

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 70



3–4'2025

Научно-практический журнал



Ремаксол®

для печени –
время для жизни

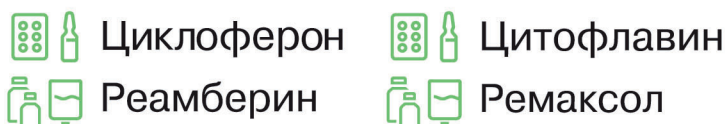


— Дает такое ценное время

Инфузионный гепатотропный препарат
для терапии нарушений функций
печени различного генеза



Оригинальные
препараты-лидеры рынка



+ **Вопроизведенные
лекарственные
препараты**

+ **Собственное производство
фармацевтических
субстанций**

+ **География 17 стран:
РФ, СНГ, Монголия,
Юго-Восточная Азия**

+ «ПОЛИСАН» –
фармацевтическая
компания
полного цикла.
Высокое качество
на каждом этапе.

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 — Е71404

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

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:
ООО «Литера»

Дата выхода: апрель 2025

Свободная цена

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 70

3–4'2025

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: April 2025
Free price

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

ANTIBIOTIKI I KHIOTERAPIYA

Volume 70

3–4'2025

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)*

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

Экспериментальные статьи

Experimental Research

Смирнов В. С., Зарубаев В. В., Кудрявцева Т. А.,
Есаулкова Я. Л., Волобуева А. С.,
Заплутанов В. А., Петленко С. В.
Вирулицидная активность препарата «Тимоген®»,
спрей назальный дозированный,
в отношении респираторных вирусов человека *in vitro*

5 Smirnov Vyacheslav S., Zarubaev Vladimir V.,
Kudryavtseva Tatiana A., Esaulkova Iana L.,
Volobueva Aleksandrina S., Zaplutanov Vasilii A.,
Petlenko Sergey V.
Virucidal Activity of the Drug «Thymogen®», a Nasal Dosed
Spray, Against Human Respiratory Viruses *In Vitro*

Квашнина Д. В., Широкова И. Ю., Белянина Н. А.,
Сырбу С. А., Лебедева Н. Ш., Боева Ж. В., Бурашикова А. А.,
Ковалишина О. В., Саперкин Н. В., Лазарев Д. К.
Потенциал фотодинамической инактивации
с порфиринами в отношении планктонных
и биоплёночных форм антибиотикорезистентных
возбудителей раневых инфекций

12 Kvashnina Daria V., Shirokova Irina Yu., Belyanina Natalia A.,
Syrbu Sergey A., Lebedeva Nataliya Sh., Boeva Zhanna V.,
Burashnikova Anastasiia A., Kovalishena Olga V.,
Saperkin Nikolai V., Lazarev Daniil K.
Potential of Photodynamic Inactivation
with Porphyrins Against Planktonic and Biofilm Forms
of Antibiotic-Resistant Wound Infection Pathogens

Ядыкова Л. Л., Баязитова Л. Т.,
Лисовская С. А., Тризна Е. Ю.
Сравнительный анализ фенотипической и генетической
резистентности к антимикробным препаратам
клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*

23 Yadykova Liudmila L., Bayazitova Lira T.,
Lisovskaya Svetlana A., Trizna Elena Yu.
Comparative Analysis of Phenotypic
and Genetic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*
Clinical Isolates to Antimicrobial Drugs

Отмуратова Н. Х.
Эпидемиологические особенности мониторинга
чувствительности штаммов *Escherichia coli*

32 Otamuratova Nargiza Kh.
Epidemiological Features of *Escherichia coli* Strains'
Susceptibility Monitoring

Гордина Е. М., Божкова С. А., Корнева Ю. С.,
[Нетьилько Г. И.], Туфанова О. С.
Перевязочный материал с оригинальным
антимикробным полимерным гелем при лечении
инфицированных ран в эксперименте

38 Gordina Ekaterina M., Bozhkova Svetlana A.,
Korneva Yulia S., [Netylko Georgij I.], Tufanova Olga S.
Dressing Material with Original Antimicrobial
Polymer Gel for Infected Wounds Treatment
in an Experiment

Клинические исследования и практика

Clinical Research and Practice

Кирячков Ю. Ю.
Сравнительный анализ эффективности энтеральных
и парентеральных антибактериальных препаратов
при сепсисе нейрореанимационных пациентов

47 Kiryachkov Yuri Yu.
Comparative Analysis of the Effectiveness of Enteral
and Parenteral Antibacterial Drugs
in Sepsis of Patients with Brain Damage

Коломиец В. М., Польшикова Н. А., Петров А. Ю.,
Коваленко А. Л., Алыменко М. А.,
Таликова Е. В., Ленская К. В., Гаврилюк Е. В.
Роль гепатопротекции в терапии туберкулёза лёгких,
коморбидного с ВИЧ-инфекцией
и хроническим вирусным гепатитом

55 Kolomiets V. M., Polshikova Natalia A., Petrov Andrey Yu.,
Kovalenko Aleksey L., Alymenko M. A., Talikova Ekaterina V.,
Lenskaya Karina V., Gavrilyuk E. V.
The Role of Hepatoprotection in the Treatment
of Pulmonary Tuberculosis Comorbid with HIV Infection
and Chronic Viral Hepatitis

Хоконова Л. Т., Арамисова Р. М., Камбачокова З. А.,
Агоева Э. А., Ламашвили Л. С., Болотокова Л. С.,
Тлизамова Д. А., Маремшаова Н. А., Зумакулова Д. А.,
Даов И. Х., Мамаева З. И., Кальянов А. З., Шугушев Т. А.
Социально-гигиенические аспекты заболеваемости
населения мочекаменной болезнью
и пути профилактики

60 Khokonova Liana T., Aramisova Rina M., Kambachokova Zareta A.,
Agoeva Eleonora A., Lamashvili Lyudmila S., Bolotokova Lalina S.,
Tlizamova Diana A., Maremshaova Naina A.,
Zumakulova Danata A., Daov Ilyas K.,
Mamayeva Zulfiya I., Kalyanov Alikhan Z., Shugushev Temirlan A.
The Social and Hygienic Aspects of the Morbidity
of the Population with Urolithiasis and Prevention Measures

Арамисова Р. М., Камбачокова З. А., Гурижева М. В.,
Кундетова А. М.-Г., Газеева И. Х., Кейсинова А. Р.,
Домбиров Х. А., Кубаева Х. З., Эдиев М. Ш., Колчева А. Р.,
Захаров М. Е., Нахушева К. А., Махиев Р. Х.,
Исаев И. Ш., Гулукова М. А.
Тромбоэмболия лёгочной артерии
в амбулаторной практике:
частота, факторы риска

65 Aramisova Rina M., Kambachokova Zareta A.,
Gurizheva Madina V., Kundetova Alena M.-G., Gazeava Iklima Kh.,
Keysinova Aksana R., Dombirov Khizir A., Kubaeva Khava Z.,
Ediev Minkail Sh., Kolcheva Alena R., Zakharov Mikhail E.,
Nahkusheva Kristina A., Makhiev Rasul Kh.,
Isaev Isa Sh., Gulukova Madina A.
Pulmonary Embolism in Outpatient Practice:
Frequency and Risk Factors

* 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.

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

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

Обзоры

Reviews

Логинова С. Я., Борисевич С. В., Щукина В. Н.,
Савенко С. В., Рубцов В. В.
Перспективные направления развития химиотерапии
вирусных инфекций

69 Loginova Svetlana Ya., Borisevich Sergey V.,
Shhukina Veronika N., Savenko Sergej V., Rubtsov Vladimir V.
Promising Directions for the Development of Chemotherapy
for Viral Infections

Белов Б. С., Муравьева Н. В.
Грибковые инфекции суставов:
современное состояние вопроса

84 Belov Boris S., Muravyeva Natalia V.
Fungal Infections of Joints:
the Current State of the Issue

Шумейкина А. О., Красильников С. Э., Шеплев Б. В.,
Качесов И. В., Майборodin И. В.
Влияние химиотерапии на васкуляризацию рака
шейки матки

94 Shumeikina Anastasia O., Krasilnikov Sergey E., Sheplev Boris V.,
Kachesov Igor V., Maiborodin Igor V.
Effect of Chemotherapy on Vascularization
of Cervical Cancer

* 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.

Вирулицидная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении респираторных вирусов человека *in vitro*

В. С. СМЕРНОВ¹, В. В. ЗАРУБАЕВ¹, *Т. А. КУДРЯВЦЕВА², Я. Л. ЕСАУЛКОВА¹,
А. С. ВОЛОБУЕВА¹, В. А. ЗАПЛУТАНОВ³, С. В. ПЕТЛЕНКО⁴

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ Автономная некоммерческая организация НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Введение. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и вирус парагриппа вместе составляют до 40% в структуре возбудителей острых респираторных инфекций у детей и взрослых. Перенесённая РСВ-инфекция не приводит к формированию стойкого иммунитета, что обуславливает поиск эффективных методов её медикаментозной профилактики. **Цель исследования** — изучение вирулицидной активности препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении респираторных вирусов человека (вирус парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус) *in vitro*. **Материал и методы.** Вирулицидное действие препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, изучалось *in vitro* на культуре клеток Vero (ATCC CCL-81) в сравнении с препаратами «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®» в отношении вируса парагриппа и респираторно-синцитиального вируса. Работа проводилась в два этапа: исследование цитотоксичности «Тимоген®» с последующим изучением вирулицидного действия на рабочих концентрациях препарата. **Результаты и обсуждение.** Оценка цитотоксичности препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, позволила использовать рабочий диапазон концентраций препарата 0–63%. Выявлена вирулицидная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении респираторно-синцитиального вируса *in vitro*, начиная с концентрации препарата 1,2%, и вируса парагриппа, начиная с концентрации препарата 0,4%. **Заключение.** Полученные данные могут являться основанием для проведения соответствующих клинических исследований по применению препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями, включающими в качестве инфекционных агентов респираторно-синцитиальный вирус и/или вирус парагриппа человека.

Ключевые слова: Тимоген®; Vero; вирусная цитопатогенность; *in vitro*; противовирусное действие; респираторно-синцитиальный вирус; вирус парагриппа; спрей; вирулицидное действие

Для цитирования: Смирнов В. С., Зарубаев В. В., Кудрявцева Т. А., Есаулкова Я. Л., Волобуева А. С., Заплутанов В. А., Петленко С. В. Вирулицидная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении респираторных вирусов человека *in vitro*. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (3–4): 5–11. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-5-11>. EDN: CUFLFS.

Virucidal Activity of the Drug «Thymogen®», a Nasal Dosed Spray, Against Human Respiratory Viruses *In Vitro*

VYACHESLAV S. SMIRNOV¹, VLADIMIR V. ZARUBAEV¹, *TATIANA A. KUDRYAVTSEVA²,
IANA L. ESAULKOVA¹, ALEKSANDRINA S. VOLOBUEVA¹, VASILY A. ZAPLUTANOV³,
SERGEY V. PETLENKO³

¹ Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: tatjana_ku@inbox.ru



EDN: CUFLFS

*Correspondence to:
E-mail: tatjana_ku@inbox.ru



Abstract

Background. Respiratory syncytial virus (RSV) and parainfluenza virus together account for up to 40% of the pathogens causing acute respiratory infections in children and adults. RSV infection does not result in the development of stable immunity, which necessitates the search for effective methods of its drug-based prevention. *The aim of the work* was to study of the virucidal activity of the drug Thymogen®, a dosed nasal spray, against human respiratory viruses (parainfluenza virus and respiratory syncytial virus) *in vitro*. **Material and methods.** The virucidal effect of the drug Thymogen®, a dosed nasal spray, was studied *in vitro* on the Vero (ATCC CCL-81) cell culture in comparison with the drugs Hexoral® and Lizobact COMPLETE® against the parainfluenza virus and respiratory syncytial virus. The work was carried out in two stages: a study of the cytotoxicity of Thymogen® followed by a study of the virucidal effect at working range of drug concentrations of the drug. **Results and discussion.** The cytotoxicity assessment of the drug Thymogen®, a dosed nasal spray, allowed the use of a working range of drug concentrations of 0–63%. The virucidal activity of the drug Thymogen®, a dosed nasal spray, was revealed against the respiratory syncytial virus *in vitro*, starting with a drug concentration of 1.2%; and the parainfluenza virus, starting with a drug concentration of 0.4%. **Conclusion.** The obtained data may serve as a basis for conducting appropriate clinical studies on the use of the drug Thymogen®, a dosed nasal spray, in patients with acute respiratory viral infections, including respiratory syncytial virus and/or human parainfluenza virus as infectious agents.

Keywords: Thymogen®; Vero; viral cytopathogenicity; *in vitro*; antiviral effect; respiratory syncytial virus; parainfluenza virus; spray; virucidal action

For citation: Smirnov V. S., Zarubaev V. V., Kudryavtseva T. A., Esaulkova I. L., Volobueva A. S., Zaplutanov V. A., Petlenko S. V. Virucidal activity of the drug «Thymogen®», a nasal dosed spray, against human respiratory viruses *in vitro*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 5–11. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-5-11>. EDN: CUFLFS.

Введение

Респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа являются одними из наиболее распространённых возбудителей острых респираторных инфекций у детей и взрослых. РСВ-инфекция особенно опасна для младенцев и пожилых людей, вызывая тяжёлые формы бронхолитита и пневмонии [1]. Вирус парагриппа, в свою очередь, часто приводит к развитию ложного крупа у детей и обострению хронических заболеваний дыхательных путей у взрослых [2].

Эти вирусы имеют значительное эпидемиологическое значение. Так, доленое участие РСВ и вируса парагриппа в структуре возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии эпидемиологического сезона 2019/2020 гг. составило 20,1 и 17,2% соответственно [3]. Несмотря на усилия по разработке вакцин и методов профилактики, эффективное лечение этих инфекций остаётся актуальной задачей современной медицины, так как перенесённая РСВ-инфекция не приводит к формированию стойкого иммунитета и повторные эпизоды инфицирования происходят в течение всей жизни [3].

Одним из перспективных препаратов для лечения и профилактики респираторных вирусных инфекций является «Тимоген®» в форме назального спрея. «Тимоген®», спрей назальный дозированный, содержит синтетический дипептид альфа-глутамил-триптофан и вспомогательное вещество бензалкония хлорид. Таким образом, применение «Тимоген®» спрея на клеточных моделях с респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа обосновано его потенциальной барьерной функцией, что делает его важным перспективным препаратом в профилактике этих инфекций.

Цель исследования — изучение вирулицидной активности препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении респираторных вирусов человека (вирус парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус) *in vitro*.

Материал и методы

Исследуемый препарат. В доклиническом экспериментальном исследовании *in vitro* изучалось вирулицидное действие готового лекарственного средства (ГЛС) — препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа. В составе изучаемого препарата содержится действующее вещество альфа-глутамил-триптофан (25 мкг в одной дозе (0,1 мл) препарата) и вспомогательные вещества: натрия хлорид, бензалкония хлорид, вода очищенная.

Вирус и культура клеток. В рамках исследования применяли вирусы из коллекции штаммов НИИЭМ им. Пастера: вирус парагриппа человека 3 типа (HPIV-3) и респираторно-синцитиальный вирус человека (RSV, штамм Long). Вирусы размножали в клетках перmissive линии Vero (ATCC CCL-81). Клетки рассевали на культуральные планшеты площадью 75 см², инфицировали вирусами в дозе 0,1 TCID₅₀ на клетку и культивировали до достижения цитопатического действия (ЦПД) в 90–100% клеток. Затем клетки с культуральной жидкостью замораживали, делили на порции и хранили при температуре –80°C до проведения дальнейших экспериментов.

Выбор препаратов сравнения. В качестве препаратов сравнения для исследования ГЛС «Тимоген®», спрей назальный дозированный, использовались ГЛС «Гексорал®», аэрозоль для местного применения 0,2% и ГЛС «Лизобакт КОМПЛИТ®», спрей для местного применения дозированный. Обоснование: «Тимоген®», спрей назальный дозированный, является лекарственным средством для интраназального применения. Согласно коду анатомо-терапевтического-химической классификации (АТХ) из инструкции по медицинскому применению, «Тимоген®» является «иммуностимулирующим средством». В то же время «Тимоген®» спрей является средством для местного применения, поэтому препаратами сравнения были выбраны ГЛС из группы по коду АТХ «антисептическое средство», для возможности оценки его местного вирулицидного действия. Лекарственные препараты «Гексорал®», аэро-

золь для местного применения 0,2% и «Лизобакт КОМПЛИТ®», спрей для местного применения дозированный, обладают местными антисептическими и дезинфицирующими свойствами на слизистую оболочку (антибактериальное и противовирусное — так называемое барьерное действие). Однако, так как их антибактериальный механизм действия подразумевает непосредственное прямое влияние на клетку («Гексорал®» подавляет окислительные процессы метаболизма бактерий (антагонист тиамин), а «Лизобакт КОМПЛИТ®» содержит пептид лизоцим, который разрушает (лизует) клеточные стенки бактерий); у данных препаратов сравнения оценивалось только вирулицидное действие без оценки цитотоксичности.

Оценка цитотоксичности препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный. Исследование токсичности соединений осуществлялось через оценку жизнеспособности клеток с использованием реакции восстановления тетразолиевого красителя МТТ (3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромид) клетками в культуре. Интенсивность окраски, образующейся в результате этой реакции, прямо пропорциональна количеству жизнеспособных клеток [4].

Клетки линии Vero были рассеяны на 96-луночные планшеты (NEST, Китай, кат. #701001). После формирования монослоя в лунки вносили препарат «Тимоген®», спрей; в различных концентрациях (1,2; 3,7; 11,1; 33 и 100%), растворённые в среде для культивирования клеток в объёме 200 мкл. Планшеты помещали в инкубатор на 72 ч при температуре 37°C в атмосфере с 5% содержанием углекислого газа.

По завершении инкубационного периода клетки промывали средой MEM. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл раствора красителя (0,5 мг/мл), состоящего из 3-(4,5-диметил-тиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолия бромид, разведённого в среде для культивирования клеток. Клетки инкубировали дополнительно 2 ч при тех же условиях. После этого их промывали в течение 5 мин физиологическим раствором. Осадок, образовавшийся в результате реакции, растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) на каждую лунку. Оптическую плотность полученных растворов измеряли с помощью планшетного анализатора Multiscan FC (Thermo Scientific) при длине волны 540 нм.

На основании полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую концентрацию (CC₅₀), которая представляет собой минимальную концентрацию препарата, вызывающую снижение оптической плотности в лунках наполовину по сравнению с контрольными клетками, не подвергавшимися воздействию препарата.

Оценка вирулицидной активности препаратов. Для изучения вирулицидных свойств препаратов культуральную жидкость, содержащую вирус в дозе 5×10³ (PCV) или 5×10⁵ (вирус парагриппа) TCID₅₀/мл, смешивали с равным объёмом исследуемых препаратов («Тимоген®», «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®») в концентрациях 0,4–100% и инкубировали в течение 30 мин при 37°C. По истечении этого срока из образцов готовили серию десятикратных разведений, заражали этими разведениями клетки Vero в 96-луночных планшетах, инкубировали 96 ч при 37°C, после чего проводили визуальный учёт вирусного ЦПД в лунках. Логарифм титра вируса рассчитывали по методу Рида и Менча по формуле [5]:

$$\lg T = \lg D_{50} + \lg ((\% > 50 - 50) / (\% > 50 - \% < 50)),$$

где $\lg T$ — десятичный логарифм титра вируса; $\lg D_{50}$ — десятичный логарифм разведения вируса, инфицировавшего более 50% параллелей; $\% > 50$ — доля образцов, инфицированных в этом разведении; $\% < 50$ — доля образцов, инфицированных в следующем разведении.

За титр вируса принимали величину, противоположную десятичному логарифму максимального разведения исходного материала, способного вызвать вирусное ЦПД. О вирулицидной активности препаратов судили по их способности снижать вирусный титр по сравнению с контрольными образцами.

Статистическая обработка. Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с помощью программы Excel в составе подписки Microsoft 365. Для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический критерий U Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Оценка цитотоксичности препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный. Результаты первого этапа исследования по изучению цитотоксических свойств препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, с помощью опытно-графического анализа (рис. 1) показали, что его нетоксический диапазон при данной методике эксперимента заканчивается при концентрациях выше 63% (достижение CC₅₀ при OD₅₄₀=0,35), что включает четыре концентрации, использованные в эксперименте — 1,2; 3,7; 11,1 и 33% (табл. 1).

Эти результаты позволили сформировать на следующий этап работы шесть концентраций

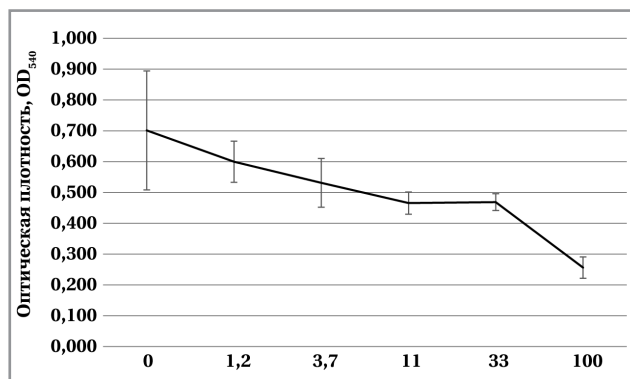


Рис. 1. Цитотоксические свойства препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в культуре клеток Vero (ATCC CCL-81)

Fig. 1. Cytotoxic properties of the drug Timogen®, a dosed nasal spray, in Vero cell culture (ATCC CCL-81).

Таблица 1. Цитотоксические свойства препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в культуре клеток Vero (ATCC CCL-81)

Table 1. Cytotoxic properties of the drug Timogen®, a dosed nasal spray, in Vero cell culture (ATCC CCL-81)

Препарат	Оптическая плотность (OD ₅₄₀) в лунках с клетками при концентрации препарата (%)					
	0 (контроль клеток)	100*	33,3*	11,1*	3,7*	1,2*
«Тимоген®», спрей	0,701±0,098	0,256±0,035	0,469±0,027	0,466±0,036	0,531±0,079	0,600±0,067

Примечание. * — концентрация (%) ГЛС в разведении.

Note. * — concentration (%) of the medicinal product in dilution.

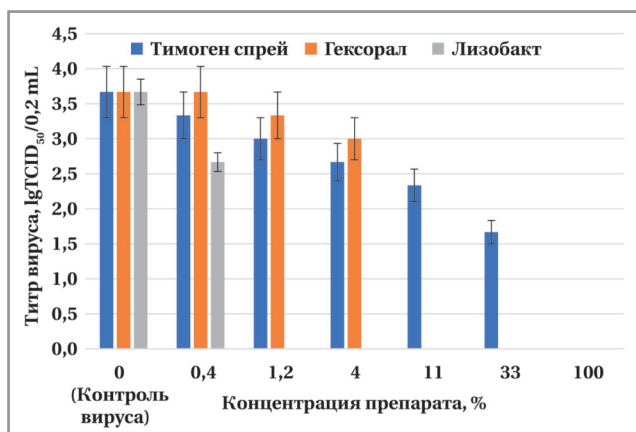


Рис. 2. Влияние исследуемых препаратов («Тимоген®», «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®») на снижение титра вируса парагриппа.

Fig. 2. The effect of the studied drugs (Timogen®, Hexoral®, and Lizobact COMPLETE®) on the reduction of parainfluenza virus titer.

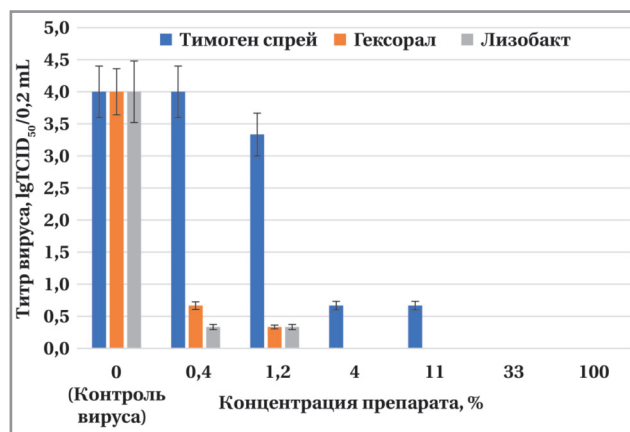


Рис. 3. Влияние исследуемых препаратов («Тимоген®», «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®») на инфекционную активность респираторно-синцитиального вируса.

