Gupta P. K., Chullikana A., Parakh R., Desai S., Das A., Gottipamula S. et al.* A double blind randomized placebo controlled phase I/II study assessing the safety and efficacy of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stem cell in critical limb ischemia. *J Transl Med.* 2013; 10 (11): 143. doi: 10.1186/1479-5876-11-143.
26. Stempeutics [Internet]. Biotech Company, Bangalore [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.stempeutics.com/>.
27. Ministry of Food and Drug Safety, Republic of Korea [Internet]. Biological Products. CARTISTEM® [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=69798&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1.
28. Ministry of Food and Drug Safety, Republic of Korea [Internet]. Biological Products. Cellgram® [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=70957&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1.
29. Ministry of Food and Drug Safety, Republic of Korea [Internet]. Biological Products. Cupistem® [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=71337.
30. Ministry of Food and Drug Safety, Republic of Korea [Internet]. Biological Products. Neuronata-R® [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=70956.
31. *Han Y., Yang J., Fang J., Zhou Y., Candi E., Wang J. et al.* The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 92. doi: 10.1038/s41392-022-00932-0.
32. *Ullah M., Liu D. D., Thakor A. S.* Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. *iScience.* 2019; 15: 421–438. doi: 10.1016/j.isci.2019.05.004.
33. *Kallmeyer K., Pepper M. S.* Homing properties of mesenchymal stromal cells. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15 (4): 477–479. doi: 10.1517/14712598.2015.997204.
34. *Fu X., Liu G., Halim A., Ju Y., Luo Q., Song A. G.* Mesenchymal stem cell migration and tissue repair. *Cells.* 2019; 8 (8): 784. doi: 10.3390/cells8080784.
35. *Szydlak R.* Biological, chemical and mechanical factors regulating migration and homing of mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2021; 13 (6): 619–631. doi: 10.4252/wjsc.v13.i6.619.
36. *Dergilev K. V., Shevchenko E. K., Tsokolaeva Z. I., Beloglazova I. B., Zubkova E. S., Boldyreva M. A. et al.* Cell sheet comprised of mesenchymal stromal cells overexpressing stem cell factor promotes epicardium activation and heart function improvement in a rat model of myocardium infarction. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (24): 9603. doi: 10.3390/ijms21249603.
37. Reflection paper on stem cell-based medicinal products (EMA/CAT/571134/2009). — European Medicines Agency, 2011 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://pharmadviser.ru/documents/ss3575/ss3575.html>.
38. *Wang L. T., Liu K. J., Sytwu H. K., Yen M. L., Yen B. L.* Advances in mesenchymal stem cell therapy for immune and inflammatory diseases: Use of cell-free products and human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl. Med.* 2021; 10: 1288–1303. doi: 10.1002/sctm.21-0021.
39. *Salem B. M. S., Hensel N. E., Battiwalla M., Keyvanfar K., Stroncek D. E., Gee A. P. et al.* Quantitative activation suppression assay to evaluate human bone marrow-derived mesenchymal stromal cell potency. *Cytotherapy.* 2015; 17: 1675–1686. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.08.008.
40. *Yun C., Haixiang S., Hui Z., Xianghong Z., Xiaoqiu T., Guijun Y. et al.* Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9: 192. doi: 10.1186/s13287-018-0904-3.
41. *Najar M., Raicevic G., Fayyad-Kazan H., Bron D., Tounouz M., Lagneaux L.* Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: a gathering of regulatory immune cells. *Cytotherapy.* 2016; 18: 160–171. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.011
42. *Song Y., Lim J. Y., Lim T., Im K. I., Kim N., Nam Y. S. et al.* Human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow exert immunomodulatory effects in different mechanisms. *World J Stem Cells.* 2020; 12 (9): 1032–1049. doi: 10.4252/wjsc.v12.i9.1032.
43. *Rebelatto C. L. K., Boldrini-Leite L. M., Daga D. R., Marsaro D. B., Vaz I. M., Jamur V. R.* Quality control optimization for minimizing security risks associated with mesenchymal stromal cell-based product development. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (16): 12955. doi: 10.3390/ijms241612955.
44. *Fazzina R., Iudicone P., Fioravanti D., Bonanno G., Totta P., Zizzari I. G. et al.* Potency testing of mesenchymal stromal cell growth expanded in human platelet lysate from different human tissues. *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7: 122. doi: 10.1186/s13287-016-0383-3.
45. *Xie Y., Liu W., Liu S., Wang L., Mu D., Cui Y., Cui Y., Wang B.* The quality evaluation system establishment of mesenchymal stromal cells for cell-

- based therapy products. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11 (1): 176. doi: 10.1186/s13287-020-01696-6.
46. Wang H., Zhao T., Xu F., Li Y., Wu M., Zhu D. et al. How important is differentiation in the therapeutic effect of mesenchymal stromal cells in liver disease. *Cytotherapy.* 2014; 16: 309–318. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.07.011.
 47. Li D. R., Cai J. H. Methods of isolation, expansion, differentiating induction and preservation of human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Chin Med. J.* 2012; 125: 4504–4510.
 48. Santilli F., Fabrizi J., Pulcini F., Santacroce C., Sorice M., Delle-Monache S. et al. Gangliosides and their role in multilineage differentiation of mesenchymal stem cells. *Biomedicines.* 2022; 10: 3112. doi: 10.3390/biomedicines10123112.
 49. Costela-Ruiz V. J., Melguizo-Rodríguez L., Bellotti C., Illescas-Montes R., Stanco D., Arciola C. R. et al. Different sources of mesenchymal stem cells for tissue regeneration: a guide to identifying the most favorable one in orthopedics and dentistry applications. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (11): 6356. doi: 10.3390/ijms23116356.
 50. Mattar P., Bieback K. Comparing the immunomodulatory properties of bone marrow, adipose tissue, and birth-associated tissue mesenchymal stromal cells. *Front Immunol.* 2015; 6: 560. doi: 10.3389/fimmu.2015.00560.
 51. Voisin C., Cauchois G., Reppel L., Laroye C., Louarn L., Schenowitz C. et al. Are the immune properties of mesenchymal stem cells from wharton's jelly maintained during chondrogenic differentiation? *J. Clin Med.* 2020; 9: 423. doi: 10.3389/fimmu.2015.00560.
 52. Wang Y., Liu Y., Fan Z., Liu D., Wang F., Zhou Y. IGF1P2 enhances adipogenic differentiation potentials of mesenchymal stem cells from Wharton's jelly of the umbilical cord via JNK and Akt signaling pathways. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0184182. doi: 10.1371/journal.pone.0184182.
 53. Mohamed-Ahmed S., Frisstad L., Lie S. A., Suliman S., Mustafa K., Vindenes H. et al. Adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells: a donor-matched comparison. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9: 168. doi: 10.1186/s13287-018-0914-1.
 54. Fitzgerald J. C., Shaw G., Murphy J. M., Barry F. Media matters: culture medium-dependent hypervariable phenotype of mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2023; 14: 363. doi: 10.1186/s13287-023-03589-w.
 55. Christy B. A., Herzig M. C., Montgomery R. K., Delavan C., Bynum J. A., Reddoch K. M. et al. Pro-coagulant activity of human mesenchymal stem cells. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83: S164–S169. doi: 10.1097/ta.0000000000001485.
 56. Mori Y., Ohshimo J., Shimazu T., He H., Takahashi A., Yamamoto Y. et al. Improved explant method to isolate umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and their immunosuppressive properties. *Tissue Eng. Part C Methods* 2015; 21: 367–372. doi: 10.1089/ten.TEC.2014.0385.
 57. Hendijani F. Explant culture: An advantageous method for isolation of mesenchymal stem cells from human tissues. *Cell Prolif.* 2017; 50 (2): e12334. doi: 10.1111/cpr.12334.
 58. Pal R., Gupta P. K., Kemburu P. K., Prasanna J., Totey S., Seetharam R. N., et al. inventor; *Stempeutics Research Pvt Ltd, assignee.* Methods of preparing mesenchymal stem cells, compositions and kit thereof. United States patent US8956862B2. 2015 Feb 17.
 59. Böhrnsen F., Schliephake H. Supportive angiogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and endothelial cells in monolayer and co-cultures. *Int J Oral Sci.* 2016; 8 (4): 223–230. doi: 10.1038/ijos.2016.39.
 60. Widholz B., Tsitlakidis S., Reible B., Moghaddam A., Westhauser F. Pooling of patient-derived mesenchymal stromal cells reduces inter-individual confounder-associated variation without negative impact on cell viability, proliferation and osteogenic differentiation. *Cells.* 2019; 8 (6): 633. doi: 10.3390/cells8060633.
 61. ClinicalTrials.gov [Internet]. National Library of Medicine [cited 2024 Feb 22]. Available from: www.clinicaltrials.gov.
 62. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application/EDQM, 5th Edition. — European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation (CD-P-TO), 2022 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://cnrha.sanidad.gob.es/documentacion/bioetica/pdf/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application-5th-edition.pdf>.
 63. Thompson M., Mei S. H. J., Wolfe D., Champagne J., Fergusson D., Stewart D. J. et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: An updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020; 19: 100249. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.100249.
 64. Blázquez-Prunera A., Díez J. M., Gajardo R., Grancha S. Human mesenchymal stem cells maintain their phenotype, multipotentiality, and genetic stability when cultured using a defined xeno-free human plasma fraction. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8: 103. doi: 10.1186/s13287-017-0552-z.
 65. Implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells. Commission Directive 2012/39/EU of 26 November 2012 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006L0017-20121217&rid=1>.
 66. Implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Commission Directive (EU) 2015/565 of 8 April 2015 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006L0086-20150429&qid=1453620381230&from=EN>.
 67. Testing Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P): Specific Requirements. Specific Requirements. — U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2019 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/testing-donors-human-cells-tissues-and-cellular-and-tissue-based-products-hctp-specific-requirements>.
 68. Liu W. X. Y., Gao T., Huang F., Wang L., Ding L., Wang W. et al. Reflection and observation: cell-based screening failing to detect HBV in HUMSCs derived from HBV-infected mothers underscores the importance of more stringent donor eligibility to reduce risk of transmission of infectious diseases for stem cell-based medical products. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9: 177. doi: 10.1186/s13287-018-0920-3.
 69. Recommendations to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Components. Guidance for Industry — U. S. Food and Drug Administration (FDA). 2022 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124156/download>.
 70. Torre M. L., Lucarelli E., Guidi S., Ferrari M., Alessandri G., De Girolamo L. et al. Ex vivo expanded mesenchymal stromal cell minimal quality requirements for clinical application. *Stem Cells Dev.* 2015; 24: 677–685. doi: 10.1089/scd.2014.0299.
 71. Cornelio D. A., Tavares J. C. M., Pimentel T. V. C. A., Cavalcanti-Jr G. B., Medeiros S. R. B. Cytokinesis-block micronucleus assay adapted for analyzing genomic instability of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2014; 23 (8): 823–838. doi: 10.1089/scd.2013.0383.
 72. Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: Evidence from human studies. *Mutagenesis.* 2011; 26 (1): 93–100. doi: 10.1093/mutage/geq075.
 73. Sharma S., Bhonde R. Influence of nuclear blebs and micronuclei status on the growth kinetics of human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol.* 2015; 230 (3): 657–666. doi: 10.1002/jcp.24789.
 74. Sharma S., Bhonde R. Genetic and epigenetic stability of stem cells: Epigenetic modifiers modulate the fate of mesenchymal stem cells. *Genomics.* 2020; 112 (5): 3615–3623. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.04.022.
 75. Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products. — European Medicines Agency (EMA), 2017 [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/pharm731_2ib_atmps_guidelines_0.pdf.
 76. Новости фармацевтической отрасли [интернет]. Фармпром. Отраслевой информационный портал. Доступно по: <https://pharmprom.ru/eek-planiruet-obnovit-pravila-nadlezhashhej-proizvodstvennoj-praktiki-eaes>. Ссылка активна на 22.02.2024. [Novosti farmaceuticheskoy otrasli [internet]. Farmprom. Otrasl'evoy informacionnyj portal. Dostupno po: <https://pharmprom.ru/eek-planiruet-obnovit-pravila-nadlezhashhej-proizvodstvennoj-praktiki-eaes>. Ssylka aktivna na 22.02.2024. (in Russian)]
 77. WHO good manufacturing practices for biological products. Annex 2 [cited 2024 Feb 22]. — World Health Organization (WHO) [cited 2024 Feb 22]. Available from: [annex-2-who-good-manufacturing-practices-for-biological-products.pdf](https://www.who.int/publications/m/item/good-manufacturing-practices-for-biological-products).
 78. Current Good Manufacturing Practice for Animal Cells, Tissues, and Celland Tissue-Based Products Guidance for Industry. — U.S. Food and Drug Administration (FDA) [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.fda.gov/media/147150/download>.
 79. ОФС.1.1.0024.18. Уменьшение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении лекарственных средств. Общая фармакопейная статья. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: <https://e-ecolog.ru/docs/coSuoXoo0NpqhM6nIeie>. Ссылка активна на 22.02.2024. [OFS.1.1.0024.18. Umen'shenie riska peredachi vozбудitelej gubchatoi entsefalopatii zhivotnykh pri primenении lekarstvennykh sredstv. Obshchaya farmakopeynaya stat'ya. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIV izdanie. Dostupno po: <https://e-ecolog.ru/docs/coSuoXoo0NpqhM6nIeie>. Ssylka aktivna na 22.02.2024. (in Russian)]
 80. Heparin Sodium Solution for Dialysis. — Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.pmda.gov.jp/files/000231281.pdf>.

81. Гепарин натрия. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%93%d0%b5%d0%bf%d0%b0%d1%80%d0%b8%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>. Ссылка активна на 22.02.2024. [Geparin natriya. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv (GRLS). Dostupno po: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%93%d0%b5%d0%bf%d0%b0%d1%80%d0%b8%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>. Ssylka aktivna na 22.02.2024. (in Russian)]
82. Wilson A., Hodgson-Garms M., Frith J. E., Genever P. Multiplicity of mesenchymal stromal cells: finding the right route to therapy. *Front Immunol.* 2019; 10: 1112. doi: 10.3389/fimmu.2019.01112.
83. Banfi A., Muraglia A., Dozin B., Mastrogiacomo M., Canceda R., Quarto R. Proliferation kinetics and differentiation potential of *ex vivo* expanded human bone marrow stromal cells: implications for their use in cell therapy. *Exp Hematol.* 2000; 28: 707–715. doi: 10.1016/S0301-472X(00)00160-0.
84. Yang Y.-H.K., Ogando C. R., Wang See C., Chang T.-Y., Barabino G. A. Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging *in vitro*. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9: 131. doi: 10.1186/s13287-018-0876-3.
85. Russell A. L., Lefavor R., Durand N., Glover L., Zubair A. C. Modifiers of mesenchymal stem cell quantity and quality. *Transfusion.* 2018; 58: 1434–1440. doi: 10.1111/trf.14597.
86. Selich A., Daudert J., Hass R., Philipp E., von Kaisenberg C., Paul G. et al. Massive clonal selection and transiently contributing clones during expansion of mesenchymal stem cell cultures revealed by lentiviral RGB-barcode technology. *Stem Cells Transl Med.* 2016; 5: 591–601. doi: 10.5966/sctm.2015-0176.
87. Mizukami A., Swiech K. Mesenchymal stromal cells: from discovery to manufacturing and commercialization. *Stem Cells Int.* 2018; 2018: 4083921. doi: 10.1155/2018/4083921.
88. Chen X., Huang J., Wu J., Hao J., Fu B., Wang Y. et al. Human mesenchymal stem cells. *Cell Proliferation.* 2022; 55: e13141. doi: 10.1111/cpr.13141.
89. Hao J., Cao J., Wang L., Ma A., Chen Si., Ding J. et al. Requirements for human embryonic stem cells. *Cell Prolif.* 2020; 53 (12): e12925. doi: 10.1111/cpr.12925.
90. ОФС.2.6.1. Стерильность. Общая фармакопейная статья. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: <https://rceth.by/Documents/3mz9dr20110602N2-6-1.pdf>. Ссылка активна на 22.02.2024. [ОФС.2.6.1. Obshchaya farmakopeinaya stat'ya. Steril'nost'. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIV izdanie. Dostupno po: <https://rceth.by/Documents/3mz9dr20110602N2-6-1.pdf>. Ssylka aktivna na 22.02.2024. (in Russian)]
91. ОФС.2.1.6.1. Стерильность (201060001-2019). Общая фармакопейная статья. Фармакопея Евразийского экономического союза. Доступно по: https://sudact.ru/law/reshenie-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-11082020_5/farmakopeia/2/2.1/2.1.6/2.1.6.1/. Ссылка активна на 22.02.2024. [ОФС.2.1.6.1. Obshchaya farmakopeinaya stat'ya. Steril'nost' (201060001-2019). Farmakopeya Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza. Dostupno po: https://sudact.ru/law/reshenie-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-11082020_5/farmakopeia/2/2.1/2.1.6/2.1.6.1/. Ssylka aktivna na 22.02.2024. (in Russian)]
92. Jacobs M. R., Good C. E., Fox R. M., Roman K. P., Lazarus H. M. Microbial contamination of hematopoietic progenitor and other regenerative cells used in transplantation and regenerative medicine. *Transfusion.* 2013; 53: 2690–2696. doi: 10.3343/alm.2023.43.5.477.
93. Stormer M., Wood E. M., Schurig U., Karo O., Spreitzer I., McDonald C.P. et al. Bacterial safety of cell-based therapeutic preparations, focusing on hematopoietic progenitor cells. *Vox Sang.* 2014; 106: 285–296. doi: 10.1111/vox.12097.
94. Рощина М. В., Гунар О. В., Сахно Н. Г. Применимость альтернативного метода для анализа стерильности лекарственных препаратов. *Химико-фармацевтический журнал.* 2017; 51 (11): 61–64. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-11-61-64>. [Roshchina M. V., Gunar O. V., and Sakhno N. G. Applicability of an alternative method for analysis of the sterility of medicinal preparations. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2017; 51 (11): 61–64. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-11-61-64>. (in Russian)]
95. Водякова М. А., Сайфутдинова А. Р., Мельникова Е. В., Олещук Ю. В. Сравнение требований фармакопей мира к качеству клеточных линий. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020; 20 (3): 159–173. doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-159-173>. [Vodyakova M. A., Sayfudinova A. R., Melnikova E. V., Olefir Yu. V. Comparison of the world pharmacopoeias' requirements for the quality of cell lines. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020; 20 (3): 159–173. doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-159-173>. (in Russian)]
96. ОФС.1.7.2.0031.15 Испытание на присутствие микоплазм. Общая фармакопейная статья. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-2-0031-15-ispytanie-na-prisutstvie-mikoplazm/>. Ссылка активна на 22.02.2024. [ОФС.1.7.2.0031.15 Ispytanie na prisutstvie mikoplazm. Obshchaya farmakopeinaya stat'ya. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIV izdanie. Dostupno po: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-2-0031-15-ispytanie-na-prisutstvie-mikoplazm/>. Ssylka aktivna na 22.02.2024. (in Russian)]
97. Zhi Y., Mayhew A., Seng N., Takle G. B. Validation of a PCR method for the detection of mycoplasmas according to European Pharmacopoeia section 2.6.7. *Biologicals.* 2010; 38 (2): 232–237. doi: 10.1016/j.biologicals.2009.11.003.
98. ОФС.1.2.4.0006.15 Бактериальные эндотоксины. Общая фармакопейная статья. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-4-0006-15-bakterialnye-endotoksiny/>. Ссылка активна на 22.02.2024. [ОФС.1.2.4.0006.15 Bakterial'nye endotoksiny. Obshchaya farmakopeinaya stat'ya. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIV izdanie] Dostupno po: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-4-0006-15-bakterialnye-endotoksiny/>. Ssylka aktivna na 22.02.2024. (in Russian)]
99. ОФС.2.1.6.8. Бактериальные эндотоксины (201060008-2019). Общая фармакопейная статья. Фармакопея Евразийского экономического союза. Доступно по: https://sudact.ru/law/reshenie-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-11082020_5/farmakopeia/2/2.1/2.1.6/2.1.6.8/. Ссылка активна на 22.02.2024. [ОФС.2.1.6.8. Bakterial'nye endotoksiny (201060008-2019). Obshchaya farmakopeinaya stat'ya. Farmakopeya Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza. Dostupno po: https://sudact.ru/law/reshenie-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-11082020_5/farmakopeia/2/2.1/2.1.6/2.1.6.8/. Ssylka aktivna na 22.02.2024. (in Russian)]

Поступила/Received 13.03.2024

Принята в печать/Accepted 20.04.2024

Информация об авторах

Рачинская Ольга Анатольевна — к. б. н., ведущий эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8377-9205

Мельникова Екатерина Валерьевна — к. б. н., начальник лаборатории биомедицинских клеточных продуктов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9585-3545

Меркулов Вадим Анатольевич — д. м. н., заместитель генерального директора ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4891-973X

About the authors

Olga A. Rachinskaya — Ph. D. in Biology, Leading expert of the laboratory of biomedical cell products, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8377-9205

Ekaterina V. Melnikova — Ph. D. in Biology, Head of laboratory of biomedical cell products, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9585-3545

Vadim A. Merkulov — D. Sc. in Medicine, Professor, the Deputy General Director, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4891-973X

Сенсорные системы для оценки восприимчивости бактерий к антибиотикам

*О. И. ГУЛИЙ, О. А. КАРАВАЕВА

Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН» (ИБФРМ РАН), Саратов, Россия

Резюме

Чрезмерное и порой неправильное использование антибиотиков приводит к появлению штаммов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью. Устойчивые к антибиотикам патогены являются серьёзной проблемой здравоохранения в повседневной клинической практике, что влечёт за собой тяжёлые экономические последствия, вследствие увеличения затрат на лечение. Своевременное определение чувствительности к противомикробным препаратам при бактериальной инфекции обеспечивает точность назначения препаратов, сокращает время лечения и помогает свести к минимуму распространение инфекций, устойчивых к антибиотикам. Основная проблема при анализе антибиотикочувствительности бактерий заключается в том, что не существует достаточно быстрых диагностических тестов, которые позволили бы правильно назначить антибиотики на месте оказания медицинской помощи. С помощью традиционных методов для определения чувствительности бактерий к антибиотикам требуется минимум 24 ч. Поэтому актуальным является развитие экспресс-методов определения антибактериальной устойчивости, особенно, с помощью биосенсорных систем. В работе проведён краткий анализ проблематики антибиотикочувствительности бактерий в мире, и представлены основные механизмы её развития, а также описана перспективность сенсорных методов для оценки антибиотикорезистентности бактерий.

Ключевые слова: микроорганизмы; антибиотикочувствительность; сенсорные системы

Для цитирования: Гулий О. И., Караваева О. А. Сенсорные системы для оценки восприимчивости бактерий к антибиотикам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (1–2): 76–87. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-76-87>. EDN: PRHJIX.

Sensor Systems for Assessing Bacterial Susceptibility to Antibiotics

*OLGA I. GULIY, OLGA A. KARAVAEVA

Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms — Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, Russia

Abstract

Excessive and sometimes inappropriate use of antibiotics leads to the emergence of multidrug-resistant (MDR) strains. Antibiotic-resistant pathogens are a major public health problem in routine clinical practice and have severe economic consequences due to increased treatment costs. Timely testing of antimicrobial susceptibility for bacterial infections ensures accurate prescribing, reduces treatment time, and helps minimize the spread of antibiotic-resistant infections. The main problem with antibiotic susceptibility testing is that there are not enough fast diagnostic tests to allow appropriate antibiotic prescribing at the point of care. Using traditional methods, determining the sensitivity of bacteria to antibiotics requires a minimum of 24 hours. Therefore, the development of express methods for determining antibacterial resistance, especially using biosensor systems, is relevant. The work provides a brief analysis of the problems of antibiotic sensitivity of bacteria in the world and presents the main mechanisms of its development, as well as describes the prospects of sensor methods for assessing the antibiotic resistance of bacteria.

Keywords: microorganisms; antibiotic sensitivity; sensory systems

For citation: Gulyi O. I., Karavaeva O. A. Sensor systems for assessing bacterial susceptibility to antibiotics. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (1–2): 76–87. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-76-87>. EDN: PRHJIX.

Проблема безопасности применения антибактериальных препаратов стала актуальной, как в национальном, так и в международном мас-

штабе. Несоблюдение ветеринарных требований по применению антибиотиков приводит к их накоплению в объектах окружающей среды, водных

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: guliy_olga@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: guliy_olga@mail.ru



EDN: PRHJIX

ресурсах, продуктах животного происхождения, что негативно сказывается не только на экологии, но и на здоровье людей. Ряд авторов сходятся во мнении, что поступление в организм человека антибиотиков с пищевыми продуктами крайне нежелательно, поскольку они могут оказывать токсическое действие, приводить к возникновению аллергических реакций, дисбактериозов, циркуляции резистентных штаммов, нарушению обмена веществ и другим негативным последствиям. Возникновение резистентности у микроорганизмов является естественным процессом в ответ на широкое применение антимикробных препаратов.

Постоянно развиваются новые механизмы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, что приводит к появлению бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Развитие МЛУ является одним из ключевых моментов, препятствующих благоприятному течению противомикробного лечения. Хотя традиционные антибиотики до сих пор играют значительную роль в лечении заболеваний, вызванных чувствительными к ним болезнетворными бактериями, они постепенно теряют свою эффективность в отношении бактерий с МЛУ. Традиционные методы обнаружения резистентности бактерий к антибиотикам включают фенотипический тест на чувствительность к антибиотикам, который измеряет бактериальный рост под действием антибиотиков, поэтому характеризуются длительным временем анализа (не менее 24 ч).

Основная проблема при анализе микробной антибиотикочувствительности заключается в том, что не существует достаточно быстрого диагностического теста, который позволил бы правильно назначить антибиотики на месте оказания медицинской помощи. При назначении антибактериальной терапии время, необходимое для полной характеристики инфекционного агента после взятия пробы и подбора правильного антибиотика и дозы, является важным фактором общего успеха лечения пациента. Учёные во всем мире ведут разработки новых методов оценки антибактериальной чувствительности бактерий.

Цель работы — краткий анализ экспресс-методов определения антибактериальной чувствительности/резистентности бактерий.

Проблема микробной антибиотикоустойчивости

С момента появления пенициллина, лечение и профилактика бактериальных инфекций проводятся с помощью антибиотиков, что приводило к снижению смертности на протяжении десятилетий. Однако через несколько лет после открытия пенициллина стало проявляться явление

устойчивости бактерий. В 1972 г. был обнаружен метициллиноустойчивый штамм *Staphylococcus aureus* в Англии, США и других странах [1]. В 2008 г. у *Klebsiella pneumoniae* впервые был идентифицирован ген металло-лактамазы blaNDM-1, обладающий способностью противостоять антибактериальным углеводородам антибиотиков [2]. В 2015 г. описан ген *mcr-1*, отвечающий за лекарственную устойчивость к полимиксинам [2].

Устойчивость к антибиотикам признана одной из наиболее серьёзных глобальных угроз для человечества в XXI веке [3, 4]. Устойчивость бактерий к противомикробным препаратам оказывает непосредственное влияние на здоровье людей и животных, что влечёт за собой тяжёлые экономические последствия из-за дополнительных трат на лечение. Так, например, в 2019 г. исследователи обнаружили, что 1,27 млн человек умерли непосредственно от микробной антибиотикорезистентности (АР), согласно анализу случаев, связанных с АР в 204 странах и регионах по всему миру; и ещё 4,95 млн человек умерли от болезней, связанных с устойчивостью к антибиотикам, большинство из которых (более 10 000 человек) умерло от инфекции, вызванной метициллинорезистентным *S. aureus* [2]. По данным за 2019 г., в США и странах Европы суммарно от заболеваний, возбудителями которых являются резистентные бактерии, умерло около 68 000 человек [5]. Нельзя не отметить увеличение АР в связи с пандемией COVID-19 из-за массового и несогласованного применения противомикробных препаратов у пациентов с COVID-19 и распространённости бактериальных и грибковых вторичных инфекций [6]. Ожидается, что к 2050 г. число смертей от антимикробной резистентности вырастет до 10 млн [7].

Из-за масштабного развития антибиотикорезистентности, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала список самых смертоносных супербактерий, угрожающих здоровью человека, охватывающий 12 семейств, выработавших устойчивость к антибиотикам, среди которых выделены устойчивые к карбапенемам: *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa* и Enterobacteriaceae (включая *Klebsiellas* spp., *Escherichia coli*, *Serratia* spp., и *Proteus* spp.), которые устойчивы к ряду антибактериальных препаратов. Распространение мультирезистентных возбудителей бактериальных инфекций сформированы в группу «ESKAPE» (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.), которые являются одной из наиболее важных угроз современному здравоохранению [8]. Выбор этих патогенов обусловлен тем, что они часто вызывают инвазивные инфекции, и в случае развития антибиотикоустойчи-

восте, возможности лечения таких заболеваний могут быть серьёзно ограничены. Эти патогены способны распространяться во внебольничных условиях или в учреждениях здравоохранения.

К перечню патогенов, подлежащих эпиднадзору в рамках Азиатского и Европейского надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance — CAESAR), с 2016 г. добавлена *Salmonella* spp. [9]. С 2017 г. в этот список ВОЗ включила бактериальный облигатный патоген *Neisseria gonorrhoeae* (возбудитель гонореи), из-за его множественной лекарственной устойчивости к цефалоспорином III поколения (цефтриаксону, цефиксиму) и азитромицину.

ВОЗ объявила противомикробное сопротивление одной из 10 главных глобальных угроз общественному здоровью, стоящих перед человечеством [10], поэтому относит проблему антимикробной резистентности в число наиболее приоритетных, о чем свидетельствует разработка «Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам». В докладе ООН проблема устойчивости к антибиотикам демонстрируется как «серьёзная угроза» для мирового здравоохранения [3, 11, 12].

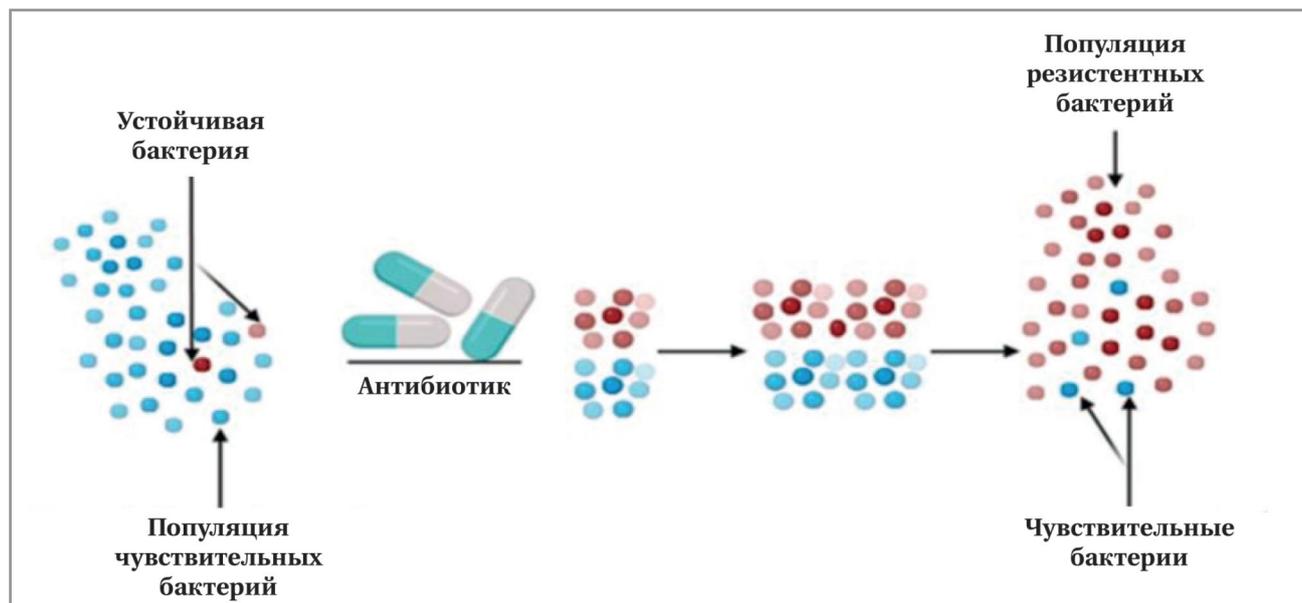
Развитие бактериальной антибиотикорезистентности

В ходе эволюции бактерии выработали ряд защитных механизмов, способных деактивировать антибактериальные агенты, что привело к возникновению микроорганизмов с множественной лекарственной резистентностью [13]. Устойчивость

бактерий к антибиотикам может быть врождённой или приобретённой. Врождённая устойчивость определяется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или её недоступностью, обусловленной исходно низкой проницаемостью клеточной стенки, либо ферментативной инактивацией антимикробного препарата. Подобный тип резистентности является видоспецифичным для микроорганизмов [14].

Приобретённая устойчивость возникает вследствие отбора бактерий при воздействии антибиотика либо с помощью мутаций в хромосомной или плазмидной ДНК, либо посредством горизонтального переноса генов резистентности посредством плазмид или транспозонов [13, 15]. Пример бактериальной мутации, способствующей развитию устойчивости к антибиотикам, показан на рисунке [16].