Fig. 3. The effect of the studied drugs (Timogen®, Hexoral®, and Lizobact COMPLETE®) on the infectious activity of the respiratory syncytial virus.

с коэффициентом разведения 3 (с целью линейности отображения изучаемого вирулицидного эффекта и его максимального попадания в нетоксический диапазон) для исследуемых препаратов «Тимоген®», «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®», а именно: 100% (нативный ГЛС); 33; 11; 4; 1,2 и 0,4%.

Изучение вирулицидной активности препаратов. Оценку вирулицидных свойств препарата «Тимоген®» в отношении респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа человека проводили в сравнении с вирулицидной активностью препаратов сравнения — «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®». Результаты исследования характеристик препаратов суммированы в табл. 2–3 и для наглядности представлены на рис. 2–4.

В результате серии опытов 2-го этапа исследования (см. табл. 2) по изучению вирулицидной активности препаратов «Тимоген®», «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®» в отношении вируса парагриппа было выявлено, что препарат «Тимоген®» снижает инфекционную активность вируса

на 0,4 порядка (в 2,5 раза по сравнению с вирусным контролем) при концентрации 0,4%, на 1 порядок (в 10 раз по сравнению с вирусным контролем) при концентрации 4% и на 2 порядка (в 100 раз по сравнению с вирусным контролем) при концентрации 33%. Таким образом, эффективные исследуемые концентрации препарата «Тимоген®» (0,4–33%) попадают в расчётный нетоксичный диапазон по влиянию на линию клеток Vero ATCC CCL-81 (0–63%), при этом обнаруженное вирулицидное действие препарата в отношении вируса парагриппа начинается с концентрации 0,4%.

Для полной инактивации вируса парагриппа потребовалась 100% концентрация препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный. Для препаратов «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®» 100% инактивация вируса парагриппа была достигнута при концентрациях 11 и 1,2% соответственно (см. рис. 2).

При изучении вирулицидной активности препаратов «Тимоген®», «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®» в отношении респираторно-синци-

Таблица 2. Вирулицидная активность исследуемых препаратов в отношении вируса парагриппа человека
Table 2. Virucidal activity of the studied drugs against human parainfluenza virus

Концентрация препарата, %	Титр вируса (lg TCID ₅₀ /0,2 мл) после инкубации с препаратом		
	«Тимоген®»	«Гексорал®»	«Лизобакт КОМПЛИТ®»
100	0,0±0,0**	0,0±0,0**	0,0±0,0**
33	1,7±0,6*	0,0±0,0**	0,0±0,0**
11	2,3±0,6*	0,0±0,0**	0,0±0,0**
4	2,7±0,6*	3,0±0,0	0,0±0,0**
1,2	3,0±0,0	3,3±0,6	0,0±0,0**
0,4	3,3±0,6	3,7±0,6	2,7±0,6*
Контроль вируса		3,7±0,6	

Примечание. * — подавление инфекционной активности вируса на 1 порядок (в 10 раз по сравнению с вирусным контролем); ** — достижение 100% ингибирования вирусной активности.

Note. * — suppression of infectious activity of the virus by 1 order of magnitude (10 times compared to the viral control); ** — achieving 100% inhibition of viral activity.

Таблица 3. Вирулицидная активность исследуемых препаратов в отношении респираторно-синцитиального вируса человека

Table 3. Virucidal activity of the studied drugs against human respiratory syncytial virus

Концентрация препарата, %	Титр вируса (lg TCID ₅₀ /0,2 ml) после инкубации с препаратом		
	«Тимоген®»	«Гексорал®»	«Лизобакт КОМПЛИТ®»
100	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
33	0,0±0,0**	0,0±0,0	0,0±0,0
11	0,7±0,6*	0,0±0,0	0,0±0,0
4	0,7±0,6*	0,0±0,0**	0,0±0,0**
1,2	3,3±0,6	0,3±0,6	0,3±0,6
0,4	4,0±0,0***	0,7±0,6*	0,3±0,6
Контроль вируса		4,0±0,0	

Примечание. * — подавление инфекционной активности вируса на 3,3 порядка (более, чем в 2000 раз по сравнению с вирусным контролем); ** — достижение 100% ингибирования вирусной активности; *** — отсутствие ингибирования вирусной активности.

Note. * — suppression of viral infectious activity by 3.3 orders of magnitude (more than 2000 times compared to the viral control); ** — achieving 100% inhibition of viral activity; *** — no inhibition of viral activity.

тиального вируса было показано (см. табл. 3), что при концентрации 1,2% препарат «Тимоген®» снижает инфекционную активность вируса на 0,6 порядка, или в 4 раза по сравнению с вирусным контролем. При этом при концентрациях препарата 4 и 11% отмечалось примерно 2000-кратное снижение вирусной активности (3,3 порядка) по сравнению с вирусным контролем).

Для полной инактивации респираторно-синцитиального вируса потребовалась концентрация препарата «Тимоген®» 33%. Для препаратов «Гексорал®» и «Лизобакт КОМПЛИТ®» 100% инаktivация вируса парагриппа достигалась при концентрации 4% у каждого (см. рис. 3).

Данные эффективные исследуемые концентрации препарата «Тимоген®» (0,4–33%) попадают в расчётный нетоксичный диапазон по влиянию на линию клеток Vero ATCC CCL-81 (0–63%), при этом обнаруженное вирулицидное действие препарата в отношении респираторно-синцитиального вируса начинается с концентрации 1,2%.

В соответствии с данными 2 этапа была изучена вирулицидная активность исследуемых препаратов *in vitro* в отношении респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа человека. Полученные результаты свидетельствуют о вирулицидной активности препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении вируса парагриппа (начиная с концентрации 0,4%) и респираторно-синцитиального вируса (начиная с концентрации 1,2%).

При этом необходимо отметить, что подавление активности вируса парагриппа препаратом «Тимоген®», спрей назальный дозированный, происходило более плавно исходя из повышающих концентраций нетоксического диапазона (рис. 4), в то время как активность респираторно-синци-

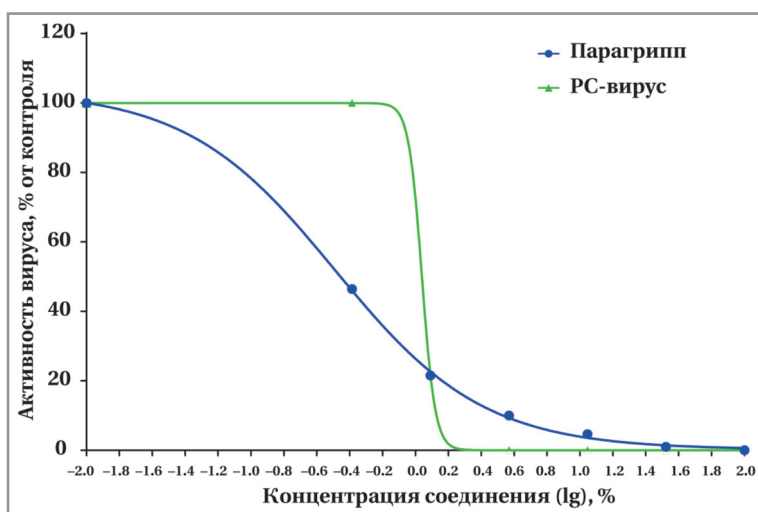


Рис. 4. Инактивация вируса парагриппа и респираторно-синцитиального вируса препаратом «Тимоген®».

Fig. 4. Inactivation of parainfluenza virus and respiratory syncytial virus with the drug Timogen®.

тиального вируса резко падала до нуля сразу после достижения начальной подавляющей концентрации препарата.

Выводы

1. Изучение цитотоксичности исследуемого препарата «Тимоген®» в культуре клеток Vero (ATCC CCL-81) выявило его рабочий диапазон концентраций — 0–63%.

2. Доказана вирулицидная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении респираторно-синцитиального вируса *in vitro*, выявленная начиная с концентрации препарата 1,2%.

3. Доказана вирулицидная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении вируса парагриппа *in vitro*, начиная с концентрации препарата 0,4%.

4. Данные, полученные в этом исследовании, могут являться основанием для проведения соответствующих клинических исследований по применению препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа человека.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. *Смирнов В. С.* — дизайн исследования, редактирование публикации; *Зарубаев В. В.* — дизайн и проведение исследования, редактирование публикации, статистическая обработка; *Кудрявцева Т. А.* — дизайн исследования, статистическая обработка, написание публикации; *Есаулкова Я. Л.* — проведение исследования, редактирование публикации; *Волобуева А. С.* — проведение исследования, редактирование публикации; *Заплутанов В. А.* — дизайн исследования, написание публикации; *Петленко С. В.* — дизайн исследования, редактирование публикации.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы

в ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» (г. Санкт-Петербург, РФ) по заказу и финансовой поддержке АО «Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед» (г. Санкт-Петербург, РФ).

Additional information

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

Contribution. *Smirnov V. S.* — research design, publication editing; *Zarubaev V. V.* — research design and management, publication editing, statistical processing management; *Kudryavtseva T. A.* — research design and statistical processing management, publication writing; *Esaulkova I. L.* — experiments realization, publication editing; *Volobueva A. S.* — experiments realization, publication editing; *Zaplutanov V. A.* — research design, publication writing; *Petlenko S. V.* — research design, publication editing.

Acknowledgments. The study was carried out within the framework of research work at the Saint-Petersburg Pasteur Institute (Saint-Petersburg, Russian Federation) on the order and financial support of JSC «CYTOMED» (Saint-Petersburg, Russian Federation).

Литература/References

1. Бевза С. Л., Харламова Ф. С. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: современный взгляд на проблему. Детские инфекции. 2008; 1: 43–51. [Bevza S. L., Kharlamova F. S. Respiratorno-sintitsial' naya virusnaya infektsiya: sovremennyy vzglyad na problemu. Detskie Infektsii. 2008; 1: 43–51. (in Russian)]
2. Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л. Г., Алексеева О. В., Нгуен В., Топилин О. Г., Коваленко И. В. Вирусный и рецидивирующий круп у детей. Медицинский совет. 2019; 2: 100–105. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-100-105>. [Ovsyannikov D. Yu., Kuz'menko L. G., Alekseeva O. V., Nguen V., Topilin O. G., Kovalenko I. V. Virusnyi i retsdiviruyushchii krup u detei. Meditsinskii Sovet. 2019; 2: 100–105. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-100-105>. (in Russian)]
3. Коровкин А. С., Горенков Д. В., Волгин А. Р. Профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: современное состояние

- и перспективы разработки вакцин. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2024; 3: 255–269. doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-255-269>. [Korovkin A. S., Gorenkov D. V., Volgin A. R. Profilaktika respiratorno-sintitsial' noi virusnoi infektsii: sovremennoe sostoyanie i perspektivy razrabotki vaksin. BIOpreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie. 2024; 3: 255–269. doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-255-269>. (in Russian)]
4. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983; 65 (1–2): 55–63. doi: 10.1016/0022-1759 (83)90303-4.
 5. Reed L. J., Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. American Journal of Epidemiology. 1938; 1; 27 (3): 493–397 doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408>.

Поступила / Received 03.05.2025

Принята в печать / Accepted 13.05.2025

Информация об авторах

Смирнов Вячеслав Сергеевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2723-1496. Researcher ID: T 9205-2017. eLIBRARY SPIN-код: 6276-2918. Scopus Author ID: 5719865301

Зарубаев Владимир Викторович — д. б. н., заведующий лабораторией экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5224-3771. Researcher ID: H-1534-2018. eLIBRARY SPIN-код: 7030-1541. Scopus Author ID: 6602439930

Кудрявцева Татьяна Анатольевна — к. б. н., научный сотрудник, лаборатория нанотехнологии и синтеза лекарственных веществ, отдел нейрофармакологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4997-9830. Researcher ID: HLH-6614-2023. eLIBRARY SPIN-код: 6902-3750

About the authors

Vyacheslav S. Smirnov — D. Sc. in Medicine, Professor, Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-2723-1496.

Vladimir V. Zarubaev — D. Sc. in Biology, Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-5224-3771.

Tatiana A. Kudryavtseva — Ph. D. in Biology, research scientist, Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-4997-9830.

Есаулкова Яна Леонидовна — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3645-8342. Researcher ID: ABC-8028-2020. eLIBRARY SPIN-код: 2030-4136. Scopus Author ID: 57201794409

Волобуева Александрина Сергеевна — научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0839-852X. Researcher ID: ABC-8050-2020. eLIBRARY SPIN-код: 9412-7090. Scopus Author ID: 57200637421

Заплутанов Василий Андреевич — научный сотрудник, лаборатория фармакологии пептидов, Автономная некоммерческая организация Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5294-6533. Researcher ID: F-1215-2015. eLIBRARY SPIN-код: 6067-5480. Scopus Author ID: 55312771400

Петленко Сергей Викторович — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2752-4598. Researcher ID: ACB-6263-2022. eLIBRARY ID: 407034. Scopus Author ID: 6508391789

Iana L. Esaulkova — Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-3645-8342.

Aleksandrina S. Volobueva — Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-0839-852X

Vasiliy A. Zaplutanov — Senior Researcher at the Pharmacological Laboratory of Peptides, Autonomous Non-Profit Organization – Scientific Research Center Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5294-6533

Sergey V. Petlenko — D. Sc. in Medicine, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-2752-4598.

Потенциал фотодинамической инактивации с порфиринами в отношении планктонных и биоплёночных форм антибиотикорезистентных возбудителей раневых инфекций

*Д. В. КВАШНИНА¹, И. Ю. ШИРОКОВА¹, Н. А. БЕЛЯНИНА¹,
С. А. СЫРБУ², Н. Ш. ЛЕБЕДЕВА², Ж. В. БОЕВА¹, А. А. БУРАШНИКОВА¹,
О. В. КОВАЛИШЕНА¹, Н. В. САПЕРКИН¹, Д. К. ЛАЗАРЕВ¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук, Иваново, Россия

Резюме

Особый интерес антимикробная фотодинамическая инактивация (ФДИ) приобретает в условиях глобального распространения устойчивости к противомикробным препаратам. *Цель.* Оценка влияния порфиринов на планктонные и биоплёночные формы возбудителей раневых инфекций при фотодинамической инактивации *in vitro*. *Материал и методы.* Объекты: несимметричные водорастворимые порфирины, содержащие на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты: остатки бензоксазола (O-por), N-метил бензимидазола (N-por) и бензотиазола (S-por). Микроорганизмы: планктонные формы ($n=91$): клинические изоляты из раневого отделяемого с преобладанием в выборке грамположительных микроорганизмов; биоплёнки ($n=20$). Параметры ФДИ: источник света — светодиодная LED-лампа (белый свет) 20 Вт, световой поток в максимуме 1500–1800 Лм; время экспозиции: 10, 15, 30, 60 мин. Бактерицидная активность порфиринов на планктонные формы изучена методом «стерильного» пятна. Деструктивную активность порфиринов к биоплёнкам оценивали по изменению оптической плотности. *Результаты.* Антибиотикоустойчивость определена у 84,9% штаммов (95% ДИ 65,3–97,5). Три соединения порфиринов обеспечили высокий уровень лизиса 94,5% антибиотикорезистентных и антибиотикочувствительных штаммов ($n=86$; 95% ДИ 86,7–102,3) уже после 10 мин облучения. На 5,5% штаммов ($n=5$; 95% ДИ 14,9–25,9) порфирины не оказали бактерицидного действия; 80% ($n=4$) из этих штаммов — грамотрицательные микроорганизмы. Активность S-por и N-por порфиринов варьировала от слабого разрушения биоплёнки до отсутствия эффекта, для O-por определено отсутствие деструктивной активности. *Заключение.* Порфирины имеют выраженный бактерицидный потенциал в отношении планктонных форм грамположительных возбудителей инфекционных заболеваний в том числе с резистентностью к антибиотикам. Некоторые типы молекул (N-por, S-por) приводили к слабой деструкции биоплёнки.

Ключевые слова: антимикробная фотодинамическая инактивация; фотохимия; порфирин; антибиотикорезистентность; раневая инфекция; биоплёнка

Для цитирования: Квашнина Д. В., Широкова И. Ю., Белянина Н. А., Сырбу С. А., Лебедева Н. Ш., Боева Ж. В., Бурашникова А. А., Ковалишена О. В., Саперкин Н. В., Лазарев Д. К. Потенциал фотодинамической инактивации с порфиринами в отношении планктонных и биоплёночных форм антибиотикорезистентных возбудителей раневых инфекций. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (3–4): 12–22. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-12-22>. EDN: DWPAIR.

Potential of Photodynamic Inactivation with Porphyrins Against Planktonic and Biofilm Forms of Antibiotic-Resistant Wound Infection Pathogens

*DARIA V. KVASHNINA¹, IRINA YU. SHIROKOVA¹, NATALIA A. BELYANINA¹,
SERGEY A. SYRBU², NATALIYA SH. LEBEDEVA², ZHANNA V. BOEVA¹,
ANASTASIIA A. BURASHNIKOVA¹, OLGA V. KOVALISHENA¹,
NIKOLAI V. SAPERKIN¹, DANIIL K. LAZAREV¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² G. A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia

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



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



EDN: DWPAIR

Abstract

Antimicrobial photodynamic inactivation is of particular interest in the context of the global spread of antimicrobial resistance. *Aim.* Evaluation of the effect of porphyrins on planktonic and biofilm forms of wound infection pathogens during photodynamic inactivation *in vitro*. *Methods.* Objects: asymmetric water-soluble porphyrins containing heterocyclic fragments on the periphery of the porphyrin cycle: residues of benzoxazole (O-por), N-methyl benzimidazole (N-por) and benzothiazole (S-por). Microorganisms: planktonic forms ($N=91$): clinical isolates from wound discharge with a predominance of gram-positive microorganisms; biofilms ($N=20$). Irradiation parameters: light source — LED lamp (white light) 20 W, maximum luminous flux 1500–1800 Lm; exposure time: 10, 15, 30, 60 minutes. The bactericidal effect of porphyrins on planktonic forms was studied using the «sterile» stain method. The destructive activity of porphyrins to biofilms was assessed by changes in optical density. *Results.* Antibiotic resistance was determined in 84.9% of the strains (95% CI 65.3–97.5). Three porphyrin compounds provided a high level of lysis of 94.5% of antibiotic-resistant and antibiotic-sensitive strains ($N=86$; 95% CI 86.7–102.3) after 10 minutes of irradiation. Porphyrins did not have a bactericidal effect on 5.5% of the strains ($N=5$; 95% CI 14.9–25.9); 80% ($N=4$) of these strains were gram-negative microorganisms. The activity of S-por and N-por porphyrins ranged from weak biofilm destruction to no effect, and the absence of destructive activity was determined for O-por. *Conclusions.* Porphyrins have a pronounced bactericidal potential against planktonic forms of gram-positive pathogens of infectious diseases, including those with antibiotic resistance. Some types of molecules (N-por, S-por) led to weak biofilm degradation.

Keywords: antimicrobial photodynamic inactivation; photochemistry; porphyrin; antibiotic resistance; wound infection; biofilm

For citation: Kvashnina D. V., Shirokova I. Yu., Belyanina N. A., Syrbu S. A., Lebedeva N. Sh., Boeva Zh. V., Burashnikova A. A., Kovalishena O. V., Saperkin N. V., Lazarev D. K. Potential of photodynamic inactivation with porphyrins against planktonic and biofilm forms of antibiotic-resistant wound infection pathogens. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 12–22. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-12-22>. EDN: DWPAIR.

Введение

Фотодинамическая инактивация (ФДИ) является основой терапевтического метода, используемого при лечении неинфекционных и инфекционных болезней различного генеза. Метод основан на применении химического вещества — фотосенсибилизатора и света [1]. Выбравшиеся в результате химической реакции активные формы кислорода воздействуют на метаболически активные клетки, в том числе и микробные, вызывают повреждение биологических молекул клеток и последующую их гибель. В случае применения ФДИ для борьбы с микроорганизмами речь идёт об антимикробной фотодинамической инактивации. Особый клинический и эпидемиологический интерес данный вид ФДИ приобретает в условиях глобального распространения устойчивости к противомикробным препаратам [2]. В рамках комплексного решения этой проблемы Правительством РФ в 2017 г. была принята «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.» [3], согласно которой научно-исследовательский потенциал должен быть направлен на поиск альтернативных методов и биоцидов, способных преодолевать полирезистентность ведущих возбудителей инфекций.

На сегодняшний день широк спектр направлений клинического применения ФДИ в борьбе с инфекционными болезнями. Активное использование данного метода зафиксировано в стоматологии, дерматологии, гинекологии, урологии, оториноларингологии и других областях медицины [4, 5]. Интересно применение метода в хирургии при лечении ран, при которых зачастую наблюдается инфицирование полирезистентными

микроорганизмами, переводящими гнойно-воспалительный процесс в хронический. При этом ситуация может осложняться формированием биоплёнок в ране, которые становятся практически неуязвимыми для антимикробных препаратов, применяемых системно или локально. Так, по данным литературы, распространённость биоплёнок в хронических ранах составила 78,2% [6, 7]. В этом случае арсенал противомикробных средств резко снижается, ставя под угрозу здоровье и жизнь пациента.

В фокусе интереса последних лет применение антимикробной ФДИ находится по многим причинам. Одна из них — высокий терапевтический потенциал данного метода, а именно точность и избирательность локального воздействия, малая инвазивность, атравматичность, дополнительные эффекты в виде стимуляции процессов регенерации с ускорением заживления. С микробиологической точки зрения становится крайне важным тот факт, что системных данных о развитии устойчивости микроорганизмов к ФДИ на сегодняшний день нет. Хотя, авторы из разных научных коллективов [8–10] наблюдали эффект понижения восприимчивости популяции музейных и клинических штаммов к сублетальным дозам облучения после нескольких циклов фотодинамической инактивации, что однозначно нельзя трактовать как развитие устойчивости к ФДИ, так как при применении более строгих условий эксперимента (повышение концентрации фотосенсибилизатора и/или повышение количества световых доз) происходило уничтожение бактерий [11]. Активно направление изучения воздействия фотодинамической инактивации на микробные биоплёнки [12], однако, в отличие от результатов экспериментов

на планктонных формах микроорганизмов, исследователи сталкиваются с уменьшением размера эффекта и предполагаемыми трудностями деструкции биоплёнки.

Ограничения в активном применении метода антимикробной ФДИ в лечебной практике связано с дефицитом нетоксичных препаратов с высокой бактерицидной эффективностью в отношении планктонных и биоплёночных форм микроорганизмов.

Изучение свойств экспериментальных фотосенсибилизаторов для поиска оптимальных по антимикробной активности соединений, участвующих в борьбе с резистентными возбудителями инфекций, является приоритетной в клиническом, микробиологическом и эпидемиологическом плане задач, приближает наш опыт к проведению доклинических исследований *in vivo* и клинических испытаний.

Потенциал водорастворимых несимметричных катионных порфиринов определяется эффективной выработкой синглетного кислорода и преимуществом в возможности химической модификации периферийных заместителей для селективного связывания с биомембранами микробных клеток [13].

Цель исследования — оценка влияния водорастворимых несимметричных катионных порфиринов на планктонные и биоплёночные формы возбудителей раневых инфекций при фотодинамической инактивации в эксперименте *in vitro*.

Материал и методы

Представлены результаты экспериментального выборочного лабораторного исследования *in vitro* по изучению бактерицидного влияния трёх разных соединений моногетерилзамещённых порфиринов на планктонные и биоплёночные формы возбудителей раневых инфекций в методе фотодинамической инактивации.

Исследование выполнялись на двух базах:

1. Синтез химических соединений: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук, Иваново [13].

2. Микробиологические исследования бактерицидной активности: бактериологическая лаборатория Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород.

В серии лабораторных микробиологических экспериментов основными объектами изучения стали химические соединения водорастворимых несимметричных катионных порфиринов и штаммы грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Исследовались три разных соединения моногетерилзамещённых порфиринов:

1) трииодид 5-[4'-(1'',3''-бензотиазол-2''-ил) фенил]-10,15,20-трис (N-метилпиридин-3'-ил) порфирина (S-por). PBS (7,4) M=1176,73 C=1·10⁻⁵ моль/л;

2) трииодид 5-[4'-(1'',3''-бензоксазол-2''-ил) фенил]-10,15,20-трис (N-метилпиридин-3'-ил) порфирина (O-por). PBS (7,4) M=1160,67 C=1·10⁻⁵ моль/л;

3) трииодид 5-[4-(N-метил-1'',3''-бензимидазол-2''-ил) фенил]-10,15,20-трис (N-метилпиридин-3'-ил) порфирина (N-por). PBS (7,4) M=1173,74 C=1·10⁻⁵ моль/л.

Исследуемые микроорганизмы:

1) Первая выборка (планктонные формы микроорганизмов, n=91): клинические изоляты из раневого отделяемого от пациентов с раневыми инфекциями (ожоговая рана, трофическая язва, инфекция области хирургического вмешательства и др.). Видовой состав выборки: *Staphylococcus aureus* (n=43; 47,2%), *Staphylococcus epidermidis* (n=20; 22,0%), *Staphylococcus haemolyticus* (n=9; 9,9%), *Staphylococcus hominis* (n=8; 8,8%), *Staphylococcus warneri* (n=4; 4,4%), *Enterococcus faecalis* (n=3; 3,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2; 2,2%), *Escherichia coli* (n=2; 2,2%). В эксперимент был включён клинический материал пациентов Ожогового центра и Института травматологии и ортопедии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

2) Вторая выборка (биоплёночные формы микроорганизмов, n=20): биоплёнки, выращенные из клинических изолятов первой выборки ((*Staphylococcus aureus* (n=14; 70,0%), *Staphylococcus epidermidis* (n=6; 30,0%)).

Видовая идентификация микроорганизмов проводилась методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии на соответствующем оборудовании (MALDI-TOF MS (Германия) и MALDI-TOF AUTO MS1000 (Autobio, Китай)). Изучение чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось на бактериологическом анализаторе Vitek 2 (Франция), с последующей интерпретацией согласно принятым правилам EUCAST (в русскоязычном переводе) [14].

Для установления факта наличия бактерицидной активности и её оценки была выбрана методика определения спектра литической активности (метод «стерильного» пятна) [15].

Ход исследования *in vitro* по изучению бактерицидной активности в отношении планктонных форм:

1. Подготовка суспензии исследуемых штаммов микроорганизмов.

Из суточной культуры микроорганизмов готовили суспензию 0,5 мутности по стандарту МакФарланда, стерильным тампоном наносили суспензию микроорганизмов в трёх направлениях на подсушенную чашку Петри с плотной питательной средой (Агар Колумбийский с бараньей кровью).

2. Нанесение фотосенсибилизатора — порфирина.

По 0,1 мл раствора каждого из трёх изучаемых химических веществ (1×10⁻⁵ моль·л⁻¹) в буфере PBS (pH 7.4) капали на поверхность питательной среды согласно схеме, представленной на рис. 1, не растирая, давали высохнуть.

3. Параметры фотодинамической инактивации.

Далее проводили сеанс фотооблучения. Источник света: светодиодная LED-лампы (белый свет), максимальная мощность 20 Вт, световой поток в максимуме 1500–1800 Лм. Время фотооблучения (экспозиции): 10, 15, 30, 60 мин. Расстояние от источника света до поверхности чашки Петри с нанесённой микробной культурой — 22 см.

4. Инкубация и интерпретация результатов

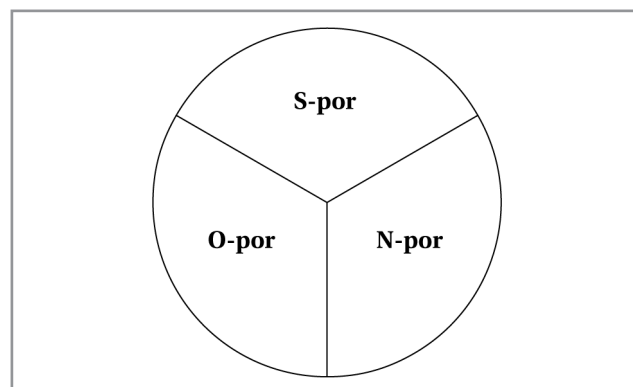


Рис. 1. Общая схема нанесения порфиринов на чашку Петри с твёрдой питательной средой.

Fig. 1. General diagram of porphyrin deposition on a Petri dish with a solid nutrient medium.

После времени экспозиции светом чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C на 24 ч с последующей интерпретацией результатов и оценкой бактерицидной активности порфирина с учётом времени фотооблучения и варианта соединения порфирина.

Критерии оценки: на плотной питательной среде — оценка литической активности по методу «стерильного пятна» по пятибалльной шкале (по количеству «крестов», где «—» отсутствие литической активности; «+» низкая активность; «++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий; «+++» зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста). Высокая бактерицидная активность идентифицировалась при лизисе культуры на «+++», «++++».

Параллельно выполнялись контроли проверки стерильности растворов трёх порфиринов (контроль №1, 2, 3) и проверка отсутствия бактерицидного эффекта порфиринов в условиях отсутствия фотооблучения для всех тестируемых штаммов.

В ходе микробиологических исследований изучено влияние порфиринов в реакции фотодинамической инактивации на процессы ингибирования и деструкции биоплёночных форм тест-штаммов микроорганизмов [16].

Ход исследования *in vitro* по изучению влияния порфирина на биоплёнку.

1. Изучение способности культур образовывать биоплёнку.

Способность культур образовывать биоплёнку моделировали с помощью определения способности микроорганизмов к адгезии на поверхности 96-луночного стерильного плоскодонного пластикового иммунологического планшета. Количественным выражением активности образования биоплёнки тест-штаммов служили значения оптической плотности (ОП), измеряемой на фотометре микропланшетном Multiskan EX, Thermo Labsystems (Shanghai) Co., Ltd. (Китай). Полученные в экспериментах значения оптической плотности использовались для расчёта коэффициента биоплёнкообразования (КБП) и сравнивали между собой (экспериментальная ОП/контрольная ОП). Интерпретация результатов: КБП ≤ 2 единиц — штамм, слабообразующий биоплёнку; при КБП от 2 до 3,99 — штаммы обладали умеренной способностью к образованию биоплёнок; при КБП от 3,99 и выше — высокая способность к образованию биоплёнок.

2. Деструкция зрелой биоплёнки под действием порфирина.

Данный этап также моделировали на поверхности 96-луночного стерильного плоскодонного пластикового иммунологического планшета. На зрелую плёнку воздействовали одним из трёх соединений порфиринов, время фотооблучения 15 мин, расстояния от источника света до поверхности облучаемого объекта 22 см. Влияние порфирина на процесс деструкции биоплёнки (следовательно, активность порфирина) определялась как отношение оптической плотности биоплёнки, подвергшейся влиянию порфирина, к оптической плотности биоплёнки культуры, не подвергавшейся влиянию порфирина. Интерпретация полученного отношения: $<0,5$ — порфирин разрушает биоплёнку; от 0,5 до 0,7 — порфирин слабо разрушает биоплёнку; от 0,7 и выше — порфирин не разрушает биоплёнку.

Обработка данных проводилась в среде R 4.2.1 (Rstudio 1.1.463) [17]. Характер распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и построения графика квантилей (QQ). В соответствии с распределением количественных непрерывных данных использованы соответствующие параметрические и непараметрические критерии. При множественных сравнениях для введения поправок применяли апостериорные тесты. Качественные данные сравнивали с помощью критерия χ^2 . Процентные доли представлены в виде *p* и 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Расчёт доверительных интервалов для частот (ка-

чественные данные) осуществлялся с помощью критериев Уилсона–Вальда с коррекцией по Агрести–Коулу. Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез выбран при $p \leq 0,05$.

Результаты

Данное исследование запланировано как поисковое, комплексное и многоэтапное. На первых этапах работы группой исследователей Института химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук (г. Иваново) с использованием метода С–Н-активации были синтезированы несимметричные водорастворимые порфирины, содержащие на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты (остатки бензоксазола, N-метил бензимидазола и бензотиазола). Кроме того, проведённые эксперименты по прямому и обратному спектрофотометрическому титрованию взаимодействия (связывания) альбумина с моногетерилзамещёнными порфиринами [18] позволили предположить, что порфирины при взаимодействии с бактериальной клеткой нацелены на поверхностные белки и генетический материал микроорганизмов. Эти данные послужили основой для дальнейшей работы. Экспериментальное изучение антимикробного эффекта порфиринов при фотодинамической инактивации началось с воздействия на музейные штаммы *S. aureus* ATCC 29213 и *S. epidermidis* ATCC 14990 [18]. В исследовании были получены результаты, свидетельствующие о том, что моногетерилзамещённые порфирины обеспечили полный лизис тестируемых штаммов стафилококков с известными свойствами и проявили антимикробных эффект. В связи с этим возник вопрос о наличии антимикробного эффекта порфиринов в отношении штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов с раневой инфекцией, в том числе вызванной антибиотикорезистентными штаммами.

В ходе оценки уровня антибиотикорезистентности в выборке микроорганизмов были проведены микробиологические исследования 91 клинического изолята от 96 пациентов. Устойчивость была идентифицирована у 84,9% (95% ДИ 65,3–97,5) штаммов.

Характеризуя уровень антибиотикорезистентности наиболее представительной части выборки (грамположительных микроорганизмов рода *Staphylococcus*), надо отметить, что устойчивость *S. aureus* колебалась в диапазоне от 0 до 30,1%. Наименьшую резистентность бактерии проявляли к ванкомицину и линезолиду, что объясняется нечастым использованием данных антибиотиков в практике, так как, например, ванкомицин является антибиотиком резерва и его назначение происходит комиссией врачей. Среди *S. epidermidis* устойчивость колебалась в диапазоне от 0 до 56,8%.

Наименьшую резистентность бактерии проявляли к ванкомицину, тигециклину, линезолиду. Наиболее устойчивы штаммы оказались к эритромицину и цефокситину. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень резистентности рода *Staphylococcus* к цефокситину составляет 41,2% (95% ДИ 20,4–73,9), что является тревожным эпидемиологическим и клиническим признаком, так как данный антибиотик-скрининг показывает истинную распространённость метициллинорезистентности. Согласно антибиотикограммам грамотрицательных микроорганизмов ($n=4$) была определена устойчивость к нескольким классам антимикробных препаратов, в т. ч. к тикарциллину/клавуланату и цефоперазону/сульбактаму, что негативно сказывается в отношении широты выбора антибактериальной терапии.

При изучении бактерицидной активности порфиринов в отношении возбудителей гнойно-септических инфекций было установлено, что три соединения порфиринов обеспечили высокий уровень лизиса (на «+++» и «++++» в методике «стерильного» пятна) 94,5% штаммов ($n=86$; 95% ДИ 86,7–102,3) после 10 мин облучения и далее в течении 15, 30, 60 мин (табл. 1).

В качестве примера высокого уровня литической активности на рис. 2, а представлены результаты тестирования порфиринов к клиническому метициллинорезистентному штамму *S. haemolyticus*.

Установлен высокий уровень бактерицидной активности (на «+++», «++++») в отношении антибиотико-

Таблица 1. Бактерицидная активность 3-х соединений порфиринов по отношению к грамположительным и грамотрицательным штаммам микроорганизмов при разном времени фотооблучения (выборочные данные)
Table 1. Bactericidal activity of 3 porphyrin compounds in relation to Gram-positive and Gram-negative strains of microorganisms at different times of photovoltages (sample data)

Тип порфирина	S-por				O-por				N-por			
	свет	10'	15'	30'	свет	10'	15'	30'	свет	10'	15'	30'
Микроорганизмы с идентификационным лабораторным номером												
1. <i>S. epidermidis</i> 7 (R)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2. <i>S. epidermidis</i> 459 (R)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3. <i>S. aureus</i> 259	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4. <i>S. aureus</i> 229(R)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5. <i>S. hominis</i> 524 (R)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
6. <i>S. hominis</i> 527	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
7. <i>S. haemolyticus</i> 471 (R)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
8. <i>S. haemolyticus</i> 487 (R)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
9. <i>S. warneri</i> 189	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10. <i>S. warneri</i> 5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
11. <i>E. faecium</i> 31 (R)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
12. <i>E. faecium</i> 32	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
13. <i>S. aureus</i> 134	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14. <i>E. coli</i> 367 (R)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15. <i>E. coli</i> 076 (R)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16. <i>P. aeruginosa</i> 435 (R)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17. <i>P. aeruginosa</i> 609 (R)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. Буквой R (resistance) отмечены штаммы, проявлявшие резистентность к одному и более тестируемому антибиотику. Оценка бактерицидной активности по пятибалльной шкале (по количеству «крестов»): «—» отсутствие литической активности; «+» низкая активность; «++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерии; «+++» зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста.

Note. The letter R (resistance) indicates strains that showed resistance to one or more tested antibiotics. Assessment of bactericidal activity on a five-point scale (by the number of «crosses»): «—» lack of lytic activity; «+» low activity; «++» formation of a lysis zone with a large number of bacterial secondary growth colonies; «+++» lysis zone with single secondary growth colonies; «++++» transparent lysis zone without secondary growth colonies.

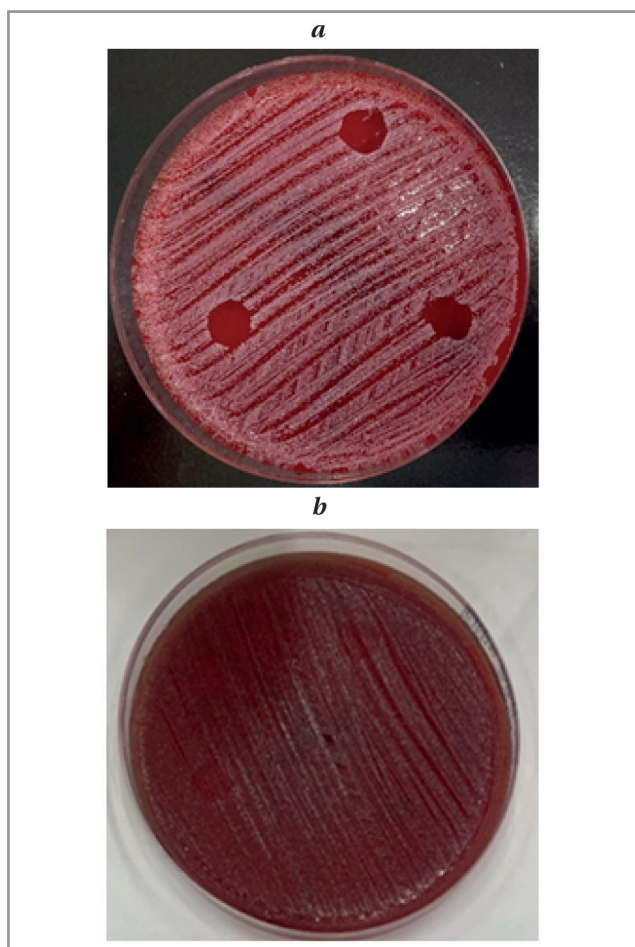


Рис. 2. Результат определения активности порфиринов с демонстрацией пятен лизиса в области нанесения порфирина, экспозиция 10 мин.

a — *S. haemolyticus* 471; *b* — *S. aureus* 134.

Fig. 2. The result of the determination of porphyrin activity with a demonstration of lysis spots in the area of porphyrin application, exposure of 10 minutes.

a — *S. haemolyticus* 471; *b* — *S. aureus* 134.

резистентных и антибиотикочувствительных клинических штаммов грамположительных бактерий в планктонной форме суммарно при всех вариантах фотооблучения, а именно для S-por — 98,8%, O-por — 100%, N-por — 98,8%.

Полученные результаты в отношении грамположительных микроорганизмов говорят о высоком уровне бактерицидной активности порфиринов и в отношении антибиотикостойчивых и в отношении антибиотикочувствительных штаммов, что определяет независимость эффективности фотодинамической инактивации от спектра чувствительности к антибиотикам и перспективы применения водорастворимых несимметричных катионных порфиринов как ещё единого инструмента в борьбе с агрессивными возбудителями раневых инфекций.

К 5,5% штаммов ($n=5$; 95% ДИ 14,9–25,9) порфирины не проявили бактерицидной активности (на «—» в методике лизисного пятна) или про-

явили низкую активность («+», «++»); в этой группе «нечувствительных/малочувствительных» наибольшую долю ($n=4$, 80,0%) составляли грамотрицательные микроорганизмы (*P.aeruginosa* и *E.coli*).

Полученные результаты в отношении грамотрицательных микроорганизмов вполне предсказуемы, так как общеизвестно, что фундаментальные различия в чувствительности грамположительных и грамотрицательных бактерий к фотодинамической инактивации связывают с принципиальными различиями в строении клеточных стенок этих двух групп бактерий [19, 20].

Среди грамположительных микроорганизмов низкая бактерицидная активность («+» в методике «стерильного» пятна) была отмечена только для клинического штамма *S. aureus* 134 при экспозиции светом 10 мин для двух соединений порфиринов (рис. 2, *b*); при увеличении времени экспозиции до 15 мин происходит нарастание литического эффекта до «+++» для порфирина S-por и до «++++» для соединения O-por, дальнейшего нарастания динамики активности со временем экспозиции (30, 60 мин) не происходило; N-порфирин не проявил активность к этому штамму. Надо заметить, что данный штамм выделен от пациента с инфекцией области хирургического вмешательства (глубокая инфекция хирургической раны). Штамм стафилококка не проявлял резистентности к тестируемым антибиотикам.

В экспериментальном исследовании не выявлено полной устойчивости грамположительных микроорганизмов одновременно ко всем трём соединениям порфиринов, что прогнозирует возможность их применения в смеси, для закрытия всего диапазона чувствительности при фотодинамической инактивации в терапевтических целях.

При изучении стерильности растворов порфиринов были получены отрицательные результаты, все растворы были стерильны. В контрольных опытах без фотоактивации определялся активный рост всех исследуемых видов микроорганизмов, что говорит об отсутствии бактерицидного эффекта порфиринов в условиях отсутствия фотооблучения.

При изучении деструктивного потенциала порфиринов в отношении биоплёнок в тестируемую выборку вошли только грамположительные микроорганизмы с разным уровнем антибиотикорезистентности и биоплёнкообразования.

Внутри каждой группы микроорганизмов, сформированных по виду, выделялись резистентные более к 1 антибиотику (9/14 среди *S.aureus* и 2/6 среди *S.epidermidis*) и чувствительные штаммы.

По способности к биоплёнкообразованию выборка характеризовалась следующими свой-

ствами: вариабельность коэффициента биоплёнокообразования 1,1–4,22 (*min–max*), медиана 1,61 (*Q2; Q3* 1,35; 2,13), что говорит о преобладании штаммов со слабой способностью к образованию биоплёнок. Так, среди всех микроорганизмов было идентифицировано 75% — слабообразующих биоплёнку штаммов; 20% — с умеренной способностью; 5% — с высокой способностью к образованию биоплёнок, распределение среди разных видов представлено в табл. 2.

При изучении взаимосвязи между свойством антибиотикорезистентности и способности образовывать биоплёнку не было найдено статистически значимой связи, о чём говорит следующее: χ^2 Краскелл–Уоллиса = 1,166; степ. своб. = 2; $p=0,5582$.

Совокупно, при изучении активности порфиринов в отношении штаммов с различным коэффициентом биоплёнокообразования было выявлено, что три соединения порфиринов определили разный уровень деструкции в отношении биоплёнок (табл. 3). Активность порфиринов S-por (*Me* 0,72 (*Q2; Q3* 0,64; 0,81)) и N-por (*Me* 0,74 (*Q2; Q3* 0,69; 0,79)) варьировала от слабого разрушения биоплёнки до отсутствия эффекта, для O-por определено отсутствие деструктивной активности.

Несмотря на то, что на данном этапе эксперимента не наблюдалось эффекта полного разрушения биоплёнок стафилококков (табл. 4), некоторые типы молекул (N-por, S-por) всё же приводили к слабой деструкции. По данным литературы [1, 8, 20, 21], факторы, способные снизить эффективность ФДИ разнообразны: условия гипоксии в биоплёнке, связывание соединениями матрикса активных форм кислорода, выработанных в результате фотохимической реакции, трудность проникновения фотосенсибилизатора к микробным клеткам из-за экзополисахаридов и др. Результаты наших исследований позволяют выстраивать траекторию последующих экспериментов. А именно, формирование комплексного воздействия на биоплёнку, через добавление к фотосенсибилизатору веществ (например, ферментов), влияющих на дезорганизацию экзополисахаридного матрикса биоплёнки или способствующих более лучшему проникновению порфирина внутрь клетки.

Не было выявлено статистического подтверждения взаимосвязи между резистентностью к антибиотикам и действием порфирина на биоплёнку, о чём говорит следующее: для O-por — χ^2 Краскелл–Уоллиса = 0,2682; степ. своб. = 2; $p=0,8745$; для N-por — по дисперсионному анализу $F=1,444$; $p=0,264$; S-por — по дисперсионному анализу $F=0,78$; $p=0,474$.

При изучении взаимосвязи между способностью к образованию биоплёнок штаммами стафилококков и действием порфирина на био-

Таблица 2. Распределение микроорганизмов по способности к биоплёнокообразованию (в абс. числах)

Table 2. Distribution of microorganisms by biofilm formation ability (in abs. numbers)

Микроорганизм	Слабая	Умеренная	Высокая
<i>S. aureus</i>	10	3	1
<i>S. epidermidis</i>	5	1	0

Таблица 3. Характеристика трёх соединений порфиринов по активности в отношении стафилококковых биоплёнок

Table 3. Characteristics of three porphyrin compounds by activity against staphylococcal biofilms

Тип порфирина	Показатель разрушения биоплёнки (отношение оптической плотности биоплёнки, подвергшейся влиянию порфирина, к оптической плотности биоплёнки культуры, не подвергавшейся влиянию порфирина)		
	<i>Min–max</i>	$\bar{x}-\sigma$	<i>Me (Q2; Q3)</i>
O-por*	0,75–0,86	0,79±0,03	0,78 (0,76; 0,80)
S-por	0,6–0,89	0,73±0,07	0,72 (0,64; 0,81)
N-por	0,62–0,86	0,74±0,09	0,74 (0,69; 0,79)

Примечание. * — распределение отличалось от нормального.

Note. * — the distribution was different from normal.

Таблица 4. Группировка результатов деструкции биоплёнок по типу порфирина, %

Table 4. Grouping of biofilm destruction results by porphyrin type, %

Тип порфирина	Разрушение биоплёнки	Слабое разрушение	Нет разрушения
O-por	0	0	100
N-por	0	30	70
S-por	0	50	50

плёнку получены разнородные результаты, а именно в отношении O-por обнаружена положительная слабая статистически незначимая корреляционная связь ($r=0,244$; $p=0,2989$), N-por — обратная слабая статистически незначимая корреляционная связь ($r=-0,135$; $p=0,5714$), S-por — нет корреляционной связи ($r=-0,017$; $p=0,9423$).

В целом, полученные результаты демонстрируют негативную воздействующую роль компонентов биоплёнки на порфирин-опосредованную антимикробную ФДИ, что определяет дальнейшие перспективы изучения комбинированного воздействия с участием транспортных систем, ферментов для более сильного деструктивного эффекта водорастворимых несимметричных катионных порфиринов.

Обсуждение

Гнойно-воспалительные заболевания и их осложнения составляют до 30–40% в структуре хирургической патологии [22]. Инфекционная природа данных состояний сегодня определяет

трудности терапии и большие экономические потери в системе здравоохранения, т. к. большая доля возбудителей раневых инфекций проявляет свойство антибиотикорезистентности. Основным возбудителем инфекций кожи и мягких тканей является *S. aureus* [1]. Так, по данным Национальной сети безопасности здравоохранения США (National Healthcare Safety Network) *S. aureus* и CoNS (coagulase-negative staphylococci) были наиболее часто регистрируемыми патогенами (18 и 15%) в общей этиологической структуре инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) после ортопедических, акушерско-гинекологических и кардиохирургических операций [23]. Уровень антибиотикорезистентности грамположительных возбудителей данных инфекций варьировал в зависимости от типа операции, но оставался на высоком уровне. В целом, по сравнению с ИОХВ после абдоминальных инфекций доля резистентных фенотипов после акушерско-гинекологических операций составляла для MRSA 39% против 56%, VRE *E. faecium* 36% против 54% соответственно [23].