Очевидно, что бактерии решают эволюционную задачу борьбы с воздействием антибиотиков путём получения ранее существовавших детерминант устойчивости. Мутации, возникающие *de novo*, играют определённую роль в приобретении микроорганизмами устойчивости к лекарственным препаратам, однако основное значение в распространении детерминант антибиотикорезистентности принадлежит горизонтальному переносу генов посредством трансдукции, трансформации и конъюгации [17, 18]. Данный процесс охватывает не только нозокомиальные штаммы, но и микроорганизмы, обитающие в естественных условиях. Например, показано, что субингибирующие концентрации антибиотиков способствуют распространению детерминант антибиотикорезистентности в бактериальной популяции путём



Естественный отбор бактерий, устойчивых к антибиотикам [16].
The natural selection of antibiotic-resistant bacteria [16].

горизонтального переноса генетического материала [19, 20]. Негоспитальные бактерии, устойчивые к антибиотикам, представляют собой потенциальную угрозу, поскольку они могут действовать как резервуар для поддержания и распространения генов устойчивости [21].

Основные механизмы лекарственной устойчивости заключаются в следующем:

- активный отток, препятствующий достижению антибиотиком мишени, т. е., места нарушения функции бактериальной клетки;

- уменьшение проницаемости мембраны бактериальной клетки, происходящее при изменении её состава и функции;

- модификация антибиотика в неактивной форме с участием ферментов, продуцируемых бактериями (они могут изменять антибиотик внутри или снаружи бактериальной клетки, устраняя его антибактериальный эффект);

- изменение мишени антибиотика, снижение его сродства к нему;

- бактериальные мутации, приводящие к уничтожению бактерий, устойчивых к антибиотикам;

- внедрение систем самовосстановления;

- изменения морфологии клеток;

- антибиотикорезистентность бактерий в составе биоплёнок [22].

Обнаружены новые механизмы устойчивости к антибиотикам в бактериях, которые включают переход клеток в состояние покоя, секрецию мишенезащитных белков, а также регуляцию метаболизма и запуск систем самовосстановления, которые составляют систему защиты бактерий от антибиотиков [2].

В связи с постоянным увеличением антибиотикорезистентных штаммов, одним из актуальных направлений является развитие системы мониторинга чувствительности бактерий к антибиотикам. Системы мониторинга антибиотикорезистентности бактерий создаются для контроля и прогнозирования распространения резистентности среди микроорганизмов, появления новых механизмов резистентности в процессе изучения новых препаратов, а также для развития ускоренных методов оценки чувствительности бактерий для оказания своевременной помощи пациентам.

Методы определения антибиотикорезистентности бактерий

Основной целью при определении чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам является прогнозирование их эффективности при лечении. Поэтому определение восприимчивости бактерий к антибиотикам является одной из основных задач при антибиотикотера-

пии. Для оценки воздействия антибиотика на бактерии чаще всего применяют стандартные микробиологические методы (определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика в мясопептонном бульоне или на твёрдой питательной среде), основанные на способности препаратов угнетать рост микроорганизмов. МПК определяется как минимальная концентрация антибиотика, которая предотвращает видимый рост микроорганизмов в агаре или тест на чувствительность к разбавлению бульоном [23]. Скорость обычного тестирования восприимчивости бактерий к антибиотикам, по сути, ограничена наблюдением за ростом клеточных колоний, которое может продолжаться в течение нескольких дней. Во время ожидания результатов тестов чувствительности пациенты продолжают получать антибиотики широкого спектра действия, что увеличивает вероятность развития антибиотикорезистентности. Этого можно избежать, если больным целенаправленно назначать индивидуально подобранные антибиотики в начале инфекции, тем самым сокращая использование антибиотиков широкого спектра действия [24].

В связи с увеличением антибиотикоустойчивых штаммов при выборе противомикробных препаратов нельзя полагаться только на данные литературы о чувствительности/устойчивости бактерий. Каждый раз необходимо проводить анализ антибиотикочувствительности бактерий для каждой исследуемой культуры, результаты которых служат ориентиром для выбора и коррекции антибактериальной терапии.

К чувствительным к антибиотикам относятся штаммы микроорганизмов, рост которых подавляется при концентрациях препарата, обнаруживаемых в сыворотке крови больного при использовании обычных доз антибиотиков [25, 26]. Полученные данные для каждой пары бактерии–антибиотик определяются в соответствии с рекомендациями Клинической лаборатории Института стандартов (CLSI) в США и Европейского комитета по Тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST) в Европе [24]. Эти значения предоставляют врачам необходимую информацию для выбора соответствующего антибактериального препарата.

Стандартные рутинные методы определения антибиотикорезистентности бактерий характеризуются высокой чувствительностью, но требуют длительного времени (не менее 24–48 ч) для подбора оптимального антибиотика при лечении соответствующей инфекции [27]. Поэтому крайне важно развитие методов анализа чувствительности бактерий к антибиотикам, позволяющих получить данные о возможности применения того или иного антибактериального препарата в короткие временные сроки.

Сенсорные методы для определения антибиотикочувствительности бактерий

Для быстрого тестирования антибиотикочувствительности бактерий весьма перспективны биосенсорные методы анализа, поскольку позволяют получить информацию о воздействии антибиотика на бактерии в течение короткого промежутка времени. Основные достижения сенсорных технологий для определения антибиотикорезистентности бактерий представлены в работах [28–32].

Биосенсор — аналитический инструмент, позволяющий анализировать динамику взаимодействия антибиотик–микробные клетки и состоит из чувствительного элемента (биорецептора), связанного с физическим преобразователем [33].

Основные направления по развитию сенсорных систем для определения антибиотикочувствительности бактерий связаны не только с уменьшением времени для получения результата, но и с уменьшением объёма анализируемого образца.

Возможности анализа и мониторинга устойчивости бактерий к антибиотикам продемонстрированы с помощью: электрохимических [34], оптических [35, 36], микрофлюидных [31], наномеханических [32] сенсорных систем и электро-фотонного подхода [37]. В таблице представлены основные сенсорные системы для оценки восприимчивости бактерий к антибиотикам.

Весьма перспективным для оценки воздействия противомикробных препаратов на бактерии оказалось применение кантилеверных датчиков, основанных на регистрации изменений резонансной частоты при увеличении массы бактерий в питательной среде, зависящей от чувствительности к определяемому антибиотику [38], а также с использованием системы считывания антибиотикоустойчивости (резистентности) или антибиотикочувствительности (гибели) бактерий при их прохождении через фокус лазера. Сенсор способен обнаружить активный рост клеток кишечной палочки в течение 1 ч. Метод позволяет обнаружить селективный рост кишечной палочки за 2 ч путём добавления антибиотиков в питательные слои.

Альтернативный способ выявления фенотипической резистентности бактерий к антибиотикам описан в работе [39]. Метод основан на применении системы лазера и детектора для обнаружения одиночных бактериальных клеток в средах при их прохождении через лазерный фокус, результат фиксируется в течение 45 мин. Такое считывание резистентности бактерий к антибиотикам с помощью обнаружения роста (устойчивые) или гибели (чувствительные) бактерий при воздействии антибиотика намного быстрее,

чем стандартные методы. Потенциал данного подхода продемонстрирован путём определения резистентности как на лабораторных, так и на клинических штаммах *E. coli* [39].

В работе [40] показано, что бактериальный метаболизм можно измерить путём наблюдения за колебаниями статического режима кантилевера, покрытого бактериями в водной среде. Обнаружение основано не на классическом статическом отклонении или изменении резонансной частоты, а на изменении флуктуации (фоновый шум) преобразователя от времени. На примере жизнеспособных клеток *S. aureus* показано, что в присутствии антибиотиков (ампициллина и канамицина) из-за гибели бактерий наблюдались отклонения регистрируемых колебаний. Полученные данные по МПК сопоставимы с результатами стандартных методов определения чувствительности к антибиотикам.

Для медленно растущих бактерий (на примере *Bordetella pertussis*) описан метод определения их антибиотикочувствительности с помощью устройства регистрации нанодвижений на основе изменения сигнала датчика до и после добавления антибиотика. Устройство способно охарактеризовать чувствительность *B. pertussis* к антибиотикам в течение нескольких часов [41].

Отдельным направлением развития методов оценки антибактериальной чувствительности являются сенсорные системы на основе микрофлюидики в сочетании с микрокантилевером. Так, например, в работе [42] описан микрокантилевер со встроенным микрофлюидным каналом для избирательного захвата бактерий, проходящих через микрофлюидный канал. Адсорбция бактерий внутри кантилевера приводит к изменению резонансной частоты (массы) и отклонению кантилевера (адсорбционному напряжению). Возбуждение захваченных бактерий с помощью инфракрасного излучения заставляет кантилевер отклоняться пропорционально инфракрасному поглощению бактерий, обеспечивая наномеханический инфракрасный спектр для избирательной идентификации. Авторы продемонстрировали обнаружение *Listeria monocytogenes in situ* при плотности одной клетки на мкл. Захваченная в микроканалах *E. coli* демонстрировала отчётливую наномеханическую реакцию при воздействии антибиотиков. Данный подход, сочетающий три различных режима обнаружения, может послужить платформой для разработки портативного высокопроизводительного устройства для использования в режиме реального времени для обнаружения бактерий и их реакции на антибиотики.

Применение микрофлюидного метода для оценки антибиотикорезистентности бактерий описано в работе [43] с использованием многопараметрического подхода на уровне отдельных клеток,

Основные сенсорные методы по оценке чувствительности бактерий к антибиотикам
Basic sensory methods for assessing the sensitivity of bacteria to antibiotics

№	Метод	Принцип действия	Время анализа	Источник литературы
1	3D-принтер электрохимического геля-модифицированного биосенсора	Электрохимическая импедансная спектроскопия	90 мин	[34]
2	Цифровой микрофлюидный тест	Оптический датчик кислорода для непрерывного измерения внеклеточного растворенного кислорода <i>in-situ</i> и в режиме реального времени	10 мин	[35]
3	Электрооптический датчик	Регистрация изменений электрооптических параметров микробных клеток после воздействия на них антибиотиком	не более 20 мин	[36]
4	Электрофотонный подход	Анализ и мониторинг на уровне одной бактерии, используя оптические пинцеты на основе фотонно-кристаллических полостей для улавливания отдельных бактерий	1–10 мин	[37]
5	Микромеханические осцилляторы, покрытые питательными слоями	Регистрация изменений резонансной частоты при увеличении массы бактерий в питательной среде, зависящей от чувствительности к определяемому антибиотику	Рост клеток в течение 1 ч	[38]
6	Наномеханические кантилеверные системы	Используется лазер и детекторная система для обнаружения отдельных бактериальных клеток в среде при их прохождении через лазерный фокус	45 мин	[39]
7	Наномеханические кантилеверные системы	Измерение микробного метаболизма за счёт изменения флуктуации (фоновый шум) преобразователя от времени	Несколько минут	[40]
8	Метод нанодвижений	Регистрация изменения сигнала сенсора до и после добавления антибиотика	Несколько часов	[41]
9	Микрокантилевер со встроенным микрофлюидным каналом	Изменение резонансной частоты (массы) и отклонения кантилевера (адсорбционное напряжение)	В режиме реального времени	[42]
10	Микрофлюидная система	Регистрация подвижности и морфологии отдельных бактерий при введении лекарств	Нескольких часов	[43]
11	Микрофлюидный гибридный метод	Анализ отдельных бактерий, время обнаружения пропорционально объёму пробы	—	[44]
12	Микрофлюидный чип	Микрофлюидный чип в комбинации с микроскопией для отслеживания индивидуального темпа роста бактерий	Менее 10 мин. Общее время тестирования от загрузки образца до получения результата менее 30 мин	[45]
13	Метод морфологического анализа одиночных клеток	Автоматический анализ морфологических изменений в отдельных бактериальных клетках	4 ч	[46]
14	Некультуральный тест с использованием технологии плазмонной визуализации и отслеживания	Отслеживание движения отдельных бактериальных клеток, привязанных к поверхности	—	[47]

Продолжение табл.

№	Метод	Принцип действия	Время анализа	Источник литературы
15	Метод визуализации с помощью микроскопии	Визуализация свободно перемещающихся бактериальных клеток в режиме реального времени и анализ полученного видео с помощью алгоритма обучения для определения ингибирующего действия антибиотика	30 мин	[48]
16	Метод на основе атомно-силовой микроскопии, способный обнаруживать движения биологических образцов на наноуровне	Отслеживание реакции бактерий на давление антибиотика	—	[49]
17	Фенотипический тест с использованием флуоресцентных микрогранул	Оценивается фенотипическое изменения бактерий	2 ч	[50]
18	Наномеханический датчик	Регистрация амплитуды измерений в связи с метаболизмом бактерий	менее 1 ч	[51]
19	Прямой метод визуализации колебаний внутри бактериальных клеток с использованием субклеточной флуоресцентной визуализации и микроскопии	Регистрация наномасштабных колебаний, которые уменьшаются при гибели бактерий после воздействия антибиотиков	Несколько мин	[52]
20	Кварцевый резонатор	Регистрация механических колебаний бактерий до и после влияния на них антибиотиком	7–15 мин	[53]
21	Сочетанный диско-диффузионный метод с микроволновым излучением	Изменение амплитуды при задержке роста бактерии при высоких концентрациях антибиотиков	менее чем 6 ч	[54]
22	Микроволново-микрофлюидный биосенсор	Скрининг изменений резонансной амплитуды и частотных характеристик сверхвысоко-частотной системы	500 мин	[55]
23	Датчик на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем на основе ниобата лития	Регистрация частотных зависимостей реальной и мнимой частей электрического импеданса резонатора после воздействия антибиотика на бактерии	10 мин	[56, 57]

который занимает около часа с момента внесения антибиотика в исследуемую культуру. Авторы показали, что гидродинамически улавливая сотни бактерий, можно одновременно отслеживать эволюцию подвижности и морфологии отдельных бактерий при введении лекарств. Такой комбинированный метод обнаружения даёт представление об активности противомикробных препаратов в самом начале их действия, чего не могут дать отдельные параметры и традиционные тесты.

С помощью микрофлюидного гибридного метода показана возможность определения антибиограммы (или диаграммы чувствительности к антибиотикам) метициллинорезистентного *S. aureus* ко многим антибиотикам в одном эксперименте и оценки МПК препарата [44].

Микрофлюидный чип в сочетании с микроскопией для отслеживания индивидуального ро-

ста бактерий (при плотности 10^4 КОЕ/мл) при действии антибиотиков представлен в работе [45]. Авторы показали, что за считанные минуты (менее 10 мин) можно обнаружить изменения в скорости роста бактерий в ответ на каждый из исследуемых антибиотиков. Метод был протестирован на 49 клинических уропатогенных изолятах *E. coli*. Общее время тестирования чувствительности к антибиотикам от загрузки образца до получения диагностических показаний составляет менее 30 мин, что позволяет разработать тест для оказания медицинской помощи «на месте» для определения правильного лечения инфекции мочевыводящих путей.

Особенно популярны для анализа антибиотикочувствительности бактерий методы на основе машинного обучения и методы анализа видеоотслеживания отдельных клеток. В работе [46]

описан метод морфологического анализа одиночных клеток, который позволяет определять чувствительность к противомикробным препаратам путём автоматического анализа и классификации морфологических изменений в отдельных бактериальных клетках в различных антимикробных условиях. Авторы протестировали метод на лабораторных и клинических штаммах *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Полученные результаты показали 91,5% подтверждений со стандартными классическими методами.

Описан метод некультурального определения антибиотикочувствительности бактерий с использованием технологии плазмонной визуализации и отслеживания. Показано, что действие антибиотиков значительно замедляет движение бактерий, что можно оценить количественно [47].

Визуализация с помощью микроскопии свободно перемещающихся бактериальных клеток в моче в режиме реального времени и анализ полученного видео с помощью алгоритма обучения для определения ингибирования бактерий антибиотиком и изучения фенотипических особенностей клетки в течение 30 мин показаны в работе [48]. Метод применялся для определения МПК антибиотиков при инфекции мочевыводящих путей на лабораторном штамме *E. coli* (ATCC 43888) и клинических штаммах *E. coli*, выделенных из образцов мочи.

В другой работе [49] представлен метод для оценки антибиотикочувствительности бактерий (*E. coli*), основанный на атомно-силовой микроскопии, способный обнаруживать движения биологических образцов на наноуровне. На основе изменения дисперсии движений сенсора удалось отличить устойчивые штаммы *E. coli* от чувствительных в 16 из 17 слепо исследованных случаев.

Фенотипический тест с использованием флуоресцентных микрогранул для определения дифференцировки чувствительных и устойчивых бактерий в течение 2 ч описан в работе [50].

Благодаря высокой чувствительности, быстрому отклику и высокой пропускной способности, наномеханическая технология обладает большим потенциалом для преодоления некоторых ограничений традиционных методов анализа. Наномеханические биосенсоры относятся к подсемейству микроэлектромеханических систем, состоящих из подвижных подвешенных микроструктур, которые способны преобразовывать биологические процессы в измеримое механическое движение. Так, например, в работе [32] показаны перспективность наномеханических датчиков для обнаружения бактерий и определения их чувствительности к антибиотикам. Обнаружение патогенов (включая их метаболическую активность) происходит на поверхности сенсора, вызывая деформацию датчика (статический отклик) и/или

изменение резонансной частоты (динамическая характеристика). Так, например, благодаря объединению микрокантилевера из нитрида кремния с золотым покрытием, содержащего встроенный микрожидкостный канал для захвата бактерий, и регистрации инфракрасных спектров, было разработано наномеханическое устройство для обнаружения бактерий в режиме реального времени и оценки их чувствительности к антибиотикам [32].

Наномеханический датчик в сочетании с флуоресцентной микроскопией применён для обнаружения движения бактерий на наноуровне для оценки их чувствительности к антибиотикам. Контролируя колебания датчика, этот метод может выявить наличие бактерий и оценить их чувствительность к антибиотикам менее чем за 1 ч [51].

Живые бактерии проявляют наномасштабные колебания, которые уменьшаются при гибели бактерий после воздействия антибиотиков. Прямой метод визуализации колебаний внутри бактериальных клеток с использованием субклеточной флуоресцентной визуализации и микроскопии полного внутреннего отражения позволяет измерить жизнеспособность бактерий в образце в течение нескольких минут, различая не только живые и мертвые клетки, но и устойчивые и чувствительные к антибиотикам [52].

В другой работе [53] описан способ регистрации механических колебаний бактерий до и после воздействия на них антибиотиков с помощью кварцевого резонатора на примере неподвижной кишечной палочки и антибиотиков (полмиксина В и ампициллина). Установлено, что в течение 7–15 мин можно тестировать восприимчивость бактерий к антибиотикам.

Описан уникальный способ определения антибиотикочувствительности бактерий, который сочетает в себе диско-диффузионный метод с микроволновым излучением для бесконтактного и неинвазивного зондирования и мониторинга. В исследовании описан эффект воздействия разных концентраций антибиотика (эритромицина) на тест-бактерии *E. coli* при их культивировании на твёрдой агаровой среде, который контролируют с помощью микроволнового резонатора. Изменение амплитуды свидетельствует о задержке роста бактерии при высоких концентрациях антибиотиков. Датчик продемонстрировал убедительные результаты чувствительности к антибиотикам менее чем за 6 ч и большие перспективы для расширения автоматизации рабочего процесса в клинических условиях [55]. Этим же коллективом авторов [56] описан микроволново-микрофлюидный биосенсор для быстрого, бесконтактного и неинвазивного тестирования концентрации и роста *E. coli* в среде с различным рН. Тонкий слой интерфейса между микрофлюидальным каналом и микроволновым резонатором значительно уве-

личил чувствительность обнаружения. Изменения параметров сенсорной системы (резонансной частоты и амплитуды) использовались для мониторинга роста бактерий в течение 500 мин в ответ на воздействие антибиотика.

Проведены исследования по оценке воздействия антибиотиков на микробные клетки с помощью пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем [57, 58] и установлено, что частотные зависимости реальной и мнимой частей электрического импеданса резонатора, нагруженного суспензией клеток после добавления к ним антибиотиков, значительно отличаются от аналогичных зависимостей для контрольной суспензии бактерий без добавления препарата. Разработанная сенсорная система позволяет проводить исследования при выполнении большого количества анализов, что значительно сокращает время, необходимое для оказания врачебной помощи, а время анализа не превышает 10 мин (без учёта времени подготовки образца).

Системы для оценки антибиотикочувствительности бактериальных биоплёнок

Установление чувствительности микробных клеток к определяемому антибиотику не гарантирует эффективность его воздействия в процессе лечения. Недостаточная эффективность действия антибиотиков часто связана с формированием бактериальных биоплёнок, в которые плохо проникают антибиотики [59, 60]. Биоплёнка действует как физический барьер, который снижает скорость проникновения антибиотиков. Известно, что низкие дозы антибиотиков могут стимулировать образование биоплёнок и ответственны за специфичную для биоплёнок устойчивость к противомикробным препаратам [61].

Используемые в медицине антибиотики разрабатывались против свободно плавающих бактериальных клеток (планктонная форма бактерий), и поэтому довольно часто лечение инфекций, связанных с биоплёнками, не даёт результата.

Поскольку чувствительность бактерий к антибиотикам в планктонной и биоплёночной формах значительно различаются, были введены дополнительные параметры для оценки их эффективности, такие как:

- а) минимальная концентрация антибиотика, ингибирующая рост биоплёнок;
- б) минимальная концентрация антибиотика, разрушающая биоплёнки [62];
- в) минимальная бактерицидная концентрация антибиотика для биоплёнок;
- г) концентрация антибиотика, предотвращающая образование биоплёнок [63].

Ряд исследователей определяют минимальную концентрацию антибиотика, разрушающую биоплёнку как самую низкую концентрацию антимикробного вещества, которая уничтожает 99,9% бактерий в составе биоплёнок по сравнению с контрольным вариантом [64].

Разработано множество лабораторных методов для оценки антибиотикочувствительности бактерий в составе биоплёнок, такие как: анализ на микротитровальных планшетах, устройство Калгари, реакторы суспендирования субстрата и системы проточных кювет — одни из наиболее часто используемых моделей для оценки чувствительности биоплёнок к антибиотикам *in vitro* [63–66]. Имеются наборы для тестирования минимальной концентрации антибиотика, разрушающей биоплёнки, такие как Assay[®], ранее назывались Calgary Biofilm Device (Innovotech, Эдмонтон, Канада) [67], но они имеют некоторые ограничения для применения в клинической практике.

До сих пор ни одно из официальных агентств, таких как EUCAST или CLSI, не предоставило стандартизированные параметры для определения чувствительности к антибиотикам биоплёночных форм бактерий. Кроме того, методы для определения чувствительности биоплёнок к антибиотикам разработаны лишь для небольшого числа клинически значимых микроорганизмов. Поэтому исследовательские усилия направлены на развитие и разработку тест-систем анализа чувствительности бактерий в биоплёночной форме.

Биоплёнки состоят из разнообразных бактерий, которые производят внеклеточный матрикс, предотвращающий диффузию лекарств через них. Следовательно, традиционная терапия антибиотиками требует концентрации, в 500–5000 раз превышающей концентрацию, используемую для устранения инфекций, не связанных с биоплёнками [68]. Показана возможность контроля в режиме реального времени состояния бактериальной биоплёнки (в том числе и после воздействия на клетки антибиотиков) с помощью датчика поверхностных акустических волн, который контролирует общую биомассу путём измерения резонансной частоты системы. Данная методика имеет недостаток, поскольку система подвержена влиянию температуры, колебания которой также могут привести к изменению фазы и амплитуды сигнала и, соответственно, к искажению результатов анализа [68].

В другом исследовании представлена автономная система для анализа активности антибиотиков *in situ* на бактериальных биоплёнках с использованием кварцевых камертонов, чувствительных к вязкости и плотности [69].

В работе [70] представлена возможность мониторинга метаболической активности бактериальных биоплёнок с помощью наносенсора и ана-

лиза метаболитов глюкозы в растворах с высокой ионной силой (бактериальные среды) без предварительной обработки образцов. Биоплёнки обрабатывали антибиотиками, различающимися по механизму действия, и сравнивали с необработанными образцами. Для антибиотиков с разным механизмом действия (тетрациклин и ампициллин) реакция бактериальной биоплёнок в каждом случае была отличной. Обработка ампициллином снижала потребление глюкозы в начале воздействия (короткий период обработки не наносит вреда биомассе до уровня, когда потребление глюкозы прекращается). Длительная инкубация с ампициллином приводит к частичному лизису биомассы, поэтому потребляется только 60% глюкозы. В случае тетрациклина краткосрочное воздействие начинается с медленного увеличения потребления глюкозы до полного расходования метаболита; долгосрочная инкубация с тетрациклином повреждает биоплёнку и вызывает изменение метаболической активности, но не приводит к полному уничтожению бактерий [70].

В другом исследовании [71] разработан быстрый метод оценки чувствительности бактериальной биоплёнки в режиме реального времени на примере клеток *P. putida* и ампициллина. Суть метода заключается в анализе разницы между изменениями электрической поляризуемости биоплёнки после воздействия антибиотика.

В работе [72] представлена микрожидкостная платформа со встроенным встречно-штыревым датчиком (BiofilmChip) для анализа прикрепления бактериальных клеток, а выращенные биоплёнки контролировали с помощью конфокальной микроскопии или электрической импедансной спектроскопии. Метод оказался пригодным для измерения влияния противомикробных препаратов на биоплёнки.

Заключение

На данный момент мир существует в условиях, где быстро распространяется устойчивость

к антимикробным средствам и одновременно возрастает число препаратов, которые становятся неэффективными в отношении нозокомиальных и внебольничных инфекций. Заболевания, вызванные полирезистентными бактериями, отличаются тяжёлым течением, часто требуют госпитализации, увеличивают время пребывания в стационаре и ухудшают общий прогноз для пациентов. Отсутствие действенной антибиотикотерапии представляет собой как угрозу мирового масштаба для всех без исключения стран, так и угрозу для каждого конкретного человека, так или иначе сталкивающегося с патогенами [73, 74].

Около 50% лечения антибиотиками начинаются с неправильных антибиотиков и без правильной диагностики возбудителя. По просьбе Всемирной ассамблеи здравоохранения разработано руководство национальных планов действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам с учётом потребностей, обстоятельствами и имеющимися ресурсами в каждой отдельной стране [75]. Одним из направлений по борьбе с антибиотикорезистентностью на сегодняшний день является разработка методов ускоренного тестирования лекарственной чувствительности бактерий. Особое внимание в данном вопросе следует обратить на сенсорные системы анализа, позволяющие проводить исследования минуя предварительную обработку образца и получить результат в течение короткого временного промежутка.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного Фонда проект № 24-24-00309.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов. В работе не содержится исследований с участием людей или животных.

Литература/References

1. Lee A. S., de Lencastre H., Garau J., Kluytmans J., Malhotra-Kumar S., Peschel A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4 (1): 18033. doi: 10.1038/nrdp.2018.33.
2. Zhang F, Cheng W. The mechanism of bacterial resistance and potential bacteriostatic strategies. Antibiotics. 2022; 11 (9): 1215. doi: 10.3390/antibiotics11091215.
3. Roope L. S. J., Smith R. D., Pouwels K. B., Buchanan J., Abel L., Eibich P. et al. The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute. Science. 2019; 364 (6435): eaau4679. doi: 10.1126/science.aau4679.
4. Theuretzbacher U., Gottwalt S., Beyer P., Butler M., Czaplowski L., Lienhardt C. et al. Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. Lancet Infect. Dis. 2019; 19 (2): e40–e50. doi: 10.1016/s1473-3099 (18)30513-9.
5. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019; Antimicrobial Resistance. Tackling the Burden in the European Union, 2019. U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Atlanta, GA.
6. Rossen J. W. A., Tedim A. P., Murray A. K. The novel coronavirus COVID-19 outbreak: global implications for antimicrobial resistance. Front Microbiol. 2020; 1: 1020. doi: 10.3389/fmicb.2020.01020.
7. Rehman S. A parallel and silent emerging pandemic: Antimicrobial resistance (AMR) amid COVID-19 pandemic. J Infect Public Health. 2023; 16 (4): 611–617. doi: 10.1016/j.jiph.2023.02.021.
8. De Oliveira D. M. P., Forde B. M., Kidd T. J., Harris P. N. A., Schembri M. A., Beatson S. A. et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020; 33 (3): e00181-19. doi: 10.1128/cmr.00181-19.
9. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAE-SAR). World Health Organization Regional Office for Europe. 2016. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2016/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2016>.
10. Sánchez Martín D., Wrande M., Sandegren L., Zardán Gómez de la Torre T. Naked-eye detection of antibiotic resistance gene *sul1* based on

Available from: www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html. doi: <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>.