В нашем исследовании основную и большую часть выборки тестируемых к новым синтезированным молекулам порфиринов составили наиболее распространённые в хирургическом стационаре (профиль — ортопедия и травматология, комбустиология) возбудители вторичных раневых инфекций — грамположительные микроорганизмы (87/91, 95,6%, $p=0,0004$). По результатам изучения антибиотикорезистентности было выявлено, что среди всех тестируемых штаммов устойчивость была идентифицирована у 84,9% (95% ДИ 65,3–97,5). Такой подбор штаммов был связан с тем, чтобы изучить бактерицидную активность порфиринов к микроорганизмам с разными профилями резистентности и показать антимикробный потенциал водорастворимых несимметричных катионных порфиринов в отношении наиболее актуальных возбудителей гнойно-септических раневых инфекций.

В отношении планктонных форм грамположительных микроорганизмов были получены значительные положительные результаты и доказан высокий уровень бактерицидной активности порфиринов в независимости от наличия у бактерий свойства резистентности к антибиотикам, что определяет перспективы дальнейшего изучения синтезированных молекул.

При этом выявлено, что к грамотрицательным микроорганизмам порфирины не проявили активности, что скорее всего определяется известными характеристиками и строением клеточной стенки микробной клетки и требует дальнейшего поиска способов преодоления этой трудности, например, путём комбинации фотосенсибилизатора и транспортной системы, син-

теза положительно заряженного (катионного) фотосенсибилизатора или путём связывания или объединения фотосенсибилизатора с положительно заряженными веществами, такими как поли-L-лизин, полиэтиленмин и нонапептид полимиксина В и другими [24, 25].

На сегодняшний день нельзя игнорировать тот факт, что микроорганизмы в ране существуют в различных фенотипических формах (биоплёночной и планктонной) [6]. При этом, чем дольше течёт инфекционный процесс, тем более вероятно, что в ране сформировалась биоплёнка, состав которой многокомпонентен и разнообразен по видам включённых в неё микробов. Эффективность терапевтического воздействия на биоплёнку даже одного и того вещества/метода может отличаться, чаще в сторону снижения антимикробной терапии, что определяет ряд трудностей в борьбе с ними. Данные литературы [1, 7] и результаты наших экспериментов демонстрируют, что биоплёнки чувствительны к фотодинамической инактивации, однако сила эффекта очень вариабельна. Вполне вероятно, что для реализации полного потенциала антимикробной ФДИ порфиринами по разрушению биоплёнок требуется применение комбинированного воздействия, и в этом контексте нанотехнологии, методы доставки физической энергии, комбинация с ферментами, антибиотиками могут играть важную роль.

Результаты нашего эксперимента согласуются с мировыми данными и дают важное представление о действии порфиринового фотосенсибилизатора на различные формы существования микроорганизмов, важных в клиническом и эпидемиологическом плане.

Заключение

По результатам эксперимента *in vitro* определено, что несимметричные водорастворимые порфирины, содержащие на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты (остатки бензоксазола, N-метил бензимидазола и бензотиазола), имеют выраженный бактерицидный потенциал, проявившийся в отношении планктонных форм грамположительных возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе с резистентностью к антибактериальным препаратам. Установлен высокий уровень бактерицидной активности (на «+++», «++++») в отношении клинических штаммов грамположительных бактерий в планктонной форме: для S-рог — 98,8%, O-рог — 100%, N-рог — 98,8%. Соединения порфиринов показали максимальную литическую активность уже через 10 мин экспозиции светом. В отношении грамотрицательных микроорганизмов определено отсутствие бактерицидной актив-

ности для всех трёх соединений порфирина. Действие порфиринов S-рог и N-рог варьировало от слабого разрушения биоплёнки до отсутствия эффекта, для O-рог определено отсутствие деструктивной активности. Полученные результаты определяют перспективы дальнейшего изучения данных химических соединений и возможности применения порфиринов в борьбе с раневыми инфекциями, выработки комплексного подхода для фотодинамической инактивации биоплёнок и проведение экспериментов *in vivo*.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-75-01087, <https://rscf.ru/project/23-75-01087/>.

Ограничения исследования. Результаты эксперимента определяются только у условиях *in vitro*. Для применения порфиринов в клинической практике необходимы дальнейшие доклинические и клинические исследования.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Квашнина Д. В. — концепция и дизайн исследования, написание текста

рукописи, финальное утверждение рукописи; Широкова И. Ю. — проведение микробиологических исследований, анализ и интерпретация результатов исследований; Белянина Н. А. — проведение микробиологических исследований, анализ и интерпретация результатов исследований; Сырбу С. А. — синтез химических соединений, анализ и интерпретация результатов исследований; Лебедева Н. Ш. — синтез химических соединений, анализ и интерпретация результатов исследований; Боева Ж. В. — сбор и обработка данных, написание текста, редактирование; Бурашникова А. А. — сбор и обработка данных, написание текста, редактирование; Ковалишенина О. В. — обсуждение концепции и дизайна исследования, финальное утверждение рукописи; Саперкин Н. В. — статистическая обработка данных; Лазарев Д. К. — сбор и обработка данных.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Литература/References

1. Pérez-Laguna V, García-Luque I, Ballesta S, Rezusta A, Gilaberte Y. Photodynamic therapy combined with antibiotics or antifungals against microorganisms that cause skin and soft tissue infections: a planktonic and biofilm approach to overcome resistances. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 23(14): 603. doi: 10.3390/ph14070603.
2. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 года N 2045-р «Об утверждении «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». [Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 25 sentyabrya 2017 goda N 2045-r «Ob utverzhdenii «Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnnoj rezistentnosti v Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda». (in Russian)]
4. Мишутина О. Л., Волченкова Г. В., Ковалева Н. С., Васильцова О. А., Фахрадова В. А. Фотодинамическая терапия в стоматологии (обзор литературы). Смоленский медицинский альманах. 2019; 3: 102–111. EDN PMCRWJ. [Mishutina O. L., Volchenkova G. V., Kovaleva N. S., Vasil'tsova O. A., Fakhradova V. A. Photodynamic therapy in dentistry (literature review). *Smolensk Medical Almanac*. 2019; 3: 102–111. EDN PMCRWJ. (in Russian)]
5. Shanazarov N. A., Zinchenko S. V., Kisikova S. D., Rizvanov A. A., Smailova S., Petukhov K. A. et al. Photodynamic therapy in the treatment of HPV-associated cervical cancer: mechanisms, challenges and future prospects. *Biomedical Photonics*. 2024; 13(1): 47–55. doi: 10.24931/2413-9432-2023-13-1-47-55.
6. Суковатых Б. С., Григорьян А. Ю., Бежин А. И. Роль биоплёнки микроорганизмов в развитии раневого процесса. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2022; 15(1): 92–96. doi: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-92-96>. [Sukovatykh B. S., Grigoryan A. Yu., Begin A. I. Microbial biofilm in the development of wound process. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2022; 15(1): 92–96. doi: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-92-96>. (in Russian)]
7. de Melo W. C., Avci P, de Oliveira M. N., Gupta A., Vecchio D. et al. Photodynamic inactivation of biofilm: taking a lightly colored approach to stubborn infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Jul; 11(7): 669–693. doi: 10.1586/14787210.2013.811861.
8. Guffey J. S., Payne W., Jones T., Martin K. Evidence of resistance development by *Staphylococcus aureus* to an *in vitro*, multiple stage application of 405 nm light from a supraluminous diode array. *Photomed Laser Surg*. 2013; 31: 179–82. doi: 10.1089/pho.2012.3450.
9. Amin R. M., Bhayana B., Hamblin M. R., Dai T. Antimicrobial blue light inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* by photo-excitation of endogenous porphyrins: *in vitro* and *in vivo* studies. *Lasers Surg Med*. 2016; 48: 562–568. doi: 10.1002/lsm.22474.
10. Pieranski M., Sitkiewicz I., Grinholc M. Increased photoinactivation stress tolerance of *Streptococcus agalactiae* upon consecutive sublethal phototreatments. *Free Radic Biol Med*. 2020; 160: 657–669. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.003.
11. Rapacka-Zdonczyk A., Wozniak A., Pieranski M., Woziwodzka A., Bielawska K. P., Grinholc M. Development of *Staphylococcus aureus* tolerance to antimicrobial photodynamic inactivation and antimicrobial blue light upon sub-lethal treatment. *Sci Rep*. 2019; 9: 1–18. doi: 10.1038/s41598-019-45962-x.
12. Astuti S. D., Mahmud A. F., Putra A. P., Setiawatie E. M., Arifianto D. Effectiveness of bacterial biofilms photodynamic inactivation mediated by curcumin extract, nanodoxycycline and laser diode. *Biomedical Photonics*. 2020; 9(4): 4–14. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-4-14.
13. Лебедева Н. Ш., Кофман О. И. Супрамолекулярные системы на основе макроциклических соединений с протеинами. Перспективы применения. *Биоорганическая химия*. 2022; 48(1): 3–31. doi: <https://doi.org/10.31857/S0132342322010079>. [Lebedeva N. Sh., Koifman O. I. Supramolecular systems based on macrocyclic compounds with proteins. *Application prospects*. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2022; 48(1): 3–31. doi: <https://doi.org/10.31857/S0132342322010079>. (in Russian)]
14. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МИК и диаметров зон подавления роста. URL: <https://www.antibiotic.ru/library/eucast-eucast-clinical-break-points-bacteria-13-0-rus/> (дата обращения: 18.02.2024) [The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Break point tables for interpretation of MICs and zone diameters—version 13.0; 2023].
15. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Пунченко О. Е., Кафтырева Л. А., Акимкин В. Г., Долгий А. А. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Методические рекомендации. 2022: 32. [Aslanov B. I., Zueva L. P., Punchenko O. E., Kaftyreva L. A., Akimkin V. G., Dolgii A. A. et al. Rational use of bacteriophages in therapeutic and anti-epidemic practice: Federal clinical guidelines. 2022: 32. (in Russian)]
16. Немченко У. М., Кунгурцева Е. А., Григорова Е. В., Белькова Н. Л., Маркова Ю. А., Носкова О. А. и др. Моделирование бактериальных

- биоплёнок и оценка чувствительности возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к дезинфицирующему средству Секусепт актив. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (10): 652–658. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-652-65>. [Nemchenko U. M., Kungurtseva E. A., Grigорова E. V., Bel'kova N. L., Markova Yu. A., Noskova O. A. et al. Simulation of bacterial biofilms and estimation of the sensitivity of healthcare-associated infection pathogens to bactericide Sekusept active. Klin Lab Diagn. 2020; 65 (10): 652–658. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-652-65>. (in Russian)]
17. R Core Team; R Foundation for Statistical Computing (Hrsg.): R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2022
 18. Киселев А. Н., Лебедев М. А., Сырбу С. А., Юрина Е. С., Губарев Ю. А., Лебедева Н. Ш. и др. Синтез и исследование водорастворимых несимметричных катионных порфиринов как потенциальных фотонактиваторов патогенов. Известия Академии наук. Серия химическая. 2022; 71 (12): 2691–2700. EDN VXSHNN. [Kiselev A. N., Lebedev M. A., Syrbu S. A., Yurina E. S., Gubarev Yu. A., Lebedeva N. Sh. et al. Synthesis and study of water-soluble asymmetric cationic porphyrins as potential photoinactivators of pathogens. Russian Chemical Bulletin. 2022; 71 (12): 2691–2700. EDN VXSHNN. (in Russian)]
 19. Наумович С. А., Плавский В. Ю., Кувшинов А. В. Антимикробная фотодинамическая терапия: преимущества, недостатки и перспективы развития. Современная стоматология. 2020; 1 (78): 11–16. EDN INLZNY. [Naumovich S. A., Plavskii V. Yu., Kuvshinov A. V. Antimicrobial photodynamic therapy: advantages, disadvantages and development prospects. Sovremennaya stomatologiya. 2020; 1 (78): 11–16. EDN INLZNY. (in Russian)]
 20. Логунова Е. В., Наседкин А. Н. Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию (обзор литературы). Лазерная медицина. 2015; 19 (2): 44–52. [Logunova E. V., Nasedkin A. N. Modern view on antimicrobial photodynamic therapy (review of literature). Laser Medicine. 2015; 19 (2): 44–52. (in Russian)]
 21. Тиганова И. Г., Макарова Е. А., Меерович Г. А., Алексеева Н. В., Толордава Э. Р., Жижимова Ю. С. и др. Фотодинамическая инактивация патогенных бактерий в биоплёнках с использованием новых синтетических производных бактериохлорина. Biomedical Photonics. 2017; 6 (4): 27–36. doi: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-27-36>. [Tiganova I. G., Makarova E. A., Meerovich G. A., Alekseeva N. V., Tolordava E. R., Zhizhimova Yu. S. et al. Photodynamic inactivation of pathogenic bacteria in biofilms using new synthetic bacteriochlorin derivatives. Biomedical Photonics. 2017; 6 (4): 27–36. doi: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-27-36>. (in Russian)]
 22. Гельфанд Б. Р., Кубышкин В. А., Козлов Р. С., Хачатрян Н. Н. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации. 2015: 109. ISBN 978-5-4316-0235-1. [Gel'fand B. R., Kubyshkin V. A., Kozlov R. S., Khachatryan N. N. Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkanei: rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. 2015: 109. ISBN 978-5-4316-0235-1 (in Russian)]
 23. Weiner-Lastering L. M., Abner S., Edwards J. R. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network, 2015–2017. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020; 41 (1): 1–18. doi: [10.1017/ice.2019.296](https://doi.org/10.1017/ice.2019.296)
 24. Sperandio F. F., Huang Y. Y., Hamblin M. R. Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2013; 8 (2): 108–120. doi: [10.2174/1574891x113089990012](https://doi.org/10.2174/1574891x113089990012)
 25. Кустов А. В. Натуральные хлориновые фотосенсибилизаторы и потенцирующие агенты для антимикробной фотодинамической терапии. Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2023; 66 (12): 32–40. doi: <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20236612.6902> / [Kustov A. V. Natural chlorin photosensitizers and potentiating agents for antimicrobial photodynamic therapy. Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya. 2023; 66 (12): 32–40. doi: <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20236612.6902>. (in Russian)]

Поступила / Received 25.03.2025

Принята в печать / Accepted 10.04.2025

Информация об авторах

Квашнина Дарья Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9317-4816. eLibrary SPIN: 9395-2934

Широкова Ирина Юрьевна — к. м. н., врач-бактериолог, заведующий бактериологической лабораторией Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8387-6344. eLibrary SPIN: 9123-1213

Белянина Наталья Александровна — биолог бактериологической лаборатории Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8578-3600.

Сырбу Сергей Александрович — д. х. н., профессор, заведующий лабораторией «Новые материалы на основе макроциклических соединений» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук», Иваново, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1482-2809. eLibrary SPIN: 6919-2641

Лебедева Наталья Шамильевна — д. х. н., доцент, заведующая лабораторией «Физическая химия супрамолекулярных систем на основе макроциклических соединений и полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук», Иваново, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7260-3239. eLibrary SPIN: 7045-8818

Боева Жанна Валерьевна — лаборант научно-исследовательского отдела ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0009-0008-6594-4471. eLibrary SPIN: 6598-9935

About the authors

Daria V. Kvashnina — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9317-4816. eLibrary SPIN-код: 9395-2934

Irina Yu. Shirokova — Ph. D. in Medicine, Head of the Bacteriological laboratory, bacteriologist, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8387-6344. eLibrary SPIN: 9123-1213

Natalia A. Belyanina — Biologist of the bacteriological laboratory of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8578-3600

Sergey A. Syrbu — D. Sc. in Chemistry, Head of the laboratory «New Materials based on macrocyclic compounds» of the ISC RAS, Ivanovo, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1482-2809. eLibrary SPIN: 6919-2641

Nataliya Sh. Lebedeva — D. Sc. in Chemistry, Head of the Laboratory «Physical Chemistry of supramolecular systems based on macrocyclic compounds and polymers» ISC RAS, Ivanovo, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7260-3239. eLibrary SPIN: 7045-8818

Zhanna V. Boeva — Laboratory assistant of the research department Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0009-0008-6594-4471. eLibrary SPIN: 6598-9935

Бурашникова Анастасия Александровна — лаборант научно-исследовательского отдела ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0009-0009-7102-4791. eLibrary SPIN: 5239-2182

Ковалишена Ольга Васильевна — д. м. н., заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9595-547X. eLibrary SPIN: 6190-8703

Саперкин Николай Валентинович — к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3629-4712. eLibrary SPIN: 3318-6323

Лазарев Даниил Кириллович — студент ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID ID: 0009-0002-2069-5367, eLibrary SPIN:

Anastasiia A. Burashnikova — Laboratory assistant of the research department Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0009-0009-7102-4791. eLibrary SPIN: 5239-2182

Olga V. Kovalishena — D. Sc. in Medicine, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9595-547X. eLibrary SPIN: 6190-8703

Nikolai V. Saperkin — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3629-4712. eLibrary SPIN: 3318-6323

Daniil K. Lazarev — Student, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID ID: 0009-0002-2069-5367

Сравнительный анализ фенотипической и генетической резистентности к антимикробным препаратам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*

*Л. Л. ЯДЫКОВА¹, Л. Т. БАЯЗИТОВА², С. А. ЛISOVСКАЯ^{2,3}, Е. Ю. ТРИЗНА¹

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

² Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Казань, Россия

³ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Резюме

Актуальность. Всемирная организация здравоохранения включила *Pseudomonas aeruginosa* в список бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, для которых существует острая необходимость в разработке новых антибиотиков и регуляции назначения существующих. **Цель.** Выявление и оценка корреляции фенотипической и генетической устойчивости клинических изолятов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов в Республике Татарстан. **Материал и методы.** Исследовано 40 клинических изолятов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов в Республике Татарстан. Оценка восприимчивости к антимикробным препаратам проведена диско-диффузионным методом. Наличие генов устойчивости протестировано с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** У 85–100% клинических изолятов *P. aeruginosa* из 40 исследуемых выявлена фенотипическая устойчивость к бета-лактамам антибиотикам. При этом 38% изолятов несли ген устойчивости к бета-лактамам антибиотикам *texB*. Для 80% изолятов показана устойчивость к фторхинолонам, для 45–55% — выявлена к аминогликозидам. Ген *texD*, ассоциированный с устойчивостью к фторхинолонам, идентифицируется у 20% изолятов. Гены устойчивости к аминогликозидам (*texY*, *aac* (3)-IIa, *aphA1*, *rpsL*) обнаруживаются у 3–50% изолятов *P. aeruginosa* соответственно. **Заключение.** Приведённые результаты свидетельствуют о расхождении фенотипического проявления резистентности с наличием генов устойчивости к антибиотикам. Это говорит о наличии многих механизмов устойчивости к одним и тем же группам антибиотиков, что должно учитываться при разработке комплексных препаратов для преодоления бактериальной резистентности к препарату. При этом изоляты с низким уровнем экспрессии генетических детерминант резистентности восприимчивы к антибиотику и представляют угрозу распространения генов устойчивости.

Ключевые слова: устойчивость к антибиотикам; *Pseudomonas aeruginosa*; гены устойчивости; антибиотики; антибиотикорезистентность

Для цитирования: Ядыкова Л. Л., Баязитова Л. Т., Лисовская С. А., Тризна Е. Ю. Сравнительный анализ фенотипической и генетической резистентности к антимикробным препаратам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*. Антибиотики и химиотерапия. 2025; 70 (3–4): 23–31. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-23-31>. EDN: HWLNFO.

Comparative Analysis of Phenotypic and Genetic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates to Antimicrobial Drugs

*LIUDMILA L. YADKOVA¹, LIRA T. BAYAZITOVA², SVETLANA A. LISOVSKAYA^{2,3}, ELENA YU. TRIZNA¹

¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

² Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. The World Health Organization has included *Pseudomonas aeruginosa* in the list of multidrug-resistant bacteria which urgently requires the development of new antibiotics and regulation of the use of existing ones. **The aim of the study** was to identify and evaluate the correlation of phenotypic and genetic resistance of clinical isolates of *P. aeruginosa* isolated from patients in the Republic of Tatarstan. **Methods.** 40 clinical isolates of *P. aeruginosa* from patients in the Republic of Tatarstan were studied. Susceptibility to antimicrobial drugs was assessed using the disk diffusion method. The presence of resistance genes was tested using polymerase chain reaction. **Results.** Phenotypic resistance to beta-lactam antibiotics was detected in 85–100% of clinical isolates of *P. aeruginosa* out of 40 studied. Moreover, 38% of isolates carried

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



EDN: HWLNFO

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



the *mexB* gene for resistance to beta-lactam antibiotics. Resistance to fluoroquinolones was shown by 80% of isolates, and resistance to aminoglycosides was detected in 45–55%. The *mexD* gene associated with resistance to fluoroquinolones was identified in 20% of isolates. The aminoglycoside resistance genes (*mexY*, *aac(3)-IIa*, *aphA1*, *rpsL*) were detected in 3–50% of *P. aeruginosa* isolates, respectively. **Conclusion.** The presented results indicate a discrepancy between the phenotypic manifestation of resistance and the presence of antibiotic resistance genes. This indicates the presence of many mechanisms of resistance to the same groups of antibiotics, which should be taken into account when developing complex drugs to overcome bacterial resistance to the drug. At the same time, isolates with a low level of expression of genetic resistance determinants are susceptible to the antibiotic and pose a threat of spreading resistance genes.

Keywords: antibiotic resistance; *Pseudomonas aeruginosa*; resistance genes; antibiotics; antibiotic resistance

For citation: Yadykova L. L., Bayazitova L. T., Lisovskaya S. A., Trizna E. Yu. Comparative analysis of phenotypic and genetic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates to antimicrobial drugs. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 23–31. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-23-31>. EDN: HWLNF0.

Введение и актуальность исследования

В настоящее время широкое использование антимикробных препаратов (АМП), зачастую с нарушениями дозировок, привело к возникновению устойчивости к ним в клетках бактерий и грибов в ускоренном темпе. Резистентность к противомикробным препаратам часто приводит к неэффективности лечения, повышению частоты осложнений и смертности [1, 2]. Бактерии могут приобрести устойчивость к антибиотикам за счёт мутационных изменений либо путём горизонтального переноса генов от одного и того же или разных видов бактерий. Также гены устойчивости к антибактериальным препаратам могут передаваться через плазмиды, транспозоны, интегроны и профаги [3, 4].

Pseudomonas aeruginosa является одной из самых распространённых бактерий, встречающихся у пациентов с ослабленным иммунитетом и муковисцидозом [5, 6]. Также она включена в группу бактерий ESKAPE, для которых остро необходима разработка новых антисинегнойных препаратов или альтернативных методов борьбы с ними [7, 8]. *P. aeruginosa* известна своей природной (внутренней) устойчивостью к антибиотикам (бета-лактамам и фторхинолонам) вследствие сниженной проницаемости её клеточной стенки и экспрессией насосных систем оттока органических веществ [1]. Сокращая количество неспецифических поринов во внешней мембране, *P. aeruginosa* способна также понижать проницаемость клеток для противомикробных препаратов [1]. Синегнойная палочка известна своими эффлюксными помпами, которые активно выталкивают проникающие в клетку антибиотики наружу [9]. Часто эффлюксные насосы Resistance-Nodulation-Division (RND) бывают ответственны за множественную лекарственную устойчивость у бактерии [10]. Кроме этого, у *P. aeruginosa* наблюдается способность продуцировать ферменты, которые необратимо модифицируют и инактивируют антибиотики. Одними из хорошо охарактеризованных ферментов являются бета-лактамазы и ферменты, модифицирующие аминогликозиды [11,

12]. Как и у других грамотрицательных бактерий, у *P. aeruginosa* наличие бета-лактамаз часто становится основной причиной резистентности к широко используемым антисинегнойным пенициллинам, монобактамам и препаратам последних поколений цефалоспоринов [1, 13]. Ферменты, модифицирующие аминогликозиды, могут снижать антибактериальную активность за счёт уменьшения связывания с мишенью, тем самым придавая устойчивость к антибиотикам аминогликозидного ряда [14].

В настоящее время определение чувствительности штаммов *P. aeruginosa* к АМП зачастую применяется только у пациентов, находящихся на стационарном лечении, в то время как легкопротекающие инфекции у амбулаторных пациентов остаются без особого внимания. В результате чего, распространение резистентных штаммов происходит не только в медицинских учреждениях, но и в популяции в целом, что также приводит к быстрому увеличению микроорганизмов, устойчивых к противомикробным препаратам. Всё это говорит о необходимости своевременной детекции устойчивости этих микроорганизмов к различным группам антибиотиков и распространения генов резистентности к ним для рационального использования противомикробных препаратов, а также разработке новых лекарственных средств и методов преодоления резистентности.

В данном исследовании мы показали, что частота фенотипического проявления устойчивости к противомикробным препаратам не коррелирует с выявлением известных генетических маркеров устойчивости к антибиотикам, при этом изоляты с низким уровнем экспрессии генетических детерминант резистентности восприимчивы к антибиотику и представляют угрозу распространения генов устойчивости.

Материал и методы

В работе были использованы 40 изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из различных биотопов пациентов, обратившихся за медицинской помощью в ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора и проживающих в Республике

Татарстан (РТ). 31 изолят был выделен из зева человека ($n=77,5\%$), 3 — из слухового прохода ($n=7,5\%$), 2 — из полости носа ($n=5\%$), 2 — из ногтевых пластин ($n=5\%$), один — из конъюнктивы глаза ($n=2,5\%$) и один штамм — из кала пациента с симптомокомплексом дисбактериоза кишечника ($n=2,5\%$). Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом — по решению ЛЭК №2 от 15 марта 2023 г. Все пациенты подписали информированное согласие.

Для определения чувствительности *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам с помощью диско-диффузионного метода в чашки Петри, установленные на строго горизонтальной поверхности, заливали стерильную агаризованную среду Мюллера–Хинтон, предварительно охлаждённую до 45°C . После чашки оставляли при комнатной температуре для застывания. Затем на поверхность агара наносили суспензию тестируемого штамма плотностью 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. Далее высушивали чашки Петри при комнатной температуре в течение 10–15 мин. Не позднее чем через 15 мин после инокуляции на поверхность питательной среды наносили диски с антибактериальными препаратами (НИЦФ-Научно-исследовательский центр фармакотерапии, г. Санкт-Петербург): азлоциллин (75 мкг/диск), азтреонам (30 мкг/диск), гентамицин (10 мкг/диск), левофлоксацин (5 мкг/диск), пиперациллин (100 мкг/диск), тобрамицин (10 мкг/диск), цефтазидим (10 мкг/диск); инкубировали при 35°C в течение 18–24 ч. Чувствительность бактерий к антибиотикам определяли согласно рекомендациям МАКМАХ (<https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>) по зонам задержки роста (мм) вокруг дисков и визуализировали с помощью онлайн платформы для анализа и обмена данными антибиотикорезистентности AMRcloud.

В геноме тех же клинических изолятов идентифицировали гены резистентности к антибактериальным препаратам с помощью полимеразной цепной реакции. Для этого были использованы олигонуклеотиды, комплементарные к консервативным участкам генов устойчивости к антибиотикам (табл. 1). ПЦР проводили с помощью термоциклера «BioRad» с использованием Taq-полимеразы в условиях, рекомендованных производителем (Биолабмикс, Россия).

Режим ПЦР: денатурация ДНК при 95°C в течение 4 мин, затем: 94°C — 30 с, отжиг олигонуклеотидов — 1 мин, 72°C — время из расчёта 1000 нуклеотидов в минуту, всего — 35 циклов, с заключительным синтезом при 72°C в течение 7 мин. Температуру отжига праймеров рассчитывали с использованием сервера Tm Calculator (<https://tmcaculator.neb.com>, дата доступа 08/02/2023).

Относительный уровень экспрессии генов устойчивости определяли с помощью ОТ-ПЦР-РВ на амплификаторе BioRad CFX96 (BioRad, США). Для этого из клеток исследуемого штамма выделяли тотальную РНК методом фенольной экстракции и проводили количественную ПЦР в реальном времени после обратной транскрипции с использованием набора Extra-mix (Биолабмикс, Россия) с флуоресцентным красителем SYBR Green, соблюдая условия, рекомендованные производителем.

Все эксперименты были выполнены в трёх биологических повторах с тремя техническими повторами в каждом опыте. Данные были проанализированы и графически визуализированы с использованием GraphPad Prism версии 6.00 для Windows (GraphPad Software, США, www.graphpad.com).

Результаты

Для 40 изолятов *P. aeruginosa* была определена чувствительность к ряду антимикробных препаратов и полученные данные были интерпретированы согласно рекомендациям МАКМАХ и визуализированы с помощью платформы AMRcloud (рис. 1, а). В зависимости от диаметра зоны подавления роста бактериальный штамм относили к категории резистентного (R), с промежуточной чувствительностью (I) или чувствительного (S).

Наибольшее число изолятов проявляли резистентность к пенициллинам (к азлоциллину — 38 (95%) и пиперациллину — 39 (98%), монобактамам (к азтреонаму — 40 (100%)), цефалоспорином (к цефтазидиму — 40 (100%)) и фторхинолонам (к левофлоксацину — 40 (100%)) (рис. 1, а). Полученные результаты полностью совпадали с данными AMRmap по России и РТ в отношении азтреонама и цефтазидима, и в 98% случаях с пиперациллином (рис. 1, б, в).

Восприимчивость изолятов *P. aeruginosa* к аминогликозидным антибиотикам показала, что 26 (65%) исследуемых изолятов были устойчивы к тобрамицину и 25 (63%) изолятов — к гентамицину (см. рис. 1, а). Но частота встречаемости устойчивых к тобрамицину изолятов была на 21%

Таблица 1. Последовательности олигонуклеотидов для детекции генов антибиотикорезистентности
Table 1. Oligonucleotide sequences for detection of antibiotic resistance genes

Название праймеров	Последовательность, 5' – 3'	Устойчивость к антибиотикам	Источник
mexB for	GTGTTCCGGCTCGCAGTACTC	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны	[15]
mexB rew	AACCGTCGGGATTGACCTTG		
mexD for	CGAGCGCTATTCGCTGC	Карбапенемы, фторхинолоны	[16]
mexD rew	GGCAGTTGCACGTCGA		
mexY for	CCGCTACAACGGCTATCCCT	Аминогликозиды	[15]
mexY rew	AGCGGGATCGACCAGCTTTC		
ampC for	CTGTTTCGAGATCGGCTC	Пенициллины, цефалоспорины	[16]
ampC rew	CGGTATAGGTCGCGAG		
aac(3)-IIa for	ACTGTGATGGGATACGCGTC	Аминогликозиды	[17]
aac(3)-IIa rew	CTCCGTCAGCGTTTCAGCTA		
aphA1 for	ATGGGCTCGCGATAATGTC	Аминогликозиды	[18]
aphA1 rew	CTCACCGAGGCAGTTCCAT		
aadB for	CGTCATGGAGGAGTTGGACT	Аминогликозиды	[19]
aadB rew	CGCAAGACCTCAACCTTTTC		
rpsL for	GCAAGCGCATGGTCGACAAGA	Аминогликозиды	[20]
rpsL rew	CGCTGTGCTCTTGCAGGTTGTGA		

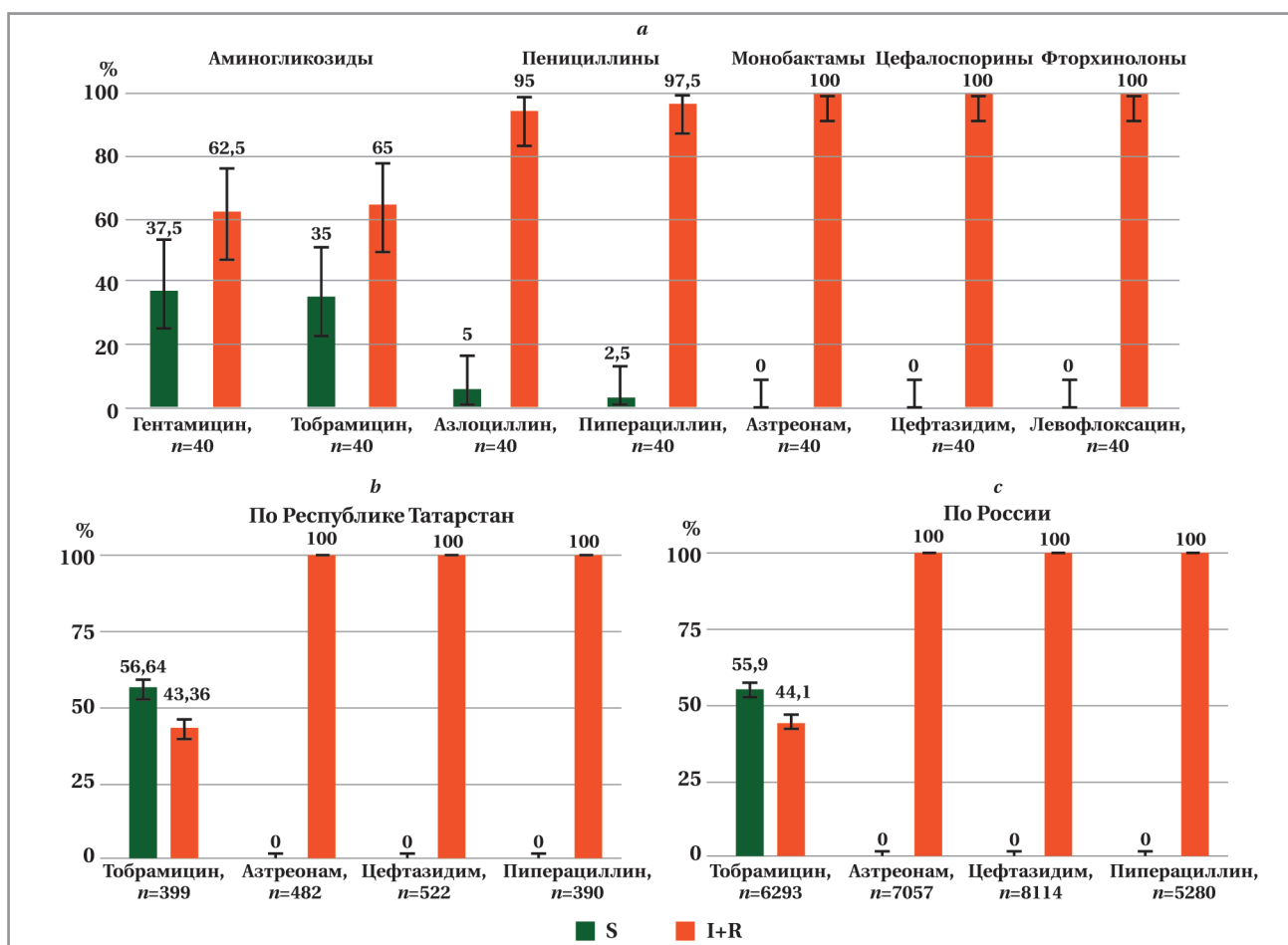


Рис. 1. Устойчивость изолятов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам.

a — фенотипическая устойчивость изолятов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам с 95% ДИ в данном исследовании, визуализировано с помощью AMRcloud.net; *b* — устойчивость к антибиотикам в РТ по данным AMRmap.ru; *c* — устойчивость к антибиотикам в РФ по данным AMRmap.ru.

Fig. 1. Resistance of *P. aeruginosa* isolates to antibacterial drugs.

a — phenotypic resistance of *P. aeruginosa* isolates to antibacterial drugs with 95% CI in this study, visualized using AMRcloud.net; *b* — antibiotic resistance in the Republic of Tatarstan according to AMRmap.ru; *c* — antibiotic resistance in the Russian Federation according to AMRmap.ru.

выше чем по России (см. рис. 1, *c*) и на 22% выше чем по РТ (см. рис. 1, *b*). Сравнить полученные результаты исследования в отношении азлоциллина, левофлоксацина и гентамицина с данными по России и РТ не представляется возможным в связи с отсутствием на платформе AMRmap данных об восприимчивости *P. aeruginosa* к этим антибиотикам. При этом частота встречаемости устойчивых к гентамицину изолятов достоверно отличается для таковых взятых из зева и других источников ($p < 0,01$ согласно точному критерию Фишера).

Полученные результаты также свидетельствуют о широком распространении в Республике Татарстан штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к бета-лактамам (азтреонаму, цефтазидиму, пиперацillinу), которые рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызываемых синегнойной палочкой (по данным AMRbook).

Устойчивость к антимикробным препаратам может быть обусловлена как наличием в геноме генов резистентности, кодирующих эффлюксные системы, ферменты, гидролизующие антимикробные препараты, так и фенотипической невосприимчивостью за счёт низкой проницаемости клеточной стенки, модификаций мишеней или их гиперсинтеза, а также изменения метаболизма микробной клетки [21]. Поэтому, чтобы определить механизм резистентности и тем самым оценить риск горизонтального переноса генов, в геномах тех же клинических изолятов проверяли наличие генетических маркеров резистентности к антибактериальным препаратам методом ПЦР.

Так, оценивали наличие генов *mexB*, *mexD* и *mexY*, которые кодируют синтез белков эффлюксной системы клетки, позволяющей активно переносить антибиотики из клетки во внеклеточное пространство [22]. В клетках *P. aeruginosa* по-

вышенная экспрессия гена *mexB* является причиной развития устойчивости к фторхинолонам и бета-лактамам [23]. Результаты генетического анализа показали наличие гена *mexB* у 15 (38%) штаммов *P. aeruginosa*, что полностью совпадало с фенотипически проявляемой устойчивостью к азлоциллину, азтреонаму, пиперациллину, цефтазидиму и левофлоксацину (изоляты 250, 278, 288, 293, 395, 410, 443, 449, 458, 468, 1475, 2806, 3101, 4086, 4241; табл. 2). Ген *mexD*, определяющий в клетках *P. aeruginosa* устойчивость к фторхинолонам и карбапенемам, присутствовал у 8 (20%) изолятов (изоляты 105, 278, 288, 293, 395, 2806, 4086, 4241; см. табл. 2), при этом эти изоляты также проявляли фенотипическую устойчивость к левофлоксацину (см. табл. 2). Ген *mexY*, экспрессия которого приводит к устойчивости к аминогликозидным антибиотикам, был обнаружен у 20 (50%) изолятов *P. aeruginosa* (изоляты 88, 99, 105, 115, 176, 185, 206, 278, 288, 293, 369, 394, 395, 410, 443, 449, 458, 2806, 4086, 4241), и фенотипический анализ у большинства (85%; $n=17$) изолятов совпадал с наличием гена *mexY* (см. табл. 2). Таким образом, по всей видимости выявляемая устойчивость к аминогликозидам и фторхинолонам в исследуемых изолятах определяется распространением генов эффлюксных систем.

Наличие генов *aac* (3)-IIa, *aphA1*, *aadB*, кодирующих аминогликозидацетилтрансферазу, аминогликозидфосфотransферазу и аминогликозиднуклеотидилтрансферазу соответственно, приводит к устойчивости *P. aeruginosa* к аминогликозидным препаратам. У одного изолята *P. aeruginosa* 99 был обнаружен ген *aac* (3)-IIa, который кодирует фермент, переносящий ацетильную группу в аминогруппу в 3'- и 6'-положении кольца аминогликозидов, тем самым инактивируя последних. Аминогликозидфосфотransферазы, найденные у 11 изолятов (изоляты 185, 206, 220, 250, 322, 347, 359, 400, 458, 463, 2806), переносят фосфорильную группу на 3'-гидроксил аминогликозидов, что позволяет изолятам обладать устойчивостью к гентамицину и тобрамицину. Фенотипическая толерантность к гентамицину и тобрамицину совпадала с генетической резистентностью на 100% ($n=11$) и 82% ($n=9$) соответственно.

Также известно, что устойчивость к аминогликозиду стрептомицину может вызывать мутация в гене *rpsL* [24]. В ходе анализа данная мутация была идентифицирована у 8 изолятов (изоляты 13, 88, 99, 105, 115, 176, 185, 206), из которых 75% ($n=6$) были устойчивы к тобрамицину и гентамицину (см. табл. 2). Однако у этих же изолятов обнаруживались другие гены (*mexY*, *aac* (3)-IIa, *aphA1*), обеспечивающие резистентность к данной группе антибиотиков, и роль мутации в гене *rpsL* спорна. Таким образом, результаты показали, что не всегда

генетическая устойчивость к аминогликозидным антибиотикам совпадала с фенотипической толерантностью к гентамицину и тобрамицину.

Экспрессия гена β -лактамазы *ampC*, которая гидролизует β -лактамное кольцо, приводит к невосприимчивости *P. aeruginosa* к азлоциллину, и цефтазидиму [25]. Из всех исследованных изолятов только у одного был выявлен ген *ampC*, тогда как 100% изолятов были устойчивы хотя бы к одному из антибиотиков (азлоциллину, пиперациллину, цефтазидиму) (см. табл. 2). Таким образом, наблюдаемая устойчивость изолятов к бета-лактамным антибиотикам может быть связана либо с другим аллелем данного гена, либо с присутствием других генов или мутаций в геноме *P. aeruginosa*, приводящих к невосприимчивости бактерии к этой группе антибиотиков.

С другой стороны, у 5 изолятов были идентифицированы генетические детерминанты устойчивости к аминогликозидам (*mexY* у изолятов 185, 288, 449), *aphA1* у изолятов 185 и 347, *rpsL* у изолятов 13 и 185), в то время как клетки были восприимчивы к гентамицину и тобрамицину. Чтобы проверить, является ли выявленная восприимчивость следствием того, что эти гены не экспрессируются, был проведён количественный ОТ-ПЦР-PV для оценки уровня экспрессии этих генов в изолятах, восприимчивых к аминогликозидам (рис. 2). В качестве контроля использовали изоляты 115 и 220, в которых были обнаружены маркеры *rpsL* и *aphA1* соответственно, а также в обоих изолятах присутствует ген *mexY*. Несмотря на то, что ген *mexY* был идентифицирован в геномах изолятов 185, 288, 449, транскрипции этого гена в клетках обнаружено не было, тогда как у устойчивых изолятов 115 и 220 детектировался РНК-транскрипт. При этом повышенная экспрессия гена *aphA1* наблюдалась у штамма *P. aeruginosa* 185. Повышенная экспрессия гена *rpsL* была найдена у *P. aeruginosa* 13 и *P. aeruginosa* 185. Таким образом, отсутствие транскрипции гена *mexY* может быть причиной восприимчивости этих изолятов к аминогликозидам.

Обсуждение

Встречаемость антибиотикоустойчивых штаммов *P. aeruginosa* в различных регионах Российской Федерации (РФ) сильно варьирует, что диктует необходимость локального мониторинга антибиотикорезистентности клинических изолятов синегнойной палочки в стационарах. Изучение устойчивости к антибиотикам среди штаммов микроорганизмов и оценка их распространённости внутри регионов является важным условием правильного подбора антимикробного препарата для этиотропной терапии синегнойной инфекции. При этом подбор наиболее оптимальной техники для детекции резис-

Таблица 2. Фенотипический и генетический профиль устойчивости к антибактериальным препаратам
Table 2. Phenotypic and genetic profile of resistance to antibacterial drugs

Штамм <i>Paeruginosa</i>	АЗ	ПИП	АТМ	ЦАЗ	ЛФЦ	ГЕН	ТОБ
13 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Г	Г
88 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф=Г	Ф=Г
99 (зев)	Ф=Г	Ф=Г	Ф	Ф=Г	Ф	Ф=Г	Ф=Г
105 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г
115 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф=Г	Ф=Г
176 (кал)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Г	Ф=Г
185 (зев)	Ф	Ф		Ф	Ф	Г	Г
206 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф		Ф=Г	Г
220 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф=Г	Ф=Г
236 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф		Ф	Ф
250 (зев)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г
278 (зев)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г	Ф=Г	Г
286 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф			Ф
288 (слуховой проход)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г	Г	Г
293 (зев)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г	Ф=Г	Г
305 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф
322 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф=Г	Ф=Г
347 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф		Г	Г
359 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф=Г	Ф=Г
369 (зев)	Ф	Ф		Ф		Ф=Г	Г
383 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф		Ф
394 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф=Г	Ф=Г
395 (зев)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г	Ф=Г
400 (зев)	Ф	Ф		Ф		Ф=Г	Ф=Г
410 (зев)	Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г	Ф=Г	Г
417 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф
436 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф
443 (зев)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г
449 (зев)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г	Г	Г
458 (зев)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г	Ф=Г	Ф=Г
463 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф		Ф=Г	Ф=Г
465 (полость носа)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф		Ф
468 (зев)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф	Ф
473 (зев)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф
639 (полость носа)	Ф	Ф	Ф	Ф	Ф		
1475 (слуховой проход)	Г	Г	Г	Ф=Г	Ф=Г		
2806 (ногтевые пластины)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г
3101 (конъюнктивa глаза)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г		Ф
4086 (слуховой проход)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г	Ф=Г
4241 (ногтевые пластины)	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Ф=Г	Г

Примечание. АЗ — азлоциллин; АТМ — азтреонам; ГЕН — гентамицин; ЛФЦ — левофлоксацин; ПИП — пиперациллин; ТОБ — тобрамицин; ЦАЗ — цефтазидим. Цветовое обозначение: белый — отсутствие фенотипической устойчивости и генов устойчивости; зеленый — фенотипическая устойчивость и отсутствие генов устойчивости; красный — фенотипическая чувствительность и наличие генов устойчивости; желтый — фенотипическая устойчивость + наличие генов устойчивости.

Note. АЗ — azlocillin; АТМ — aztreonam; ГЕН — gentamicin; ЛФЦ — levofloxacin; ПИП — piperacillin; ТОБ — tobramycin; ЦАЗ — ceftazidime. Colour coding: white — absence of phenotypic resistance and resistance genes; green — phenotypic resistance and absence of resistance genes; red — phenotypic sensitivity and presence of resistance genes; yellow — phenotypic resistance + presence of resistance genes.

стентных штаммов является актуальной задачей в клинической микробиологической диагностике, поскольку правильный выбор методики позволит повысить качество и скорость определения резистентных видов микроорганизмов. Полученные нами данные свидетельствуют о распространённости устойчивости среди изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в Республике Татарстан, к азтреонаму — 40 (100%), цефтазидиму — 40 (100%), пиперацил-

лину — 39 (98%) и согласуются с информацией, приведённой на онлайн-платформе для анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России — AMRmap, что подтверждает достоверность полученных нами результатов. Ввиду отсутствия в базе данных AMRmap информации о распространённости устойчивых штаммов *P. aeruginosa* к азлоциллину, гентамицину и левофлоксацину нам не удалось сравнить полученные данные.

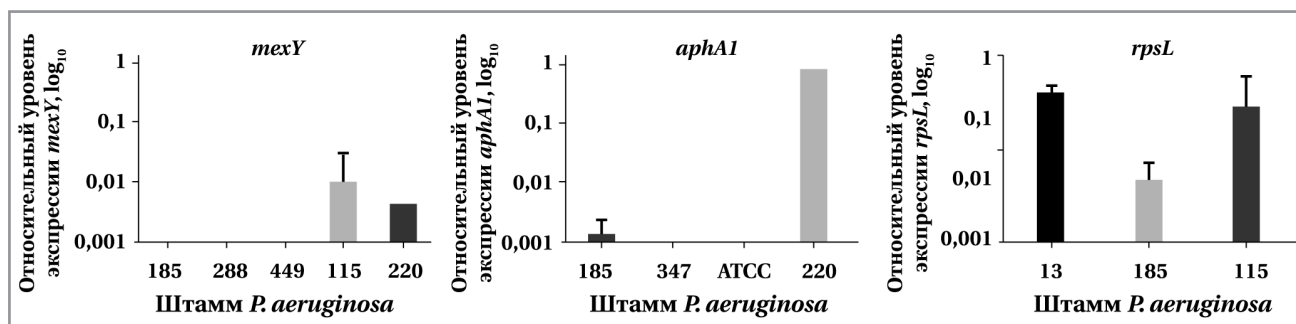


Рис. 2. Оптический уровень относительной экспрессии изолятов *P. aeruginosa*.