- aggregation of magnetic nanoparticles and DNA amplification products. *Biosensors and Bioelectronics*: X. 2022; 12: 12100277. doi: 10.1016/j.biosx.2022.100277.
11. *Leung E., Weil D. E., Raviglione M., Nakatani H.* The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ.* 2011; 89 (5): 390–392. doi: 10.2471/blt.11.088435.
 12. *Aslam B., Wang W., Arshad M. I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M. H. et al.* Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 1645–1658. doi: 10.2147/idr.s173867.
 13. *Coates A., Hu Y., Bax R., Page C.* The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1 (11): 895–910. doi: 10.1038/nrd940.
 14. *O'Connell K. M., Hodgkinson J. T., Sore H. F., Welch M., Salmond G. P., Spring D. R.* Combating multidrug-resistant bacteria: current strategies for the discovery of novel antibacterials. *Angewandte Chemie International Edition.* 2013; 52 (41): 10706–10733. doi: 10.1002/anie.201209979.
 15. *Alekshun M., Levy S.* Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell.* 2007; 128 (6): 1037–1050. doi: 10.1016/j.cell.2007.03.004.
 16. *Al Marjani M. F., Mohammed R. K., Ahmed Z. O., Mohialden Y. M.* Artificial intelligence and the silent pandemic of antimicrobial resistance: A comprehensive exploration. *Journal La Multiapp.* 2024; 5 (1): 25–37. doi: 10.37899/journallmultiapp.v5i1.952.
 17. *Medernach R. L., Logan L. K.* The growing threat of antibiotic resistance in children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32 (1): 1–17. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.001.
 18. *Partridge S. R., Kwong S. M., Firth N., Jensen S. O.* Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31 (4): 1–61. doi: 10.1128/cmr.00088-17.
 19. *Aminov R. I.* Horizontal gene exchange in environmental microbiota. *Front Microbiol.* 2011; 2: 158. doi: 10.3389/fmicb.2011.00158.
 20. *Cisneros-Mayoral S., Graña-Miraglia L., Pérez-Morales D., Peña-Miller R., Fuentes-Hernández A.* Evolutionary history and strength of selection determine the rate of antibiotic resistance adaptation. *Mol Biol Evol.* 2022; 39 (9): msac185. doi: 10.1093/molbev/msac185.
 21. *Kummerer K.* Resistance in the environment. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54 (2): 311–320. doi: 10.1093/jac/dkh325.
 22. *Acar J. F., Moulin G.* Antimicrobial resistance: a complex issue. *Rev Sci Tech.* 2012; 31 (1): 23–31. doi: 10.20506/rst.31.1.2098.
 23. *Andrews J. M.* Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of antimicrobial Chemotherapy.* 2001; 48: 5–16. doi: 10.1093/jac/48.suppl_1.5.
 24. *Puttaswamy S., Gupta S. K., Regunath H., Smith L. P., Sengupta S.* A comprehensive review of the present and future antibiotic susceptibility testing (AST) systems. *Archives of Clinical Microbiology.* 2018; 9 (03): 83. doi: 10.4172/1989-8436.100083.
 25. *MacGowan A. P., Wise R.* Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48: 17–28. doi: 10.1093/jac/48.suppl_1.17.
 26. *Marschal M., Bachmaier J., Autenrieth I., Oberhettinger P., Willmann M., Peter S. et al.* Evaluation of the accelerate Pheno™ system for fast identification and antimicrobial susceptibility testing from positive blood culture in gram-negative bloodstream infection. *J Clin Microbiol.* 2017; 55 (7): 2116–2126. doi: 10.1128/jcm.00181-17.
 27. *Riediker S., Diserens J. M., Stadler R. H.* Analysis of β -lactam antibiotics in incurred raw milk by rapid test methods and liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem.* 2001; 49 (9): 4171–4176. doi: 10.1021/jf010057k.
 28. *Reynoso E. C., Laschi S., Palchetti I., Torres E.* Advances in antimicrobial resistance monitoring using sensors and biosensors: a review. *Chemosensors.* 2021; 9 (8): 232. doi: 10.3390/chemosensors9080232.
 29. *Guliy O. I., Zaitsev B. D., Borodina I. A.* New approach for determination of antimicrobial susceptibility to antibiotics by an acoustic sensor. *App Microbiol Biotechnol.* 2020; 104 (3): 1283–1290. doi: 10.1007/s00253-019-10295-2.
 30. *Guliy O. I., Zaitsev B. D., Borodina I. A.* Electroacoustic biosensor systems for evaluating antibiotic action on microbial cells. *Sensors (Basel).* 2023; 23 (14): 6292. doi: 10.3390/s23146292.
 31. *Vasala A., Hytönen V. P., Laitinen O. H.* Modern tools for rapid diagnostics of antimicrobial resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 308. doi: 10.3389/fcimb.2020.00308.
 32. *Pujol-Vila F., Villa R., Alvarez M.* Nanomechanical sensors as a tool for bacteria detection and antibiotic susceptibility testing. *Front Mech Eng.* 2020; 6: 44. doi: 10.3389/fmech.2020.00044.
 33. *Guliy O. I., Zaitsev B. D., Borodina I. A.* Antibiotics and analytical methods used for their determination. In: Maurya P. K., Chandra P. Elsevier Ltd. editors. *Nanobioanalytical approaches to medical diagnostics*: Woodhead Publishing; 2022; Chapter 5; 143–177. ISBN 978-0-323-85147-3. doi: 10.1016/B978-0-323-85147-3.00004-9.
 34. *Domingo-Roca R., Lasserre P., Riordan L., Macdonald A. R., Dobrea A., Duncan K. R. et al.* Rapid assessment of antibiotic susceptibility using a fully 3D-printed impedance-based biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*: X. 2023; 13: 100308. doi: 10.1016/j.biosx.2023.100308.
 35. *Qiu W., Nagl S.* Automated miniaturized digital microfluidic antimicrobial susceptibility test using a chip-integrated optical oxygen sensor. *ACS Sens.* 2021; 6 (3): 1147–1156. doi: 10.1021/acssensors.0c02399.
 36. *Guliy O. I., Bunin V. D.* Electrooptical analysis as sensing system for detection and diagnostics bacterial cells. In Chandra P, Pandey L. M. editors. *Biointerface engineering: prospects in medical diagnostics and drug delivery*: Springer, Singapore; 2020. Chapter 11. p. 233–254. ISBN 978-981-15-4789-8. doi: 10.1007/978-981-15-4790-4_11.
 37. *Conteduca D., Brunetti G., Dell'Olivo F., Armenise M. N., Krauss T. F., Ciminelli C.* Monitoring of individual bacteria using electro-phonic traps. *Biomed Opt Express.* 2019; 10 (7): 3463–3471. doi: 10.1364/boe.10.003463.
 38. *Gjeller K. Y., Nugaeva N., Hegner M.* Rapid biosensor for detection of antibiotic-selective growth of *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71 (5): 2626–2631. doi: 10.1128/aem.71.5.2626-2631.2005.
 39. *Bennett I., Pyne A. L. B., McKendry R. A.* Cantilever sensors for rapid optical antimicrobial sensitivity testing. *ACS Sensors.* 2020; 5 (10): 3133–3139. doi: 10.1021/acssensors.0c01216.
 40. *Longo G., Alonso-Sarduy L., Rio L. M., Bizzini A., Trampuz A., Notz J. et al.* Rapid detection of bacterial resistance to antibiotics using AFM cantilevers as nanomechanical sensors. *Nat Nanotechnol.* 2013; 8 (7): 522–526. doi: 10.1038/nnano.2013.120.
 41. *Villalba M. I., Stupar P., Chomicki W., Bertacchi M., Dietler G. et al.* Nanomotion detection method for testing antibiotic resistance and susceptibility of slow-growing bacteria. *Small.* 2017; 14 (4). doi: 10.1002/smll.201702671.
 42. *Etayash H., Khan M. E., Kaur K., Thundat T.* Microfluidic cantilever detects bacteria and measures their susceptibility to antibiotics in small confined volumes. *Nat Commun.* 2016; 7 (1): 12947. doi: 10.1038/ncomms12947.
 43. *Pitruzzello G., Thorpe S., Johnson S., Evans A., Gadelha H., Krauss T. F.* Multiparameter antibiotic resistance detection based on hydrodynamic trapping of individual *E. coli*. *Lab Chip* 2019; 19 (8): 1417–1426. doi: 10.1039/c8lc01397g.
 44. *Boedicker J. Q., Li L., Kline T. R., Ismagilov R. F.* Detecting bacteria and determining their susceptibility to antibiotics by stochastic confinement in nanoliter droplets using plug-based microfluidics. *Lab Chip.* 2008; 8 (8): 1265–1272. doi: 10.1039/b804911d.
 45. *Baltekin Ö., Boucharin A., Tano E., Andersson D. I., Elfj.* Antibiotic susceptibility testing in less than 30 min using direct single-cell imaging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114 (34): 9170–9175. doi: 10.1073/pnas.1708558114.
 46. *Choi J., Yoo J., Lee M., Kim E. G., Lee J. S., Lee S. et al.* A rapid antimicrobial susceptibility test based on single-cell morphological analysis. *Sci Transl Med.* 2014; 6 (267): 267–174. doi: 10.1126/scitranslmed.3009650.
 47. *Syal K., Iriya R., Yang Y., Yu H., Wang S., Haydel S. E. et al.* Antimicrobial susceptibility test with plasmonic imaging and tracking of single bacterial motions on nanometer scale. *ACS Nano.* 2016; 10 (1): 845–852. doi: 10.1021/acsnano.5b05944.
 48. *Yu H., Jing W., Iriya R., Yang Y., Syal K., Mo M. et al.* Phenotypic antimicrobial susceptibility testing with deep learning video microscopy. *Anal Chem.* 2018; 90 (10): 6314–6322. doi: 10.1021/acs.analchem.8b01128.
 49. *Stupar P., Opota O., Longo G., Prod'hom G., Dietler G., Greub G. et al.* Nanomechanical sensor applied to blood culture pellets: a fast approach to determine the antibiotic susceptibility against agents of bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23 (6): 400–405. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.028.
 50. *Toosky M. N., Grunwald J. T., Pala D., Shen B., Zhao W., D'Agostini C. et al.* A rapid, point-of-care antibiotic susceptibility test for urinary tract infections. *J Med Microbiol.* 2020; 69 (1): 52–62. doi: 10.1099/jmm.0.001119.
 51. *Aghayee S., Benadiba C., Notz J., Kasas S., Dietler G., Longo G.* Combination of fluorescence microscopy and nanomotion detection to characterize bacteria. *J Mol Recognit.* 2013; 26 (11): 590–595. doi: 10.1002/jmr.2306.
 52. *Bermingham C. R., Murillo I., Payot A. D. J., Balram K. C., Kloucek M. B., Hanna S. et al.* Imaging of sub-cellular fluctuations provides a rapid way to observe bacterial viability and response to antibiotics. *BioRxiv.* 2018: 460139. doi: 10.1101/460139.
 53. *Johnson W. L., France D. C., Rentz N. S., Cordell W. T., Walls F. L.* Sensing bacterial vibrations and early response to antibiotics with phase noise of a resonant crystal. *Sci Rep.* 2017. 7 (1): 12138. doi: 10.1038/s41598-017-12063-6.
 54. *Jain M. C., Nadaraja A. V., Narang R., Zarifi M. H.* Rapid and real-time monitoring of bacterial growth against antibiotics in solid growth medium using a contactless planar microwave resonator sensor. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 14775. doi: 10.1038/s41598-021-94139-y.

55. Narang R., Mohammadi S., Ashani M. M., Sadabadi H., Hejazi H., Hossein Z. M. Sensitive, real-time and non-Intrusive detection of concentration and growth of pathogenic bacteria using microfluidic-microwave ring resonator biosensor. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 15807. doi: 10.1038/s41598-018-34001-w.
56. Гулий О. И., Зайцев Б. Д., Караваяева О. А., Ловцова Л. Г., Мехта С. К., Бородина И. А. Экспресс-анализ чувствительности бактерий к бета-лактамам антибиотикам с помощью резонатора с поперечным электрическим полем. *Антибиотики и химиотер.* 2019; 64 (1–2): 3–8. doi: <https://doi.org/10.24411/0235W2990W2019W10001>. [Guliy O. I., Zaitsev B. D., Karavaeva O. A., Lovtsova L. G., Mehta S. K., Borodina I. A. STAT analysis of the sensitivity of bacteria to beta-lactam antibiotics using a resonator with a transverse electric field. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2019; 64 (1–2): 3–8. doi: <https://doi.org/10.24411/0235W2990W2019W10001>. (in Russian)]
57. Гулий О. И., Зайцев Б. Д., Алсowaidi А. К. М., Караваяева О. А., Семёнов А. П., Бородина И. А. Экспресс-анализ воздействия аминогликозидов на бактерии с помощью сенсорной системы на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (1–2): 4–10. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-4-10>. [Guliy O. I., Zaitsev B. D., Alsuwaidi A. K. M., Karavaeva O. A., Semyonov A. P., Borodina I. A. Rapid analysis of the effect of aminoglycosides on bacteria by using a sensor system based on a piezoelectric resonator with a lateral electric field. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68: 1–2: 4–10. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-4-10>. (in Russian)]
58. Dina N. E., Tahir M. A., Bajwa S. Z., Amin I., Valev V. K., Zhang L. SERS-based antibiotic susceptibility testing: Towards point-of-care clinical diagnosis. *Biosens Bioelectron.* 2023; 1: 219: 114843. doi: 10.1016/j.bios.2022.114843.
59. Романова Ю. М., Гинцбург А. Л. Бактериальные биоплёнки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2011; 3: 99–109. [Romanova Yu. M., Gintsburg A. L. Bakterial'nye bioplenki kak estestvennaya forma sushchestvovaniya bakterij v okruzhajushchej srede i organizme khozyaina. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2011; 3: 99–109. (in Russian)]
60. Dincer S., Masume Uslu E., Delik A. Antibiotic resistance in biofilm. *Bacterial Biofilms.* doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.92388>.
61. Bagge N., Ciofu O., Skovgaard L. T., Høiby N. Rapid development *in vitro* and *in vivo* of resistance to ceftazidime in biofilmgrowing *Pseudomonas aeruginosa* due to chromosomal betalactamase. *APMIS.* 2000; 108: 589–600. doi: 10.1034/j.1600-0463.2000.d01-102.x.
62. Thieme L., Hartung A., Tramm K., Klinger-Strobel M., Jandt K. D., Makarewicz O. et al. MBEC Versus MBIC: the lack of differentiation between biofilm reducing and inhibitory effects as a current problem in biofilm methodology. *Biological Procedures Online.* 2019; 21 (1): 18. doi: 10.1186/s12575-019-0106-0.
63. Rifaque Z., Abid N., Liaquat N., Afridi P., Siddique S., Masood S. *In-vitro* investigation of antibiotics efficacy against uropathogenic *Escherichia coli* biofilms and antibiotic induced biofilm formation at subminimum inhibitory concentration of ciprofloxacin *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 2801–2810. doi: 10.2147/idr.s258355.
64. Macia M. D., Rojo-Molinero E., Oliver A. Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (10): 981–990. doi: 10.1111/1469-0691.12651.
65. Dall G. F., Tsang S. J., Gwynne P. J., MacKenzie S. P., Simpson A., Breusch S. J. et al. Unexpected synergistic and antagonistic antibiotic activity against *Staphylococcus* biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (7): 1830–1840. doi: 10.1093/jac/dky087.
66. Cruz C. D., Shah S., Tammela P. Defining conditions for biofilm inhibition and eradication assays for gram-positive clinical reference strains. *BMC Microbiology.* 2018; 18 (1): 173. doi: 10.1186/s12866-018-1321-6.
67. Magana M., Sereti C., Ioannidis A., Mitchell C. A., Ball A. R., Magiorkinis E. et al. Options and limitations in clinical investigation of bacterial biofilms. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31 (3): e00084-16. doi: 10.1128/CMR.00084-16.
68. Kim Y. W., Meyer M. T., Berkovich A., Subramanian S., Iliadis A. A., Bentley W. E. et al. A surface acoustic wave biofilm sensor integrated with a treatment method based on the bioelectric effect. *Sensors and Actuators A: Physical.* 2016; 238: 140–149. doi: 10.1016/j.sna.2015.12.001.
69. Piasecki T., Gula G., Waszczuk K., Drulis-Kawa Z., Gotszalk T. Quartz tuning fork as *in-situ* sensor of bacterial biofilm. *Procedia Engineering.* 2014; 87: 369–372. doi: 10.1016/j.proeng.2014.11.740.
70. Yeor-Davidi E., Zverzhinetsky M., Krivitsky V., Patolsky F. Real-time monitoring of bacterial biofilms metabolic activity by a redox-reactive nanosensors array. *J Nanobiotechnol.* 2020; 18 (1): 81. doi: 10.1186/s12951-020-00637-y.
71. Guliy O. I., Evstigneeva S. S., Shirokov A. A., Bunin V. D. Sensor system for analysis of biofilm sensitivity to ampicillin. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2024; 108: 172. doi: 10.1007/s00253-023-12831-7.
72. Blanco-Cabra N., López-Martínez M. J., Arévalo-Jaimes B. V., Martín-Gómez M. T., Samitier J., Torrents E. A new BiofilmChip device for testing biofilm formation and antibiotic susceptibility. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2021; 7 (1): 62. doi: 10.1038/s41522-021-00236-1.
73. Catalano A., Iacopetta D., Ceramella J., Scumaci D., Giuzio F., Saturnino C. et al. Multidrug resistance (MDR): a widespread phenomenon in pharmacological therapies. *Molecules.* 2022; 27 (3): 616. doi: 10.3390/molecules27030616.
74. Ding P., Gao Y., Wang J., Xiang H., Zhang C., Wang L. et al. Progress and challenges of multidrug resistance proteins in diseases. *Am J Cancer Res.* 2022; 12 (10): 4483–4501.
75. Antimicrobial resistance: a manual for developing national action plans. Publications of the World Health Organization: 2016. 2016. ISBN 978-92-4-154953-0. Available from: web site (www.who.int).

Поступила/Received 01.03.2024

Принята в печать/Accepted 05.04.2024

Информация об авторах

Гулий Ольга Ивановна — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН» (ИБФМ РАН), Саратов, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0541-0020.

Караваяева Ольга Александровна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории биохимии Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН» (ИБФМ РАН), Саратов, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0665-1846.

About the authors

Olga I. Guliy — D. Sc. in Biology, Professor, Leading researcher Biochemistry Laboratory of Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences — Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0541-0020.

Olga A. Karavaeva — Ph. D. in Biology, Researcher of Biochemistry Laboratory of Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences — Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0665-1846.

Актуальный взгляд на лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19

И. Х. БОРУКАЕВА, З. Х. АБАЗОВА, *З. А. КАМБАЧОКОВА, А. А. КАМБАЧОКОВА, А. А. КАРДАНОВ, М. С. ДЖАБРАИЛОВА, З. И. ЧАНИЕВА, Х. Х. АХМАТОВ, М. А. АБДУРАХМАНОВ, Ш. М. БАСКАРИЕВ, Э. Б. МЕЖГИХОВА, Д. А. ШОГЕНОВА

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Резюме

COVID-19, вызванный новым коронавирусом SARS-CoV-2, стал одной из самых серьёзных глобальных проблем здравоохранения за последние десятилетия. Лечение этого заболевания оказалось сложной задачей из-за отсутствия специфического лечения и чёткого понимания его патогенеза. Проведённый анализ литературы по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 в различные периоды показал, что назначение многих препаратов было стихийным, без доказательной базы, основываясь на предположительных эффектах, что объяснялось необходимостью быстрого реагирования со стороны медицинского сообщества. Однако безопасность многих препаратов оставалась недостаточно изученной. Кроме того, при применении различных групп препаратов, от противовирусных средств до кортикостероидов, важно было учитывать взаимодействие между различными препаратами для минимизации рисков для пациентов. В статье освещены результаты ретроспективного исследования эффективности и побочных эффектов основных групп препаратов, применяемых при лечении COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; противовирусная терапия; антибиотикотерапия; иммуномодуляторы; кортикостероид

Для цитирования: Борукаева И. Х., Абазова З. Х., Камбачокова З. А., Камбачокова А. А., Карданов А. А., Джабраилова М. С., Чаниева З. И., Ахматов Х. Х., Абдурахманов М. А., Баскариев Ш. М., Межгихова Э. Б., Шогенова Д. А. Актуальный взгляд на лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 88–99. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-88-99>. EDN: PSCHFЕ.

Current Perspective on the Treatment of the Novel Coronavirus Infection COVID-19

IRINA KH. BORUKAEVA, ZALINA KH. ABAZOVA, *ZARETA A. KAMBACHOKOVA, AMINA A. KAMBACHOKOVA, AZAMAT A. KARDANOV, MISLINA S. DJABRAILOVA, ZIMFIRA I. CHANIEVA, KHALID KH. AKHMATOV, MAGOMED A. ABDURAKHMANOV, SHAABAN M. BASKARIEV, ELANA B. MEZHNIKHOVA, DIANA A. SHOGENOVA

Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Abstract

COVID-19, caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2, has emerged as one of the most serious global health challenges in recent decades. The treatment of this condition has proven to be a complex task due to the lack of specific therapies and a clear understanding of its pathogenesis. A review of the literature on the treatment of COVID-19 at various stages has indicated that the prescription of many medications was often spontaneous and lacked an evidence-based foundation, relying instead on presumed effects. This approach was largely driven by the necessity for rapid response from the medical community. However, the safety of many of these medications remains inadequately studied. Furthermore, when employing various groups of medications — ranging from antiviral agents to corticosteroids — it is crucial to consider potential interactions among different drugs to minimize risks for patients. This article presents the results of a retrospective study on the efficacy and side effects of the main groups of medications used in the treatment of COVID-19.

Keywords: novel coronavirus infection; antiviral therapy; antibiotic therapy; immunomodulators; corticosteroids

For citation: Borukaeva I. Kh., Abazova Z. Kh., Kambachokova Z. A., Kambachokova A. A., Kardanov A. A., Djabrailova M. S., Chanieva Z. I., Akhmatov K. Kh., Abdurakhmanov M. A., Baskariev Sh. M., Mezghikova E. B., Shogenova D. A. Current Perspective on the Treatment of the Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (1–2): 88–99. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-88-99>. EDN: PSCHFЕ.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



EDN: PSCHFЕ

COVID-19, вызванный новым коронавирусом SARS-CoV-2, стал одной из самых серьёзных глобальных проблем здравоохранения за последние десятилетия. Лечение COVID-19 представляло собой сложную задачу, так как отсутствовало этиотропное лечение и ясное понимание патогенеза данного заболевания. Существовали различные подходы к лечению, которые включали в себя как специфические противовирусные препараты, так и поддерживающую терапию. Пандемия COVID-19 поставила перед медициной новые вызовы в разработке этиотропных средств, что привело к срочному перепрофилированию существующих противомикробных и противовирусных препаратов для борьбы с новой инфекцией на основе данных экспериментальных исследований и клинических испытаний.

Кроме того, стоит учитывать разнообразие препаратов, применяемых для лечения COVID-19. От противовирусных средств до кортикостероидов — каждый из них имел свои показания и противопоказания. Применение этих препаратов вызывало ряд побочных эффектов, таких как аллергические реакции, проблемы с желудочно-кишечным трактом и изменения в работе иммунной системы. Таким образом, при подборе терапии важно было учитывать взаимодействие между различными препаратами, чтобы минимизировать риски для пациента.

Ещё одной проблемой являлась нехватка клинических испытаний. Многие из того, что мы знаем о лечении COVID-19, было основано на краткосрочных данных, собранных в условиях чрезвычайной ситуации. Это создавало неопределённость как для врачей, так и для пациентов. Например, применение препаратов носило экспериментальный характер, не было доказательной базы эффективности и безопасности их применения, отсутствовали сведения о долгосрочных эффектах различных препаратов.

В настоящее время медицинское сообщество столкнулось с проблемой реабилитации людей с постковидным синдромом. Сохраняющиеся после перенесённой коронавирусной инфекции нарушения со стороны различных органов и систем значительно ухудшают качество жизни и требуют внимательного подхода к восстановлению.

Не менее важной темой становится и психосоциальное воздействие COVID-19 на пациентов. Страх перед инфекцией, социальная изоляция, изменение привычного образа жизни и побочные эффекты различных препаратов оказали негативное влияние на психическое здоровье. Таким образом, лечению COVID-19 сопутствовали множественные проблемы. Всё это делает необходимым проведение анализа эффективности лечения COVID-19, поиска наиболее эффективных препаратов, обсуждение побочных эффектов,

включая потенциально опасные, приводящие к осложнениям и развитию постковидного синдрома после перенесённого заболевания. Аргументированный взгляд на лечение COVID-19 позволит в будущем избежать ошибок лечения коронавирусной инфекции, вызванной новыми штаммами вируса SARS-CoV-2 и других инфекций.

Гидроксихлорохин и хлорохин в лечении COVID-19

Гидроксихлорохин и хлорохин — это противомалярийные средства, которые были адаптированы для лечения COVID-19 благодаря их потенциальной противовирусной активности против коронавируса SARS-CoV-2. Они стали одними из первых препаратов, используемых для терапии данной инфекцией.

В апреле 2020 года была опубликована информация о кардиотоксических реакциях у пациентов с COVID-19, которые принимали гидроксихлорохин (или хлорохин) в сочетании с азитромицином. У 10% пациентов наблюдалось удлинение интервала QT и возникновение желудочковых аритмий. Метаанализ 12 исследований показал повышенный риск удлинения QT-интервала, с относительным риском в 2,82 [1, 2].

Помимо кардиотоксичности, лечение гидроксихлорохином и хлорохином у пациентов с COVID-19 сопровождалось некардиальными побочными эффектами, такими как расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и кожи. Наиболее распространёнными нежелательными симптомами стали диспепсия (50%), тошнота (25,3%), боли в животе (24%), диарея (32%). Также было зафиксировано повышение уровня билирубина (3%) и трансаминаз (10%), что свидетельствовало о гепатотоксическом действии препарата. У 10% пациентов с сопутствующими аутоиммунными расстройствами возникали дерматологические побочные реакции, включая ухудшение симптомов псориаза, крапивницу и реакции гиперчувствительности. Нейропсихические расстройства наблюдались у 21,7% пациентов с COVID-19 и включали такие симптомы, как головная боль (до 6%), головокружение (до 9,4%), шум в ушах (3,8%), проблемы со зрением (2,4%), беспокойство (1,2%) и нарушение сна (2,1%) [3].

Кардиотоксичность гидроксихлорохина и хлорохина у пациентов с COVID-19, вероятно, была обусловлена электрофизиологическими характеристиками этих препаратов, вызывающими блокаду натриевых, кальциевых и калиевых каналов. Также одновременный приём нескольких препаратов часто приводил к развитию и усугублению их побочных реакций. Например, комбинированный приём гидроксихлорохина с лопинавиром (или ритонавиром) увеличивал концентрацию

гидроксихлорохина в крови и соответственно риск развития побочных эффектов из-за замедления его метаболизма цитохромом P-450 [4].

В ходе ретроспективного мультицентрового исследования в Соединенных Штатах Америки, охватившего 1438 случайно отобранных пациентов, были проанализированы результативность и безопасность применения гидроксихлорохина и азитромицина. Из них 51,1% (735 пациентов) получали оба лекарственных средства, 18,8% (271 пациент) — только гидроксихлорохин, 14,7% (211 пациент) — только азитромицин, а 15,4% (221 пациент) — другие препараты. Основным критерием исследования была смертность в стационарах, в то время как в качестве второстепенных рассматривались случаи клинической смерти с последующим восстановлением, аритмии и удлинение QT-интервала. Несмотря на сопоставимость групп по возрасту, полу и времени начала терапии, пациенты на комбинированной терапии чаще находились в более тяжёлом состоянии и требовали интенсивной терапии. Средний показатель смертности среди исследуемых составил 20,3%, при этом самый высокий — 25,7% зафиксирован в группе, получавшей комбинированное лечение гидроксихлорохина с азитромицином.

В группах монотерапии гидроксихлорохином и азитромицином смертность составила 19,9% и 10% соответственно, в то время как среди тех, кто получал другие препараты — 12,7%. Частота случаев клинической смерти и нарушений по данным ЭКГ была выше у пациентов на комбинированной терапии (15,5 и 27,1%) по сравнению с группой, получавшей только азитромицин (6,2 и 16,1%), и теми, кто не проходил специфическое лечение (6,8 и 14,0%).

По скорректированным моделям, группа, получавшая комбинацию гидроксихлорохина и азитромицина, демонстрировала наивысший риск остановки сердца (скорректированный коэффициент шансов 2,13; 95% доверительный интервал 1,12–4,05; $E=1,31$) по сравнению с монотерапией гидроксихлорохином (коэффициент шансов 1,91; 95% доверительный интервал 0,96–3,81) [5]. На основе собранных данных Всемирная организация здравоохранения 26 мая 2020 г. объявила о решении прекратить клинические исследования с противомаларийными препаратами [6].

Противовирусные препараты в лечении COVID-19

С середины 2020 г. началось использование фавипиравира, ингибитора РНК-полимеразы. Клинические данные указывали на его способность ускорять устранение вируса, снижать проявления болезни и её прогрессирование. Исследо-

вания показали, что приём фавипиравира способствовал снижению вирусной нагрузки, уменьшению необходимости в кислородной поддержке и сокращению смертности на 30%. Особое внимание следует обратить на своевременное начало терапии этими препаратами в течение первых 3–5 дней после заражения, когда вирусная репликация достигает своего пика. На более поздних стадиях заболевания повреждения органов чаще обусловлены иммуновоспалительными процессами, а не непосредственным воздействием вируса [7].

Исследования на большой выборке пациентов не выявили статистически значимого снижения смертности при его использовании. Однако был выявлен выраженный побочный эффект — гиперурикемия, обусловленная ингибированием транспортёров органических анионов (OAT1 и OAT3), которые играют ключевую роль в выведении и повторном всасывании мочевой кислоты в почечных канальцах [8, 9]. По результатам исследований Н. Zhao и соавт. [10] у 6,5% пациентов отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз. S. Yamazaki и соавт. [11] также выявили случай холестатического повреждения печени, Р. Nasa и соавт. [12] — эпизоды нефротоксического воздействия фавипиравира в ходе лечения пациентов с COVID-19.

Ещё одним препаратом, который использовался в начале пандемии COVID-19, стал ремдесивир — противовирусное средство широкого спектра, представляющее собой аналог аденозинового нуклеотида. Он был изначально разработан для лечения лихорадки Эбола [13]. Этот препарат эффективно действует против РНК-вирусов, включая семейство Coronaviridae (такие как SARS-CoV, MERS-CoV и коронавирусные штаммы, найденные у летучих мышей) и Paramyxoviridae (вирусы Nipah и Hendra) [14]. В дальнейшем была подтверждена его активность против SARS-CoV-2 *in vitro* [15]. Массовое его применение привело к необходимости определения уровня его безопасности, особенно учитывая появление первых данных о побочных эффектах. В клинической практике были зарегистрированы случаи синусовой брадикардии у пациентов, получавших лечение ремдесивиром, с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту, в некоторых случаях до 37 ударов в минуту.

В рамках специального проспективного исследования, проведённого среди 100 госпитализированных пациентов с COVID-19, было установлено, что на пятый день лечения ремдесивиром значительно увеличивалась (21 против 3%, $p=0,001$) вероятность развития синусовой брадикардии, что не зависело от уровня сатурации артериальной крови кислородом. В группе, получавшей ремдесивир, у 19% пациентов наблюдалась выраженная синусовая брадикардия с уменьше-

нием частоты сердечных сокращений на 22 удара в минуту [16–19].

В одном из первых систематических обзоров, охватывающем 40 исследований с общим числом 46 508 пациентов с COVID-19, был проанализирован спектр побочных эффектов ремдесивира. Наиболее распространённой побочной реакцией в наблюдательных исследованиях оказалась печёночная недостаточность, включая гипертрансаминаземию, гипербилирубинемию, нарушения функции печени и гепатит. Кроме того, в описаниях отдельных случаев были отмечены такие побочные эффекты, как диарея, боли в груди, бессонница, макулопапулёзная сыпь и пируэтная желудочковая тахикардия [20].

Выявлена дозозависимая токсическая реакция ремдесивира на кардиомиоциты, что подтверждается данными различных исследований. Возможными причинами сердечно-сосудистых побочных эффектов ремдесивира могут быть его метаболические свойства и продемонстрированная им цитотоксичность для кардиомиоцитов. Ремдесивир — это аналог аденозиннуклеотида, который метаболизируется до аналога аденозина с длительным периодом полувыведения. Аденозин обладает мощными сосудорасширяющими свойствами, способными вызвать значительное снижение артериального давления, что, в свою очередь, может активировать выброс катехоламинов и привести к аритмогенным эффектам [21, 22].

В исследовании системы мониторинга побочных реакций FAERS, проведённом Агентством по контролю за продуктами и лекарствами США до сентября 2020 г., было обнаружено 2922 сообщения, связанные с препаратом ремдесивир. Из общего числа сообщений 16,9% относились к побочным эффектам, влияющим на почки и мочевыводящие пути. Наиболее часто упоминались острое повреждение почек (11,6%), хроническая почечная недостаточность (1,8%) и некроз канальцев почек (0,7%) [23].

Полученные сведения согласовывались с данными, полученными из глобальной базы по фармаконадзору VigiBase (под эгидой ВОЗ) по состоянию на август 2020 г., где было зафиксировано 138 случаев острого ухудшения функции почек в связи с применением ремдесивира. У 48,6% развилась острая почечная недостаточность, в 32,6% случаев был повышен сывороточный креатинин, в 10,9% случаев наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации, в 3,6% случаев — некроз почечных канальцев [24]. Предполагается, что нефротоксический эффект мог быть вызван действием активного метаболита ремдесивира, который приводил к митохондриальному дисбалансу и непосредственно повреждал проксимальные почечные канальцы.

По данным базы данных VigiBase, у пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир, был повышен риск острого повреждения почек по сравнению с применением тоцилизумаба, лопинавира/ритонавира и гидроксихлорохина (отношение шансов 20,3; 95% ДИ 15,7–26,3). Исследование выявило статистически значимый нефротоксический эффект, связанный с применением ремдесивира, поэтому было предложено включить рекомендации по мониторингу функции почек в официальную инструкцию по применению препарата при лечении COVID-19. Также рекомендуется оценивать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до и во время терапии ремдесивиром и избегать приёма препарата, если СКФ составляет менее 30 мл/мин.

Согласно данным у пациентов с COVID-19, получающих лечение ремдесивиром, наблюдается повышенный риск острого почечного повреждения по сравнению с использованием таких препаратов, как тоцилизумаб, лопинавир/ритонавир и гидроксихлорохин (отношение шансов 20,3; 95% доверительный интервал 15,7–26,3). Исследование выявило статистически значимый сигнал о нефротоксичности, связанной с ремдесивиром, что привело к предложению о внесении рекомендаций по мониторингу функции почек в официальную инструкцию по применению препарата в контексте лечения COVID-19. Также рекомендуется оценивать скорость клубочковой фильтрации до начала и на протяжении терапии ремдесивиром, избегая его назначения при значениях скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин [25].

Антибиотикотерапия в лечении COVID-19

Несмотря на то, что временные рекомендации по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией, разработанные в различных странах, предлагали общие схемы медикаментозного лечения, они неумышленно спровоцировали значительное увеличение применения антибиотиков в период пандемии. Это, в свою очередь, могло способствовать усилению числа известных побочных реакций на лекарства и риску возрастания резистентности к антибиотикам.

Странным выглядело то, что в ряде рекомендаций, оперативно разработанных во время пандемии, использование антибиотиков было обозначено как обязательное для лечения пациентов с возможным или подтверждённым диагнозом SARS. Эти схемы в основном были заимствованы из рекомендаций по эмпирической терапии бактериальных пневмоний, несмотря на то что многие врачи и эксперты уже тогда понимали нецелесообразность применения антибиотиков в лечении вирусных инфекций и профилактике бактериальных коинфекций. Однако из-за кратковременного

характера пандемии SARS и её меньших масштабов по сравнению с пандемией COVID-19, а также из-за высокой доли нозокомиальных инфекций оценить эффективность включения антибиотиков в стандартные схемы лечения SARS не удалось. Тем не менее, этот подход неожиданно стал актуальным во время нынешней пандемии COVID-19.

В одной из первых статей, посвящённых антибактериальной терапии COVID-19, авторы вместо обсуждения необходимости назначения антибиотиков предложили универсальный алгоритм, учитывающий риск инфицирования определёнными патогенными микроорганизмами. Также было установлено, что острое воспаление, выражающееся в повышении уровня С-реактивного белка, может уменьшаться после применения тоцилизумаба, что указывает на не бактериальную природу воспалительного процесса. Прокальцитонин (ПКТ) может служить более точным показателем для дифференциальной диагностики, однако его уровень также может повышаться при тяжёлом течении COVID-19, острым респираторном дистресс-синдроме, почечной и кардиогенной недостаточности, а также при полиорганной недостаточности [26].

Активное продвижение использования азитромицина в сочетании с хлорохином или гидроксихлорохином в качестве потенциальной противовирусной терапии в период пандемии SARS-CoV-2 наблюдалось на фоне опыта борьбы с предыдущими пандемиями, хотя данная практика не была достаточно критически оценена [27, 28], несмотря на ограниченное количество исследований, указывающих на возможную эффективность этой комбинации в лечении COVID-19 [29]. В итоге она не привела к желаемым результатам и, к тому же, спровоцировала увеличение случаев с кардиотоксическими побочными эффектами, что привело к повышению риска летальных исходов [30–34].

Кардиотоксичность азитромицина была связана с его способностью удлинять интервал QT, что повышало вероятность возникновения серьёзных аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» [35–37]. Это же неблагоприятное воздействие имели хлорохин и гидроксихлорохин, что делало их комбинацию с азитромицином особенно рискованной.

Исследования показывают, что комбинация антималярийных средств с макролидами усугубляла удлинение QT-интервала. Так, сочетание гидроксихлорохина с азитромицином увеличивало QT на 23 мс, в отличие от монотерапии гидроксихлорохином, где удлинение составляло 5,5 мс [38]. Эти изменения в электрофизиологии сердца приводили к возрастанию числа опасных аритмий и, как следствие, к росту летальных случаев. Метаанализ, охвативший 8081 госпитализи-

рованного пациента с COVID-19, получавших комбинацию гидроксихлорохина и азитромицина, и 12930 пациентов контрольной группы, принимавших другие противовирусные препараты, показал, что риск смерти в первой группе был на 27% выше, чем в контрольной [39].

В ходе пандемии мы стали свидетелями чрезмерного и не всегда оправданного использования антибиотиков у большинства пациентов с COVID-19, при этом случаи бактериальной коинфекции подтверждались не всегда. Применение таких антибиотиков, как цефалоспорины, фторхинолоны и азитромицин, могли способствовать развитию инфекции *Clostridium difficile* и псевдомембранозного колита. Например, исследование, проведённое в Детройтском медицинском центре (США), выявило увеличение числа случаев заражения *Clostridium difficile* с 3,32 до 3,6 на 10 000 пациентодней в марте и апреле по сравнению с январем. В исследовании было описано девять пациентов пожилого возраста с COVID-19, у которых развилась инфекция *Clostridioides difficile* после приёма антибиотиков в течение пяти дней до госпитализации, и почти половина из них скончались, несмотря на интенсивное лечение [40].

Аналогичные результаты были получены в крупном госпитале в Варшаве, где во время пандемии COVID-19 был зафиксирован существенный рост случаев *Clostridioides difficile* — 10,9% против 2,6% до пандемии. Авторы предполагают, что помимо избыточного использования антибиотиков, непосредственное воздействие вируса SARS-CoV-2 на кишечную микробиоту также могло играть роль в развитии таких суперинфекций [41].

Сейчас уместно рассматривать устойчивость к антибиотикам как отдельную пандемию, которая хоть и не оказывает немедленного влияния на повседневную жизнь, но может вызвать серьёзные долгосрочные последствия. Использование антибиотиков в период пандемии COVID-19, по всей видимости, привело к значительному увеличению резистентности к антибиотикам. Согласно оценкам, до 70% пациентов с новой коронавирусной инфекцией получали антибиотики [42, 43].

Неоправданное применение антибиотиков вызвало многочисленные побочные эффекты и приводило к развитию устойчивости к противомикробным препаратам и распространению мультирезистентных нозокомиальных инфекций, повышая риск развития побочных эффектов и смертности. При отсутствии бактериальной инфекции антибиотики нарушали нормальную микробиоту, что могло способствовать развитию септических осложнений при тяжёлых формах COVID-19 за счёт снижения барьерной и иммунной функций организма.

Человеческий иммуноглобулин в лечении COVID-19

В рамках комплексной терапии COVID-19 стало применяться внутривенное введение человеческого иммуноглобулина, который способствовал подавлению воспалительных процессов, включая снижение продукции IL-6, TNF- α , активацию Т-клеток, активность матриксной металлопротеиназы *mmp*, а также IL-12/23p40 в макрофагах [44, 45]. Одновременно происходила активация противовоспалительных механизмов, таких как увеличение синтеза IL-10 макрофагами и активация гамма-рецептора, стимулируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ) в кишечнике [46, 47]. Также отмечалось снижение экспрессии Toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) [48, 49]. Исследования показали, что данное воздействие внутривенного введения не приводит к развитию иммуносупрессии у пациентов [50]. Более того, внутривенное введение иммуноглобулина оказывало влияние на развитие COVID-19, предотвращая созревание дендритных клеток, снижая экспрессию IL-12 и увеличивая продукцию IL-33, IL-4 и IL-13 [51–53]. Однако у пациентов с тяжёлым течением болезни, его применение не привело к ожидаемому улучшению и увеличило риск тромбозомболических осложнений. Также возникала угроза передача инфекции, развитие сывороточной болезни, острого повреждения лёгких, вызванного переливанием крови, и антителозависимое усиление. Результаты оценки безопасности в ходе клинического исследования бамланивимаба и этесевимаба продемонстрировали, что наибольшее внимание следует уделить возникновению немедленных реакций гиперчувствительности [54].

Как показали результаты клинических исследований, наивысшая эффективность моноклональных антител наблюдалась у серонегативных пациентов с высокой вирусной нагрузкой на начальном этапе лечения. Это позволяет сделать вывод о том, что раннее формирование эндогенных антител могло способствовать снижению тяжести заболевания, в то время как высокая вирусная репликация была связана с увеличением риска серьёзного течения болезни [55].

Одним из основных ограничений применения человеческого иммуноглобулина было связано с его неспособностью специфически взаимодействовать с эпитопами-мишенями мутантных штаммов SARS-CoV-2. По мере распространения SARS-CoV-2 появлялись новые штаммы вируса, отличающиеся от оригинального изолята из Уханя (Wuhan-Hu1) и других штаммов, уже присутствовавших в популяции. Моноклональные антитела были разработаны для строго определённых эпитопов, и отсутствие структур-мишеней

для новых вариантов вируса снижало их эффективность. Пример штамма Omicron наглядно демонстрирует это. Исследования нейтрализующей активности антител, разработанных против штамма Wuhan, показали, что способность некоторых антител нейтрализовать штамм Omicron была статистически значимо снижена [56].

Ещё одним ограничением использования моноклональных антител для лечения пациентов с COVID-19 и тяжёлым иммунодефицитом являлся риск длительной репликации SARS-CoV-2, что могло способствовать быстрому появлению вирусных мутаций. Не исключено, что применение одного типа моноклональных антител у таких пациентов могло привести к появлению резистентных штаммов вируса.

Блокаторы рецепторов интерлейкинов, JAK-киназ в лечении COVID-19

Клинические результаты, полученные при использовании тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, продемонстрировали сложное сочетание как положительных, так и отрицательных аспектов. С одной стороны, было установлено, что тоцилизумаб, являющийся блокатором рецепторов IL-6, способствовал улучшению ряда таких клинических симптомов, как лихорадка, усталость и уровень насыщения кислородом у пациентов и снижению необходимости в искусственной вентиляции лёгких [57, 58]. Что касается воспалительных маркёров, лечение не продемонстрировало значительного воздействия на маркёры воспаления, за исключением заметного увеличения уровня СРБ [59]. Также наблюдались побочные эффекты, включающие повышение уровня печёночных ферментов и другие биохимические изменения, что вызывает опасения относительно безопасности данного препарата [60].

Очевидно, что подавление воспалительных процессов при применении тоцилизумаба может увеличить продолжительность вирусной инфекции и усилить вирусное поражение различных органов и систем. С другой стороны, наблюдался повышенный риск развития бактериальных инфекций, что могло осложнить течение заболевания [61]. Кроме того, длительный период полувыведения препарата способствовал повышению его токсичности, вызывая в некоторых случаях такие серьёзные побочные эффекты, как гепатотоксичность, тромбоцитопения, тромбозы и агранулоцитоз [62]. Хотя было зафиксировано небольшое улучшение клинических симптомов, показатели общей смертности и необходимость госпитализации в отделения интенсивной терапии дают основания полагать, что тоцилизумаб

оказался не самым эффективным средством для лечения тяжёлой формы COVID-19.

С 2020 г. в лечении коронавирусной инфекции начали применять ингибиторы JAK-киназ, механизм действия которых заключался в селективной блокаде сигнального пути JAK/STAT. Одно из крупных исследований, показало, что барицитиниб стал эффективным методом в комплексной терапии для пациентов, не отвечающих на стандартные методы лечения. В исследование было включено 3010 пациентов. Все изученные исследования представляли собой рандомизированные контролируемые испытания или проспективные исследования. Авторы не обнаружили различий в 14-дневной смертности между двумя группами [OR 0,23 (95% ДИ 0,03–1,84), $I^2=72\%$, $p=0,17$]. В ходе подгруппового анализа выяснили, что барицитиниб не оказал положительного влияния на 24-дневную смертность у критически больных пациентов [OR 0,60 (95% ДИ 0,35–1,02), $I^2=0\%$, $p=0,06$]. Однако барицитиниб способствовал более быстрому выздоровлению и сокращению продолжительности госпитализации пациентов с COVID-19. Не было зарегистрировано различий в частоте инфекционных осложнений, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, тромбозах глубоких вен и тромбозах лёгочной артерии [63].

Применение барицитиниба в сочетании с кортикостероидами значительно увеличивало шансы на выздоровление и снижало риск осложнений, что подчёркивает важность комбинированной терапии при лечении COVID-19 [64]. Однако следует отметить, что не все результаты клинических исследований были однозначными. В некоторых случаях отмечались побочные эффекты, такие как повышение уровня печёночных ферментов и риск тромбообразования [65]. Данное обстоятельство акцентирует внимание на важности тщательного контроля за применением барицитиниба, особенно у пациентов, склонных к развитию подобных осложнений. Риск значительно возрастал у лиц с высокими факторами уязвимости, такими как пожилые пациенты или те, кто страдал от сопутствующих заболеваний, включая диабет и сердечно-сосудистые расстройства [66].

Барицитиниб продемонстрировал свою эффективность в лечении COVID-19, особенно у пациентов с тяжёлыми формами заболевания. Исследования показали, что данный препарат помогает снизить уровень воспаления и контролировать иммунный ответ, что особенно важно в условиях, когда организм может быть подвержен «цитокиновому шторму» [67].

Одним из основных рисков, связанных с применением барицитиниба, является возможность подавления иммунной системы. Этот эффект может быть особенно выражен у пациентов с пред-

расположенностью к инфекциям или имеющих уже различные заболевания. Поскольку барицитиниб ингибирует янус-киназы, это может замедлить или снизить активность иммунного ответа, что делает организм более уязвимым к воздействию бактерий и вирусов [68, 69].

Глюкокортикостероиды в лечении COVID-19

Системные глюкокортикостероиды широко использовались для лечения тяжёлой и средней формы COVID-19, но их применение при лёгкой форме не рекомендовалось. Их мощные иммуносупрессивные и противовоспалительные свойства эффективно подавляли воспалительный процесс, тем самым сводя к минимуму риск развития тяжёлых осложнений. Клинический опыт показал, что в некоторых случаях препараты этой группы быстро улучшали состояние пациентов и замедляли прогрессирование поражения лёгких. Эффективность противовоспалительной терапии была подтверждена в контролируемом рандомизированном открытом исследовании RECOVERY, в котором сравнивалось действие дексаметазона в дозе 6 мг один раз в день в течение 9 дней ($n=2104$) с обычным лечением ($n=4321$) у госпитализированных пациентов с COVID-19. Анализ показал, что лечение дексаметазоном способствовало снижению 28-дневной смертности (22,9 против 25,7%, $p<0,001$). Эффективность дексаметазона зависела от уровня респираторной поддержки при рандомизации. Значительное снижение смертности наблюдалось у пациентов, получавших вентиляционную поддержку (29,3% в группе дексаметазона против 41,4% в контрольной группе) или кислородную терапию (23,3 против 26,2%). В отличие от этого, среди пациентов, не нуждающихся в вентиляционной поддержке, смертность была неизменной и даже немного выше в группе дексаметазона (17,8 против 14,0%). Кроме того, улучшение выживаемости при использовании дексаметазона наблюдалось только у пациентов с симптомами, сохраняющимися более 7 дней, что, возможно, указывало на негативный эффект иммуносупрессии в условиях продолжающейся вирусной репликации [70].

Анализ ведения пациентов с COVID-19 показал, что глюкокортикостероиды широко использовались уже на ранних стадиях заболевания, что могло привести к подавлению адаптивного иммунитета и усугублению вирусемии и бактериальным осложнениям.

Вопрос дозировки глюкокортикостероидов при COVID-19 стал предметом активных обсуждений; были зафиксированы различные схемы применения дексаметазона и преднизолона. Всемирная организация здравоохранения рекомен-

довала использовать дексаметазон в дозе 6 мг в сутки, в то время как некоторые исследования свидетельствовали о большей эффективности при увеличении дозы до 20 мг в сутки [71, 72]. Высокие дозы глюкокортикостероидов связаны с риском подавления адаптивного иммунитета, что может увеличить вероятность развития инфекционных осложнений, повышения тромбогенности крови, гипергликемии и развития стероидной миопатии. Кроме того, одновременное применение глюкокортикостероидов и блокаторов рецепторов ИЛ-6 или ИЛ-1 может повысить риск развития осложнений, связанных с активацией оппортунистической микрофлоры, вследствие развития иммунодефицита.

Следует подчеркнуть, что глюкокортикостероиды усиливают тромбогенную активность, повышая уровень фибриногена и других факторов, способствующих свертыванию крови, что создаёт дополнительные риски для пациентов с COVID-19. Длительное лечение глюкокортикостероидами могло вызывать такие побочные эффекты, как стероид-индуцированная миопатия, которая, в свою очередь, могла способствовать развитию постковидного синдрома. В настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих эффективность длительного применения стероидов у пациентов с COVID-19 для предотвращения возможных побочных эффектов, включая фиброз лёгких. Поэтому кортикостероиды следовало применять с осторожностью, тщательно оценивая соотношение риска и пользы, в качестве краткосрочного терапевтического средства (например, до 10 дней) [73].

Антикоагулянты в лечении COVID-19

Учитывая, что COVID-19 способствовал развитию эндотелиальной дисфункции и сосудистых тромбозов, применение антикоагулянтов стало оправданным в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией. В целях достижения антикоагулянтного эффекта применялись прямые оральные антикоагулянты, включая ривароксабан, апиксабан и дабигатран этексилат. При назначении антикоагулянтных средств больным важно было учитывать потенциальные противопоказания.

Современные комбинированные антикоагулянты, такие как сулодексид, представляет собой сочетание дерматан сульфата (20%) и высокомолекулярной гепариноподобной фракции (80%). Это сочетание придаёт препарату антитромботические и профибринолитические свойства. Он оказывает комплексное воздействие на систему свертывания крови и защищает эндотелий от различных патологических факторов. В частности, воздействуя на фактор IIa (тром-

бин), препарат замедляет процесс образования фибрина из фибриногена, активирует фибринолиз и препятствует агрегации тромбоцитов. Сулодексид оказывает положительное влияние на реологические свойства плазмы крови, что связано с изменением концентрации фибриногена, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Он также обладает антипролиферативной активностью. Вазопротекторный эффект сулодексида связан с восстановлением структурной и функциональной целостности эндотелиальных клеток. Важным аспектом коррекции нарушений функции эндотелия является восстановление поверхностного слоя эндотелия, который выступает в качестве рецептора для механических стимулов, участвует в регуляции сосудистого тонуса и проницаемости и контролирует взаимодействие клеток крови с эндотелиальными клетками. Улучшая функцию эндотелия, сулодексид снижает секрецию цитокинов и хемокинов, а также секрецию металлопротеиназы-9 лейкоцитами [74]. Не менее важно и то, что риск кровотечений при приёме сулодексида невелик. Его антикоагулянтный эффект при пероральном приёме во многом обусловлен комплексным воздействием на сосудистую стенку (ангиопротективный эффект), активацией фибринолиза (фибринолитический эффект) и ингибированием адгезии тромбоцитов без антикоагулянтного эффекта, что позволяет принимать этот препарат длительно без риска кровотечения после госпитализации [75].

Как показали исследования В.Н. Антонова и соавт. [76], гепарин обладает, помимо его антикоагуляционных свойств, выраженными противовоспалительными эффектами, включающими подавление экспрессии адгезионных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и нейтрофилов, а также ингибированием секреции провоспалительных интерлейкинов. Частым побочным эффектом гепаринотерапии являлась гепарининдуцированная тромбоцитопения, что могло увеличить риски развития кровотечений.

Длительная профилактика, продолжительностью от 30 до 45 дней после выписки из медицинского учреждения, была рекомендована пациентам старше 60 лет, а также тем, кто имел онкологические заболевания и тромбоз глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболические осложнения в анамнезе, испытывал ограничения в подвижности и демонстрировал значительное повышение уровня D-димера в крови. В то же время необходимо учитывать повышенный риск возникновения кровотечений при использовании антикоагулянтов, особенно в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами и системными глюкокортикостероидами, что требует внимательного мониторинга гемостаза. Кроме

того, одновременное применение двух антитромботических препаратов значительно увеличивало вероятность кровотечений из-за их фармакодинамического взаимодействия.

Заключение

Проведённый анализ литературы по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 в различные периоды показал, что назначение многих препаратов было стихийным, без доказательной базы, основываясь на предположительных эффектах, что объяснялось необходимостью быстрого реагирования со стороны медицинского сообщества.

Долгосрочные эффекты заболевания, известные как «постковидный синдром», представляют собой ещё одну проблему. Многие люди, перенесшие COVID-19, сообщают о необычных симптомах, таких как усталость, потеря обоняния, проблемы с дыханием и снижение когнитивных функций. Эти состояния могут значительно ухудшить качество жизни, требуя соответствующей

реабилитации и дальнейшего наблюдения со стороны медиков.

Ещё одной критической точкой остаётся нехватка информации о долгосрочных последствиях использования различных методов лечения, например, кортикостероидов. Несмотря на их эффективность в борьбе с воспалением, в настоящее время появляется всё больше данных о возможных негативных эффектах, включая иммунные реакции. Изучение вируса и его воздействия на организм позволит найти более эффективные методы лечения. Эффективные клинические испытания должны охватывать разнообразное население, чтобы сделать выводы более обоснованными и применимыми в различных условиях.

Сложности, возникшие при лечении COVID-19, подчёркивают необходимость междисциплинарного подхода, когда специалисты в разных областях объединяют свои знания и ресурсы для достижения репрезентативных результатов. Понимание этих актуальных проблем — важный шаг к догмам и практикам, которые помогут справиться с тем, что COVID-19 оставил после себя.

Литература/References

1. Zengin R, Sarikaya Z. T., Karadağ N., Çuhadaroglu Ç., Ergönü Ö., Kocagöz S. Adverse cardiac events related to hydroxychloroquine prophylaxis and treatment of COVID-19. *Infect Dis Clin Microbiol.* 2020; 2 (1): 24–6. doi: 10.36519/idcm.2020.0012.
2. Jankelson L., Karam G., Becker M. L., Larry A Chinitz L. A., Tsai M.-Ch. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2020; 17 (9): 1472–9. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008.
3. Marin S., Val A. M., Peligero M. B., Rodríguez-Bernuz C., Ariadna Pérez-Ricart A., Jaqueset L. V. et al. Safety of short-term treatments with oral chloroquine and hydroxychloroquine in patients with and without COVID-19: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (5): 634. doi: 10.3390/ph15050634.
4. Sevioukova I. F., Poulos T. L. Understanding the mechanism of cytochrome P450 3A4: recent advances and remaining problems. *Dalton Transactions (Cambridge, England: 2003).* 2013; 42 (9): 3116–26. doi: 10.1039/c2dt31833d.
5. Rosenberg E. S., Dufort E. M., Udo T., Larissa A Wilberschied L. A., Kumar J., Tesoriero J. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020; 323 (24): 2493–502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
6. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). М.: 2020; 166. [Ministerstvo zdravooxraneniya RF Vremenny'e metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020). Moscow: 2020; 166. (in Russian)]
7. Kaur R. J., Charan J., Dutta S. Paras Sharma P., Bhardwaj P., Sharma P. et al. Favipiravir use in COVID-19: analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 4427–38. doi: 10.2147/IDR.S287934.
8. Udawadia Z. E., Singh P., Barkate H., Patil S., Rangwala Sh., Pendse A. et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021; 103: 62–71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142.
9. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir — a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020; 6 (2): 45–51. doi: 10.1016/S2055-6640 (20)30016-9.
10. Zhao H., Zhang C., Zhu Q., Chen X., Chen G., Sun W. et al. Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial. *Int Immunopharmacol.* 2021; 97: 107702. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107702.
11. Yamazaki S., Suzuki T., Sayama M., Nakada T.-A., Igari H., Ishii I. et al. Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID-19. *J Infect Chemother.* 2021; 27 (2): 390–392. doi: 10.1016/j.jiac.2020.12.021.
12. Nasa P., Shrivastava P.K., Kulkarni A., Vijayan L., Singh A. et al. Favipiravir induced nephrotoxicity in two patients of COVID-19. *J Assoc Physicians India.* 2021; 69 (6): 11–2.
13. Beigel J. H., Tomashek K. M., Dodd L. E., Mehta K. A., Zingman S. B., Kalil C. A. et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383 (19): 1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
14. Tchesnokov E. P., Feng J. Y., Porter D. P., Gotte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus R. N. A-Dependent R. N. A polymerase by Remdesivir. *Viruses.* 2019; 11 (4): 326. doi: 10.3390/v11040326.
15. Beigel J. H., Tomashek K. M., Dodd L. E. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020; 7: 1647–1652. doi: 10.1056/NEJMc2022236.
16. Gupta A. K., Parker B. M., Priyadarshi V., Parker J. Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection. *Cureus.* 2020; 12 (10): e11132. doi: 10.7759/cureus.11132.
17. Gubitosa J. C., Kakar P., Gerula C., Nossa H., Finkel D., Wong K. et al. Marked sinus bradycardia associated with remdesivir in COVID-19: a case and literature review. *JACC Case Rep.* 2020; 2 (14): 2260–2264. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.08.025.
18. Day L. B., Abdel-Qadir H., Fralick M. Bradycardia associated with remdesivir therapy for COVID-19 in a 59-year-old man. *CMAJ.* 2021; 193 (17): E612–5. doi: 10.1503/cmaj.210300.
19. Barkas F., Styli C. P., Bechlioulis A., Milionis H., Liberopoulos E. et al. Sinus bradycardia associated with remdesivir treatment in COVID-19: a case report and literature review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8 (2): 18. doi: 10.3390/jcdd8020018.
20. Attena E., Albani S., Maraolo A. E., Mollica M., De Rosa D. A., Pisapia R. et al. Remdesivir-induced bradycardia in COVID-19: a single center prospective study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021; 14 (7): e009811. doi: 10.1161/CIRCEP.121.009811.
21. Choi S. W., Shin J. S., Park S. J., Jung E., Park Y.-G., Lee J. et al. Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Antiviral Res.* 2020; 184: 104955. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104955.
22. Nabati M., Parsaee H. Potential cardiotoxic effects of remdesivir on cardiovascular system: a literature review. *Cardiovasc Toxicol.* 2022; 22 (3): 268–72. doi: 10.1007/s12012-021-09703-9.
23. Silva N. A. O., Zara A. L. S. A., Figueras A., Melo D. O. Potential kidney damage associated with the use of remdesivir for COVID-19: analysis of a pharmacovigilance database. *Cad Saude Publica.* 2021; 37 (10): e00077721. doi: 10.1590/0102-311X00077721.

24. Gérard A. O., Laurain A., Fresse A., Parassol N., Muzzone M., Rocher F. et al. Remdesivir and acute renal failure: a potential safety signal from Disproportionality analysis of the WHO safety database. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109 (4): 1021–1024. doi: 10.1002/cpt.2145.
25. Мишинова С. А., Гомон Ю. М., Колбин А. С. Стрижелецкий В. В., Иванов И. Г. Систематический обзор данных реальной клинической практики при COVID-19: неинтервенционные исследования. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022; 15 (1): 145–161. doi: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.099>. [Mishinova S. A., Gomon Yu. M., Kolbin A. S. Strizheleczkij V. V., Ivanov I. G. Sistematcheskij obzor dannyx real'noj klinicheskoy praktiki pri COVID-19: neintervencionny'e issledovaniya. *Farmakoe'konomika. Sovremennaya Farmakoe'konomika i Farmakoe'Pidemologiya.* 2022; 15 (1): 145–161. doi: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.099>. (in Russian)]
26. Metlay J. P., Waterer G. W., Long A. C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and treatment of adults with community acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200: e45–e67. doi: 10.1164/rccm.2019081581ST.
27. So L. K., Lau A. C., Yam L. Y., Cheung Th. M. T., Poon E., Yung R. W. H. et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361 (9369): 1615–1617. doi: 10.1016/S0140 6736 (03)132655.
28. Ho W. Hong Kong hospital authority working group on sars, central committee of infection control. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet.* 2003; 361 (9366): 1313–1315. doi: 10.1016/S01406736 (03)13085.
29. Gautret P., Lagier J. C., Parola P., Hoang V. Th., Meddeb L., Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel nonrandomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
30. Pan H., Peto R., Henaou-Restrepo A.-M., Preziosi M.-P., Sathiyamoorthy V., Karim Q. A. et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2021; 384 (6): 497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
31. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Mafham M., Bell J. L., Staplin N., Emberson J. R., Linsell L. et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2030–2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
32. Molina J. M., Delaugerre C., Le Goff J., Mela-Lima B., Ponscarne D., Goldwirt L. et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020; 50: 384. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.
33. Cavalcanti A. B., Zampieri F. G., Rosa R. G., Azevedo C. P., Veiga V. C., Avezum A. et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild to moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2041–2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
34. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M. E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and metaanalysis *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (1): 19–27. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.022.
35. Wiggins S. B., Sanoski A. C. Emergency cardiovascular pharmacotherapy: a point-of-care guide (point-of-care guides) by Dr. Barbara S. Wiggins Pharm. D. BCPS CLS FAHA 2012; 248.
36. Owens R. C. Jr. QT Prolongation with antimicrobial agents understanding the significance *Drugs.* 2004; (64): 1091–1124. doi: 10.2165/000034952 00464100000005.
37. Синопальников А. И. Пандемия COVID-19 — «пандемия» антибактериальной терапии. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2021; 23 (1): 5–15. doi: <https://doi.org/10.36488/ctac.2021.1.515>. [Sinopalnikov A. I. Pandemiya C. O.VID-19 — «pandemiya» antibakterial'noj terapii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya.* 2021; 23 (1): 5–15. doi: <https://doi.org/10.36488/ctac.2021.1.515>. (in Russian)]
38. Mercurio N. J., Yen C. F., Shim D. J., Maher T. R., McCoy C. M., Zimetbaum P. J. et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (9): 1036–1041. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
39. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M. E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and metaanalysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (1): 19–27. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.022.
40. Sandhu A., Tillotson G., Polistico J., Salimnia H., Cranis M., Moshos J. et al. Clostridioides difficile in COVID-19 patients *Emerg Infect Dis.* 2020; 26: 2272–2274. doi: 10.3201/eid2609.202126.
41. Lewandowski K., Rosolowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzbza W. et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 121–127. doi: 10.20452/pamw.15715.
42. ISARIC. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC); 2020. Available at: <https://isaric.tghn.org/>. Accessed March, 2021.
43. Langford B. J., So M., Raybardhan S., Westwood D., Daneman N., MacFadden R. D. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: real review and metaanalysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 1: 18. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
44. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2272. doi: 10.3390/ijms21072272.
45. Cao W., Liu X., Bai T., Fan H., Hong K., Song H. et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7 (3): 102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102.
46. Prete M., Favoino E., Catacchio G., Racanelli V., Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial? *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (7): 102559. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102559.
47. Rojas M., Rodríguez Y., Monsalve D. M., Camacho B., Gallo E. J., Mantilla D. R. et al. Convalescent plasma in COVID-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (7): 102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
48. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2272. doi: 10.3390/ijms21072272.
49. Ranganathan S., Iyer N. R. Convalescent plasma — is it useful for treating SARS-CoV-2 infection? *Indian J. Med Microbiol.* 2020; 38 (3&4): 252–260. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_20_358.
50. Lindholm P. F., Ramsey G., Kwaan H. C. Passive immunity for Coronavirus Disease 2019: A Commentary on Therapeutic Aspects Including Convalescent Plasma. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46 (7): 796–803. doi: 10.1055/s-0040-1712157.
51. Ashique S., Khatun T., Sahu G., Upadhyay A., Adhana A., Kumar S. et al. Convalescent plasma- an effective treatment option to prevent emerging nCOVID-19- a Review. *Infect Disord Drug Targets.* 2022; 22 (8): 42–60. doi: 10.2174/1871526522666220425103031.
52. Daneshpazhooh M., Soori T., Isazade A., Noormohammadpour P. Mucous membrane pemphigoid and COVID-19 treated with high-dose intravenous immunoglobulins: a case report *J Dermatolog Treat.* 2020; 31 (5): 446–447. doi: 10.1080/09546634.2020.1764472.
53. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 227. doi: 10.3390/ijms21072272.
54. Prete M., Favoino E., Catacchio G., Racanelli V., Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial? *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (7): 102559. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102559.
55. Weinreich D. M., Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhoore R. et al. Trial investigators. REGN COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (3): 238–251. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>.
56. Development of monoclonal antibody products targeting SARS-CoV-2, including addressing the impact of emerging variants, during the COVID-19 public health emergency. Guidance for Industry. FDA. 2021. URL: <https://www.fda.gov/media/146173/download> (дата обращения: 30.05.2022).
57. Wu J., Shen J., Han Y., Zhang J., Luo T., Guo Y. et al. Efficacy and safety of tocilizumab treatment COVID-19 patients: a case-control study and meta-analysis. *Infect Dis Ther.* 2021; 10 (3): 1677–1698. doi: 10.1007/s40121-021-00483-x.
58. Mahroum N., Wataad A., Bridgewood C., Mansour M., Ahmad Nasr A., Hussein A. et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab therapy versus standard of care in over 15,000 COVID-19 pneumonia patients during the first eight months of the pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18 (17): 9149. doi: 10.3390/ijerph18179149. PMID: 34501738.
59. Ghada A. Y., Wagih M. K., Abdel Hamid M. H. Safety and efficacy of tocilizumab in critically ill patients with COVID-19: an observational study. *The Egyptian Journal of Bronchology.* 2023; 17 (46). doi: 10.1186/s43168-023-00220-7.

60. *Ayvat P., Omeroglu S. K.* Tocilizumab treatment in COVID-19 patients: therapy's side effects and effect on mortality. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024; 28 (5): 2107–2116. doi: 10.26355/eurrev_202403_35623.
61. *Ullah S., Abid R., Haider S., Khuda F., Albadrani M. G., Abdulhakim A. J. et al.* Assessment of tocilizumab (humanized monoclonal antibody) for therapeutic efficacy and clinical safety in patients with coronavirus disease (COVID-19) *medicina* (Kaunas). 2022; 58 (8): 1076. doi: 10.3390/medicina58081076.
62. *Kyriakopoulos C., Ntritsos G., Gogali A., Milionis H., Evangelou E., Kostikas K.* Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Respirology.* 2021; 26 (11): 1027–1040. doi: 10.1111/resp.14152. Epub 2021 Oct 3. PMID: 34605114.
63. *Sun J., Wang S., Ma X., Wei Q., Peng Y., Bai Y. et al.* Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2023; 28 (1): 536. doi: 10.1186/s40001-023-01403-0.
64. *Ferro F., La Rocca G., Elefante E., Italiano N., Moretti M., Talarico R. et al.* Baricitinib and pulse steroids combination treatment in hyperinflammatory COVID-19: a rheumatological approach in the intensive. *Care Unit International Journal of Molecular Scien.* (Multidisciplinary Digital Publishing Institute). 2024; 25 (13): 72–73. doi: 10.3390/ijms25137273.
65. *Praveen D., Puwada R. C., Aanandhi V. M.* Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 (55): 105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967.
66. *Cantini E., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D.* Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact *J Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
67. *Manoharan S., Ying L. Y.* Does baricitinib reduce mortality and disease progression in SARS-CoV-2 virus infected patients? A systematic review and metaanalysis. *Respir Med.* 2022; (202): 106986. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106986.
68. *Lyalyukova E. A., Dolgalev I. V., Chernysheva E. N., Druk I. V., Konovalova G. M., Lyalyukov A. V. et al.* COVID-19 and liver dysfunction: current ideas and new therapeutic strategies. *Lechaschy Vrach.* 2021; 2 (24): 20–25. doi: 10.26295/OS.2021.16.99.004.
69. *Zagrebnaya A. I., Baryakh E. A., Zhelnova E. I., Poteshkina N. G., Beloglazova I. P., Mutovina Z. Yu., Samsonova I. V., Kovalevskaya E. A., Parshin V. V., Pshenichnikova V. V., Fomina D. S., Kruglova T. S., Lysenko M. A., Dranitsyna M. A.* Baricitinib in the treatment of patients with COVID-19: a review of international data and analysis of clinical results in the russian population. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2021; 66 (1-2-): 47–56. (in Russian)]
70. *RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Mafham M., Bell J. L., Staplin N., Emberson J. R., Linsell L. et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 — preliminary research original investigation early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* N Engl J Med. 2021; 384 (8): 693–704. doi: 10.1101/2020.06.22.20137273.
71. *Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler A. J. et al.* Dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (3): 267–276. doi: 10.1016/s2213-2600(19)30417-5.
72. *Meduri G. U., Golden E., Freire A. X., Taylor E., Zaman M., Carson J. S. et al.* Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial *Chest.* 2007; 131 (4): 954–963. doi: 10.1378/chest.06-2100.
73. *Mishra G. P., Mulani J.* Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (1): e8. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30530-0.
74. *Кривоцеков Е. П., Каторкин С. Е., Ельшин Е. Б., Романов В. Е.* Применение сулодексидна на постгоспитальном этапе лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Профилактическая медицина.* 2022; 25 (1): 91–97. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222501191>. [Krivoshechekov E. P., Katorkin S. E., El'shin E. B., Romanov V. E. Primenenie sulodeksida na postgospital'nom etape lecheniya patientsov s novoy koronavirusnoy infektsiej COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022; 25 (1): 91–97. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222501191>. (in Russian)]
75. *Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
76. *Антонов В. Н., Осиков М. В., Игнатова Г. Л., Зотов С. О.* Современные терапевтические подходы к коррекции нарушений гемостаза у больных COVID-19: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28 (4): 72–84. doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-72-84>. [Antonov V. N., Osikov M. V., Ignatova G. L., Zotov S. O. Sovremennyye terapevticheskie podkhody k korrektsii narushenii gemostaza u bol'ny'x COVID-19: sistematicheskii obzor. *Kubanskiy Nauchnyy Medicinskiy Vestnik.* 2021; 28 (4): 72–84 (in Russian)].