Fig. 2. Optical level of relative expression of *P. aeruginosa* isolates.

Наличие генов, ответственных за развитие устойчивости *P. aeruginosa* к фторхинолонам, аминогликозидам и бета-лактамам, было обнаружено у большинства исследуемых изолятов, что коррелирует с их высокой фенотипической устойчивостью к азлоциллину, азтреонаму, левофлоксацину, пиперациллину и цефтазидиму. Наличие гена *mexD* было ассоциировано только с резистентным к фторхинолонам фенотипом у штаммов *P. aeruginosa*, о чём свидетельствует наличие данного гена у штаммов с устойчивым фенотипом.

β-лактамазы *AmpC* могут присутствовать у многих грамотрицательных бактерий. Они способны гидролизировать бета-лактамное кольцо, что позволяет инактивировать цефалоспорины, монобактамы, пенициллины и карбапенемы [26]. Наши результаты показали присутствие гена *ampC* только в одном изоляте. Ранее было выявлено, что ген *ampC* может отсутствовать в хромосоме некоторых видов бактерий, при этом гены, кодирующие β-лактамазы *AmpC*, могут находиться на плазмидной ДНК [25, 27]. Это может являться причиной того, что фенотипически устойчивые к бета-лактамам антибиотикам изоляты не содержат ген *ampC* в хромосомной ДНК или могут экспрессироваться только в ответ на высокое содержание антибиотика в среде [28] (см. табл. 2). Однако попытка выделения плазмидной ДНК из устойчивых изолятов не увенчалась успехом, что позволяет предположить наличие иных генетических детерминант устойчивости.

Исследование наличия генов аминогликозид-ацетилтрансфераз, аминогликозидфосфотрансфераз и аминогликозиднуклеотидилтрансфераз показало, что у 11 (28%) исследуемых клинических изолятов встречается ген аминогликозидфосфотрансферазы и только у одного штамма — ген аминогликозид-ацетилтрансфераз, что соответствовало их резистентному фенотипу у 82% изолятов с найденным геном устойчивости *aphA1* и у 100% штаммов с геном устойчивости *aac* (3)-IIa. Однако количество штаммов с генами устойчивости к аминогликозидам было выше количества

изолятов с фенотипической резистентностью (см. табл. 2). Вероятно, данные гены могут экспрессироваться в клетках не конститутивно, вследствие чего фенотипическая устойчивость не проявляется в клетках при использовании диско-диффузионного метода для определения чувствительности бактерий к противомикробным препаратам в результате недостаточной концентрации антибиотика, необходимой для активации экспрессии генов в клетках. Исходя из данных о наличии генов устойчивости без фенотипического проявления, была проведена оценка уровня экспрессии данных генов при помощи ОТ-ПЦР-РВ на пяти клинических изолятах, у которых проявлялась устойчивость сразу к двум аминогликозидным антибиотикам (изоляты 13, 185, 288, 347, 449). Анализ показал высокий уровень экспрессии гена *rpsL*, который отвечает за развитие устойчивости к аминогликозидным антибиотикам (в частности к стрептомицину), у изолятов 13 и 185. Повышенная экспрессия гена *aphA1* наблюдалась только у штамма *P. aeruginosa* 185, что может приводить к появлению резистентности к аминогликозидам, однако фенотипически штамм был восприимчив к тобрамицину и гентамицину.

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что среди 40 исследуемых клинических изолятов *P. aeruginosa* 23 (58%) обладали множественной лекарственной устойчивостью, т. е. были резистентны по крайней мере к 3 классам противомикробных препаратов. При этом девять изолятов *P. aeruginosa* (236, 286, 305, 383, 417, 436, 465, 473, 639) не имели в геномной ДНК генов устойчивости ни к одному из исследуемых антибиотиков, в то время как у остальных изолятов идентифицировались от 1 до 4 генов, ответственных за приобретение резистентности к различным классам противомикробных препаратов. Стоит отметить, что у 15 изолятов из 40 в геномной ДНК был обнаружен ген *mexB* и у 20 изолятов из 40 — ген *mexY*, которые вероятно несут основной вклад в развитие множественной лекарственной устойчивости бактерий.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования была выявлена фенотипическая устойчивость к бета-лактамам антибиотикам у большинства клинических изолятов *P. aeruginosa*. Антибиотики из группы фторхинолонов и аминогликозидов оказались более эффективными в подавлении роста штаммов *P. aeruginosa*. При этом в ДНК 15 (38%) исследуемых изолятов *P. aeruginosa* был найден ген устойчивости к бета-лактамам антибиотикам *mexB*. Ген *mexD*, ассоциированный с устойчивостью к фторхинолонам, был обнаружен у 8 (20%) штаммов *P. aeruginosa*, что соответствует их фенотипической оценке. Ген *mexY* был обнаружен у 20 (50%) штаммов *P. aeruginosa*, что может являться причиной устойчивости к аминогликозидным антибиотикам. Также у 11 (28%) изолятов *P. aeruginosa* обнаружен ген *aphA1*, у 8 (20%) изолятов — ген *rpsL* и у 1 (3%) — ген *aac* (3)-IIa, ответственные за инактивацию аминогликозидных антибиотиков. Полученные результаты о расхождении фенотипических проявлений с наличием генетических детерминант устойчивости свидетельствуют о необходимости комплексного анализа при определении чувствительности бактерий к противомикробным препаратам с целью строгого контроля использования антибиотиков в медицинских учреждениях, жи-

вотноводстве и агропромышленности. При этом изоляты с низким уровнем экспрессии генетических детерминант резистентности восприимчивы к антибиотикам и представляют угрозу распространения генов устойчивости.

Дополнительная информация

Благодарности. Благодарим сотрудников ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» за предоставленные клинические изоляты.

Финансирование. Работа выполнена за счёт средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности. Проект № FZSM-2025-0003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Участие авторов в создании статьи. Ядыкова Л. Л. — проведение исследования, сбор и интерпретация результатов; Баязитова Л. Т. — предоставление материала исследования; Лисовская С. А. — предоставление материала исследования; Тризна Е. Ю. — интерпретация результатов и осуществление стилистической обработки содержания статьи.

Литература/References

- Pang Z., Raudonis R., Glick B. R., Lin T. J., Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019; 37 (1): 177–192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
- Ma Y. X., Wang C. Y., Li Y. Y., Li J., Wan Q. Q., Chen J. H., Tay F. R., Niu L. N. Considerations and caveats in combating ESKAPE pathogens against nosocomial infections. *Advanced Science.* 2020; 7 (1): 1901872. doi: 10.1002/adv.201901872.
- Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews.* 2010; 74 (3): 417–433. doi: 10.1128/mmbr.00016-10.
- Gow S. P., Waldner C. L., Harel J., Boerlin P. Associations between antimicrobial resistance genes in fecal generic *Escherichia coli* isolates from cow-calf herds in Western Canada. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74 (12): 3658–3666. doi: 10.1128/AEM.02505-07.
- Ullah W., Qasim M., Rahman H., Jie Y., Muhammad N. Beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: Phenotypic characteristics and molecular identification of virulence genes. *J Chin Med Assoc.* 2017; 80 (3): 173–177. doi: 10.1016/j.jcma.2016.08.011.
- Avakh A., Grant G. D., Cheesman M. J., Kalkundri T., Hall S. The art of war with *Pseudomonas aeruginosa*: targeting mex efflux pumps directly to strategically enhance antipseudomonal drug efficacy. *Antibiotics (Basel).* 2023; 12 (8): 1304. doi: 10.3390/antibiotics12081304.
- Idris F. N., Nadzir M. M. Multi-drug resistant ESKAPE pathogens and the uses of plants as their antimicrobial agents. *Arch Microbiol.* 2023; 205 (4): 115. doi: 10.1007/s00203-023-03455-6.
- Lee J. H., Kim N. H., Jang K. M., Jin H., Shin K., Jeong B. C., Kim D. W., Lee S. H. Prioritization of critical factors for surveillance of the dissemination of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (20): 15209. doi: 10.3390/ijms242015209.
- Lorusso A. B., Carrara J. A., Barroso C. D. N., Tuon F. F., Faoro H. Role of efflux pumps on antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (24): 15779. doi: 10.3390/ijms232415779.
- Zahedi Bialvaei A., Rahbar M., Hamidi-Farahani R., Asgari A., Esmailkhani A., Mardani Dashti Y., Soleiman-Meigooni S. Expression of RND efflux pumps mediated antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Microb Pathog.* 2021; 153: 104789. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104789.
- Ramirez M. S., Tolmasky M. E. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug resistance updates.* 2010; 13 (6): 151–171. doi: 10.1016/j.drug.2010.08.003.
- Cox G., Stogios P. J., Savchenko A., Wright G. D. Structural and molecular basis for resistance to aminoglycoside antibiotics by the adenyltransferase ANT (2'')-Ia. *MBio.* 2015; 6 (1): 10–1128. doi: 10.1128/mBio.02180-14.
- Berrazeg M., Jeannot K., Ntsogo Enguene V. Y., Broutin I., Loeffert S., Fournier D., Plesiat P. Mutations in β -lactamase AmpC increase resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to antipseudomonal cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59 (10): 6248–6255. doi: 10.1128/AAC.00825-15.
- Blair J. M., Webber M. A., Baylay A. J., Ogbolu D. O., Piddock L. J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13 (1): 42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
- Yoneda K., Chikumi H., Murata T., Gotoh N., Yamamoto H., Fujiwara H., Nishini T., Shimizu E. Measurement of *Pseudomonas aeruginosa* multidrug efflux pumps by quantitative real-time polymerase chain reaction. *FEMS Microbiol Lett.* 2005; 243 (1): 125–131. doi: 10.1016/j.femsle.2004.11.048.
- Xavier D. E., Picao R. C., Girardello R., Fehlberg L. C., Gales A. C. Efflux pumps expression and its association with porin down-regulation and beta-lactamase production among *Pseudomonas aeruginosa* causing bloodstream infections in Brazil. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 217. doi: 10.1186/1471-2180-10-217.
- Saenz Y., Brinas L., Domínguez E., Ruiz J., Zarazaga M., Vila J., Torres C. Mechanisms of resistance in multiple-antibiotic-resistant *Escherichia coli* strains of human, animal, and food origins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48 (10): 3996–4001. doi: 10.1128/AAC.48.10.3996-4001.2004.
- Maynard C., Fairbrother J. M., Bekal S., Sanschagrin F., Levesque R. C., Brousseau R., Masson L., Larivière S., Harel J. Antimicrobial resistance genes in enterotoxigenic *Escherichia coli* O149: K91 isolates obtained over a 23-year period from pigs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47 (10): 3214–3221. doi: 10.1128/AAC.47.10.3214-3221.2003.
- Díaz P. Q., Bello H. T., Domínguez M. Y., Trabal N. F., Mella S. M., Zemelman R. Z., Gonzalez G. R. Díaz P. Q., Bello H. T., Domínguez M. Y., Trabal N. F., Mella S. M., Zemelman R. Z., Gonzalez G. R. Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae* productoras de beta-lactamasas. *Rev Med Chil.* 2004; 132 (10): 1173–1178. doi: 10.4067/s0034-98872004001000003.
- Dumas J., Delden C., Perron K., Köhler T. Analysis of antibiotic resistance gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* by quantitative real-time-

- PCR. FEMS Microbiol Lett. 2006; 254 (2): 217–225. doi: 10.1111/j.1574-6968.2005.00008.x.
21. Orazi G., O'Toole G. A. «It Takes a Village»: mechanisms underlying antimicrobial recalcitrance of polymicrobial biofilms. J Bacteriol. 2019; 202 (1): e00530–19. Published 2019 Dec 6. doi: 10.1128/JB.00530-19.
 22. Dreier J., Ruggerone P. Interaction of antibacterial compounds with RND efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. Front Microbiol. 2015; 6: 660. doi: 10.3389/fmicb.2015.00660.
 23. Pourakbari B., Yaslianifard S., Yaslianifard S., Mahmoudi S., Keshavarz-Valian S., Mamishi S. Evaluation of efflux pumps gene expression in resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in an Iranian referral hospital. Iran J Microbiol. 2016; 8 (4): 249–256.
 24. Arjomandzadegan M., Gravand S. Analysis of rpsL and rrs genes mutations related to streptomycin resistance in Mdr and Xdr clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberk Toraks. 2015; 63 (4): 235–242. doi: 10.5578/tt.6474.
 25. Jacoby G. A. AmpC β -lactamases. Clinical microbiology reviews. 2009; 22 (1): 161–182. doi: 10.1128/CMR.00036-08.
 26. Tamma P. D., Doi Y., Bonomo R. A., Johnson J. K., Simner P. J.; Antibacterial Resistance Leadership Group. A primer on AmpC β -lactamases: necessary knowledge for an increasingly multidrug-resistant world. Clin Infect Dis. 2019; 69 (8): 1446–1455. doi: 10.1093/cid/ciz173.
 27. Philippon A., Arlet G., Jacoby G. A. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46 (1): 1–11. doi: 10.1128/AAC.46.1.1-11.2002.
 28. Kotova V. Y., Ryzhenkova K. V., Manukhov I. V., Zavitelsky G. B. Inducible specific lux-biosensors for the detection of antibiotics: Construction and main parameters. Appl Biochem Microbiol. 2014; 50: 98–103. doi: 10.1134/S0003683814010074.

Поступила / Received 10.09.2024

Принята в печать / Accepted 12.10.2024

Информация об авторах

Ядыкова Людмила Леонидовна — лаборант-исследователь, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия. ORCID ID: 0009-0003-5762-093X

Баязитова Ли́ра Табрисовна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии, Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2142-7682

Лисовская Светлана Анатольевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник, Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора; Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4377-2567

Тризна Елена Юрьевна — к. б. н., старший научный сотрудник, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9881-0559

About the authors

Liudmila L. Yadykova — laboratory assistant-researcher, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia. ORCID ID: 0009-0003-5762-093X

Lira T. Bayazitova — Ph. D. in Medicine, professor, head of the microbiology laboratory, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2142-7682

Svetlana A. Lisovskaya — Ph. D. in Biology, leading researcher, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4377-2567

Elena Yu. Trizna — Ph. D. in Biology, Senior Researcher, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9881-0559

Эпидемиологические особенности мониторинга чувствительности штаммов *Escherichia coli*

Н. Х. ОТАМУРАТОВА^{1,2}

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент, Узбекистан

Резюме

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является распространённой инфекцией, которая наблюдается как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Для достижения благоприятного результата лечения ИМП, терапия антибиотиками имеет важное значение. Однако растущая распространённость устойчивых к антибиотикам бактерий в моче затруднило выбор соответствующей антибактериальной терапии. **Цель исследования.** Анализ антибиотикочувствительности *Escherichia coli* при ИМП. **Материал и методы.** Исследование проводилось из биологического материала от пациентов из отделений (моча), который поступал в бактериологическую лабораторию Республиканского научно-практического медицинского центра урологии (Р6), за период январь 2020 г. по декабрь 2022 г. Использовали питательные среды и диски с антимикробными препаратами производства Himedia (Индия). **Результаты.** При анализе данных положительных результатов бактериологических исследований было выявлено, что доминирующим возбудителем является *Escherichia coli*, что составило 70% от всех выделенных возбудителей, в 9% случаях высевалась *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* — в 6%. Проведённый анализ показал высокий уровень резистентности штаммов *E. coli*, выделенных от больных в стационаре, к противомикробным препаратам. Наиболее высокие показатели резистентности наблюдалось к ампициллину, цефтазидиму, цефепиму, норфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину. В исследовании выявлено, что уропатогенные штаммы *Escherichia coli* обладали высокой резистентности к бета-лактамам антимикробным препаратам, в том числе и ингибиторозащищённым, и диапазон резистентности варьировал от 23,1 до 77,8% в зависимости от вида антимикробного препарата и от года выделения штаммов *Escherichia coli*.

Ключевые слова: *Escherichia coli*; микробиологический мониторинг; эпидемиологический надзор; антимикробные препараты; чувствительность; антибиотикорезистентность; моча

Для цитирования: Отамуратова Н. Х. Эпидемиологические особенности мониторинга чувствительности штаммов *Escherichia coli*. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (3–4): 32–37. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-32-37>. EDN: JGZODU.

Epidemiological Features of *Escherichia coli* Strains' Susceptibility Monitoring

NARGIZA KH. OTAMURATOVA^{1,2}

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is a common infection seen in both community and hospital settings. Antibiotic treatment is essential for achieving a favorable outcome of UTI. However, the increasing prevalence of antibiotic-resistant bacteria in urine has made it difficult to select appropriate antibacterial therapy. **The aim of the study** was the analysis of antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* in UTIs. **Material and methods.** The study was conducted using biological material (urine) collected from patients in different hospital departments, which was received in the bacteriological laboratory of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Urology (P6), for the period from January 2020 to December 2022. Nutrient media and discs with antimicrobial drugs manufactured by Himedia (India) were used. **Results.** Analyzing the data of positive results of bacteriological studies, it was revealed that the dominant pathogen is *Escherichia coli*, which accounted for 70% of all isolated pathogens; *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 9% of cases, and *Pseudomonas aeruginosa* — in 6%. The conducted analysis of the resistance of *E. coli* strains isolated from patients in the hospital showed a high level of resistance to antimicrobial drugs. The highest resistance rates were observed toward ampicillin, ceftazidime, cefepime, norfloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. The study

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



EDN: JGZODU

*Correspondence to:
E-mail: nargiza.otamuratova@gmail.com



revealed that uropathogenic *E. coli* strains had high resistance to beta-lactam antimicrobial drugs, including inhibitor-protected ones, and the range of resistance varied from 23.1 to 77.8%, depending on the type of antimicrobial drug and the year of isolation of *E. coli* strains.

Keywords: *Escherichia coli*; microbiological monitoring; epidemiological surveillance; antimicrobial drugs; sensitivity; antibiotic resistance; sputum; blood; urine

For citation: Otamuratova N. Kh. Epidemiological features of *Escherichia coli* strains' susceptibility monitoring. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 32–37. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-32-37>. EDN: JGZODU.

Введение

Устойчивость к противомикробным препаратам является постоянно усиливающейся проблемой во всём мире [1]. Распространение мультирезистентных нозокомиальных патогенов, провоцирующих инфекционные осложнения, особенно у госпитализированных пациентов, вызывает обеспокоенность клиницистов по всему миру [2].

Появление устойчивости возбудителей к антибиотикам при лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП) является серьёзной проблемой общественного здравоохранения [3]. Основные причины повышения устойчивости к противомикробным препаратам включают нерегулируемый доступ к лекарственным средствам, недостаточное обеспечение качества противомикробных препаратов, недостаточный контроль, нерациональное использование, лёгкая доступность без рецепта и низкая стоимость, которые делают противомикробные препараты предметом злоупотребления [4].

ИМП является распространённой инфекцией. Для достижения благоприятного результата лечения этой инфекции, лечение антибиотиками имеет важное значение. Однако растущая распространённость устойчивых к антибиотикам бактерий при ИМП затрудняет выбор соответствующей антибактериальной терапии [5, 6]. Чаще всего ИМП вызываются бактериями, но также могут быть грибковые и вирусные инфекции [7]. Грамотрицательные бактерии вызывают 90% случаев ИМП, в то время как грамположительные бактерии только 10% случаев. Наиболее часто выделяемым уропатогеном является кишечная палочка, на долю которой приходится 65–90% инфекций мочевыводящих путей [8, 9].

Учитывая возрастающую резистентность патогенов к антибиотикам, важнейшее значение приобретают эпидемиологические вопросы, связанные с предупреждением вспышек и сдерживанием темпов адаптации патогенов к применяемым антимикробным агентам [10]. Помимо существующих медицинских факторов, существуют факторы, относящиеся к эпидемиологическому надзору.

Эпидемиологический надзор за антимикробной резистентностью представляет собой важную аналитическую деятельность по сбору и обра-

ботке данных для последующей оценки распространения среди пациентов в стационаре [11].

Цель исследования — анализ антибиотикочувствительности *Escherichia coli* при инфекциях мочевыводящих путей.

Материал и методы

Исследования проводились в рамках Кооперационного соглашения между CDC и Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦЭМИПЗ) по проекту № 5NUHGH000089-02-00 «Повышение потенциала Республики Узбекистан по противодействию проблеме устойчивости к антимикробным препаратам». Биологический материал от пациентов из отделений (моча) поступал в бактериологическую лабораторию Республиканского научно-практического медицинского центра урологии (Р6), за период январь 2020 г. по декабрь 2022 г. Использовали питательные среды и диски с антимикробными препаратами производства Himedia (Индия).

Чувствительность ТЧА к антимикробным препаратам проводилось диско-диффузным методом, согласно руководству Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST 2024 г.). Была определена чувствительность всех штаммов к 15 антибактериальным препаратам. В работе использованы референтные штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922.

Полученные результаты чувствительности обрабатывались с использованием программы WHONET и Microsoft Excel в референс лаборатории ЦАМР (Центр антимикробной резистентности) Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦЭМИПЗ).

Результаты и обсуждение

По данным бактериологической лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии (Р6) с 2020 г. по 2022 г., всего поступило 16342 биологических образцов от больных с инфекциями мочевыводящих путей (рис. 1). Из всех проведённых исследований только в 9060 (55,4%) случаях был выделен этиологический агент и в 7282 (44,6%) наблюдался отрицательный результат бактериологических исследований.

Анализируя данные положительных результатов бактериологических исследований, мы видим, что доминирующим возбудителем среди выделенных агентов была *Escherichia coli*, что составило 70% от всех выделенных возбудителей, в 9% случаях выявляли *Klebsiella pneumoniae* и *P. aeruginosa* — в 6% (рис. 2).

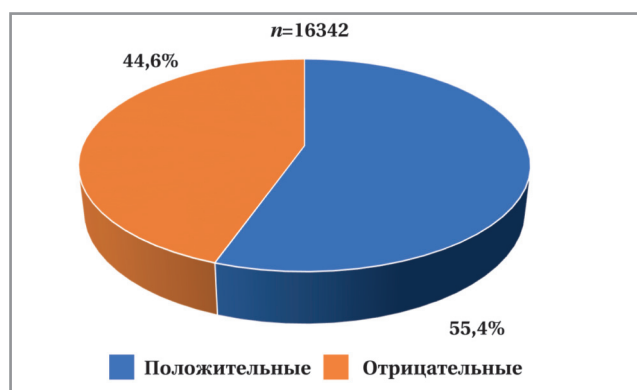


Рис. 1. Выявленные микроорганизмы, по данным бактериологических исследований РСНПМЦУ (Р6), за период 2020–2022 гг.

Fig. 1. Microorganisms detected according to bacteriological studies of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Urology (P6) for the period 2020–2022.

Таким образом, анализ возбудителей, выделенных от больных из лечебного учреждения Р6 показывает, что среди изученных изолятов доля высеваемости грамотрицательной флоры, в частности *E. coli*, остаётся стабильно высокой в урологической практике.