Поступила/Received 26.11.2024

Принята в печать/Accepted 12.01.2025

Информация об авторах

Борукаева Ирина Хасанбиевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия, ORCID ID: 0000-0003-1180-228X

Абазова Залина Хасановна — к. м. н., доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия, ORCID ID: 0000-0003-2827-5068

Камбачокова Зарета Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Камбачокова Амина Аслановна — студентка 4 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Карданов Азамат Алимович — студент 4 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

About the authors

Irina Kh. Borukaeva — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia, ORCID ID: 0000-0003-1180-228X

Zalina Kh. Abazova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor; Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2827-5068

Zareta A. Kambachokova — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy, Medical Academy of Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Amina A. Kambachokova — 4th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Azamat A. Kardanov — 4th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Джабраилова Мислина Султановна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Чаниева Зимфира Иссаевна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Ахматов Халид Хасиевич — студент 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Абдурахманов Магомед Абдурахманович — студент 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Баскариев Шаабан Магомедович — студент 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Межгихова Элана Барасбиевна — студентка 6 курса по специальности «Педиатрия» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Шогенова Диана Аслановна — студентка 6 курса по специальности «Педиатрия» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Mislina S. Dzhabrailova — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Zimfira I. Chanieva — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Khalid Kh. Akhmatov — 6th-year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Magomed A. Abdurakhmanov — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Shaaban M. Baskariev — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Elana B. Mezghikova — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Diana A. Shogenova — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

К проблеме безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 у ревматологических пациентов: итоги и перспективы

*Б. С. БЕЛОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА, О. Б. ПЕРЕПЕЧАЕВА

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Россия

Резюме

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (novel coronavirus disease, COVID-19) привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. Несмотря на снятие режима международной чрезвычайной ситуации и объявление о завершении пандемии COVID-19, Всемирная организация здравоохранения подчеркнула необходимость дальнейшей поддержки научных исследований по совершенствованию вакцин, способствующих снижению интенсивности распространения вируса и имеющих перспективы широкого применения. В настоящем обзоре представлены результаты исследований последних лет по проблеме безопасности вакцинации против COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями (РЗ). В целом частота обострения РЗ после вакцинации против COVID-19 представляется достаточно низкой (5–10%) и не имеет статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией. Обозначены перспективы применения моноклональных антител с целью доконтактной профилактики COVID-19 у больных РЗ.

Ключевые слова: COVID-19; ревматические заболевания; вакцинация; нежелательные явления; безопасность; моноклональные антитела; доконтактная профилактика

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В., Перепецаева О. Б. К проблеме безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 у ревматологических пациентов: итоги и перспективы. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 100–112. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-100-112>. EDN: UVGNHE.

On the Safety of COVID-19 Vaccine Prophylaxis in Rheumatological Patients: Results and Prospects

*BORIS S. BELOV, NATALIA V. MURAVYEVA, OKSANA B. PEREPETCHAEVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

The coronavirus disease pandemic 2019 (novel coronavirus disease, COVID-19) has attracted the attention of the medical community to new clinical and fundamental problems of human disease immunopathology. Despite the lifting of the international emergency regime and the announcement of the end of the COVID-19 pandemic, the World Health Organization (WHO) stressed the need to continue supporting scientific research to improve vaccines that help reduce the spread of the virus and have prospects for widespread use. This review presents the results of recent studies on the safety of vaccination against COVID-19 in patients with rheumatic diseases (RD). In general, the frequency of exacerbation of RD after vaccination against COVID-19 seems to be quite low (5–10%) and has no statistically significant associations with a specific vaccine or antirheumatic therapy. The prospects of using monoclonal antibodies for the purpose of pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with RD are outlined.

Keywords: COVID-19; rheumatic diseases; vaccination; adverse events; safety; monoclonal antibodies; pre-exposure prophylaxis

For citation: Belov B. S., Muravyeva N. V., Perepechaeva O. B. On the safety of covid-19 vaccine prophylaxis in rheumatological patients: results and prospects. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (1–2): 100–112. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-100-112>. EDN: UVGNHE.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим

и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. В течение 5 лет, прошедших с начала пандемии, было проведено беспрецедентное число клинических и фундаментальных исследований, посвящённых проблемам эпидемиоло-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: belovbor@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: belovbor@yandex.ru



EDN: UVGNHE

гии, вирусологии, иммунологии и молекулярной биологии, клинического течения, полиморфизма, фармакотерапии и профилактики COVID-19, объединивших учёных и врачей практически всех биологических и медицинских специальностей. Эти усилия увенчались созданием нескольких типов вакцин против инфекции SARS-CoV-2 и в целом разработкой более рациональных подходов к ведению пациентов.

К началу мая 2023 г. эпидемическая ситуация по COVID-19 была оценена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как благоприятная, что позволило снять режим международной чрезвычайной ситуации и 5 мая 2023 г. объявить о завершении пандемии. Провозглашая тезис «От экстренного реагирования до долгосрочного управления заболеванием COVID-19», ВОЗ в своих рекомендациях подчеркнула необходимость дальнейшей поддержки научных исследований по совершенствованию вакцин, способствующих снижению интенсивности распространения вируса и имеющих перспективы широкого применения [1].

Для профилактики COVID-19 применяются преимущественно м-РНК вакцины, векторные вакцины на основе аденовируса и инактивированные вакцины. Применение антиковидных вакцин у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью, иммуногенностью (особенно у больных, получающих иммуносупрессивную терапию), а также безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов.

Цель обзора — представление и анализ современных данных по проблеме безопасности вакцин против COVID-19 у больных РЗ.

Безопасность применения Гам-КОВИД-Вак у ревматологических пациентов

На момент сдачи рукописи в печать в Российской Федерации были зарегистрированы для применения несколько видов вакцин (комбинированные векторные, вакцины на основе пептидных антигенов, инактивированная цельновирионная, субъединичная рекомбинантная). Однако максимальный объём информации по эффективности, иммуногенности и безопасности применения, в т. ч. у больных РЗ, накоплен в отношении комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак.

В исследовании, выполненном в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак была изучена на объ-

единенной когорте, состоящей из 337 больных РЗ и 170 лиц контрольной группы. Доля больных РЗ, у которых было зафиксировано, как минимум, одно нежелательное явление (НЯ), оказалась значительно меньше при сопоставлении с контрольной группой после введения первого (51,04 и 67,65%, $p < 0,001$) и второго (39,22 и 48,82%, $p = 0,039$) компонентов вакцины. После введения двух компонентов Гам-КОВИД-Вак какие-либо НЯ не зарегистрированы у 40,72% больных РЗ и 24,71% участников контрольной группы, $p < 0,001$. Серьёзных НЯ не зарегистрировано ни у одного участника. Частота поствакцинальных обострений РЗ составила 0,6%. При анализе динамики СОЭ, СРБ и АНФ в постиммунизационном периоде установлено, что бóльшие их значения наблюдались в группе больных РЗ по сравнению с контролем. Однако на протяжении 6 мес. наблюдения все указанные параметры не претерпели отрицательной динамики в обеих группах. Развитие новых аутоиммунных феноменов не зарегистрировано ни в одном случае [2].

Оценка безопасности иммунопрофилактики COVID-19 другими вакцинами

Риск поствакцинальных НЯ, не связанных с основным РЗ. Как следует из таблицы, НЯ были достаточно частыми после первой, второй или обеих доз у пациентов с РЗ, что согласуется с данными, полученными в общей популяции [3].

Среди работ с конечными точками безопасности в когортном исследовании V. Furer и соавт. [5] сообщалось о двух (0,3%) случаях летального исхода без явной ассоциации с введением вакцины. По данным обзора итальянских авторов, суммарная частота летальных исходов среди исследований с конечными точками безопасности составила 0,08% [35]. N. Khan и соавт. [36] при наблюдении 6253 полностью вакцинированных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника сообщили о двух (0,03%) случаях смерти по неустановленным причинам. Реакции гиперчувствительности были относительно редкими (частота $< 1\%$ после первой и/или второй дозы), несмотря на относительно высокую распространённость сопутствующей аллергии в анамнезе, по крайней мере, в некоторых подгруппах пациентов с АВРЗ [20, 37]. Аналогично популяционным данным [15], местные НЯ и особенно боль в месте инъекции были наиболее частыми жалобами, о которых сообщалось, по меньшей мере, в половине случаев. Утомляемость также была достаточно распространённой, тогда как другие конституциональные симптомы, в частности лихорадка, увеличение лимфатических узлов или озноб, встреча-

Оценка безопасности вакцинации против COVID-19 у больных РЗ

Assessment of the safety of vaccination against COVID-19 in patients with rheumatic diseases

Автор [библио- источник]	Тип исследования	Заболевания (число больных)	Вакцина (число больных)	Исходы
<i>Connolly C. M. et al.</i> [4]	ПНИ	PMЗ (1377)	Pfizer (55%) Moderna (45%)	Обострения PMЗ — 11%. Риски обострений PMЗ: COVID-19 в анамнезе (aIRR — 2,09), обострение PMЗ за 6 мес. до вакцинации (aIRR — 2,36), КИТ (aRR — 1,95). МР (боль в месте инъекции) — 87%. СР: утомляемость — 80%, головная боль — 65%, миалгия — 58%, озноб — 42%. Нарастание реактогенности после 2 дозы.
<i>Furer V. et al.</i> [5]	ПНИ	ABPЗ	Moderna	2 летальных исхода после 2-й дозы вакцины (сепсис, инфаркт миокарда). Ухудшение симптоматики ABPЗ — 2,53%, МР (боль в месте инъекции) — 56%. СР: лихорадка — 5,24%, утомляемость — 13,5%, головная боль — 12,7%, миалгия — 9,4%, озноб — 8,96%.
<i>Fragoulis G. E. et al.</i> [6]	Ретро-КИ	(686) CPЗ (441)	Pfizer/ BioNTech (380) Moderna (14) Astra-Zeneca (45) Johnson&Johnson (2)	Обострения CPЗ — 0,23 и 1,81% после первой и второй доз вакцины соответственно. Частота НЯ: в целом — 33,6%, Pfizer — 33,2%, Moderna — 42,9%, Astra-Zeneca — 31,1%, Johnson&Johnson — 100%. НЯ чаще встречались у женщин (ОР — 2,23) и у больных ХОБЛ (ОР — 3,31) Наиболее частые НЯ: утомляемость (9,4%), локальная болезненность (8,1%), лихорадка (6,6%).
<i>Barbhaiya M. et al.</i> [7]	Интернет-опрос	CPЗ (1001)	Pfizer/ BioNTech (597) Moderna (483) Astra-Zeneca (3) Johnson&Johnson (16)	165 (14,9%) пациентов сообщили о 202 обострениях CPЗ. Обострения чаще проявлялись артралгиями (83,8 и 87,1% после первой и второй доз вакцины соответственно), отёком суставов (47,9 и 44,7%), утомляемостью (53 и 67,1%) и миалгиями (48,6 и 56,5%). 27,7% обострений начались через 1 день после вакцинации, 61,4% — через 2–7 дней, а 10,9% — >7 дней. 64,9% обострений регрессировали в течение 7 дней, 26,2% — 8–21 дней, 8,9% — >21 дня.
<i>Geisen U. M. et al.</i> [8]	ПНИ	PЗ (26) Контроль (42)	Pfizer, Moderna, Comirnaty	Обострений PЗ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль — 65,4 и 65,8% у больных и в контроле соответственно, утомляемость — 53,8 и 43,2%, головная боль — 38,5 и 35,1%, миалгии — 42,3 и 31,6%, озноб — 3,8 и 21,6%, артралгии — 15,4 и 16,2%.
<i>Ramirez G. A. et al.</i> [9]	ПНИ	PMЗ (55)	Pfizer	Обострений PЗ не было. НЯ — 65%, в т. ч. локальная боль — 38%, системные НЯ — 49%.
<i>Cherian S. et al.</i> [10]	Ретро-КИ	ABPЗ (513) Контроль (211)	Astra-Zeneca (624) Bharat Biotech (77)	Обострение артрита — 0,78%. Серьёзных НЯ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль — 25 и 24% у больных и в контроле соответственно, лихорадка — 18,3 и 20%, утомляемость — 18 и 17%, головная боль — 13,85 и 11,4%, миалгии — 9,6 и 12,3%, озноб — 2,7% и 196%, артралгии — 2,7% и 1,9%. Значимых различий в НЯ в зависимости от вакцины не было.
<i>Medeiros-Ribeiro A. C. et al.</i> [11]	ПНИ	AIРЗ (910)	Sinovac	Обострений ABPЗ и тяжёлых/умеренных НЯ не было. Наиболее частые НЯ:

Продолжение таблицы.

Continuation table.

Автор [библ. источник]	Тип исследования	Заболевания (число больных)	Вакцина (число больных)	Исходы
		Контроль (182)		локальная боль — 19,8 и 17% у больных и в контроле соответственно, недомогание — 9,5 и 4,5%, боль в спине — 9,8 и 4,9%, артралгии — 13,5 и 6%.
Fan Y. et al. [12]	Ретро-КИ	АВРЗ (1507)	Sinopharm (607) Sinovac (874) Прочие (26)	Об обострениях АВРЗ сообщили 10% больных (в т. ч. об усилении терапии — 3,5%), о тяжёлых НЯ — 1,9%. Наиболее частые НЯ: артралгия — 38,6%, отёк суставов — 19,6%, кожная сыпь — 17,1%, утренняя скованность — 12,7%, лихорадка — 8,9%.
Pinte L. et al. [13]	ПККИ	АВРЗ (623, из них 416 вакцинированных)	Pfizer (86%) Astra-Zeneca (9%) Moderna (3%) Johnson&Johnson (2%)	42 обострения АВРЗ: 6% в вакцинированной группе и 8% без вакцины. Средняя длительность обострения — 30 дней и 27,5 дней соответственно. Значимых различий по частоте других НЯ не выявлено.
Braun-Moscovici Y. et al. [14]	ПККИ	РЗ (264)	Pfizer	Обострений РЗ не было. Наиболее частые НЯ: боль/гиперемия/припухлость в месте инъекции — 58%, утомляемость — 30%, миалгии — 12%, головная боль — 20%, субфебрилитет — 3%.
Rotondo C. et al. [15]	Ретро-КИ	РМЗ (185)	Pfizer (78%) Astra-Zeneca (22%)	Об обострениях РМЗ сообщили 2,2% больных. Частота НЯ: 42 и 26% после первой и второй дозы вакцины соответственно. Наиболее частые НЯ: локальная боль — 17%, головная боль — 12%, лихорадка — 12%, миалгия — 10%, утомляемость — 10%.
Esquivel-Valerio J. A. et al. [16]	ИМПС	РЗ (225)	Pfizer (47,5%) CanSino (15,1%) Moderna (12,8%) Astra-Zeneca (12,4%) Sinovac (9,7%) Johnson&Johnson (2,2%)	Обострений РЗ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль — 70,2%, утомляемость — 34,7%, головная боль — 30,6%, миалгия — 29,3%.
Sattui S. E. et al. [17]	Онлайн-опрос	СРЗ (2860)	Pfizer (53,2%) Astra-Zeneca (22,6%) Moderna (21,3%) Johnson&Johnson (1,7%) прочие (1,2%)	Об обострениях СРЗ сообщили 13,4% больных (в т. ч. об усилении терапии — 4,6%), о тяжёлых НЯ — 0,2%. Наиболее частые НЯ: утомляемость/сонливость — 33,4%, головная боль — 27,7%, миалгия/артралгия — 22,8%.
Boekel L. et al. [18]	ПККИ	АВРЗ (505) Контроль (203)	Astra-Zeneca (335) Pfizer (299) Moderna (74)	Об обострениях АВРЗ сообщили 5% больных, о тяжёлых НЯ — 1%. Наиболее частые НЯ: локальная боль — 39 и 40% у больных и в контроле соответственно, Утомляемость — 28% и 25%, головная боль — 25 и 22%, лихорадка — 11 и 10%, озноб — 14 и 16%, артралгия — 10 и 1%, миалгия — 4 и 3%.
Bartels L. E. et al. [19]	ПККИ	РА (154) СКВ (128) Контроль (8183)	Pfizer	Обострений РЗ не было. НЯ среди больных: местные — 78%, системные — 80,1%, тяжёлые — 1,8%. По сравнению с контролем значимое нарастание утомляемости (ОШ 2,2), головной боли (1,7), миалгий (1,8), артралгий (2,3).
Felten R. et al. [20]	ПИ	СКВ (696)	Pfizer (57%) Sinovac (22%) Astra-Zeneca (10%) Moderna (8%)	О клинически подтверждённых обострениях СКВ сообщил 21 (3%) больной, в т. ч., об изменении лечения — 15, о госпитализации — 4. О НЯ в целом сообщили

Продолжение таблицы.
Continuation table.

Автор [библ. источник]	Тип исследования	Заболевания (число больных)	Вакцина (число больных)	Исходы
			прочие (2%)	316 (45%) пациентов и 181 (53%) пациент после первой и второй доз вакцины соответственно.
<i>Izmirly P. M. et al.</i> [21]	ПНИ	СКВ (90) Контроль (20)	Pfizer (67,8%) Moderna (26,7%) Johnson&Johnson (5,5%)	Обострения СКВ — 11,4% случаев, в т. ч. 10,1% — лёгкой и умеренной степени тяжести, 3,8% — коррекция схемы лечения.
<i>Zavala-Flores E. et al.</i> [22]	ПНИ	СКВ (100)	Pfizer	Обострения СКВ — 27% случаев, из них артрит — 85,1%, поражение кожи — 18,5%. Наиболее частые НЯ: локальная боль — 41 и 36,6% после первой и второй доз вакцины соответственно, головная боль — 27 и 11,1%, утомляемость — 18 и 13,3%, артралгия — 14 и 11,1%, миалгия — 16 и 15,6%, лихорадка — 11 и 10%, озноб — 14 и 11%.
<i>Sciascia S. et al.</i> [23]	ПКИ	АФЛС (52) АФЛ-носители (50)	Pfizer (66%) Moderna (34%)	Обострений АФЛС не было. НЯ наблюдались в 76% случаев, в т. ч. локальная боль — 44%, утомляемость — 36%, головная боль — 28%.
<i>Hasseli R. et al.</i> [24]	ПНИ	PM3 (866)	Pfizer (67%) Astra-Zeneca (28%) Прочие (5%)	Об обострениях PM3 сообщили 13% больных (в т.ч. об изменении терапии — 6%). Наиболее частые НЯ: локальная боль — 71%, утомляемость — 41%, головная боль — 33%, артралгия — 24%.
<i>Michaud K. et al.</i> [25]	Ретро-КИ	PM3 (1825)	Pfizer (54%) Moderna (46%)	Обострений PM3 не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль — 40%, утомляемость — 30%, миалгия — 20%, головная боль — 19%.
<i>Gomez-Puerta J. et al.</i> [26]	ПНИ	P3 (128)	Moderna (73%) Pfizer (17,5%) Astra Zeneca (9%) Janssen (0,4%)	Обострение P3 зарегистрировано у 5,6% больных, все лёгкой/средней степени тяжести. Наиболее частые НЯ: локальная боль — 48%, миалгия — 11%, лихорадка — 8%.
<i>Carbone A. et al.</i> [27]	ПНИ	P3 (180)	Pfizer (81%) Astra Zeneca (13,9%) Moderna (4,4%) Johnson&Johnson (0,6%)	Обострение P3 зарегистрировано у 0,6% и 3,4% больных, получивших 1 или 2 дозы вакцины соответственно. Наиболее частые НЯ — лихорадка, головная боль, утомляемость и артралгия/миалгия — были лёгкими и исчезли спонтанно в течение нескольких дней
<i>Буланов Н. М. и соавт.</i> [28]	ОРИ	P3 (157) Контроль (168)	Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)	Об ухудшении симптомов P3 сообщили 16,5% больных. НЯ в целом были зарегистрированы у 78,3% пациентов и 89,3% лиц контрольной группы.
<i>Machado P. M. et al.</i> [29]	ПКИ	PM3 (5121)	Pfizer (70%) Astra Zeneca (17%) Moderna (8%) Прочие (5%)	Обострения PM3 зафиксированы у 4,4% больных (в т. ч. изменение терапии — 1,5%), серьёзные НЯ — 0,5%. Наиболее частые НЯ: локальная боль — 19%, утомляемость — 12%, лихорадка — 7%, миалгия — 7%.
<i>Younis A. A. et al.</i> [30]	ПНИ	PM3 (661)	Pfizer (74,6%) Sinopharm (16,2%) AstraZeneca (9,2%)	Обострения PM3: 9,9% (Pfizer), 10,3% (Sinopharm), 8,2% (AstraZeneca). Наиболее частые НЯ: локальная боль — 57,8%, утомляемость — 34,8%, лихорадка — 34,6%.
<i>Liu S. et al.</i> [31]	ПНИ	PM3 (532)	Инактивированная вакцина: BBV1P-CorV,	Обострения PM3: 3,8%. Наиболее частые НЯ: миалгия/люмбаго — 13,9%, утомля-

Продолжение таблицы.

Continuation table.

Автор [библ. источник]	Тип исследования	Заболевания (число больных)	Вакцина (число больных)	Исходы
			WIBP-CorV, Corona Vac, KCONVAC	есть — 9%, головная боль — 5%.
Zhang X. et al. [32]		PMЗ (269) Контроль (134)	Sinopharm	Наиболее частые НЯ: в целом — 23,4 и 18,7%. артралгии — 5,57 и 5,22%, кожная сыпь — 3,17 и 5,2% у больных и в контроле соответственно.
Cruz V.A. et al. [33]	ПНИ	РА (188)	Sinovac (58%) Astra-Zeneca (42%)	Частота НЯ: боль при инъекции 46,7%, головная боль — 39,4%, артралгия — 39,4%, миалгия — 30,5%, усталость — 26,6%. Серьёзных НЯ и обострений РА не было.
Doskaliuk B. et al. [34]	Онлайн-опрос	ИВМ (1390)	Pfizer (63,5%) Astra-Zeneca (12,6%) Moderna (39,9%)	Частота НЯ: любые — 16,3%, серьёзные — 10,2%, госпитализация в связи с НЯ — 2,9%, усталость — 8,8%, локальная боль — 8,3%.

Примечание. ПНИ — проспективное наблюдательное исследование; Ретро-КИ — ретроспективное когортное исследование; РМЗ — ревматические и мышечно-скелетные заболевания; aIRR — скорректированный коэффициент заболеваемости; КИТ — комбинированная иммуномодулирующая терапия; МР — местные реакции; СР — системные реакции; АВРЗ — аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; СРЗ — системные ревматические заболевания; НЯ — нежелательные явления; ОР — относительный риск; ПКИ — проспективное когортное исследование; ИМПС — исследование методом поперечных срезов (поперечное исследование); ПИ — перекрестное исследование; СКВ — системная красная волчанка; РА — ревматоидный артрит; ОШ — отношение шансов; АФЛС — антифосфолипидный синдром; АФЛ — антитела к фосфолипидам; ОРИ — одномоментное ретроспективное исследование; ИВМ — идиопатические воспалительные миопатии.

Note. ПНИ — a prospective observational study; Ретро КИ — a retrospective cohort study; РМЗ — rheumatic and musculoskeletal diseases; aIRR — adjusted incidence rate ratio; КИТ — combined immunomodulatory therapy; МР — local reactions; СР — systemic reactions; АВРЗ — autoimmune inflammatory rheumatic diseases; СРЗ — systemic rheumatic diseases; НЯ — adverse events; ОР — relative risk; ПКИ — prospective cohort study; ИМПС — cross-sectional study; ПИ — crossover study; СКВ — systemic lupus erythematosus; РА — rheumatoid arthritis; ОШ — odds ratio; АФЛС — antiphospholipid syndrome; АФЛ — antiphospholipid antibodies; ОРИ — single-stage retrospective study; ИВМ — idiopathic inflammatory myopathies.

лись относительно реже. Более 20% пациентов сообщили о развитии головной боли после вакцинации, а 6% имели другие неврологические симптомы [35]. Скелетно-мышечные проявления, включая артралгию/артрит и миалгию, были зарегистрированы как достаточно частые НЯ в большинстве исследований. Однако в некоторых случаях они были классифицированы как обострения болезни (см. ниже).

При анализе данных регистра COVAX, функционировавшего под эгидой EULAR на основании добровольных сообщений от ревматологов и врачей других специальностей, было выявлено 149 (2,9%) случаев НЯ, «представляющих особый интерес», а именно: сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, аритмии, ишемическая болезнь сердца, миокардиты/перикардиты), гематологические (инсульт, тромбоз глубоких периферических вен, тромбоцитопения, геморрагический синдром), дерматологические (экзема, формирование узлов и бляшек) и др. Большинство из них разрешились без последствий. Значимых ассоциаций указанных НЯ с какими-либо вакци-

нами не прослежено. О случаях вакцино-индуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении — чрезвычайно редкого осложнения, встречавшегося в общей популяции после применения вакцин AstraZeneca и Johnson & Johnson (см. ниже), в данной когорте не сообщалось [29].

В пяти исследованиях (из них три — с участием испытуемых, выполнивших график вакцинации) сопоставляли частоту НЯ, связанных с вакцинацией, между пациентами и здоровыми лицами контрольной группы, что привело к противоречивым результатам. В частности, в работе L. Voekel и соавт. [18] сообщалось о более высокой частоте поствакцинальных симптомов у пациентов, чем в контроле после первой дозы вакцины, однако мультивариантный логистический регрессионный анализ показал схожие шансы развития НЯ в целом, системных НЯ или умеренных/тяжёлых НЯ в обеих группах. С другой стороны, в двух небольших [8, 38] и двух более крупных исследованиях [5, 39] продемонстрированы сопоставимые или даже меньшие показатели частоты НЯ у пациентов по сравнению с контролем.

В ряде исследований была предпринята попытка проанализировать потенциальные факторы риска, связанные с НЯ. При этом сообщалось о более высокой распространённости поствакцинальных симптомов у женщин и молодых людей [9, 18], что соответствует данным, полученным при изучении других вакцин [40]. По данным С. Rotondo и соавт. [15], риск развития НЯ после первой дозы вакцины был значимо ниже у пожилых пациентов ($p=0,001$). Авторы отметили значимо более низкую частоту НЯ у пациентов в неактивной фазе болезни (29%) по сравнению с таковой при низкой (57%) или умеренной/высокой (63%) активности заболевания ($p=0,002$ и $p=0,006$ соответственно). Бинарный регрессионный анализ показал, что риск НЯ не зависел от применения иммуносупрессивных препаратов. В работе итальянских авторов поствакцинальные НЯ зафиксированы в 69% случаев. При этом конституциональные симптомы значимо чаще встречались у больных РА ($p=0,029$), получавших терапию метотрексатом ($p=0,033$), или ингибиторами фактора некроза опухоли- α ($p=0,01$). Кроме того, ни у одного из пациентов с системной красной волчанкой — СКВ ($n=12$) или принимавших гидроксихлорохин-ГХ ($n=18$) не было поствакцинальной лихорадки [9]. Тем не менее, указания на потенциально более низкую частоту поствакцинальных НЯ в рамках определённых ревматических нозологий или проводимой антиревматической терапии требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

В ходе международного перекрестного исследования VACOLUP оценивали переносимость вакцин против COVID-19 при СКВ с точки зрения пациентов. 21 (3%) из 696 пациентов сообщили о клинически подтверждённом обострении СКВ с преобладанием костно-мышечных симптомов (90%), утомляемости (86%), кожных высыпаний (57%) и лихорадки (40%), развившихся в среднем через 3 дня после вакцинации. Наличие обострения болезни в течение года до вакцинации повышало риск рецидива СКВ в поствакцинальном периоде (ОР=5,52; $p<0,0001$). Значимых ассоциаций развития НЯ или возникновения обострения СКВ с проводимой терапией не отмечено. Авторы предполагают, что короткое среднее время между вакцинацией и началом обострения может быть причиной трудностей в разграничении фактического рецидива СКВ и ожидаемых поствакцинальных побочных эффектов. Таким образом, полученное значение (3%) может быть завышенной оценкой фактической частоты обострения [20].

В исследовании Р. М. Izmirly и соавт. [21] была задействована мультиэтническая когорта больных СКВ, среди которых в 11,4% случаев были констатированы обострения болезни в абсолют-

ном большинстве — лёгкой и средней тяжести. В качестве ограничения исследования авторы рассматривают отсутствие данных о частоте рецидивов среди невакцинированных больных СКВ (контрольная группа) в течение того же периода времени и признают возможность ошибочной трактовки поствакцинальных НЯ как симптомов рецидива болезни.

В наблюдательное исследование перуанских авторов были включены 100 больных СКВ, иммунизированных вакциной BNT162b2 (Pfizer). Зарегистрировано 27 эпизодов обострения после иммунизации, в т. ч. 9 и 20% после 1-й и 2-й доз соответственно. В 7 случаях наблюдали реактивацию после каждой дозы вакцины. В клинической картине обострения превалировал артрит (85,1%), сопровождавшийся повышением реактантов острой фазы (СОЭ/СРБ). Средний интервал от момента вакцинации до начала рецидива составил $2,3\pm 0,8$ сут., продолжительность обострения — $7,3\pm 3$ сут. Среди больных, получавших ГХ, вероятность развития поствакцинальных обострений СКВ значимо снижалась (ОР=0,20), в то время как исходное применение азатиоприна вело к повышению риска рецидива болезни после иммунизации (ОР=7,96) [22]. В качестве причины повышенной (по сравнению с другими исследованиями) частоты обострений СКВ авторы указывают на различия в этническом составе пациентов, т. к. известно, что у жителей стран Латинской Америки заболевание протекает более тяжело по сравнению с представителями европеоидной расы [41, 42]. В то же время в указанной работе исходные и поствакцинальные показатели шкалы SLEDAI 2K не сопоставлялись, поскольку иммунологические тесты были выполнены не у всех пациентов. Данное обстоятельство, по всей вероятности, также могло послужить причиной гипердиагностики поствакцинальных обострений СКВ.

Примечательно сообщение исследователей из Тайланда, которые установили, что третья бустерная доза мРНК или вирусной векторной вакцины, назначенная после инактивированной вакцины (CoronaVac) хорошо переносится и вызывает значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ у неактивных пациентов с СКВ, получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию. В течение периода исследования обострения СКВ не было ни у одного из пациентов [43].

Данные по безопасности рекомбинантных аденовирусных векторных вакцин представлены в ряде исследований [7, 10, 18, 28, 44]. В трёх из них, включавших 707 пациентов, отражена информация о НЯ после первой дозы вакцины ChAdOx1-nCoV-19 (AstraZeneca). При сопоставлении данных на 231 пациента, вакцинированного ChAdOx1-nCoV-19, 209 — BNT162b2 (Pfizer) и 65 — m-1372 (Moderna), вероятность сообщений о НЯ

при использовании рекомбинантной аденовирусной векторной вакцины была более высокой. В частности, пациенты, вакцинированные ChAdOx1-nCoV-19, имели более высокие показатели развития лихорадки, озноба, артралгии/артрита, утомляемости и головной боли по сравнению с больными, получавшими мРНК-вакцины [18]. По данным Ретро-КИ, в котором 87% пациентов были вакцинированы ChAdOx1-nCoV-19, частота лихорадки после первой дозы вакцины составила 18,3%, что существенно превышало таковую для мРНК-вакцин (5%). Однако в этом же исследовании частота других НЯ была существенно ниже [10]. Таким образом, вследствие неоднородности когорт, отсутствия данных о полных циклах вакцинации и в свете противоречивых результатов, полученных в общей популяции [45, 46], сделать определённые выводы о потенциальных различиях между аденовирусной вакциной и мРНК-вакциной у пациентов с РЗ в настоящий момент не представляется возможным.