Учитывая высокий уровень резистентности эшерихий к антимикробным препаратам разного механизма действия и его выраженную вариабельность в зависимости от региона и даже ста-

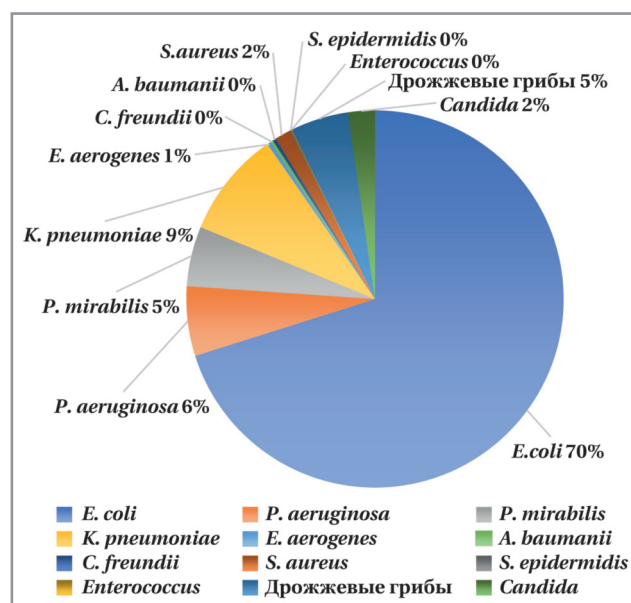


Рис. 2. Микробный пейзаж, по данным бактериологических исследований Р6, у пациентов из разных отделений (n=9891)

Fig. 2. Microbial landscape, according to bacteriological studies of P6, in patients from different departments (N=9891)

ционара, очень важным представляется изучение антибиотикорезистентности этих микроорганизмов, особенно выделенных в многопрофильных стационарах [12].

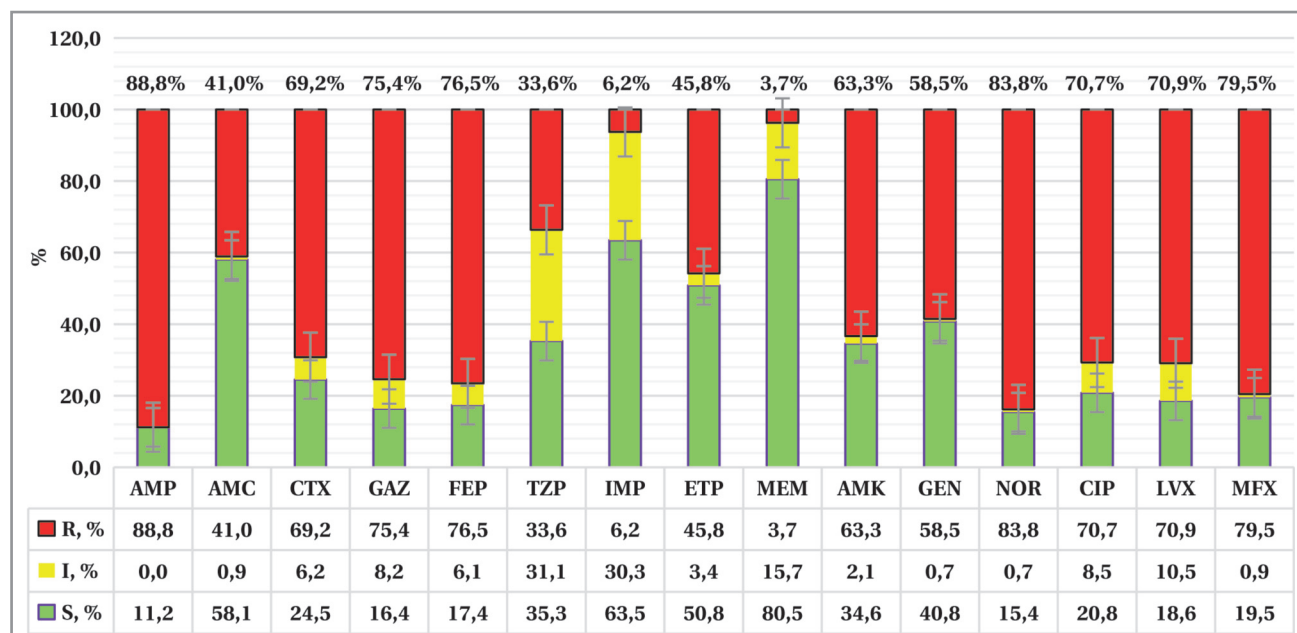


Рис. 3. Профиль резистентности штаммов *Escherichia coli* к противомикробным препаратам (n=3299).

Примечание. AMP — ампициллин; AMC — амоксициллин/клавулановая кислота; CTX — цефотаксим; GAZ — цефтазидим; FEP — цефепим; TZP — пиперацillin-тазобактам; IMP — имипенем; ETP — эртапенем; MEM — меропенем; AMK — амикацин; GEN — гентамицин; NOR — норфлоксацин; CIP — ципрофлоксацин; LVX — левофлоксацин; MFX — моксифлоксацин.

Fig. 3. Resistance profile of *Escherichia coli* strains to antimicrobial drugs. (n=3299).

Note. AMP — ampicillin; AMC — amoxicillin/clavulanic acid; CTX — cefotaxime; GAZ — ceftazidime; FEP — cefepime; TZP — piperacillin-tazobactam; IMP — imipenem; ETP — ertapenem; MEM — meropenem; AMK — amikacin; GEN — gentamicin; NOR — norfloxacin; CIP — ciprofloxacin; LVX — levofloxacin; MFX — moxifloxacin.

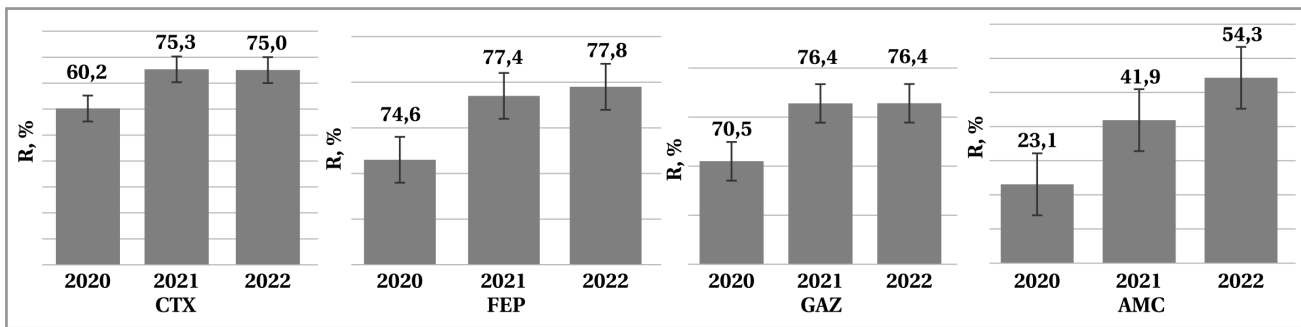


Рис. 4. Динамика резистентности штаммов *Escherichia coli* к бета-лактамам за период 2020–2022 гг.

Примечание. CTX — цефотаксим; FEP — цефепим; GAZ — цефтазидим; AMC — амоксициллин/клавулановая кислота.

Fig. 4. Dynamics of resistance of *Escherichia coli* strains to beta-lactam antimicrobials for the period 2020–2022.

Note. CTX — cefotaxime; FEP — cefepime; GAZ — ceftazidime; AMC — amoxicillin/clavulanic acid.

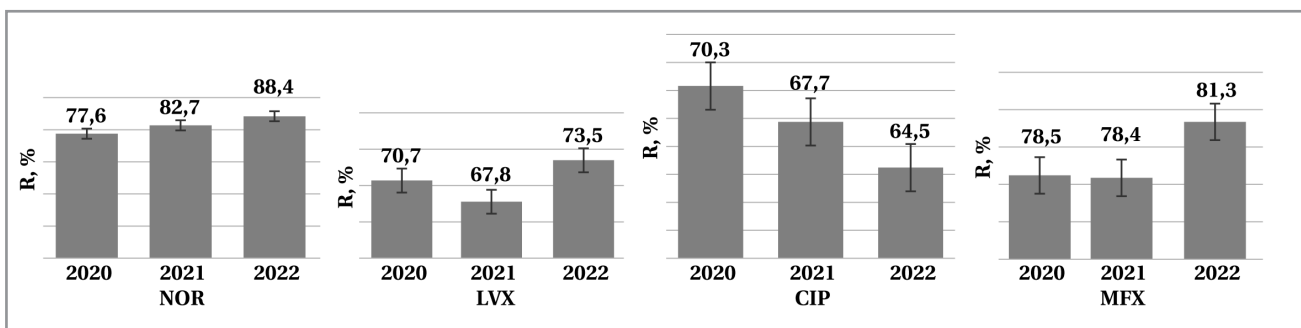


Рис. 5. Динамика резистентности штаммов *Escherichia coli* к фторхинолонам за период 2020–2022 гг.

Примечание. NOR — норфлоксацин; LVX — левофлоксацин; CIP — ципрофлоксацин; MFX — моксифлоксацин.

Fig. 5. Dynamics of resistance of *E. coli* strains to fluoroquinolones for the period 2020–2022.

Note. NOR — norfloxacin; LVX — levofloxacin; CIP — ciprofloxacin; MFX — moxifloxacin.

Проведённый анализ профиля резистентности уропатогенных штаммов *E. coli*, выделенных от больных в стационаре, к противомикробным препаратам показал высокий уровень резистентности. Наиболее высокие показатели резистентности наблюдались к ампициллину, цефтазидиму, цефепиму, норфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину.

Как видно из диаграммы (рис. 3), штаммы *Escherichia coli*, выделенные от больных ИМП, обладали высокой резистентностью к фторхинолонам, диапазон резистентности варьировал от 70,7 до 83,8%, а также к бета-лактамам антимикробным препаратам — от 69,2 до 88,8% в зависимости от вида антимикробного препарата.

Анализ резистентности к бета-лактамам антимикробным препаратам, в том числе и с ингибиторозащищённым, показал, что высокие показатели резистентности к цефотаксиму наблюдались за весь исследуемый период — от 60,2 до 75,3%, наибольший процент резистентных штаммов выявлен в 2021 г. — 98,1%. (рис. 4).

Стабильно высокая резистентность штаммов *E. coli* наблюдалась к цефтазидиму за трёхлетний период, которая в среднем составила 74,4%. К це-

фепиму также наблюдалась стабильно высокая резистентность — 76,6% за трёхлетний период.

На диаграмме резистентности штаммов *E. coli* к ингибиторозащищённым бета-лактамам, в частности к амоксициллину/клавуланату, в 2022 г. наблюдалось увеличение резистентности до 54,3% по сравнению с другими годами.

Анализ динамики резистентности штаммов *E. coli* к фторхинолонам показал высокую долю резистентности. Так, для изолятов *E. coli*, выделенных в период с 2020 г. по 2022 г., резистентность к ципрофлоксацину колеблется в пределах от 77,6 до 88,4% (рис. 5).

К левофлоксацину и моксифлоксацину наблюдалась стабильно высокая резистентность штаммов *E. coli* в зависимости от года выделения — 67,8 и 73,5% и от 78,4 до 81,3%, в среднем показатель резистентности к левофлоксацину составил 70,6%, а к моксифлоксацину — 79,4%. Наибольшее выявление штаммов *E. coli*, резистентных к ципрофлоксацину, было 2020 г. (70,3%), тогда как 2021 г. процент резистентности составил 67,7%, а в 2022 г. — 64,5%.

Анализ динамики резистентности штаммов *E. coli* к карбапенемам показал (рис. 6), что мак-

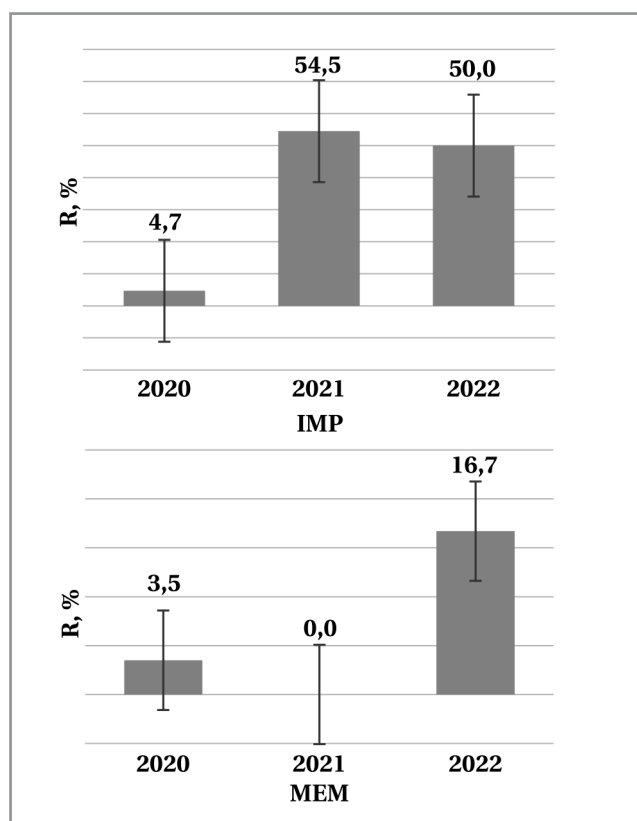


Рис. 6. Динамика резистентности штаммов *Escherichia coli* к карбапенемам за период 2020–2022 гг. ($n=3299$).
Примечание. IMP — имипенем; MEM — меропенем.

Fig. 6. Dynamics of resistance of *E. coli* strains to carbapenems for the period 2020–2022 ($N=3299$).

Note. IMP — imipenem; MEM — meropenem.

симальное выявление штаммов, резистентных к имипенему, наблюдалось в 2021 г. — 54,5% и 2022 г. — 50,0%, тогда как в 2020 г. — 4,7%. В 2022 г. резистентность к меропенему была самой высокой — 16,7%, в 2020 г. — 3,5%. В 2021 г. резистентных штаммов *E. coli* к меропенему не выявлено.

Анализ выявления резистентных изолятов *E. coli* к аминогликозидам показывает, что динамика резистентности стабильно высокая. Так, к гентамицину уровень резистентности в среднем составил 57,2% и амикацину — 60,6%. Самый высокий показатель резистентности к гентамицину наблюдалось в 2020 г. — 68,3%, тогда как к амикацину самый высокий показатель наблюдали в 2022 г. — 68,3%.

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что уропатогенные штаммы *E. coli*, выделенные от больных с ИМП, обладали высокой резистентностью к бета-лактамам антимикробным препаратам, в том числе ингибиторозащищенным, и диапазон резистентности для этих препаратов варьировал от 23,1 до 77,8%, к фторхинолонам — от 64,5 до 88,4%, к аминогликозидам — от 46,7 до 68,3% в зависимости от вида антимикробного препарата и от года выделения штаммов *E. coli*.

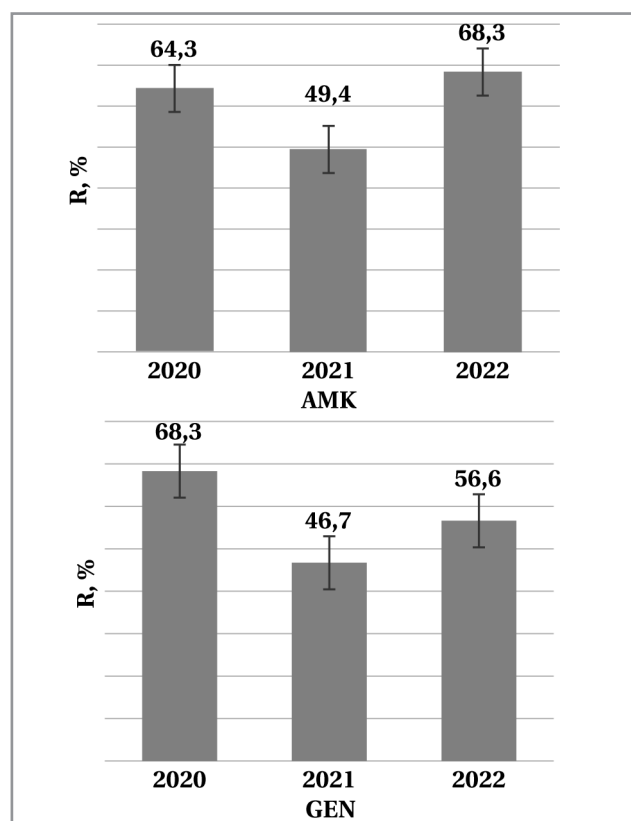


Рис. 7. Динамика резистентности штаммов *Escherichia coli* к аминогликозидным препаратам за период 2020–2022 гг. ($n=3299$).

Примечание. AMK — амикацин; GEN — гентамицин.

Fig. 7. Dynamics of resistance of *E. coli* strains to aminoglycosides for the period 2020–2022 ($N=3299$).

Note. AMK — amikacin; GEN — gentamicin.

Закключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что эпидемиологической особенностью заболеванием ИМП является преобладание штаммов *E. coli* (70%) в общей структуре микроорганизмов стационара. При изучении чувствительности уропатогенных штаммов *E. coli*, выделенных от больных ИМП, выявлено, что они обладали высокой резистентностью к фторхинолонам, диапазон резистентности варьировал от 70,7 до 83,8% в зависимости от антибактериального препарата.

Динамика резистентности, по годам штаммов *E. coli* в нашем исследовании для большинства групп антибиотиков с 2020 г. по 2022 гг. оставалась относительно стабильной, за исключением резистентности к бета-лактамам препаратам, в частности к цефепиму и амоксициллину/клавулановой кислоте, а также карбапенемам, в частности меропенему. Полученные результаты позволили сделать вывод, что *Escherichia coli* при ИМП может иметь тенденцию к распространению устойчивых штаммов.

Таким образом, учитывая высокий уровень устойчивости патогенов ко многим антибио-

тикам, можно утверждать, что на сегодняшний день этот патоген представляет постоянную проблему в медицинских учреждениях, и борьба с повышенной устойчивостью к антибиотикам должна вестись преимущественно в стационаре.

Важным этапом должен стать контроль использования антибиотиков, путём мониторинга и внедрения строгих мер профилактики и лечения для ограничения распространения инфекций, а также необходимость выбора антибактериальных препаратов, способных преодолевать известные механизмы резистентности госпитальной флоры.

Литература/References

1. Pumarat P, Phodha T, Thamlikitkul V, Riupaiboon A, Prakongsai P. The health and economic impact of antimicrobial resistance in Thailand. *J Health Syst Res*. 2012; 6: 352–360.
2. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect*. 2018; 18 (3): 318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
3. Лагун Л. В. Бета-лактамазы расширенного спектра и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам. Проблемы здоровья и экологии 2012; 82–88. [Lagun L. V. Beta-laktamazy rasshirenogo spektra i ikh znachenie v formirovanii ustojchivosti vozbuditelej infektsij mochevyvodyashchikh putej k antibakterial'nym preparatam. Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2012; 82–88. (in Russian)]
4. Belkina T., Al Warafi A., Hussein Eltom E, Tadjieva N., Kubena A., Vlcek J. Antibiotic use and knowledge in the community of Yemen, Saudi Arabia, and Uzbekistan. *J Infect Dev Ctries*. 2014; 8: 424–429. doi: 10.3855/jidc.3866.
5. Seder H. S., Flamm R. K., Jones R. N. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of gram-negative bacteremia isolates in patients with urinary tract infection: results from a study in United States and European hospitals (2009–2011). *J Chemoter*. 2014; 26: 133–138. doi: 10.1179/1973947813Y.0000000121.
6. Отамуратова Н. Х., Абдухалилова Г. К. Динамика резистентности урапотажных штаммов *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024; 6 (2): 236–240. [Otamuratova N. Kh., Abdukhaliylova G. K. Dinamika rezistentnosti urapotagennykh shtammov *Escherichia coli* k antibakterial'nym preparatam. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2024; 6 (2): 236–240. (in Russian)]
7. Amdekar S., Singh V., Singh D. D. Probiotic therapy: an immunomodulatory approach for urinary tract infection. *Surr Microscopy*. 2011; 63 (5): 484–490. doi: 10.1007/s00284-011-0006-2.

Информация об авторах

Отамуратова Наргиза Хасанджановна — к. м. н., докторант Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Республика ORCID ID: 0009-0008-7288-3988

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование имело спонсорскую поддержку: исследования проводились в рамках Кооперационного соглашения между CDC и Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦЭМИПЗ) № 5NUHGH000089-02-00 «Повышение потенциала Республики Узбекистан по противодействию проблеме устойчивости к антимикробным препаратам».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — Отамуратова Н. Х.

8. Gupta K., Hooton T. M., Stamm W. E. Increasing antimicrobial resistance and treatment of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med*. 2001; 135 (1): 41–50. doi: 10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00012.
9. Weeks L. M. Antibiotic resistance is changing the treatment of urinary tract infections in older adults. *Med J Aust*. 2015; 203 (9): 352. doi: 10.5694/mja15.01005.
10. Руднов В. А., Колотова Г. Б., Багин В. А., и др. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (2): 132–140. [Rudnov V. A., Kolotova G. B., Bagin V. A., i dr. Rol' upravleniya antimikrobnoy terapije v sluzhbe reanimatsii i intensivnoj terapii mnogoprofil'nogo stacionara. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2018; 20 (2): 132–140. (in Russian)]
11. Габриэлян Н. И., Шарапченко С. О., Кисиль О. В. и др. Вопросы эпидемиологии в проблеме антибиотикорезистентности клинических патогенов. Медицинский алфавит. 2020; (34): 6–8. [Gabrielyan N. I., Sharapchenko S. O., Kisil' O. V. i dr. Voprosy epidemiologii v probleme antibiotikorezistentnosti klinicheskikh patogenov. Meditsinskij Alfavit. 2020; (34): 6–8. (in Russian)]
12. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Чувствительность к антибиотикам эшерихий выделенных в многопрофильном стационаре. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; LXV (4): 83–89. [Kozlova N. S., Barantsevich N. E., Barantsevich E. P. Chuvstvitel'nost' k antibiotikam esherikhij vydelennykh v mnogoprofil'nom stacionare. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznij. 2016; LXV (4): 83–89. (in Russian)]

Поступила / Received 21.03.2025

Принята в печать / Accepted 04.04.2025

About the authors

Nargiza Kh. Otamuratova — Ph. D. in Medicine, doctoral student at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, the Republic of Uzbekistan. ORCID ID: 0009-0008-7288-3988

Перевязочный материал с оригинальным антимикробным полимерным гелем при лечении инфицированных ран в эксперименте

*Е. М. ГОРДИНА¹, С. А. БОЖКОВА¹, Ю. С. КОРНЕВА^{1,2,3},
Г. И. НЕТЫЛЬКО¹, О. С. ТУФАНОВА¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Резюме

Инфицирование раны оказывает негативное влияние на течение раневого процесса, замедляя репарацию тканей, снижая качество жизни пациента и увеличивает экономические затраты. Неэффективность эрадикации возбудителя может привести к хронизации воспаления и расширению зоны повреждения тканей, поэтому раннее выявление и лечение раневой инфекции способствует более быстрому заживлению, снижая частоту неблагоприятных последствий. **Цель.** Оценить возможность применения оригинального полимерного антимикробного геля в составе перевязочного материала и его влияние на процесс заживления инфицированных стафилококками ран в эксперименте *in vivo*. **Материалы и методы.** На медицинский материал наносили полимерную композицию с диоксидином и гентамицином (Патент RU2822155C1). Образцы лиофилизировали, стерилизовали и определяли антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Исследование *in vivo* проводили на 12 крысах, которым формировали инфицированный дефект кожи. Животных выводили на 3-и, 7-е и 10-е сутки эксперимента, выполняли контроль обсеменённости ран и извлекали блоки тканей для гистологического исследования. **Результаты.** Перевязочный материал с гелем характеризовался наличием выраженных антибактериальных свойств, при этом активность образцов сохранялась после лиофилизации, стерилизации и хранения в течение 1,5 лет. У животных экспериментальной группы не регистрировали рост *S. aureus* уже на третьи сутки от начала эксперимента, в то время как у животных группы сравнения на всех сроках наблюдения изолировали *S. aureus*, фенотипически идентичный инфекту. Морфологическое исследование показало ускорение очищения раны, купирование гнойного воспаления и более раннее начало процессов репарации в ранах животных экспериментальной группы. **Заключение.** Эффективность разработанных раневых антимикробных повязок в отношении купирования острого стафилококкового инфекционного процесса, предупреждения травматизации раневой поверхности и хорошей биосовместимости позволяют считать перспективным дальнейшие исследования возможности применения изучаемых изделий в лечении острого и хронического инфекционного процесса.