Риск обострения РЗ после вакцинации против COVID-19. Известно, что у генетически предрасположенных индивидуумов (в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2, могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к аутоантигенам, что приводит к развитию аутоиммунной патологии за счёт нескольких взаимодополняющих механизмов [47]. Аналогичная ситуация может наблюдаться при применении различных вакцин, в т. ч. против SARS-CoV-2, когда те или иные антигены, полученные из инфекционных агентов и являющиеся вакцинальными компонентами, могут выступать в качестве триггеров различных аутоиммунных феноменов, в т. ч. обострения уже существующих РЗ.

Принимая во внимание способность вакцин активировать воспалительный процесс, во всех исследованиях главным показателем в рамках анализа безопасности была частота рецидивов РЗ. Как следует из таблицы, в целом обострения РЗ наблюдались примерно у 5–10% больных. В то же время однозначная интерпретация этих данных затруднена, как минимум, по трём причинам:

- а) во многих исследованиях учитывались только симптомы, развивающиеся после первой дозы вакцины;
- б) ограниченный во времени поствакцинальный период наблюдения;
- в) значительные расхождения в трактовке обострений заболевания.

В частности, M. Varbhaiya и соавт. [7] провели интернет-опрос большой группы пациентов с системными РЗ и определяли обострение заболевания по самооценке больного как «внезапное ухудшение ревматологического статуса или артрита» в течение 2 нед. после вакцинации против

COVID-19. Авторы сообщили о 15% частоте обострения болезни с преобладанием конституциональных и суставных проявлений («мышечные боли и усталость, боль в суставах, отёк суставов») и полным разрешением симптоматики в течение 1 нед. в 65% случаев, 3 нед. — 92%. Н. М. Буланов и соавт. [28] изучали переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с РЗ. Данные были собраны с помощью анонимной онлайн-анкеты, которую участники исследования заполняли самостоятельно. 25 пациентов (16,5%) с РЗ сообщили об ухудшении симптомов основного заболевания после вакцинации. В связи с усилением проявлений РЗ 5 пациентам потребовалась модификация иммуносупрессивной терапии, 8 — принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ввиду ретроспективного характера исследования и отсутствия у авторов подробной медицинской документации эти данные не позволяют сделать окончательный вывод об истинном риске развития обострений РЗ после вакцинации Гам-КОВИД-Вак [28].

L. Voekel и соавт. [18] определили статус «нарастающей активности заболевания» как «оцениваемое больным увеличение активности заболевания до 2 мес. после вакцинации против SARS-CoV-2» и сообщили о 5% частоте рецидивов болезни после первой дозы вакцины при отсутствии данных дальнейшего наблюдения. По данным уже упоминавшегося регистра COVAX, обострение РЗ после вакцинации было зарегистрировано в 4,4% случаев. Проводимая фоновая противоревматическая терапия какого-либо значимого влияния на частоту поствакцинальных обострений не оказывала [29].

В ходе исследования, выполненного S. Cherian и соавт. [10], после первой дозы вакцин AstraZeneca или Bharat Biotech частота обострений артрита составила 0,78% с быстрым его разрешением на фоне применения НПВП, при этом каких-либо изменений в базисной терапии не потребовалось. В работах других авторов обострений фоновых заболеваний после вакцинации не отмечено, вероятно, потому что вышеуказанные проявления были классифицированы как поствакцинальные НЯ, не требовавшие кардинальных и продолжительных изменений в схемах проводимой терапии. В некоторых исследованиях указывалось на поствакцинальное повышение показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ) с последующей их нормализацией без каких-либо серьёзных последствий [5, 8].

Исходя из вышеизложенного, необходимо подчеркнуть, что при проведении дальнейших исследований методика интернет-опроса пациентов без участия врача и анализа медицинской

документации представляется «слабым звеном» в получении достоверных данных о частоте обострения РЗ после вакцинации против COVID-19.

Известно, что в реальной клинической практике разграничение нарастания активности РЗ и поствакцинального НЯ иногда может быть затруднительно по причине схожести симптоматики (повышение температуры, слабость, артралгии, миалгии). В подобной ситуации представляется наиболее целесообразным проводить объективный осмотр больного, при необходимости применять симптоматические средства, осуществлять контроль маркеров системного воспаления с обязательным динамическим наблюдением. Истинное обострение, на наш взгляд, возможно констатировать только в тех случаях, когда регресс симптоматики достигается за счёт усиления системной иммуносупрессивной терапии. В частности, в нашем исследовании 20 пациентов (6%) после полной иммунизации сообщили об «обострении» РЗ. При подробном анализе установлено, что указанные проявления впоследствии разрешались в результате краткосрочного приёма НПВП или вовсе самостоятельно. С учётом вышеизложенного, а также принимая во внимание отсутствие длительной утренней скованности, визуального изменения суставов и нарастания маркёров системного воспаления, гипотеза об истинном обострении РЗ у всех указанных больных была отвергнута [2].

По мере нарастания объёмов массовой вакцинации из ряда европейских стран стали поступать сообщения о случаях тяжёлых тромбозов атипичных локализаций, в частности, головного мозга и висцеральных вен в сочетании с низким уровнем тромбоцитов и выраженным увеличением D-димеров при нормальных или сниженных концентрациях фибриногена. Эти феномены развивались, как правило, у женщин в возрасте до 60 лет через 5–24 дня после введения первой дозы векторных вакцин AstraZeneca и Johnson&Johnson. Клиническая картина данного явления напоминала таковую при аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении, при этом у ряда пациентов определялись антитела к тромбоцитарному фактору 4. Указанный синдром, получивший название вакцин-индуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении (vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia — VITT) или TTS (thrombosis with thrombocytopenia syndrome) послужил причиной приостановки использования вакцины AstraZeneca в ряде стран (Дания, Норвегия, Исландия, Германия). Однако в последующем, 7 апреля 2021 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency-EMA) пришло к выводу, что:

а) данное НЯ следует рассматривать как очень редкое;

б) преимущества вакцины AstraZeneca перевешивают риски;

в) прививочная кампания должна быть продолжена [48].

С учётом вышеизложенной информации некоторые страны внесли соответствующие изменения в национальные рекомендации. В частности Объединенный комитет Великобритании по вакцинации и иммунизации рекомендовал, чтобы, «...непривитым взрослым в возрасте от 18 до 39 лет, которые не относятся к клинической приоритетной группе с более высоким риском тяжёлого заболевания COVID-19, должна быть предпочтительно предложена альтернатива вакцине AstraZeneca COVID-19 (AZD1222), по возможности и только в том случае, если не возникнет существенных задержек или барьеров в доступе к вакцинации» [49].

Согласно пресс-релизу Британского агентства по регулированию лекарственных средств и медицинских продуктов (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency-MHRA), «в качестве меры предосторожности введение вакцины против COVID-19 AstraZeneca людям любого возраста, подверженным повышенному риску образования тромбов по состоянию здоровья, следует рассматривать только в том случае, если польза от защиты от инфекции COVID-19 перевешивает потенциальные риски» [50]. Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание при проведении вакцинации больных с антифосфолипидным синдромом (АФЛС), против COVID-19. В частности, испанские авторы сообщили о катастрофическом АФЛС, развившемся после применения мРНК вакцины [51]. В то же время, по данным S. Sciascia и соавт. [23], применение мРНК-вакцин у больных первичным и вторичным АФЛС ($n=52$), а также носителей антител к фосфолипидам без клинических проявлений данного синдрома ($n=50$) характеризовалось приемлемым профилем безопасности. О каких-либо поствакцинальных тромботических феноменах не сообщалось.

Риск развития РЗ после вакцинации против COVID-19. Хорошо известны ситуации, наблюдаемые в клинической практике при применении различных вакцин, в т. ч. против SARS-CoV-2, когда те или иные антигены, полученные из инфекционных агентов и являющиеся вакцинальными компонентами, могут выступать в качестве триггеров различных аутоиммунных феноменов, в т. ч. возникновения РЗ [52–54]. При этом патогенетические механизмы весьма схожи с таковыми, имеющими место при реализации инфекции (в т. ч. вирусной) в аутоиммунное заболевание.

При анализе результатов 36 наблюдательных исследований из более чем 30 стран выявлено 127 случаев аутоиммунных РЗ (АИРЗ), развив-

шихся преимущественно у лиц старше 50 лет в течение 4-недельного периода от момента иммунизации мРНК-вакцинами (чаще) или аденовирусными векторными вакцинами (AstraZeneca) против COVID-19. Наиболее частыми АИРЗ были ревматическая полимиалгия (32 случая), недифференцированный олигоартрит (21), неспецифический полиартрит (19), лейкоцитокластический васкулит (8). В подобных ситуациях вакцины, вероятно, действуют как триггер, способствующий развитию характерных сложных и многофакторных АИРЗ у людей с предрасполагающим генетическим и/или экологическим фоном [55].

Факторы риска развития аутоиммунного заболевания после вакцинации включают в себя наличие симптомов после вакцинации в прошлом, наличие аллергии на вакцины в анамнезе, иммуносупрессивное состояние, семейный анамнез аутоиммунного заболевания или известные аутоантитела, а также генетическую предрасположенность. Поэтому лицам, у которых после вакцинации развиваются симптомы аутоиммунного заболевания, следует учитывать возможность возникновения подобных симптомов при повторной вакцинации [56].

Вакцинация на фоне активного РЗ

В соответствии с рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR), выполнение вакцинации представляется оптимальным на фоне ремиссии РЗ [57]. Однако у ряда больных РЗ имеет место рефрактерное течение болезни, и достижение ремиссии у них оказывается трудновыполнимой задачей, требуя достаточно продолжительного периода времени, когда как принятие решения о вакцинации таких пациентов может стать необходимым «здесь и сейчас», особенно в период пандемии. С другой стороны, возможность достижения ремиссии или низкой активности РЗ, как правило, связана с применением базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые, в свою очередь, могут снизить (как указывалось выше, в некоторых случаях — достаточно интенсивно) адекватный иммунный ответ на вакцины. В связи с этим, эксперты EULAR рекомендуют выполнять вакцинацию до начала иммуносупрессивной терапии. Такой подход, вне всякого сомнения, представляется идеальным, однако в реальной клинической практике это условие в абсолютном большинстве случаев не соблюдается по ряду причин (трудности подбора терапии на начальном этапе, плохая переносимость БПВП, негативное отношение врачей к вакцинации и др.). В связи с вышеизложенным, представляется весьма актуальной

проблема вакцинации пациентов с РЗ на фоне активного воспалительного процесса.

В период пандемии COVID-19 был получен большой объём информации о связи между вакцинацией и активностью заболевания с акцентом на безопасность вакцин. Актуальные данные по применению вакцинопрофилактики инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в активной фазе РЗ были проанализированы нами ранее на страницах настоящего журнала. В подавляющем большинстве случаев вакцинопрофилактика была безопасной и не приводила к обострению РЗ или развитию новых аутоиммунных феноменов [58].

В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов, применение неживых аттенуированных вакцин, включая антиковидные, условно рекомендуется независимо от фазы заболевания, за исключением пациентов с тяжёлым и угрожающим жизни течением болезни, обуславливающим необходимость пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии [59, 60]. Этому же мнению придерживаются авторы настоящей статьи. Эксперты EULAR, проявляя более сдержанный подход, считают, что у пациентов с активным РЗ не следует исключать иммунизацию, однако назначать её необходимо в индивидуальном порядке [57].

Рекомендации по вакцинопрофилактике COVID-19

Следует особо подчеркнуть, что, несмотря на возможность прорывных инфекций и минимальную вероятность обострения РЗ, эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ, включая Ассоциацию ревматологов России [61], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием вышеуказанных явлений, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжёлого течения COVID-19.

Решение о проведении вакцинации против SARS-CoV-2 должно быть индивидуализированным, с учётом текущей эпидемической ситуации, активности РЗ, характера проводимой терапии, основываться на достижении взаимопонимания между врачом и пациентом и происходить при обязательном подписании пациентом информированного согласия. При этом крайне важно обсудить с пациентом пользу, риск, достоинства и недостатки вакцин на основе представленных в научной медицинской литературе данных клинических исследований. В частности, в соответствии с существующими национальными и международными рекомендациями, у пациентов с РЗ,

получающих иммуносупрессивную терапию, способную повлиять на иммуногенность вакцинации, целесообразно придерживаться ряда принципов, изложенных ранее [62].

Перспективы

Перспективным представляется применение пассивной иммунизации, т. е. введение готовых вируснейтрализующих моноклональных антител для доконтактной профилактики COVID-19. Для ревматологов моноклональные антитела интересны тем, что они могут быть применены у больных с неадекватным иммунным ответом на вакцины против COVID-19 либо плохой переносимостью последних. К сожалению, у препарата, представляющего собой комбинацию тиксагевимаба и цилгавимаба, в настоящее время констатирована практически повсеместная полная утрата его нейтрализующего эффекта против целого ряда сублиний недавно появившегося штамма Омикрон. С учётом особенностей вновь появляющихся вариантов вируса был разработан препарат сипавибарт (AZD3152), представляющий собой второе поколение моноклональных антител. Препарат связывается с высококонсервативным участком шиповидного белка вируса SARS-CoV-2, что обеспечивает, как полагают, противовирусную активность AZD3152 против новых вариантов коронавируса. В ходе рандомизированного двойного слепого исследования II фазы NOVELLA, проведённого в российской популяции, препарат продемонстрировал приемлемый профиль безопасности при применении в качестве средства доконтактной профилактики COVID-19 [63].

Литература/References

1. From emergency response to long-term COVID-19 disease management sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2023.1>.
2. Куликов А. Н., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Гриднева Г. И., Аронова Е. С., Верижникова Ж. Г. и др. Эффективность, иммуногенность и безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных ревматическими заболеваниями. Антибиотики и химиотер. 2024; 69 (7–8): 44–52. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-44-52>. [Kulikov A. N., Muravyeva N. V., Belov B. S., Gridneva G. I., Aronova E. S., Verizhnikova Z. G. et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of the combined vector vaccine Gam-COVID-Vac in patients with rheumatic diseases. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2024; 69 (7–8): 44–52. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-44-52>. (in Russian)]
3. Polack F. P., Thomas S. J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383 (27): 2603–2615. doi: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577).
4. Conolly C. M., Ruddy J. A., Boyarsky B. J., Barbur I., Werbel W. A., Geetha D. et al. Disease flare and reactogenicity in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases following two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jan; 74 (1): 28–32. doi: [10.1002/art.41924](https://doi.org/10.1002/art.41924).
5. Furer V., Eviatar T., Zisman D., Peleg H., Paran D., Levartovsky D. et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1330–1338. doi: [10.1136/annrheumdis-2021-220647](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647).

Заключение

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утверждённым приказом Минздрава России от 12.12.2023 № 677н [64], вакцинации против COVID-19 подлежит абсолютное большинство пациентов с РЗ. При этом вакцинопрофилактика COVID-19 требует определённого графика её применения в зависимости от продолжающейся/планируемой иммуносупрессивной терапии. Не вызывает сомнений необходимость проведения дальнейших исследований в целях определения оптимальных сроков вакцинопрофилактики и изучения её влияния на ближайшие и отдалённые результаты лечения ревматологических пациентов.

Дополнительная информация

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268-4. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

6. Fragoulis G. E., Bournia V. K., Mavrea E., Evangelatos G., Fragiadaki K., Karamanakos A. et al. COVID-19 vaccine safety and nocebo-prone associated hesitancy in patients with systemic rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2021 Nov 5; 41 (11): 1–9. doi: [10.1007/s00296-021-05039-3](https://doi.org/10.1007/s00296-021-05039-3).
7. Barbhuiya M., Levine J. M., Bykerk V. P., Jannat-Khah D., Mandl L. A. Systemic rheumatic disease flares after SARS-CoV-2 vaccination among rheumatology outpatients in New York City. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1352–1354. doi: [10.1136/annrheumdis-2021-220732](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220732)
8. Geisen U. M., Berner D. K., Tran E., Sümbül M., Vullriede L., Czirpoi M., et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1306–1311. doi: [10.1136/annrheumdis-2021-220272](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220272)
9. Ramirez G. A., Della-Torre E., Moroni L., Yacoub M. R., Dagna L.; OSR-COVAX study group. Correspondence on «Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort». *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): e159. doi: [10.1136/annrheumdis-2021-220539](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220539).
10. Cherian S., Paul A., Ahmed S., Alias B., Manoj M., Santhosh A. K. et al. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey. *Rheumatol Int.* 2021; 41 (8): 1441–1445. doi: [10.1007/s00296-021-04917-0](https://doi.org/10.1007/s00296-021-04917-0).
11. Medeiros-Ribeiro A. C., Aikawa N. E., Saad C. G. S., Yuki E. F. N., Pedrosa T., Fusco S. R. G. et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med.* 2021; 27 (10): 1744–1751. doi: [10.1038/s41591-021-01469-5](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01469-5).

12. Fan Y, Geng Y, Wang Y, Deng X, Li G, Zhao J. *et al.* Safety and disease flare of autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a large real-world survey on inactivated COVID-19 vaccines. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (3): 443–445. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221736.
13. Pinte L, Negoi F, Ionescu G. D., Caraiola S., Balaban D. V., Badea C. *et al.* COVID-19 vaccine does not increase the risk of disease flare-ups among patients with autoimmune and immune-mediated diseases. *J Pers Med.* 2021; 11 (12): 1283. doi: 10.3390/jpm11121283.
14. Braun-Moscovici Y, Kaplan M., Braun M., Markovits D., Giryas S., Toledano K. *et al.* Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1317–1321. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503.
15. Rotondo C., Cantatore F P, Fornaro M., Colia R., Busto G., Rella V. *et al.* Preliminary data on post market safety profiles of COVID 19 vaccines in rheumatic diseases: assessments on various vaccines in use, different rheumatic disease subtypes, and immunosuppressive therapies: a two-centers study. *Vaccines (Basel).* 2021; 9 (7): 730. doi: 10.3390/vaccines9070730.
16. Esquivel-Valerio J. A., Skinner-Taylor C. M., Moreno-Arquieta I. A., Cardenas-de la Garza J. A., Garcia-Arellano G., Gonzalez-Garcia P. L. *et al.* Adverse events of six COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2021; 41 (12): 2105–2108. doi: 10.1007/s00296-021-05017-9.
17. Sattui S. E., Liew J. W., Kennedy K., Sirotich E., Putman M., Moni T. T. *et al.* Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 global rheumatology alliance vaccine survey. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e001814. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001814.
18. Boekel L., Kummer L. Y., van Dam K. P. J., Hooijberg F., van Kempen Z., Vogelzang E. H. *et al.* Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (8): e542–e545. doi: 10.1016/S2665-9913 (21)00181-8.
19. Bartels L. E., Ammitzbøll C., Andersen J. B., Vils S. R., Mistegaard C. E., Johannsen A. D. *et al.* Local and systemic reactogenicity of COVID-19 vaccine BNT162b2 in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2021; 41 (11): 1925–1931. doi: 10.1007/s00296-021-04972-7.
20. Felten R., Kawka L., Dubois M., Ugarte-Gil M. F., Fuentes-Silva Y., Piga M., Arnaud L. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (9): e613–e615. doi: 10.1016/S2665-9913 (21)00221-6.
21. Izmirly P. M., Kim M. Y., Samanovic M., Fernandez-Ruiz R., Ohana S., Deonaraine K. K. *et al.* Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 10.1002/art.41937. doi: 10.1002/art.41937/
22. Zavala-Flores E., Salcedo-Matienzo J., Quiroz-Alva A., Berrocal-Kasay A. Side effects and flares risk after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2022; 41 (5): 1349–1357. doi: 10.1007/s10067-021-05980-5.
23. Sciascia S., Costanzo P., Radin M., Schreiber K., Pini M., Vaccarino A. *et al.* Safety and tolerability of mRNA COVID-19 vaccines in people with antiphospholipid antibodies. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (12): e832. doi: 10.1016/S2665-9913 (21)00320-9.
24. Hasseli R., Hoyer B., Lorenz H., Pfeil A., Richter J., Regierer A. *et al.* Safety of COVID-19 vaccines after first vaccination in patients with rheumatic diseases in a patient reported survey. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (Suppl 10): Abstr.0100.
25. Michaud K., Cornish A., Freifeld A., Katz P., Wipfler K. COVID-19 mRNA vaccine side effects among individuals with rheumatic disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (Suppl 10): Abstr.0116.
26. Gomez-Puerta J., Sapena N., Sarmiento-Monroy J., Azuaga A., Ruiz-Esquivel V., Frade-Sosa B. *et al.* The Safety Profile of SARS-CoV-2 Vaccines Among Patients with Immune-Mediated Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (Suppl 10): Abstr.0114.
27. Carbone A., Vitkatana G., Vandelli E., Trevisani M., Rossi E., Mulè R., Fusconi M. Flares and side effects after COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (Suppl 10): Abstr.1550.
28. Буланов Н. М., Новиков П. И., Гуляев С. В., Смитиенко И. О., Мешков А. Д., Бородин О. О., и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Клин фармакол тер.* 2021; 30 (4): 23–28. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-4-23-28>. [Bulanov N., Novikov P., Gulyaev S., Smiutenko I. O., Meshkov A. D., Borodin O. O. *et al.* Tolerability and safety of GamCOVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021; 30 (4): 23–28. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-4-23-28>. (in Russian)]
29. Machado P. M., Lawson-Tovey S., Strangfeld A., Mateus E. F., Hyrich K. L., Gossec L. *et al.* Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (5): 695–709. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490.
30. Younis A. A., Ridha A. A., Humadi Y. A., Jassim N. A., Awadh N. I., Maroof A. *et al.* Safety of COVID-19 Vaccine in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Mediterr J Rheumatol.* 2024; 35 (1): 123–133. doi: 10.31138/mjr.140223.sof.
31. Liu S., Jin Z., Feng X., Da Z., Tang Y., Hu H. *et al.* Efficacy and safety of inactivated SARS-CoV-2 vaccination in COVID-19-associated pneumonia among patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: A real-world retrospective observational study. *Int J Rheum Dis.* 2024; 27 (5): e15166. doi: 10.1111/1756-185X.15166.
32. Zhang X., Li Y., Dai C., Chu Y., Luan C., Wang G. Safety and efficacy of inactivated SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatic diseases and serum antibody changes post-omicron variant infection. *Rheumatol Ther.* 2024; 11 (1): 191–200. doi: 10.1007/s40744-023-00630-5.
33. Cruz V. A., Guimarães C., Rêgo J., Machado K. L. L., Miyamoto S. T., Burian A. P. N. *et al.* Safety of CoronaVac and ChAdOx1 vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatoid arthritis: data from the Brazilian multicentric study safer. *Adv Rheumatol.* 2024; 64 (1): 58. doi: 10.1186/s42358-024-00397-5.
34. Doskaliuk B., Ravichandran N., Sen P., Day J., Joshi M., Nune A. *et al.* Long-term safety of COVID vaccination in individuals with idiopathic inflammatory myopathies: results from the COVAD study. *Rheumatol Int.* 2023; 43 (9): 1651–1664. doi: 10.1007/s00296-023-05345-y.
35. Ramirez G. A., Asperti C., Cucca V., Yacoub M. R. Challenges to vaccination against SARS-CoV-2 in patients with immune-mediated diseases. *Vaccines (Basel).* 2021; 9 (10): 1147. doi: 10.3390/vaccines9101147.
36. Khan N., Mahmud N. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a veterans affairs cohort of patients with inflammatory bowel disease with diverse exposure to immunosuppressive medications. *Gastroenterology.* 2021; 161 (3): 827–836. doi: 10.1053/j.gastro.2021.05.044.
37. Sequeira J. F., Cesic D., Keser G., Bukelica M., Karanagnostis S., Khamashta M. A., Hughes G. R. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1993; 2 (3): 187–191. doi: 10.1177/096120339300200311.
38. Mahil S. K., Bechman K., Raharja A., Domingo-Vila C., Baudry D., Brown M. A. *et al.* The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (9): e627–e637. doi: 10.1016/S2665-9913 (21)00212-5.
39. Simon D., Tascilar K., Fagni F., Krönke G., Kleyer A., Meder C. *et al.* SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1312–1316. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461.
40. Engler R. J., Nelson M. R., Klote M. M., VanRaden M. J., Huang C. Y., Cox N. J. *et al.* Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (22): 2405–14. doi: 10.1001/archinternmed.2008.513.
41. Pons-Estel B. A., Catoggio L. J., Cardiel M. H., Soriano E. R., Gentiletti S., Villa A. R. *et al.* The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among «Hispanics». *Medicine (Baltimore).* 2004; 83 (1): 1–17. doi: 10.1097/01.md.0000104742.42401.e2.
42. Hernández Cruz B., Alonso F., Calvo Alén J., Pego-Reigosa J. M., López-Longo F. J., Galindo-Izquierdo M. *et al.* Differences in clinical manifestations and increased severity of systemic lupus erythematosus between two groups of Hispanics: European Caucasians versus Latin American mestizos (data from the RELESSER registry). *Lupus.* 2020; 29 (1): 27–36. doi: 10.1177/0961203319889667.
43. Assawasaksakul T., Sathitratana-cheewin S., Vichaiwattana P., Wanlapanakorn N., Poovorawan Y., Kittanamongkolchai W. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a heterogeneous booster following the CoronaVac inactivated SARS-CoV-2 vaccine in patients with SLE: a case series. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e002019. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002019.
44. Allen-Philbey K., Stennett A., Begum T., Johnson A. C., Dobson R., Giovannoni G. *et al.* Experience with the COVID-19 AstraZeneca vaccination in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 52: 103028. doi: 10.1016/j.msard.2021.103028.
45. Klugar M., Riad A., Mekhemar M., Conrad J., Buchbender M., Howaldt H. P., Attia S. Side Effects of mRNA-Based and viral vector-based COVID-19 vaccines among german healthcare workers. *Biology (Basel).* 2021; 10 (8): 752. doi: 10.3390/biology10080752.

46. *Pormohammad A., Zarei M., Ghorbani S., Mohammadi M., Razizadeh M. H., Turner D. L., Turner R. J.* Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9 (5): 467. doi: 10.3390/vaccines9050467.
47. *Насонов Е. Л.* Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (1): 5–30. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-5-30>. [*Nasonov E. L.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59 (1): 5–30. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-5-30>. (in Russian)]
48. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) — Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines) EPITT no: 19683. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf.
49. Use of the AstraZeneca COVID-19 (AZD1222) vaccine: updated JCVI statement, 7 May 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement-7-may-2021/use-of-the-astrazeneca-covid-19-azd1222-vaccine-updated-jcvi-statement-7-may-2021>.
50. MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots>.
51. *Moreno-Torres V., Gutiérrez Á., Valdenebro M., Ortega A., Cítores M. J., Montero E.* Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 May; 40 (5): 1054–1055. doi: 10.55563/clinexprheumatol/s3sbgu.
52. *Chen Y., Xu Z., Wang P., Li X. M., Shuai Z. W., Ye D. Q., Pan H. F.* New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022; 165 (4): 386–401. doi: 10.1111/imm.13443.
53. *Watanabe T., Minaga K., Hara A., Yoshikawa T., Kamata K., Kudo M.* Case report: new-onset rheumatoid arthritis following COVID-19 vaccination. *Front Immunol*. 2022; 13: 859926. doi: 10.3389/fimmu.2022.859926.
54. *Li X., Tong X., Yeung W. W. Y., Kuan P., Yum S. H. H., Chui C. S. L. et al.* Two-dose COVID-19 vaccination and possible arthritis flare among patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81 (4): 564–568. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221571.
55. *Joudeh A. I., Lutf A. Q., Mahdi S., Tran G.* Efficacy and safety of mRNA and AstraZeneca COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review. *Vaccine*. 2023; 41 (26): 3801–3812. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.05.048
56. *Matsuda M., Funakubo Asanuma Y., Emoto K., Sakai S., Okumura N., Yazawa H. et al.* New-onset of rheumatic diseases following COVID-19 vaccination: the report of three cases and a literature review. *Immunol Med*. 2024; 47 (3): 205–216. doi: 10.1080/25785826.2024.2339542.
57. *Furer V., Rondaan C., Heijstek M. W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al.* 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (1): 39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
58. *Белов Б. С., Муравьева Н. В.* Вакцинопрофилактика инфекций и активность иммуновоспалительных ревматических заболеваний: *pro et contra*. *Антибиотики и химиотер*. 2024; 69 (1–2): 65–73. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-65-73>. [*Belov B. S., Muravyeva N. V.* Vaccinoprophylaxis of infections and activity of immunoinflammatory rheumatic diseases: *pro et contra*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 65–73. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-65-73>. (in Russian)]
59. *Bass A. R., Chakravarty E., Akl E. A., Bingham C. O., Calabrese L., Cappelli L. C. et al.* 2022 American college of rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023; 75 (3): 449–464. doi: 10.1002/acr.25045.
60. *Curtis J. R., Johnson S. R., Anthony D. D., Arasaratnam R. J., Baden L. R., Bass A. R. et al.* American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75 (1): E1–E16. doi: 10.1002/art.42372.
61. *Насонов Е. Л., Лила А. М., Мазуров В. И., Белов Б. С., Каратеев А. Е., Дубинина Т. В., и др.* Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (3): 239–254. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254/>. [*Nasonov E. L., Lila A. M., Mazurov V. I., Belov B. S., Karateev A. E., Dubinina T. V. et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immunemediated rheumatic diseases. recommendations of the association of rheumatologists of russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59 (3): 239–254. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254/>. (in Russian)]
62. *Инфекции и ревматические заболевания: руководство для врачей.* Под ред. А. М. Лилы, Б. С. Белова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024; 184. doi: <https://doi.org/10.33029/9704-8690-0-IRD-2024-1-184>. [*Infektsii i revmaticheskie zabolovaniya: rukovodstvo dlya vrachej.* Pod red. A. M. Lily, B. S. Belova. Moscow: GEOTAR-Media, 2024; 184. doi: <https://doi.org/10.33029/9704-8690-0-IRD-2024-1-184>. (in Russian)]
63. *Фомина Д. С., Салогуб Г. Н., Маслянский А. Л., Гриднева Г. И., Птушкин В. В., Ситникова М. Ю. и др.* Безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом sipavibart у лиц, имеющих высокий риск тяжёлого течения коронавирусной инфекции: данные клинического исследования NOVELLA, проведённого в российской популяции. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (12): 1127–1136. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203103>. [*Fomina D. S., Salogub G. N., Maslyanskiy A. L., Gridneva G. I., Ptushkin V. V., Sitnikova M. Yu. et al.* Safety of sipavibart as a pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in individuals at high risk of developing severe disease: results of the NOVELLA clinical study conducted in the Russian population. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2024; 96 (12): 1127–1136. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.12.203103>. (in Russian)]
64. *Приказ Минздрава Р. Ф.* от 12.12.2023 N 677н. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=464427&sysclid=m78vm6gkrs457014953>. [*Prikaz Minzdrava R. F. ot 12.12.2023 N 677n.* <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=464427&sysclid=m78vm6gkrs457014953>. (in Russian)]

Поступила / Received 06.02.2025
Принята в печать / Accepted 16.02.2025

Информация об авторах

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298–4315. Scopus Author ID: 7004592537

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418–4469. Scopus Author ID: 57210263706.

Перепахеева Оксана Борисовна — клинический ординатор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0008-4988-9935.

About the authors

Boris S. Belov — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-code: 3298–4315. Scopus Author ID: 7004592537

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-code: 8418–4469. Scopus Author ID: 57210263706

Oksana B. Perepacheva — Clinical Resident, V. A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0008-4988-9935

Нейропсихофармакологические аспекты действия антибиотиков

*Ю. А. СЕРГЕЕВ, Э. В. БЕЙЕР

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия

Резюме

В обзоре обобщены современные данные экспериментальных и клинических исследований о свойствах антибиотиков с точки зрения нейропсихофармакологии. На фоне выраженной антибиотикорезистентности потенциальный интерес представляют сторонние эффекты такого рода препаратов, интересным в таком случае является возможность последних оказывать влияние на психические функции, когнитивный статус, ноцицептивную систему, а также их участие в развитии нарушений сна.

Ключевые слова: антибиотики, нейропсихофармакология, психофармакологические свойства антибиотиков, побочные эффекты антибиотиков.

Для цитирования: Сергеев Ю. А., Бейер Э. В. Нейропсихофармакологические аспекты действия антибиотиков. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (1–2): 113–123. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-113-123>. EDN: ZDBXUZ.

Neuropsychopharmacological Aspects of Antibiotic Action

*YURI A. SERGEEV, EDUARD V. BEYER

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract

The review summarizes current data from experimental and clinical studies on the properties of antibiotics from the point of view of neuropsychopharmacology. Against the background of pronounced antibiotic resistance, the side effects of such drugs are of potential interest. Therefore, the possibility of the latter influencing mental functions, cognitive status, nociceptive system, as well as their involvement in the development of sleep disorders, are of particular interest.

Keywords: antibiotics, neuropsychopharmacology, psychopharmacological properties of antibiotics, side effects of antibiotics.

For citation: Sergeev Yu. A., Beyer E. V. Neuropsychopharmacological aspects of antibiotic action. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (1–2): 113–123. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-113-123>. EDN: ZDBXUZ.

Введение

Стремительный рост инфекционной патологии стал тенденцией последнего десятилетия, в связи с чем актуальной группой используемых фармакологических средств являются антибиотики. Сегодня эта группа препаратов представлена широко, разнообразие и вариативность действия охватывает различные бактериальные штаммы. Однако с позиций фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, антибиотики имеют значимое число побочных эффектов, которые выражаются в способности последних угнетать нейроэндокринную регуляцию, способствовать развитию иммунодефицита, а также оказывать влияние на ЦНС из-за возможности миновать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1]. С этих позиций потенциальный интерес отводится

способности антибиотиков проявлять влияние на психические процессы. В отечественной и зарубежной литературе этой роли отводится существенное число научных изысканий, в связи с чем изучение и обобщение психотропных эффектов данного класса химиотерапевтических средств является важным и актуальным с позиций психофармакологии.

Психотропные эффекты

Антибиотики в основном предназначены для борьбы с бактериальными инфекциями и не обладают прямыми психофармакологическими свойствами. Однако некоторые антибиотики могут влиять на нервную систему косвенно или вызывать побочные эффекты, которые затрагивают

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: serg_yuriy@mail.ru



EDN: ZDBXUZ

*Correspondence to:
E-mail: serg_yuriy@mail.ru



психическое состояние. К расстройствам психики такого характера принято относить стресс, тревогу и депрессию.

Внимание на данном спектре исследований сосредоточили многие авторы [2], однако в силу амбивалентности суждений, мнения разделились как в сторону провоцирующего влияния антибиотиков в развитии психических отклонений [1], так и в ряде случаев, как защитного механизма действия последних в силу выраженного нейропротекторного действия [3]. Рассматривая первый аспект, следует отметить значительное число факторов, провоцирующих развитие отклонений в психике, к числу которых можно отнести нарушение нейросекреторных процессов [4], нейродегенеративные изменения [5] и дисбиоз полезной микрофлоры [6–8]. Помимо описанных процессов, немаловажным в психофармакологии и нейропсихиатрии в целом является вопрос митохондриальной дисфункции, что отражено в обзорах, систематизирующих данные о нейродегенеративных аспектах психопатологии [1].

Стоит отметить, что проблема нейромедиаторных отношений также является причиной воздействия антибиотиков, примером этому является нарушение процесса синаптической передачи ГАМК на фоне введения антибиотика, что может провоцировать изменения в митохондриях и повышать значительное число активных форм кислорода, а в клинической практике это нередко сопровождается формированием психоза у пациентов [9–11].

Наиболее значимыми являются сведения о возникновении психоза на фоне применения антибиотиков, представленные в работе N. Essali и соавт. [12] в которой осуществлено сравнительное исследование нежелательных побочных реакций у 23 различных препаратов, по результатам, было отмечено, что проявление психоза при применении отдельных антибиотиков может варьировать в интервале от 0,3 до 3,8% случаев. Среди анализируемых представителей высокий шанс возникновения психоза приходится при применении пенициллинов, фторхинолонов, макролидов, цефалоспоринов, включая и тетрациклины. Клинически важными в вышепредставленной линейке препаратов являются пенициллины и цефалоспорины, относящиеся к бета-лактамам антибиотикам, которые применяются для лечения многих бактериально обусловленных нозологий.

Отчасти на вопрос о выраженности нейропсихиатрических эффектов бета-лактамов антибиотиков отвечают данные о влиянии этой группы на психическое состояние и поведенческие расстройства с формированием как лёгких, так и тяжёлых проявлений расстройств психики, вплоть до психоза [13, 14]. Хотя основу эксайтотоксичности данных веществ ещё предстоит изучить, предполагается, что в силу их высокой кон-

центрации в ликворе и в ЦНС, метаболиты и сами вещества способны оказывать ингибирующее влияние на ГАМК [15]. В этой связи предпочтительным является разделение бета-лактамов по их психоневрологическим проявлениям.

К числу широко применяемых препаратов относятся пенициллин и его производные, это обстоятельство предельно важно, так как такие препараты, как оксациллин, ампициллин и другие, могут достигать максимальных концентраций в ЦНС [16], что может выступать в роли предиктора эксайтотоксичности. Исходя из исторической справки, пенициллин в эксперименте на животных при введении в кору головного мозга был способен провоцировать миоклонические и перистальтические судороги, что свидетельствует о его эпилептогенном статусе [17]. Наиболее интересным в этом плане является возможность возникновения нейропсихиатрических осложнений в виде синдрома Уанье, при введении пенициллина G [18], клиническая симптоматика которого может включать как повышенную тревожность, галлюцинации, так и панические атаки или бред.

Полагается, что ощутимой нейротоксичностью может обладать и амоксициллин. Это констатируется в клинических наблюдениях, рассматривающих вероятность развития асептического менингита при субарахноидальном введении [19, 20], что немаловажно в развитии психических отклонений. В когорте бета-лактамов интерес представляет и ампициллин, в серии экспериментальных исследований отмечено, что животные после введения ампициллина показали более высокий уровень тревожности, что сопровождалось неподвижностью и уменьшением числа локомоторных проявлений по результатам тестов (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт), а также длительными периодами иммобилизации при оценке принудительного плавания [21]. При этом отмечают, что развитие указанных аффективных расстройств может быть обусловлено снижением уровня нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, что согласуется с нейротрофической гипотезой депрессии [22].

Среди цефалоспориновых антибиотиков следует отметить высокую схожесть психоневрологических синдромов, где преимущественно преобладают эпилептогенное [23–26] и нейропсихиатрическое действие [27, 28], иногда вплоть до развития симптома Амосса [29]. В частности возможность цефалоспоринов вызывать нейроповеденческие и другого характера отклонения, определена в эксперименте, выполненном на рыбах данио-рерио, согласно которому оценка локомоторных проявлений сопоставлялась с биохимическими процессами, из-за чего считается, что предположительная причина нейротоксич-

ности сводится к уменьшению ГАМК, высвобождаемой из нервных окончаний, а также заметным увеличением последующей возбуждающей нейротрансмиссии на уровне лиганд–рецептор [30].

В группе карбапенемов в наибольшей степени исследователи сходятся во мнении что препараты могут провоцировать судорожные припадки [31], но всё же это не единственное проявление психоориентированного влияния.

Основными элементами оценки психотропных свойств в экспериментальной психофармакологии были и остаются поведенческие отклонения, так, в работе G. V. Stefano и соавт. [32] отмечены расстройства поведения соразмеряемые с психическими нарушениями, которые были обусловлены индукцией антибиотиков. Исследования на животных, в частности на крысах, показали, что антибиотики могут обладать депрессогенным и анксиогенным действием с формированием поведенческих изменений, включая признаки депрессии. Наиболее распространёнными в этой области стали антибиотики из группы фторхинолонов. Как установлено в опытах на крысах, ципрофлоксацин в дозировке 50 мг/кг способен вызвать депрессию и депрессивно-подобное поведение [33, 34]. Некоторые авторы, свидетельствуют о схожих эффектах с использованием и других дозировок [35], что говорит о потенциальном депрессогенном влиянии данного антибактериального средства.

Антибиотики из группы фторхинолонов, помимо депрессии, могут провоцировать разнообразные побочные эффекты, включая тревогу, психоз и даже галлюцинации. Это происходит из-за их воздействия на центральную нервную систему. Ретроспективное исследование, проведённое авторами W. L. Xie и соавт. [36] включало в себя анализ более 80 тыс. случаев приёма фторхинолонов с оценкой психических нарушений в выбранных случаях, из которых существенными были расстройства настроения, тревога и депрессия, включая ассоциативное поведение и суицидальные мысли. Из числа выбранных препаратов были отобраны ципрофлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин. В случае с ципрофлоксацином были обнаружены депрессивные расстройства, а моксифлоксацин коррелировал с делирием, при этом риск нейропсихических нарушений варьировал в разных возрастных группах, аффективные расстройства доминировали у лиц младше 65 лет, а психоз и галлюцинации с расстройством сознания в группе лиц старше 65 лет. Аналогичное мнение высказали N. Abusafiah и соавт. [37], согласно опубликованным ими данными, фторхинолоны действительно могут провоцировать серьёзные нарушения в психике с формированием суицидального поведения, вследствие чего их «аффективная токсичность»

может рассматриваться как потенциально значимый побочный эффект терапии.

Сходная закономерность показана в группе тетрациклинов на примере доксициклина, по состоянию на сегодняшний день, данный препарат обладает широким интервалом психофармакологического действия. Учитывая способность последнего преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), были проведены исследования, позволяющие оценить особенности эксайтотоксичности и нейропротекции данного антибиотика. Так, согласно данным G. T. Shishkina и соавт. [38], доксициклин, принимаемый перорально в дозе 2 мг/мл, может спровоцировать анксиогенный фенотип у крыс, со снижением числа поведенческих стимулов и увеличением экспрессии антиапоптотического белка Bcl-xL в гиппокампе.

Одновременно необходимо отметить, что анксиогенное влияние было проанализировано и в группе макролидов, в исследовании *in vivo* на мышцах сообщалось о дозозависимом тревожном поведении при введении кларитромицина в течение 7, 14 и 21 сут подряд [39]. Вероятно, изменения в поведении и проявление данного фармакологического эффекта могут быть обусловлены экспрессией генов и нарушением баланса глицерофосфолипидов в коре головного мозга мышей, что является причинным фактором структурных изменений мембран нейронов, а также развитием дефицита холинергической функции. В то же время изложенные моменты могут быть сопоставлены с метаболическими производными антибиотиков, в частности 14-гидроксиларитромицин — активный метаболит кларитромицина — может выступать в роли антагониста ГАМК и взаимодействием с глутаматэргическими путями [40]. По нашим предварительным данным, кларитромицин действительно способен оказывать влияние на нейроповеденческий дефицит животных с тревожными проявлениями [41].

Опираясь на доступную информацию, имеются сведения о наличии выраженного психотропного влияния у метронидазола, согласно данным FAERS, препарат обладает наибольшей вероятностью в развитии психоза [12], однако точный механизм полноценно не изучен, предполагается его антагонизм по отношению к рецепторам ГАМК [42].

Поскольку антибиотики изменяют состав кишечной микрофлоры, это может повлиять на производство нейромедиаторов, таких как серотонин, что в свою очередь может оказывать влияние на настроение и общее психическое состояние [43, 44]. С тех же позиций стоит рассматривать дисбиоз, который также является причиной антибиотикотерапии. В серии экспериментальных исследований отмечено, что фоновое применение антибиотиков стало основной причиной возникновения тревожного и депрессивного поведения у грызунов [45,

46], что позволяет судить о оппортунистических взаимоотношениях оси кишечник–мозг, посредством модуляции мозговой активности [47, 48].

В литературе имеется ряд сведений о модуляции мозговой активности посредством оси кишечник–мозг [49, 50], вследствие чего популярность получили исследования, ориентированные на изучение влияния приёма антибиотиков в предродовом и постнатальном периодах и их участии в развитии психических расстройств. Так в работе R. F. Slykerman и соавт. [51] была определена взаимосвязь между ранним приёмом антибиотиков и нейрокогнитивными расстройствами в виде нарушения поведения у детей первого года жизни и изменениями в настроении. В аналогичном по дизайну исследовании С. Lavebratt и соавт. [52] отметили, что возникновение тревоги и расстройств поведения может быть либо свидетельством антибиотик-ассоциированного дисбиоза, либо нарушениями в функционировании оси кишечник–мозг.

Изучению взаимосвязи видоизменённой микрофлоры кишечника на фоне антибиотикотерапии посвящены обзоры [6, 7], по мнению исследователей полагается, что формирование осложнений в психике и механизм возникновения депрессии может быть опосредован аберрантной микрофлорой ЖКТ, что также является существенным недостатком антибактериальной терапии. Из этого следует, что возможность нарушения оптимального состава микрофлоры кишечника нарушает регуляцию нейромедиаторных взаимоотношений в ЦНС с развитием осложнений в психике, что является следствием фармакологического действия веществ и представляет собой сторонний механизм возникновения психофармакологического эффекта антибактериальных средств. Подтверждением этому стало аналитическое исследование автора S. S. Naug и соавт. [53], в котором приводятся убедительные доказательства корреляции поведенческих проявлений и психопатологии, с обобщением связанных биохимических процессов при стрессе и тревоге у экспериментальных животных. Конечно, сейчас появились и более точечные взгляды на зависимость между психопатологией и доминацией патогенной флоры, обусловленной антибиотик-ассоциированным дисбиозом [6, 8]. В частности в систематизированном обзоре L. Olavarría-Ramírez и соавт. [54], провели анализ 13 доклинических исследований по истощению кишечной микрофлоры на фоне антибиотикотерапии, на основании которого обнаружены изменения в микробиоме животных, получавших один или несколько антибиотиков, могут интенсифицировать поведенческие отклонения с формированием анксиогенного (тревожного) статуса и асоциального поведения.

Взаимосвязь между психическими расстройствами и приёмом антибиотиков была проанализирована в ретроспективном клиническом исследовании I. A. Kerman и соавт. [55], включающем синтез данных о более 20 тыс. пациентах с оценкой психических и аффективных расстройств. Согласно результатам, авторами отмечены протективные свойства антибиотиков в отношении расстройств настроения, тревожных и стрессовых расстройств в различных возрастных группах, что говорит о способности последних обладать нейропротекцией и антипсихотическим эффектом.

Ряд антибиотиков потенциально рассматривается в качестве средств, препятствующих нейродегенеративным изменениям, и возможным психодепримирующим эффектом. С течением времени такими свойствами обзавелись и производные тетрациклина, а в частности миноциклин. Исследователи отмечают способность последнего принимать участие в предотвращении оксидантного стресса, оказывая влияние на синтез оксидазы азота, ингибирование глутамата, а также уменьшение активности микроглии [56]. Интересен и тот факт, что миноциклин обладает выраженными нейропротекторными эффектами при ишемическом повреждении сосудов головного мозга [57], а также уменьшению эксайтотоксичности в культурах первичных нейронов, с ингибированием пролиферации микроглии, вызванной индукцией глутамата [58].

Выраженной нейропротекцией обладает и доксициклин. В работе E. Paldino и соавт. [59] доксициклин в дозе 20 мг/кг, на мышинной модели болезни Гентингтона (БГ) показал нейропротекторные свойства, которые были обусловлены увеличением двигательной активности, особенно важной при терапии БГ. Авторы предположили, что основополагающим механизмом нейропротекции является снижение активации микроглии, за счёт модуляции генов CREBs. Патогенетические аспекты БГ предполагают уязвимость нейронов стриатума к дегенерации, обусловленной в том числе и транскрипторной дисрегуляцией CREB/ATF [60], основываясь на этом была доказана способность доксициклина повышать экспрессию CREB. Одним из факторов этих генов является нейротрофический фактор мозга (BDNF), который существенно снижается на фоне психопатологии [61] и частично регрессирует после применения доксициклина. Это становится особенно полезным, в силу того что CREB/ATF имеет корреляционную связь с mtUPR [62, 63] и может иметь прогностический характер в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Последующие исследования нейропротекторного воздействия доксициклина позволили в эксперименте оценить положительные свой-

ства препарата. Считается, что в экспериментальной модели шизофрении на мышах доксициклин за счёт опосредованного влияния на D1-дофаминовые рецепторы способен инициировать локомоторный антипсихотикоподобный терапевтический эффект [64].

В метаанализе, представленном коллективом авторов D. J. Reis и соавт. [65], обобщены доступные сведения о положительном влиянии миноциклина на депрессивное поведение грызунов. Эффективность антидепрессивного действия оценивалась на основании 22 доклинических исследований, включающих порядка 816 животных, имеющих признаки депрессивного поведения, которые основывались на иммобилизации и ангедонии. Стоит отметить, что на фоне введения препарата значительно снижались депрессивное поведение как у крыс, так и у мышей, помимо прочего тесты на иммобилизацию и ангедонию имели более позитивный исход. Сравнительная оценка антидепрессивного эффекта миноциклина также была проведена и в метаанализе D. B. Cai и соавт. [66], в котором в выборке из рандомизированных исследований миноциклин показал значительную тенденцию к улучшению депрессивных симптомов в сравнении с группой плацебо, что сопровождало улучшению симптомов депрессии при униполярной депрессии. Справедливости ради это обстоятельство имело и противоположную точку зрения, в исследованиях на мышах линии C57BL/6 миноциклин в дозе 20–40 мг/кг не оказал существенного антидепрессивного и анксиолитического эффектов [67].

Довольно интересным является сообщение J. A. O'Brien и соавт. [68], в котором были представлены сведения о способности миноциклина ослаблять аффективные нарушения у грызунов на модели хронической нейропатической боли, параллельно снижая нейровоспаление как в спинном мозге, так и в головном мозге.

Однако в клинике данное превосходство не было показательным, было отмечено, что применение миноциклина в дозировке 200 мг/сут совместно с антидепрессантами сравнительно не уменьшало число поведенческих проявлений депрессивного синдрома в группе плацебо [69]. В подтверждение данного обстоятельства в другом клиническом исследовании, выполненном M. A. Nettis и соавт. [70], оценка нейротоксических метаболитов, в том числе кинуренина на фоне комбинированного применения миноциклина и антидепрессантов в течение 4 нед. показала, что уровень метаболитов существенно не изменился, несмотря на это число участников с суицидальными мыслями уменьшилось почти вдвое, что позволяет сказать о неоднозначном исходе.

Примечательно, что оценка положительного влияния миноциклина также не нашла подтвер-

ждения в плацебо-контролируемом исследовании, направленном на определение эффективности лечения большого депрессивного расстройства [71]. Это сопровождалось тем, что результаты применения не доминировали над плацебо при лечении биполярной депрессии, вследствие чего существует определённый скепсис в отношении потенциальных терапевтических преимуществ противомикробных средств для лечения острой биполярной депрессии.

Неопределённость в отношении психодепримирующей способности миноциклина и тетрациклинов в целом сводится к неясности в биохимических паттернах фармакологического действия антибиотиков. Из-за чего требуется более детальное понимание химизма оказываемого влияния после преодоления гематоэнцефалического барьера. Исходя из этого тетрациклины на данный момент имеют сомнительную эффективность с позиций психофармакологической помощи.

Влияние на когнитивные функции

С расширением горизонта знаний о сторонних эффектах на фоне длительной антибиотикотерапии всё чаще стали систематизироваться данные о способности антибиотиков оказывать влияние на когнитивный статус. Стоит отметить, что это предположение стало существенным после обобщения возможности ряда препаратов оказывать негативное влияние на процессы запоминания и внимания [72]. Согласно данным ряда обзоров, антибиотики действительно могут провоцировать когнитивные нарушения, хотя такие эффекты встречаются редко и чаще связаны с определёнными классами антибиотиков, но всё же имеются сведения о способности некоторых препаратов прямо или опосредованно влиять на процессы гомеостаза в ЦНС [5, 37, 53].

В литературе представлены сведения о возможности антибиотиков провоцировать расстройства памяти посредством изменения микрофлоры кишечника [73], нарушения баланса нейротрансмиттеров, а также из-за нейротоксичности некоторых препаратов. Рост числа исследований в этой области предопределил изучение роли микрофлоры в регуляции развития ЦНС и нейрогуморальных процессах, многие авторы предположили, что влияние антибиотиков на комменсальную микрофлору может также оказывать влияние на возникновение нарушений процессов запоминания. Так, А. Ю. Попова и соавт. [74] в своём экспериментальном исследовании на животных моделях проанализировали когнитивный дефицит, возникший на фоне антибиотиков, которые провоцировали изменения в поведении и когнитивных функциях посредством трансформации состава

кишечной флоры. Авторами проводилась оценка показателей кратковременной памяти оригинальным способом с дополнительным установлением микробиоценоза по индексу колонизационной резистентности (ИКР), из-за чего представленный подход позволяет интерпретировать показатели двигательной активности с ИКР, на фоне снижения которого тождественно меняется и поведение животных.

Рассматривая данный пул нарушений следует верифицировать некоторые факты, касающиеся частного влияния тех или иных препаратов на когнитивный статус. В экспериментальной фармакологии этому вопросу было уделено немало изысканий. Одной из такого рода работ, стало исследование Ю. О. Кулагиной и соавт. [75], которым удалось оценить особенности действия коктейля антибиотиков, на снижение показателей как когнитивного статуса крыс, сопровождающегося дефицитом пространственной памяти, так и уменьшением числа поведенческих проявлений, ассоциированных с исследовательской активностью.

Существуют пока немногочисленные свидетельства о влиянии бета-лактамов антибиотиков на когнитивный статус. Так, в экспериментах *in vivo* отмечено, что у мышей, получавших перорально ампициллин в дозировке 200 мг/кг, результаты поведенческих тестов (лабиринт Барнса и распознавание новых объектов) соответствовали когнитивным нарушениям. Предполагается, что происхождение подобного эффекта обусловлено значительным ростом популяций клеток LPS+/Iba1+ и NF-κB+/Iba1+ (активированная микроглия) и каспазы 3+/NeuN+ (апоптотического нейрона) в области CA1 гиппокампа мышей, а также уменьшением числа клеток BDNF+/NeuN+[76].

Касательно группы карбапенемов, в данных, опубликованных S. Shahar и соавт. [77], применение эртапенема спровоцировало когнитивный дефицит, проявляющийся в форме острой спутанности сознания. В этом случае можно упомянуть и о синонимичном эффекте в группе цефалоспориновых антибиотиков [78].

Интересны, но весьма скудны сведения о влиянии на нейротрансмиттеры. По имеющимся сведениям, антибиотики действительно способны оказывать фармакологическое действие на механизмы нейротрансмиттерной передачи (например, серотонина, дофамина или γ-аминомасляной кислоты (ГАМК)), что в свою очередь может также отразиться на когнитивных функциях [5].

Важно отметить, что некоторые авторы объясняют негативные процессы в когнитивном статусе исходя из нейротоксичности антибиотиков. Это можно связать с такими классами антибиотиков, как фторхинолоны [79], которые известны

своей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать нейротоксические эффекты.

Весьма интересным в таком случае является способность антибиотических препаратов значительно изменять состав кишечной микрофлоры, что может спровоцировать изменения в когнитивных функциях через ось «кишечник–мозг». Этому есть подтверждение, в серии исследований [80–83], где применение антибиотиков вызывало истощение аутофлоры, с последующей оценкой поведенческого статуса животных. В работе J. Li и соавт. [80] была установлена прямая взаимосвязь между когнитивным статусом и микробиотой, согласно которой, коктейль антибиотиков, вводимый мышам от 21 до 84 дней, меняет и уменьшает разнообразие бактерий в кишечнике с превалированием протеобактерий над полезными штаммами, а также влияет на функции иммунной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и нейрохимические процессы в мозге. Совокупное снижение числа полезных бактерий в краткосрочном периоде способствовало как формированию депрессогенного и анксиогенного влияния, так и увеличивало экспрессию γ-аминомасляной кислоты типа A α1, а долгосрочное введение существенно снижало уровень интерлейкина (ИЛ)-1β в сыворотке крови, ИЛ-10 и кортикостерона. В поведенческих проявлениях мышей, получавших антибиотики с 21 по 56-е сутки, вызванный дисбиоз снижал показатели краткосрочной памяти и формировал анксиогенный нейроповеденческий статус, со снижением уровня интерферона-γ в сыворотке крови (ИФН-γ), экспрессии мРНК 5-гидрокситриптаминового рецептора 1A и нейропептидного Y-рецептора Y2 в префронтальной коре взрослых мышей, а при введении с 57 по 84-е сутки отмечены более существенные изменения краткосрочной памяти, уменьшение сывороточного ИЛ-10, ИФН-γ, а также повышение экспрессии мРНК рецептора 1 типа B γ-аминомасляной кислоты у взрослых мышей.

В клинике аналогичная закономерность между антибактериальным дисбиозом и когнитивной дисфункцией была проанализирована Y. Ye и соавт. [83]. Выполненный скрининг клинических научных изысканий показал, что использование антибиотиков как в старших, так и младших возрастных группах в сравнении с плацебо в 95% случаев ассоциируется с когнитивными расстройствами, при этом развитие таких осложнений прогрессировало в более позднем сроке после лечения.

Нарушение сна

Роль сна в хроно- и психофармакологии является если не фундаментальной, то довольно

критичной. Так как сон представляет собой регуляторный процесс, обеспечивающий оптимальный баланс в прооксидантно-антиоксидантном статусе и нейрорегуляторных процессах, его нарушение или дисрегуляция может привести к развитию отклонений в психике и психических процессах. Увеличение числа исследований, направленных на изучение формирования инсомнии на фоне приёма антибиотиков и их способность к лечению этой патологии стало объектом изучения многих учёных [36, 40, 84, 85].

Следует концептуально рассматривать два основных направления в формировании инсомнии, где в первом случае развитие нарушений будет обусловлено изменением микрофлоры на фоне приёма антибиотиков [86, 87], а во втором за счёт непосредственного влияния химиотерапевтических средств на процессы в ЦНС [40]. Необходимо отметить, что изменение микробиоты кишечника может оказывать воздействие на множество физиологических процессов, исходя из данного предположения появились работы, ориентированные на оценку зависимости отклонений в микробиоте, возникших на фоне приёма антибиотиков, на регуляцию процессов сон/бодрствование. В пользу этого свидетельствуют данные Y. Ogawa и соавт. [87], в которых экспериментальное определение подобных проявлений проводилось на мышцах линии C57BL/6. Из результатов следует, что длительная антибиотикотерапия провоцировала опосредованные изменения в метаболизме витаминов и аминокислот, принимающих участие в нейротрансмиттерной передаче, а аналитика сна основывалась на движении глаз в тёмной и светлой фазах, и в случае с антибиотиками показала, что нарушение сна, по данным электроэнцефалографии, свидетельствовало о уменьшении продолжительности медленного сна во время светлой фазы и доминированием перехода медленного в быстрый сон в тёмную фазу, тем самым изменяя архитектуру сна.

Интересно, что по данным L. Gu соавт. [88], различные классы антибиотиков могут по-разному влиять на продолжительность сна как в дневные, так и в ночные часы. Из этого следует предположить хронобиологические особенности действия ряда препаратов. Исходя из данных, антибиотики из группы амфениколов способны оказывать существенное влияние на снижение средней продолжительности сна, а воздействие фторхиноловых антибиотиков наоборот способствовало сонливости. В клинических исследованиях доксирубицин, используемый в комплексной химиотерапии сарком значительно затруднял сон пациентов, увеличивая время бодрствования после начала сна и угнетая локомоторную активность во время госпитализации, что объясняется его потенциальным влиянием на атрофию мышц [89].

В литературе были рассмотрены и хронобиологические особенности пенициллинов [90]. Считалось, что при депривации сна у кошек, пенициллин мог способствовать генерализованным проявлениям судорожного припадка, вследствие чего следует допустить возможную зависимость между потерей сна и гипервозбудимостью соматомоторной системы; в момент непосредственного воздействия на продолжительность сна при приёме пенициллина отмечены аномальные поведенческие стимулы в виде судорожного синдрома.

Позитивное влияние антибиотиков тоже имеет место быть, в частности им обладают тетрациклины, а именно миноциклин, способны стабилизировать поведенческие реакции, возникшие на фоне депривации сна у мышей. Эта гипотеза отмечена в работе A. Ahmed и соавт. [91], в которой, по мнению авторов, способность препарата ингибировать депривацию сна обусловлена его угнетением активности микроглии и экспрессией регуляторного белка (Kear1) и ядерного фактора-эритроид-2-связанного фактора 2 (Nrf2), обладающих высокой активностью в антиоксидантной защите организма [92]. Довольно интересно и то, что миноциклин может вызывать снижение потребности во сне у грызунов [93]. Доксициклин в свою очередь может также положительно влиять на циркадную активность грызунов. Это указывает на комплиментарные эффекты при его введении мышам линии Tg (FFI-26), которые впоследствии были обусловлены стабилизацией циркадной моторной активности, совместно с повышением результативности поведенческих тестов, однако эффективность предотвращения и угнетения прогрессии двигательной дисфункции, отмечена не была [94].

Ноцицепция

Разные авторы отмечают способность антибиотиков воздействовать и на ноцицепцию. Полагается, что такие свойства имеются у цефалоспориновых антибиотиков. К числу исследований, ориентированных на поиск ответа на данный вопрос можно отнести работу C. J. Han и соавт. [95], в которой цефалоспорины способны оказывать опосредованное действие на астроглию за счёт экспрессии глутамата транспортера-1, что предопределяет снижение экспрессии уровня глутамата в мозге и способствует формированию анальгетических свойств. Авторы также обозначили, что и цефадроксил и цефтриаксон на модели нейропатической боли оказывали более выраженное влияние в сравнении с постоперационной и поствоспалительной, учитывая это обстоятельство следует предположить дифференцированный антиноцицептивный характер.

Предложены и альтернативные результаты, определяющие антиноцицептивную активность цефалоспориновых антибиотиков [96]. Так, в модели болевого стимула, вызванного 1% формалином у крыс, цефтриаксон при местном или системном введении, а также однократном и многократном уменьшает ноцицептивный стимул, индуцированный формалином, что обусловлено снижением поведенческих проявлений на фазу трансмиссии ноцицептивной реакции, выбор и анализ доз при различных типах введения позволяет сказать о дозозависимом антиноцицептивном эффекте.

Концепция микробиом-обусловленной взаимосвязи также может объяснять некоторые механизмы антиноцицептивных свойств антибиотиков. Подтверждением этому стали результаты, полученные W. Ding и соавт. [97]. В данном исследовании изучена способность микрофлоры оказывать ингибирующее влияние на ноцицептивные проявления нейропатической боли, действуя на течение иммунных реакций в популяции Т-клеток. Формирование дисбиоза в кишечнике мышей в таком случае проводилось с применением смеси пероральных антибиотиков с повреждением седалищного нерва, для модуляции болевого стимула, и последующим определением поведенческих проявлений в виде аллодинии и термической гипералгезии. Антибиотики провоцировали изменения в процентном соотношении Th1-клеток, продуцирующих ИФН- γ , и регуляторных Т-клеток Foxp3+, клетки такого пула обеспечивают аннулирование антиноцицепции при нейропатической боли.

При хроническом болевом раздражении, вызванном нейропатической констрикционной болью, антиноцицептивное действие также отмечается и у ингибитора клавулановой кислоты [98]. Считается, что в сравнении с цефтриаксоном при 10-дневном введении она способна оказывать воздействие и на термическую чувствительность, дополнительно повышая экспрессию глутаматного транспортера GLT1b в спинном мозге крыс,

цефтриаксон в таком случае не способен изменить экспрессию GluT. Однако эти два препарата способны повысить экспрессию GLT1 в клеточных культурах коры головного мозга крыс и астроцитов спинного мозга человека. Помимо этого, клавулановая кислота способна повысить экспрессию GLT1b и GLAST в астроцитах крыс дозозависимым образом.

Открытие производных бета-лактама в качестве антиноцицептивных препаратов отражено в исследовании С. Martín-Escuiga и соавт. [99], согласно которому в экспериментах *in vivo* на мышинной модели, соединения такого рода, показали выраженную антиноцицептивную активность холдовой аллодинии, индуцированной оксалиплатином (ОХА).

Заключение

Имеющаяся на сегодняшний день информация позволяет сказать о значимости текущей проблематики. Использование антибиотиков в ряде случаев является просто необходимым элементом лечения, однако развитие вышечисленных эффектов может представлять существенный интерес в случае терапии лиц, имеющих психические нарушения или когнитивные расстройства. Дальнейшее изучение психотропных эффектов антибиотиков, позволит обосновать проявления побочных и аддитивных эффектов антибиотикотерапии, а также обусловить нейротоксическое и нейропротекторное воздействие.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература/References

1. Althubyan A. A., Canto S., Pham H., Holger D. J., Rey J. Antibiotic-induced neuropsychiatric toxicity: epidemiology, mechanisms and management strategies — a narrative literature review. *Drugs Context*. 2024; 13: 2024-3-3. Published 2024 Jul 24; 13: 2024-3-3. doi: 10.7573/dic.2024-3-3.
2. Suárez-Rivero J. M., Pastor-Maldonado C. J., Povea-Cabello S. et al. Mitochondria and antibiotics: for good or for evil? *Biomolecules*. 2021; 11 (7): 1050. Published 2021 Jul 17. doi: 10.3390/biom11071050.
3. Çakici N., van Beveren N. J. M., Judge-Hundal G., Koola M. M., Sommer I. E. C. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019; 49 (14): 2307–2319. doi: 10.1017/S0033291719001995.
4. Bichler E. K., Elder C. C., García P. S. Clarithromycin increases neuronal excitability in CA3 pyramidal neurons through a reduction in GABAergic signaling. *J Neurophysiol*. 2017; 117 (1): 93–103. doi: 10.1152/jn.00134.2016.
5. Мозжикина Г. Н., Самойлова А. Г. Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулёзных препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020; 65 (5–6): 78–84. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82>. [Mozhokina G. N., Samoilova A. G. Neurotoxic side effects of antimicrobial and anti-tuberculosis drugs. 2020; 65 (5–6): 78–84. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82>. (in Russian)]
6. Luqman A., He M., Hassan A. et al. Mood and microbes: a comprehensive review of intestinal microbiota's impact on depression. *Front Psychiatry*. 2024; 15: 1295766. Published 2024 Feb 9. doi: 10.3389/fpsy.2024.1295766.
7. Kopera A. F., Khiew Y. C., Amer Alsamman M., Mattar M. C., Olsen R. S., Doman D. B. Depression and the aberrant intestinal microbiome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024; 20 (1): 30–40.
8. Sasso J. M., Ammar R. M., Tenchov R. et al. Gut microbiome-brain alliance: a landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2023; 14 (10): 1717–1763. doi: 10.1021/acchemneuro.3c00127.
9. Ben-Chetrit E., Rothstein N., Munter G. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 4079. doi: 10.1128/AAC.00672-13.
10. Mulhall J. P., Bergmann L. S. Ciprofloxacin-induced acute psychosis. *Urology*. 1995; 46: 102–103. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80171-X.

11. *Reeves R. R.* Ciprofloxacin-induced psychosis. *Ann. Pharmacother.* 1992; 26: 930–931. doi: 10.1177/106002809202600716.
12. *Essali N., Miller B. J.* Psychosis as an adverse effect of antibiotics. *Brain Behav Immun Health.* 2020 Sep 19; 9: 100148. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100148. PMID: 34589893; PMCID: PMC8474525.
13. *Bhattacharyya S., Darby R., Berkowitz A. L.* Antibiotic-induced neurotoxicity. *Curr Infect Dis Rep.* 2014; 16 (12): 448. doi: 10.1007/s11908-014-0448-3.
14. *Arain S. I., Al Shakhori M., Thorakkattil S. A., Amin O.* Acute psychotic episode induced by antimicrobial treatment. *Case Rep Psychiatry.* 2023; 2023: 9996763. doi: 10.1155/2023/9996763.
15. *Hurkacz M., Dobrek L., Wiela-Hojenska A.* Antibiotics and the nervous system — which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (neurotoxicity) or Mr. Hyde (neuroprotection)? *Molecules.* 2021; 26 (24): 7456. doi: 10.3390/molecules26247456.
16. *Haddad N., Carr M., Balian S. et al.* The blood-brain barrier and pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of antibiotics for the treatment of central nervous system infections in adults. *Antibiotics.* 2022; 11 (12): 1843. doi: 10.3390/antibiotics11121843.
17. *Walker A. E., Johnson H. C., Kollros J. J.* Penicillin convulsions; the convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. *Surg Gynecol Obstet.* 1945; 81: 692–701.
18. *Deshayes S., Coquerel A., Verdon R.* Neurological adverse effects attributable to β -lactam antibiotics: a literature review. *Drug Saf.* 2017; 40 (12): 1171–1198. doi: 10.1007/s40264-017-0578-2.
19. *Prieto-Gonzalez S., Escoda R., Coloma E., Grau J. M.* Amoxicillin-induced acute aseptic meningitis. *J Clin Neurosci.* 2011; 18 (3): 443–444. doi: 10.1016/j.jocn.2010.07.122.
20. *Fan Z., He Y., Sun W., Li Z., Ye C., Wang C.* Amoxicillin-induced aseptic meningitis: clinical features, diagnosis and management. *Eur J Med Res.* 2023; 28 (1): 301. doi: 10.1186/s40001-023-01251-y.
21. *Ceylani T., Jakubowska-Doğru E., Garbanov R., Tekler H. T., Gozen A. G.* The effects of repeated antibiotic administration to juvenile BALB/c mice on the microbiota status and animal behavior at the adult age. *Heliyon.* 2018 Jun 4; 4 (6): e00644. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00644.
22. *Failla M. D., Juengst S. B., Arenth P. M., Wagner A. K.* Preliminary associations between strain-derived neurotrophic factor, memory impairment, functional cognition, and depressive symptoms following severe TBI. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016; 30 (5): 419–430. doi: 10.1177/1545968315600525.
23. *Khasani S.* Cefepime-induced jaw myoclonus. *Neurology.* 2015; 84 (11): 1183. doi: 10.1212/WNL.0000000000001365.
24. *Dakdouki G. K., Al-Awar G. N.* Cefepime-induced encephalopathy. *Int J Infect Dis.* 2004; 8 (1): 59–61. doi: 10.1016/j.ijid.2003.09.003.
25. *Chow K. M., Szeto C. C., Hui A. C. F., Wong T. Y. H., Li P. K. T.* Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy.* 2003; 23 (3): 369–373. doi: 10.1592/phco.23.3.369.32100.
26. *Martinez-Rodriguez J. E., Barriga F. J., Santamaria J. et al.* Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med.* 2001; 111 (2): 115–119. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00767-7.
27. *Bhattacharyya S., Darby R. R., Raibagkar P., Gonzalez Castro L. N., Berkowitz A. L.* Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology.* 2016; 86 (10): 963–971. doi: 10.1212/WNL.0000000000002455.
28. *Roncon-Albuquerque R., Pires I., Martins R., Real R., Sousa G., von Hafe P.* Ceftriaxone induced acute reversible encephalopathy in a patient treated for a urinary tract infection. *Neth J Med.* 2009; 67 (2): 72–75.
29. *Landaís A., Marty N., Bessis D., Pages M., Blard J. M.* Hoigne syndrome following an intravenous injection of ceftriaxone: a case report. *Rev Med Interne.* 2014; 35 (3): 199–201. doi: 10.1016/j.revmed.2013.02.027.
30. *Han Y., Zheng Y., Zhang J., Hu C.* Neurobehavioral effects of cephalosporins: assessment of locomotor activity, motor and sensory development in zebrafish. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 160. doi: 10.3389/fphar.2018.00160.
31. *Cannon J. P., Lee T. A., Clark N. M., Setlak P., Grim S. A.* The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (8): 2043–2055. doi: 10.1093/jac/dku111.
32. *Stefano G. B., Samuel J., Kream R. M.* Antibiotics may trigger mitochondrial dysfunction inducing psychiatric disorders. *Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 101–106. doi: 10.12659/MSM.899478.
33. *Salama A., Mahmoud H. A., Kandeil M. A., Khalaf M. M.* Neuroprotective role of camphor against ciprofloxacin induced depression in rats: modulation of Nrf-2 and TLR4. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021; 43 (3): 309–318. doi: 10.1080/08923973.2021.1905658.
34. *Khalaf M. M., Mahmoud H. M., Kandeil M. A., Mahmoud H. A., Salama A. A.* Fumaric acid protects rats from ciprofloxacin-provoked depression through modulating TLR4, Nrf-2, and p190-rho GTP. *Drug Chem Toxicol.* 2024; 47 (6): 897–908. doi: 10.1080/01480545.2024.2310641.
35. *Hoffmann M., Russmann S., Niedrig D. F.* Severe CNS depression with duloxetine, ciprofloxacin and CYP2D6 deficiency-role and recognition of drug-drug-gene interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022; 78 (4): 703–705. doi: 10.1007/s00228-022-03278-2.
36. *Xie W. L., Ge M. L., Chen D., Chen G. Q., Mei Y. X., Lai Y. J.* Psychiatric disorders associated with fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis from the FDA adverse event reporting system database. *Front Pharmacol.* 2024 Oct 14; 15: 1435923. doi: 10.3389/fphar.2024.1435923. PMID: 39469624; PMCID: PMC11513374.
37. *Abusafiyah N., Soulen M. C.* Driving patients crazy: acute neuropsychiatric toxicities of commonly prescribed antibiotics in IR. *J Vasc Interv Radiol.* 2023; 34 (10): 1722–1724. doi: 10.1016/j.jvir.2023.06.010.
38. *Shishkina G. T., Lanshakov D. A., Bannova A. V., Kalinina T. S., Agarina N. P., Dygalo N. N.* Doxycycline Used for Control of Transgene Expression has its Own Effects on Behaviors and Bcl-xL in the Rat Hippocampus. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38 (1): 281–288. doi: 10.1007/s10571-017-0545-6.
39. *Wang X., Wang L., Luo M. et al.* Integrated lipidomic and transcriptomic analysis reveals clarithromycin-induced alteration of glycerophospholipid metabolism in the cerebral cortex of mice. *Cell Biol Toxicol.* 2023; 39 (3): 771–793. doi: 10.1007/s10565-021-09646-5.
40. *Zareifopoulos N., Panayiotakopoulos G.* Neuropsychiatric effects of antimicrobial agents. *Clin Drug Investig.* 2017; 37 (5): 423–437. doi: 10.1007/s40261-017-0498-z.
41. *Сергеев Ю. А., Бейер Э. В.* Анксиогенноподобный эффект антибиотических препаратов. *Тверской медицинский журнал.* 2024; 5: 217–220. [Sergeev Yu. A., Bejer E. V. Anksioгенноподобnyj effekt antibioticheskikh preparatov. *Tverskoj Meditsinskij Zhurnal.* 2024; 5: 217–220.]
42. *Agarwal A., Kanekar S., Sabat S., Thamburaj K.* Metronidazole-induced cerebellar toxicity. *Neurol Int.* 2016 Apr 1; 8 (1): 6365. doi: 10.4081/ni.2016.6365. PMID: 27127600; PMCID: PMC4830366.
43. *Bangert M. K., Hasbun R.* Neurological and psychiatric adverse effects of antimicrobials. *CNS Drugs.* 2019; 33 (8): 727–753. doi: 10.1007/s40263-019-00649-9.
44. *Rezaei N. J., Bazzazi A. M., Naseri Alavi S. A.* Neurotoxicity of the antibiotics: a comprehensive study. *Neurol India.* 2018; 66 (6): 1732–1740. doi: 10.4103/0028-3886.246258.
45. *Desbonnet L., Clarke G., Traplin A., O'Sullivan O., Crispie F., Moloney R. D., Cotter P. D., Dinan T. G., Cryan J. F.* Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 165–173. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.004.
46. *O'Mahony S. M., Clarke G., Dinan T. G., Cryan J. F.* Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience.* 2017; 342: 37–54. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.068.
47. *Socala K., Doboszevska U., Szopa A. et al.* The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021; 172: 105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840.
48. *Pouranayatihosseinabad M., Bezabih Y., Hawrelak J., Peterson G. M., Veal E., Mirkazemi C.* Antibiotic use and the development of depression: a systematic review. *J Psychosom Res.* 2023; 164: 111113. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111113.
49. *Clarke G., O'Mahony S. M., Dinan T. G., Cryan J. F.* Priming for health: Gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatr.* 2014; 103: 812–819. doi: 10.1111/apa.12674.
50. *Borre Y. E., O'Keefe G. W., Clarke G., Stanton C., Dinan T. G., Cryan J. F.* Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends Mol. Med.* 2014; 20: 509–518. doi: 10.1016/j.molmed.2014.05.002.
51. *Slykerman R. F., Thompson J., Waldie K. E., Murphy R., Wall C., Mitchell E. A.* Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr.* 2017; 106: 87–94. doi: 10.1111/apa.13613.
52. *Lavebratt C., Yang L. L., Giacobini M., Forsell Y., Schalling M., Partonen T., Gissler M.* Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study. *Transl Psychiatry.* 2019; 9: 317. doi: 10.1038/s41398-019-0653-9.
53. *Hayer S. S., Hwang S., Clayton J. B.* Antibiotic-induced gut dysbiosis and cognitive, emotional, and behavioral changes in rodents: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1237177. Published 2023 Sep 1. doi: 10.3389/fnins.2023.1237177.
54. *Olavarria-Ramirez L., Cooney-Quane J., Murphy G., McCafferty C. P., Cryan J. F., Dockray S. A.* A systematic review of the effects of gut microbiota depletion on social and anxiety-related behaviours in adult rodents: Implications for translational research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023; 145: 105013. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.105013.
55. *Kerman I. A., Glover M. E., Lin Y. et al.* Antibiotic exposure is associated with decreased risk of psychiatric disorders. *Front Pharmacol.* 2024; 14: 1290052. doi: 10.3389/fphar.2023.1290052.

56. Yang G., Cao Y., Wang P., Mei L., Chen J., Lu W. Minocycline pretreatment prevents blood-brain barrier disruption in septic rats. *J Surg Res.* 2022; 273: 247–254. doi: 10.1016/j.jss.2022.01.021.
57. Arvin K. L., Han B. H., Du Y., Lin S. Z., Paul S. M., Holtzman D. M. Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 54–61. doi: 10.1002/ana.10242.
58. Tikka T., Fiebich B. L., Goldsteins G., Keinanen R., Koistinaho J. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci.* 2001 Apr 15; 21 (8): 2580–2588. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-08-02580.2001.
59. Paldino E., Balducci C., La Vitola P., Artioli L., D'Angelo V., Giampà C., Artuso V., Forloni G., Fusco F. R. Neuroprotective effects of doxycycline in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Mol Neurobiol.* 2020 Apr; 57 (4): 1889–1903. doi: 10.1007/s12035-019-01847-8.
60. Illarioshkin S. N., Klyushnikov S. A., Vigont V. A., Seliverstov Y. A., Kaznacheyeva E. V. Molecular pathogenesis in Huntington's disease. *Biochemistry.* 2018; 83: 1030–1039. doi: 10.1134/S0006297918090043.
61. Zuccato C., Ciammola A., Rigamonti D., Leavitt B. R., Goffredo D., Conti L., MacDonald M. E., Friedlander R. M., Silani V., Hayden M. R. et al. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science.* 2001; 293: 493–498. doi: 10.1126/science.1059581.
62. Jiang D., Cui H., Xie N., Banerjee S., Liu R. M., Dai H., Thannickal V. J., Liu G. ATF4 mediates mitochondrial unfolded protein response in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol. Biol.* 2020; 63: 478–489. doi: 10.1165/rcmb.2020-01070C.
63. Yang M., Luo S., Chen W. et al. Mitochondrial unfolded protein response (mtUPR) and diseases. *Curr Med Chem.* Published online August 22, 2023. doi: 10.2174/0929867331666230822095924.
64. Issy A. C., Pedrazzi J. F. C., van Oosten A. B. S. et al. Effects of doxycycline in swiss mice predictive models of schizophrenia. *Neurotox Res.* 2020; 38 (4): 1049–1060. doi: 10.1007/s12640-020-00268-z.
65. Reis D. J., Casteen E. J., Ilandi S. S. The antidepressant impact of minocycline in rodents: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 261. Published 2019 Jan 22. doi: 10.1038/s41598-018-36507-9.
66. Cai D. B., Zheng W., Zhang Q. E. et al. Minocycline for depressive symptoms: a meta-analysis of randomized, double-blinded, placebo-controlled trials. *Psychiatr Q.* 2020; 91 (2): 451–461. doi: 10.1007/s11126-019-09707-3.
67. Vogt M. A., Mallien A. S., Pfeiffer N., Inta I., Gass P., Inta D. Minocycline does not evoke anxiolytic and antidepressant-like effects in C57BL/6 mice. *Behav Brain Res.* 2016; 301: 96–101. doi: 10.1016/j.bbr.2015.12.015.
68. O'Brien J. A., Austin P. J. Minocycline abrogates individual differences in nerve injury-evoked affective disturbances in male rats and prevents associated supraspinal neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2024; 19 (1): 30. Published 2024 Jun 15. doi: 10.1007/s11481-024-10132-y.
69. Hellmann-Regen J., Clemens V., Grözinger M. et al. Effect of minocycline on depressive symptoms in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2022; 5 (9): e2230367. Published 2022 Sep 1. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.30367.
70. Nettis M. A., Lombardo G., Hastings C. et al. The interaction between kynurenine pathway, suicidal ideation and augmentation therapy with minocycline in patients with treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.* 2023; 37 (6): 531–538. doi: 10.1177/02698811231173588.
71. Husain M. I., Chaudhry I. B., Khoso A. B. et al. Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a multicentre, factorial design randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (6): 515–527. doi: 10.1016/S2215-0366 (20)30138-3.
72. Остроумова О. Д., Куликова М. И., Остроумова Т. М., Черняева М. С., Кочетков А. И., Парфенов В. А. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (3): 11–18. [Ostroumova O. D., Kulikova M. I., Ostroumova T. M., Chernyaeva M. S., Kochetkov A. I., Parfenov V. A. Lekarstvenno-indutsirovannyye kognitivnyye narusheniya. Nevrologiya, Nejpriksikhiatriya, Psikhosomatika. 2020; 12 (3): 11–18. (in Russian)]
73. Усенко Д. В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция. РМЖ. 2018; 2 (II): 96–99. [Usenko D. V. Antibiotik-indutsirovannyye izmeneniya mikrobioma zheludochno-kishechnogo trakta i ikh korrektsiya. RMZh. 2018; 2 (II): 96–99. (in Russian)]
74. Попова А. Ю., Плоскирева А. А., Куликова Н. Г., Битюмина Л. А., Чемедеко А. Ф., Сафандеев В. В., Порошин М. А., Евдокимов Н. Д., Вострикова М. В., Виноградова А. И., Латипова Р. И., Бидевкина М. В., Богданова А. В., Сеницкая Т. А., Кузьмин С. В., Горелов А. В. Влияние антибиотик-ассоциированных нарушений микробиоценоза кишечника на когнитивные функции. Экспериментальное исследование. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 215 (7): 94–101. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-94-101>. [Popova A. Yu.,
- Ploskireva A. A., Kulikova N. G., Bityumina L. A., Chemedenko A. F., Sa-fandeev V. V., Poroshin M. A., Evdokimov N. D., Vostrikova M. V., Vino-gradova A. I., Latipova R. I., Bidevkina M. V., Bogdanova A. V., Sinitkaya T. A., Kuz'min S. V., Gorelov A. V. Vliyaniye antibiotik- asstosirovannykh narusheniy mikrobiotsenoza kishchecnika na kognitivnye funktsii. Eksperimental'noe issledovanie. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2023; 215 (7): 94–101. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-94-101>. (in Russian)]
75. Кулагина Ю. О., Беляков В. И. Влияние фармакологической модели нарушения кишечной микробиоты на поведенческие реакции крыс. Патогенез. 2024; 22 (2): 55–58 doi: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.55-58>. [Kulagina Yu. O., Belyakov V. I. Vliyaniye farmakologicheskoy modeli narusheniya kishchecznoy mikrobioty na povedcheskie reaktsii krysa. Patogenez. 2024; 22 (2): 55–58 doi: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.55-58>. (in Russian)]
76. Lee K. E., Kim J. K., Kim D. H. Orally administered antibiotics vancomycin and ampicillin cause cognitive impairment with gut dysbiosis in mice with transient global forebrain ischemia. *Front Microbiol.* 2020; 11: 564271. Published 2020 Nov 26. doi: 10.3389/fmicb.2020.564271.
77. Shahar S., Arimuthu D. A., Mazlan S. A. Ertapenem-induced neurotoxicity in an end-stage renal disease patient on intermittent haemodialysis: a case report. *BMC Nephrol.* 2022; 23 (1): 360. Published 2022 Nov 8. doi: 10.1186/s12882-022-02980-8.
78. Triplett J. D., Lawn N. D., Chan J., Dunne J. W. Cephalosporin-related neurotoxicity: metabolic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus? *J Clin Neurosci.* 2019; 67: 163–166. doi: 10.1016/j.jocn.2019.05.035.
79. Zhang Y., Fan M., Tsie N. T.Y. et al. Association between oral fluorquinolones and neuropsychiatric events: self-controlled case series with active comparator design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024; 33 (10): e70036. doi: 10.1002/pds.70036.
80. Li J., Pu F., Peng C. et al. Antibiotic cocktail-induced gut microbiota depletion in different stages could cause host cognitive impairment and emotional disorders in adulthood in different manners. *Neurobiol Dis.* 2022; 170: 105757. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105757.
81. Fröhlich E. E., Farzi A., Mayerhofer R. et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun.* 2016; 56: 140–155. doi: 10.1016/j.bbi.2016.02.020.
82. Dahiya D., Nigam P. S. Antibiotic-therapy-induced gut dysbiosis affecting gut microbiota-brain axis and cognition: restoration by intake of probiotics and synbiotics. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (4): 3074. Published 2023 Feb 4. doi: 10.3390/ijms24043074.
83. Ye Y., Tong H. Y. K., Chong W. H. et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of long-term antibiotic use on cognitive outcomes. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 4026. Published 2024 Feb 18. doi: 10.1038/s41598-024-54553-4.
84. Wierzbinski P., Hubska J., Henzler M., Kucharski B., Bieś R., Krzysztanek M. Depressive and other adverse CNS effects of fluoroquinolones. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (8): 1105. Published 2023 Aug 4. doi: 10.3390/ph16081105.
85. Forthun I., Eliassen K. E. R., Emberland K. E., Bjorvatn B. The association between self-reported sleep problems, infection, and antibiotic use in patients in general practice. *Front Psychiatry.* 2023; 14: 1033034. Published 2023 Mar 2. doi: 10.3389/fpsy.2023.1033034.
86. Трапезникова А. Ю. Взаимосвязь нарушений сна с изменениями микробиоты кишечника. Медицина: теория и практика. 2022; 7: 3: 23–29, <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/4704>. [Trapeznikova A. Yu. Vzaimosvyaz' narusheniy sna s izmeneniyami mikrobioty kishchecnika. Meditsina: teoriya i praktika. 2022; 7: 3: 23–29, <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/4704>. (in Russian)]
87. Ogawa Y., Miyoshi C., Obana N. et al. Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 19554. Published 2020 Nov 11. doi: 10.1038/s41598-020-76562-9.
88. Gu L., Ni Y., Wang B. et al. Antibiotic exposure associated with nighttime sleep duration and daytime sleepiness in newlyweds. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2024; 31 (4): 6350–6371. doi: 10.1007/s11356-023-31475-8.
89. Kinoshita H., Hagiwara Y., Ishii T. et al. Doxorubicin combined with ifosfamide for sarcoma induces muscle atrophy and sleep disruption. *Anticancer Res.* 2021; 41 (12): 6273–6278. doi: 10.21873/anticancer.15448.
90. Shouse M. N. Sleep deprivation increases susceptibility to kindled and penicillin seizure events during all waking and sleep states in cats. *Sleep.* 1988; 11 (2): 162–171. doi: 10.1093/sleep/11.2.162.
91. Ahmed A., Misrani A., Tabassum S., Yang L., Long C. Minocycline inhibits sleep deprivation-induced aberrant microglial activation and Keap1-Nrf2 expression in mouse hippocampus. *Brain Res Bull.* 2021; 174: 41–52. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.05.028.

92. Yu C., Xiao J. H. The Keap1-Nrf2 System: a mediator between oxidative stress and aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 6635460. Published 2021 Apr 19. doi: 10.1155/2021/6635460.
93. Wisor J. P., Schmidt M. A., Clegern W. C. Evidence for neuroinflammatory and microglial changes in the cerebral response to sleep loss. *Sleep.* 2011; 34 (3): 261–272. Published 2011 Mar 1. doi: 10.1093/sleep/34.3.261.
94. Lavigna G., Masone A., Bouybayoune I. et al. Doxycycline rescues recognition memory and circadian motor rhythmicity but does not prevent terminal disease in fatal familial insomnia mice. *Neurobiol Dis.* 2021; 158: 105455. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105455.
95. Han C. J., Shen Z., Tang M., Jiang W., Gao T. Antinociceptive effects of cefadroxil and ceftriaxone in experimental animal models of pain. *Neuro Endocrinol Lett.* 2023; 44 (5): 309–320.
96. Baeza-Flores G. D. C., Rodríguez-Palma E. J., Reyes-Pérez V., Guzmán-Priego C. G., Torres-López J. E. Antinociceptive effects of ceftriaxone in formalin-induced nociception. *Drug Dev Res.* 2020; 81 (6): 728–735. doi: 10.1002/ddr.21680.
97. Ding W., You Z., Chen Q. et al. Gut microbiota influences neuropathic pain through modulating proinflammatory and anti-inflammatory T cells. *Anesth Analg.* 2021; 132 (4): 1146–1155. doi: 10.1213/ANE.0000000000005155.
98. Kristensen P. J., Gogelashvili G., Munro G., Heegaard A. M., Bjerrum O. J. The β -lactam clavulanic acid mediates glutamate transport-sensitive pain relief in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2018; 22 (2): 282–294. doi: 10.1002/ejp.1117.
99. Martín-Escura C., Medina-Peris A., Spear L. A. et al. β -Lactam T.RPM8 antagonist RGM8-51 displays antinociceptive activity in different animal models. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (5): 2692. doi: 10.3390/ijms23052692.

Поступила / Received 08.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Информация об авторах

Сергеев Юрий Андреевич — к. м. н., старший преподаватель кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия. SPIN-код: 3007-8098. ORCID ID: 0000-0002-6183-2586

Бейер Эдуард Владимирович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия. SPIN-код: 3411-1334. ORCID ID: 0000-0003-3248-6212

About the authors

Yuri A. Sergeev — Ph. D. in Medicine, senior lecturer at the Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. SPIN code: 3007-8098. ORCID: 0000-0002-6183-2586

Eduard V. Beyer — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. SPIN code: 3411-1334. ORCID: 0000-0003-3248-6212

Редакция обращает внимание авторов на следующие правила и форму представления рукописей для публикации в журнале «Антибиотики и химиотерапия».

1. Статьи направляются по адресу: journalgncs@yandex.ru или размещаются ЧЕРЕЗ САЙТ журнала после регистрации в личном кабинете автора. Рукописи статей в 1 экз. направляются по адресу: **Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия», ул. Нагатинская, д. 3а, 117105.** Рукопись должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. Статья подписывается всеми авторами **с указанием ответственного за переписку (Ф.И.О., адрес, телефон).**

2. В выходных данных статьи указываются: название статьи, инициалы, фамилии авторов, наименования учреждений всех авторов.

3. Статья печатается на одной стороне стандартного листа **через 1,5 интервала при ширине полей слева 3 см.**

4. Объем оригинальной статьи (как правило) не должен превышать 12 страниц, включая таблицы и иллюстрации, общее количество иллюстраций — не более 5. Объем обзорной статьи не должен превышать 20 страниц, а список цитируемой литературы — не более 100 названий. Объем заказанных статей устанавливается по договоренности.

5. Оригинальная статья должна включать (по порядку) следующие основные разделы: «**Резюме**» — не более 1 страницы; «**Введение**» с кратким обзором литературы и постановкой цели исследования; «**Материал и методы**» — с детальным описанием объектов исследований, методических приемов и квалификаций использованных реагентов (фирм-изготовителей); «**Результаты исследований**» и «**Обсуждение результатов**» или «**Результаты и обсуждение**», «**Заключение**» или «**Выводы**» (по пунктам); «**Литература**» — с указанием цитируемых источников. В конце статьи приводятся «**Сведения об авторах**»: фамилия, имя и отчество полностью, учёная степень, звание, должность, место работы. Для автора, ответственного за переписку, указываются: почтовый адрес для корреспонденции, e-mail и телефон.

6. Таблицы должны быть пронумерованы, **иметь названия**, заголовки граф точно соответствовать их содержанию, а цифры в таблицах — цифрам в тексте. Необщепринятые сокращения в графах не допускаются. На каждую таблицу в тексте статьи должны быть **сноски**.

7. Иллюстрации (графики, диаграммы, формулы) должны быть чёткими, фотографии — контрастными. В рукописи на обороте каждого рисунка указывается фамилия первого автора статьи, номер рисунка, обозначается верх рисунка. В тексте статьи обязательны ссылки на рисунок. Рисунки и таблицы не должны дублировать друг друга. Для графиков и диаграмм отмечается, **что дано по осям координат** на приведённых кривых и т. п.

8. В **формулах** должны быть чётко **размечены все элементы**: строчные (м) и прописные (М) буквы, синим подчеркнуты латинские буквы, красным — греческие (с вынесением разметки на поля), чётко выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, О — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

9. **Сокращения слов, названий** (кроме общепринятых сокращений мер физических, химических, а также математических величин и терминов) **не допускаются**. Меры даются по Международной системе единиц (СИ) в русском обозначении, температура по шкале Цельсия.

10. Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией. При первом упоминании название микроорганизма даётся полностью — род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании **родовое название сокращается** до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

11. Названия генетических элементов даются в трёхбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

12. В журнале используются **международные непатентованные названия** (МНН) препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международным непатентованным названием.

13. **Цитируемые источники литературы** во всех видах публикаций нумеруются в порядке их упоминания в тексте статьи арабскими цифрами и заключаются в квадратные скобки. В пристатейном списке литературы каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Количество цитируемых работ в оригинальных статьях и лекциях допускается до 40 источников, в обзорах — до 100 источников. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Указываются фамилия, инициалы автора, название статьи, журнала, год, том, номер журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии — фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, издательство, год, количество страниц.

Недопустимо сокращать названия статей и названия отечественных журналов. Названия англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine, если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим, в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. То есть, библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и латиноязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — латиноязычную. Желательно вставлять Doi статьи.

Таким образом, если статья написана на латинице, то она должна быть процитирована в оригинальном виде:

Lang P.O., Michel J.P., Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. Gerontology. 2009; 55 (5): 539–549.

Если статья написана на кириллице и у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Если нет официального перевода, то нужно привести транслитерацию всей ссылки сразу после ссылки в оригинальном исполнении. В конце ссылки в квадратных скобках вставляется in Russian, без точки в конце:

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017; 30 (2): 236–242. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. Validacija oprosnika dlja skrininga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoj praktike. Uspekhi Gerontologii 2017; 30 (2): 236–242. (in Russian)]

14. Статьи, ранее опубликованные или направленные в какой-либо другой журнал или сборник, не должны присылаться.

15. При несоблюдении указанных правил статьи редакцией не принимаются.

16. Статьи, принятые в журнал, проходят рецензирование. Рукописи отклонённых работ редакция не возвращает.

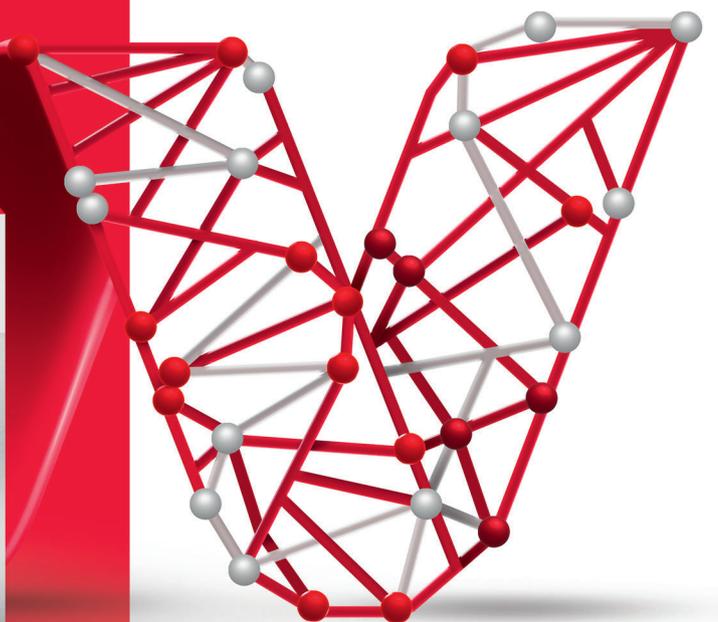
17. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Wobenzym® Вобэнзим®

Один препарат – 7 действий
для комплексного
лечения воспаления
в гинекологии*¹

Вобэнзим содержит запатентованную
комбинацию энзимов натурального
происхождения и рутозида²

- ✓ Противовоспалительное
- ✓ Иммуномодулирующее
- ✓ Фибринолитическое
- ✓ Антиагрегантное
- ✓ Противоотечное
- ✓ Вторично анальгезирующее
- ✓ Повышение эффективности антибиотиков



**ПРОИЗВЕДЕНО
В ГЕРМАНИИ¹**

Реклама

*В терапии хронических инфекций гениталий.

¹Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата Вобэнзим
ЛП-№(002667)-(РГ-RU) от 30.06.2023.

²Патент № 688 039. Лекарственные средства. Чешская
Республика, 22.10.1997, 204211.

Владелец товарного знака: Мукос

Эмульсионсгезельшафт мбХ, химико-фармацевтическое
предприятие Мирауштрассе 17, 13509 Берлин
(Германия). Всемирная Организация Интеллектуальной
Собственности. Женева, 9 ноября 2017 г.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ



Ремаксол®

для печени – время для жизни



 Полисан

— Дает такое ценное время ●

Инфузионный гепатопротектор, рекомендованный для профилактики и лечения лекарственных поражений печени у онкологических пациентов¹

- Ремаксол
01. Способствует повышению эффективности полихимиотерапии за счет снижения гепатотоксичности^{2,3}
 02. Препятствует развитию печеночного цитолиза^{3,4}
 03. Входит в список ЖНВЛП⁵
 04. Улучшает качество жизни за счет повышения показателей физической, психической и социальной активности^{2,3}
 05. Включен в практические рекомендации RUSSCO по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией¹

На правах рекламы. Имеются противопоказания. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. номер ЛП-№(002562)-(РГ-РУ)

1. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 69–82.

2. Конопацкова О.М., Аверьянова С. В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. Онкология, 2016 г, №1, стр. 42–46

3. Конопацкова О.М., Аверьянова С. В. Применение Ремаксолола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Онкология, 2015 г, №6.

4. Бондаренко Д. А., Смирнов Д. В., Симонова Н. В., Доровских В.А. Опыт применения ремаксолола при полихимиотерапии рака яичников. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена, 2020 г;9(6):39–44 doi: 10.17116/onkolog2020906139

5. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р с изменениями и дополнениями от: 12 октября, 23 ноября 2020 г., 23 декабря 2021 г., 30 марта, 24 августа, 6 октября, 24 декабря 2022 г., 9 июня 2023 г., 16 апреля 2024 г.