Ключевые слова: полимерный гель; гентамицин; диоксидин; *Staphylococcus aureus*; повязка

Для цитирования: Гордина Е. М., Божкова С. А., Корнева Ю. С., Нетылько Г. И., Туфанова О. С. Перевязочный материал с оригинальным антимикробным полимерным гелем при лечении инфицированных ран в эксперименте. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (3–4): 38–46. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-38-46>. EDN: LNALBB.

Dressing Material with Original Antimicrobial Polymer Gel for Infected Wounds Treatment in an Experiment

*EKATERINA M. GORDINA¹, SVETLANA A. BOZHKOVA¹, YULIA S KORNEVA^{1,2,3},
GEORGIJ I. NETYLKO¹, OLGA S. TUFANOVA¹

¹ Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Abstract

Wound infection has a negative impact on the course of the wound healing process, slowing down tissue reparation, reducing the patient's quality of life, and increasing economic costs. Ineffective eradication of the pathogen can lead to chronic inflammation and expansion of the tissue damage area, therefore early detection and treatment of wound infection promotes faster healing, reducing the incidence of adverse effects. **Aim.** To evaluate the possibility of using the

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: emgordina@win.rniito.ru



*Correspondence to:
E-mail: emgordina@win.rniito.ru



EDN: LNALBB

original polymer antimicrobial gel as part of a dressing and its effect on the healing of staphylococcal-infected wounds *in vivo*. **Materials and methods.** A polymer composition based on polyvinylpyrrolidone containing dioxidine and gentamicin (RU2822155C1) was applied to medical material. The obtained samples were lyophilized, sterilized, and their antibacterial activity against *S. aureus* ATCC 29213 was determined. The *in vivo* study was carried out on 12 rats, to which an infected skin defect was applied. The animals were taken out on the 3rd, 7th, and 10th days of the experiment; wound contamination was monitored, and tissue blocks were removed for histological examination. **Results.** The dressing with the original gel was characterized by the presence of significant antibacterial properties against *S. aureus* ATCC 29213, while the activity of the samples was preserved after lyophilization, sterilization, and storage for 1.5 years. During the *in vivo* experiment, the growth of *S. aureus* was not recorded in animals of the experimental group as soon as on the third day from the start of the experiment, while in animals of the control group, *S. aureus* was isolated at all observation periods. Morphological examination showed acceleration of wound cleansing, relief of purulent inflammation, as well as an earlier onset of reparation processes in the wounds of animals of the experimental group. **Conclusion.** The effectiveness of the developed antimicrobial wound dressings in stopping the acute staphylococcal infectious process, taking into account the traumatization of the wound surface and good biocompatibility, allow us to consider promising further studies of the possibilities of using the studied materials in the treatment of acute infectious process, as well as in the treatment of chronic wounds.

Keywords: polymer hydrogel; gentamicin; *Staphylococcus aureus*; dressing

For citation: Gordina E. M., Bozhkova S. A., Korneva Yu. S., [Netylko G. I.], Tufanova O. S. Dressing material with original antimicrobial polymer gel for infected wounds treatment in the experiment. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 38–46. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-38-46>. EDN: LNALBB.

Введение

Инфицирование раны оказывает негативное влияние на течение раневого процесса, замедляя репарацию тканей, что снижает качество жизни пациента и увеличивает экономические затраты системы здравоохранения [1]. В Российской Федерации доля инфекционных осложнений раневого процесса составляет 6,7%, из которых до 24,2% приходится на послеоперационные осложнения [2]. *Staphylococcus aureus* является одним из основных этиологических агентов в развитии инфекций различных локализаций, в том числе раневой и ортопедической инфекций [2, 3].

Процесс заживления ран кожи и мягких тканей включает несколько этапов: гемостаз, воспаление, пролиферацию клеток для восстановления повреждённых тканей [4]. Формирование возбудителем биоплёнок на поверхности раны способствует затяжному течению болезни и возможным рецидивам. Неэффективность эрадикации инфекционного агента может привести к хронизации воспаления и расширению зоны повреждения тканей [5], поэтому раннее выявление и лечение раневой инфекции способствует более быстрому заживлению, снижая частоту неблагоприятных последствий [6].

Биомедицинские материалы с выраженными антимикробными свойствами широко применяют в медицине для лечения различных инфекционных заболеваний [7]. По сравнению с другими типами биоматериалов, гидрогели обладают хорошей биосовместимостью, биоразлагаемостью, гидрофильностью, а также уникальной трёхмерной сетчатой структурой и, следовательно, проницаемостью [8]. В настоящее время широкое применение во многих областях медицины находят композитные гидрогели, содержащие различные нано/микроструктуры, которые могут быть использованы для доставки лекарственных препаратов [8].

Основой гидрогеля могут служить натуральные или синтетические полимеры [9]. Поливинилпирролидон (ПВП) один из наиболее часто используемых синтетических полимеров в фармацевтических препаратах, состоящий из линейных 1-винил-2-пирролидоновых групп [10]. Материал представляет собой мелкий гигроскопичный порошок от белого до кремово-белого цвета без запаха. Благодаря уникальным физико-химическим свойствам, таким как стабильность, гигроскопичность, поверхностная активность, отличная растворимость, ПВП часто используют в качестве связующего вещества, загустителя и носителя лекарственного средства [10].

Ранее нами была предложена оригинальная антимикробная полимерная композиция на основе ПВП (коллидон), содержащая в своём составе диоксидин и гентамицин (далее диоген-гель) и характеризующаяся активностью в отношении большинства возбудителей инфекций костной ткани (Патент RU 2535156 C1). Предложенная композиция эффективно предупреждала развитие инфекционных осложнений в эксперименте при интраоперационном применении путём орошения инфицированного имплантата и тканей в области его установки. Также было предложено внутрисуставное введение разработанного продукта для локальной антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде пациентам с перипротезной инфекцией суставов (Патент RU 2757263 C 1).

На наш взгляд, разработка медицинского изделия (раневого повязки), содержащего диоген-гель, может обеспечить продлённый антимикробный эффект при лечении открытых загрязнённых или инфицированных ран, а также снизить травматизацию раневой поверхности за счёт полимера ПВП, который будет формировать тонкую плёнку на поверхности тканей и препятствовать прилипанию повязки. Кроме того, лиофилизация антимикробной композиции в составе раневой повязки

может обеспечить удобство хранения и применения полученного медицинского изделия.

Цель исследования — оценить возможность применения оригинального полимерного антимикробного геля в составе перевязочного материала и его влияние на процесс заживления инфицированных стафилококками ран в эксперименте *in vivo*.

Материал и методы

Экспериментальные образцы оригинальной антимикробной полимерной композиции на основе поливинилпирролидона, содержащей в своём составе диоксидин (гидрокси-метилхиноксалиндиоксид) и гентамицин, получали в соответствии с разработанной ранее методикой (Патент RU 2822155 C1).

Перевязочный материал готовили из нетканого медицинского материала, изготовленного по технологии Спанлейс (40 г/м), который разрезали на круглые образцы (диаметр 1,5 см). На каждый образец для животных основной группы наносили 100 мкл полимерного геля с диоксидином и гентамицином (далее диоген-гель), контролем служили образцы ткани без геля. Полученные образцы антимикробных салфеток подвергали быстрой заморозке при -80°C и лиофилизировали при отрицательном давлении с постепенным нагревом от -40°C до $+40^{\circ}\text{C}$ (нагревание на $+20^{\circ}\text{C}$ каждые 8 ч, общее время 40 ч, 5 этапов нагрева по 8 ч). Далее все образцы для групп животных стерилизовали в условиях низкотемпературной плазменной стерилизации в STERRAD.

На первом этапе исследования изучали влияние процессов лиофилизации и стерилизации на антимикробную активность полимерного геля в составе перевязочного материала. Для определения антибактериального действия полученного геля в отношении *S. aureus* ATCC 29213 стерильными металлическими цилиндрами формировали лунки в агаре Мюллера–Хинтона (МХА), затем ватным тампоном распределяли бактериальную взвесь (оптической плотностью 0,5 по шкале МакФарланда) по поверхности агара и через 5 мин вносили в лунки 100 мкл разработанного геля. Чашки инкубировали 18 ч при температуре 37°C и проводили визуальную оценку антибактериального действия геля по наличию зоны задержки роста бактерий вокруг лунок.

Определение антибактериальной активности лиофилизованной ткани спанлейс с диоген-гелем до и после стерилизации, а также через 18 мес. хранения в отношении *S. aureus* ATCC 29213 выполняли путём внесения на поверхность МХА с бактериальным газоном образцов ткани с гелем и без. Результаты учитывали через сутки инкубации при 37°C по наличию зоны подавления роста.

Микрофотографии образцов ткани выполняли на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) MINI SEM A5100 (КНР).

Экспериментальное исследование антибактериальной активности полученных образцов нетканого медицинского материала с полимерным диоген-гелем и их влияние на процесс заживления инфицированных ран *in vivo* проводили в условиях вивария на 12 половозрелых самках белых беспородных крыс, массой 180–220 г, полученных из сертифицированного питомника АН «Рапполово». Работа с животными проводилась в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемыми для экспериментальных и иных целей и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Все процедуры с животными были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом Центра по использованию животных на предмет соответствия этическим принципам. Условия содержания животных соответствовали стандартам National Research Council, 1996. Животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья, нахо-

дились в идентичных условиях кормления и содержания: в клетках габаритами 30×40×20 см по 3 особи в условиях искусственного освещения (по 12 ч тёмного и светлого времени), принудительной 12-кратной в час вентиляции, при температуре $18\text{--}26^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности 30–70%.

Для моделирования инфицированной раны крысам формировали дефект шкуры в межлопаточной области размером 1 см и наносили на рану 100 мкл взвеси суточной культуры стафилококков 1×10^5 КОЕ/мл. Микробиологический контроль обсеменённости раны выполняли на 3-и, 7-е и 10-е сутки после инфицирования. Ватным тампоном отпечатывали раневую поверхность, сразу засекали штриховыми движениями на поверхность Колумбийского агара и инкубировали сутки при 37°C . Видовую идентификацию выросших колоний выполняли методом MALDI-TOF-MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1., Score $\geq 2,0$.

Экспериментальных животных выводили из опыта на 3-и, 7-е и 10-е сутки путём введения 0,5 мл ардуана (2 мг/мл) и извлекали блоки тканей для гистологического исследования на всех сроках наблюдения по 3 блока от животного. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 7,4), обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации с использованием установки проводки материала Microm STR-120 (Micron Technology, США) и заливали в парафин, применяя заливочную станцию Leica (Германия). Срезы толщиной 5 мкм получали с помощью санного микротомы Leica (Германия). Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим и по Ван Гизону согласно протоколам производителей (Био-Витрум, Россия) с использованием автоматического линейного стейнера Raffaello Advanced (DIAPATH, S.p.A., Италия). Микроскопическое исследование и фотодокументирование проводили с помощью светового-цифрового микроскопа «CARL ZEISS», оценивали реакцию тканей по дням и краям раны и состав воспалительного инфильтрата, для чего на окраске гематоксилином и эозином на увеличении $\times 400$ проводили подсчёт клеточных популяций в 10 полях зрения для каждого случая, при этом поля зрения не перекрывались. Для каждого случая подсчёт проведён в 10 полях зрения.

Статистическая обработка. Результаты эксперимента регистрировали в виде электронных таблиц MS Office Excel (2007). Статистическую обработку данных выполняли в программе STATISTICA 10.0. После проверки на нормальность и отклонения гипотезы о нормальном распределении для сравнения двух выборок на одноимённых сроках — критерий Манна–Уитни (*U*). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оригинальная композиция диоген-геля характеризовалась наличием выраженных антибактериальных свойств против *S. aureus* ATCC 29213 (рис. 1).

Установлено, что после лиофилизации полимерный диоген-гель сохранялся в образцах, распределяясь по волокнам нетканого материала (рис. 2).

При этом полученные экспериментальные образцы нетканого медицинского материала с полимерным диоген-гелем демонстрировали выраженное антибактериальное действие после лиофилизации и стерилизации и сохраняли активность через 1,5 года хранения (рис. 3).

В ходе эксперимента *in vivo* бактериологическое исследование отпечатков раневой поверхности и тканевых биоптатов показало отсутствие

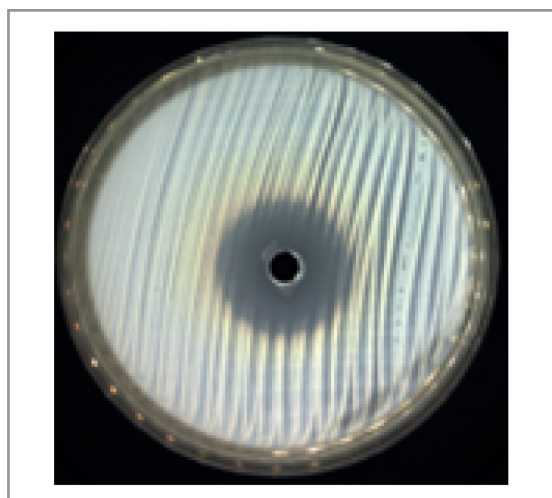


Рис. 1. Зона подавления роста *S. aureus* ATCC 29213 вокруг лунки с гидрогелем (диаметр 28 мм).
Fig. 1. *S. aureus* ATCC 29213 growth inhibition zone (28 mm diameter).

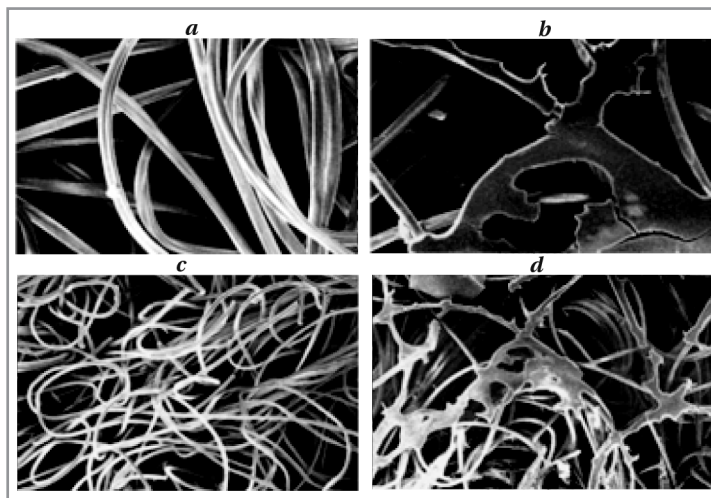


Рис. 2. СЭМ-изображение поверхности контрольных (а, с) и экспериментальных образцов нетканого материала с гидрогелем (b, d).
Fig. 2. SEM images of the surface of control (a, c) and experimental samples of the dressing with hydrogel (b, d).

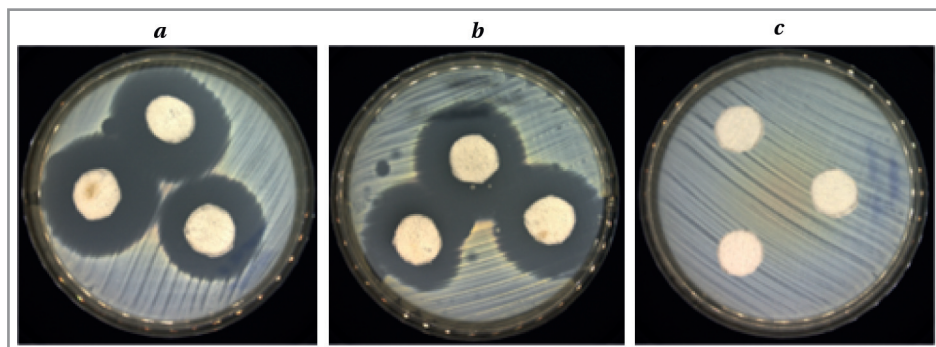


Рис. 3. Зоны подавления роста *S. aureus* ATCC 29213 вокруг лиофилизированных и стерилизованных образцов с гелем, 35±1 мм (а), через 18 мес. хранения — 34±1 мм (b) и отсутствие зон вокруг инертных образцов ткани (с).
Fig. 3. *S. aureus* ATCC 29213 growth inhibition zones around lyophilized and sterilized samples with gel, 35±1 mm (a), after 18 months — 34±1 mm (b) and no zones around inert samples (c).

роста *S. aureus* у животных экспериментальной группы уже на третьи сутки от начала лечения. В свою очередь, у животных контрольной группы изолировали *S. aureus*, фенотипически идентичный

ком, диффузной лимфо-плазмоцитарной и макрофагальной инфильтрацией (рис. 4, а), очагово встречались скопления геля (рис. 4, b), вокруг которого — группы многоядерных клеток со скуд-

инфекту, на всех сроках наблюдения (табл. 1).

Гистологическое исследование выявило, что тканевые реакции в области сформированной раны в экспериментальной и контрольной группах значительно отличались на всех сроках наблюдения (рис. 4).

На 3-и сутки в экспериментальной группе края раны были представлены жировой тканью, переходящей в соединительную (дерма и подкожно-жировая клетчатка) с отё-

Таблица 1. Бактериологическое исследование биоматериала лабораторных животных

Table 1. Bacteriological study of laboratory animals' biomaterial

Группа животных	Сутки	Тканевой биопат	Отпечаток раны
Экспериментальная	3	нет роста	нет роста
Экспериментальная	3	нет роста	нет роста
Контрольная	3	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Контрольная	3	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Экспериментальная	7	нет роста	нет роста
Экспериментальная	7	нет роста	нет роста
Контрольная	7	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Контрольная	7	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Экспериментальная	10	нет роста	нет роста
Экспериментальная	10	нет роста	нет роста
Контрольная	10	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
Контрольная	10	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>

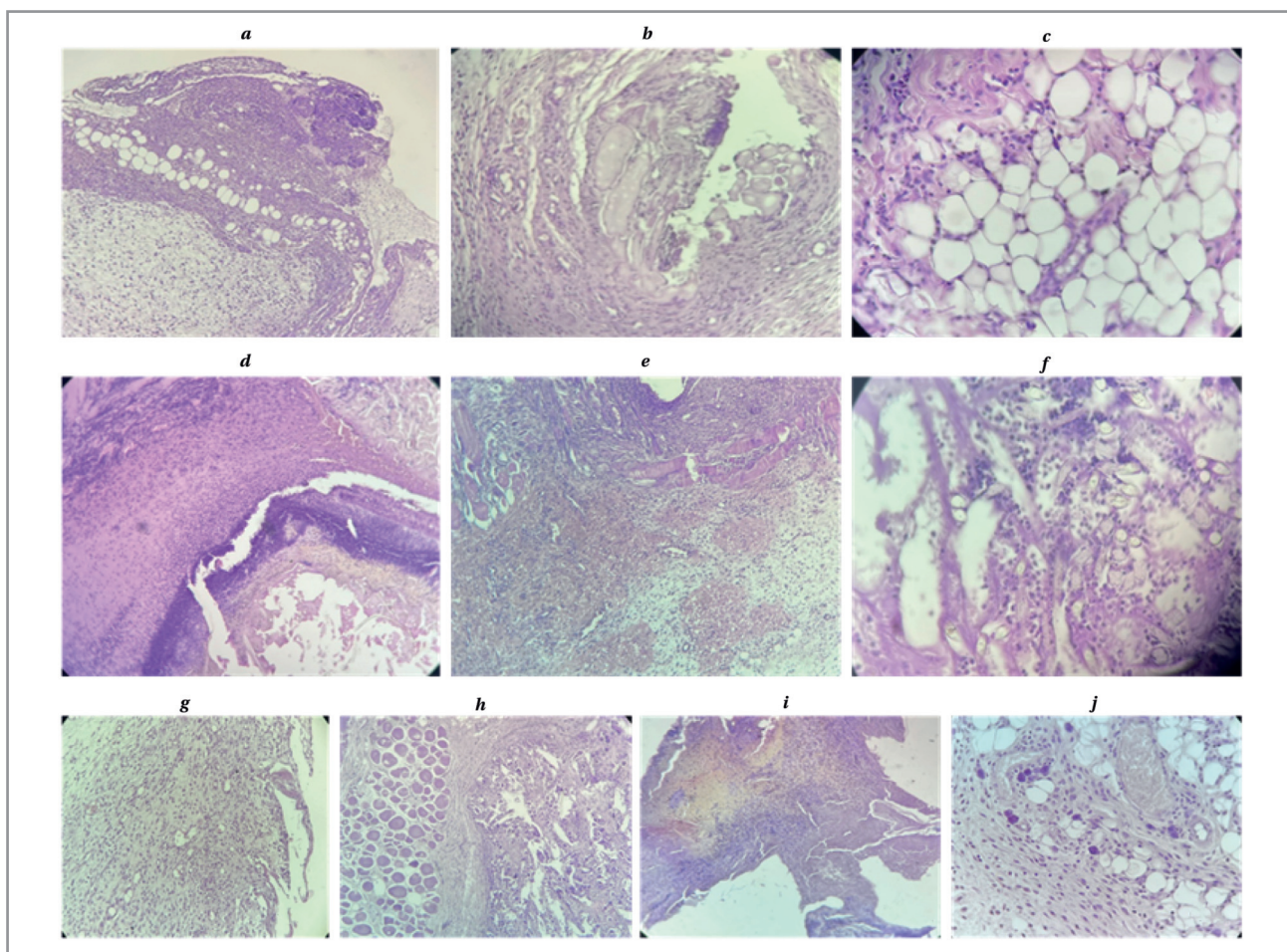


Рис. 4. Гистологическое исследование тканевых реакций в области сформированных ран.

Примечание. *a* — морфологическая картина в крае раны экспериментальной группы: гранулоцитарная инфильтрация, окруженная лимфоцитарным валом в очаге некроза, Г-Э, $\times 100$; *b* — очаговые скопления геля в виде слабозозинофильных округлых структур на поверхности тканей на дне раны, Г-Э, $\times 200$; *c* — инфильтрат в экспериментальной группе на дне раны — минимально выраженное воспаление в краях раны, Г-Э, $\times 400$; *d* — край раны в экспериментальной группе — обширные некрозы с гранулоцитарной инфильтрацией, Г-Э, $\times 100$; *e* — воспалительные изменения в краях раны группы сравнения: выраженная лейкоцитарная инфильтрация, начало формирования грануляционной ткани, обширные кровоизлияния, Г-Э, $\times 200$; *f* — центр раны в группе сравнения: волокна перевязочного материала, окруженные фибрином, кокками и нейтрофильными гранулоцитами, Г-Э, $\times 400$; *g* — край раны в экспериментальной группе: поля грануляционной ткани с новообразованными крупными сосудами с наложением фибрина без гранулоцитов, Г-Э, $\times 200$; *h* — край раны в группе сравнения: поля созревающей грануляционной ткани с большим количеством гигантских многоядерных клеток, лейкоцитарной инфильтрацией вокруг волокон перевязочного материала, Г-Э, $\times 200$; *i* — ткани раневой поверхности в группе сравнения: созревающая грануляционная ткань с большим количеством лимфоцитов, обширными кровоизлияниями, Г-Э, $\times 100$; *j* — край раны в экспериментальной группе: созревающая малоклеточная грануляционная ткань с единичными лимфоцитами и макрофагами, содержащими кокки, Г-Э, $\times 400$.

Fig. 4. Histological examination of tissue reactions in the wound area.

Note. *a* — Morphological changes in the margin of the wound of the experimental group: granulocytic infiltration surrounded by a lymphocytic rim in the area of necrosis, H-E, $\times 100$; *b* — Local gel accumulations in the form of pale eosinophilic rounded structures on the surface of tissues at the bottom of the wound, H-E, $\times 200$; *c* — cellular infiltrate in the experimental group at the bottom of the wound: minimal inflammation at the edges of the wound, H-E, $\times 400$; *d* — The wound margin in the experimental group with massive necrosis with granulocytic infiltration, H-E, $\times 100$; *e* — Inflammatory changes in the margins of the wound of the comparison group: pronounced leukocyte infiltration, the onset of granulation tissue formation, extensive hemorrhages, H-E, $\times 200$; *f* — the margin of the wound in the experimental group: fields of granulation tissue with newly formed large vessels with fibrin deposition without granulocytes, H-E, $\times 200$; *g* — the margin of the wound in the experimental group: fields of granulation tissue with newly formed large vessels with fibrin deposition without granulocytes, H-E, $\times 200$; *h* — the margin of the wound in the comparison group: fields of maturing granulation tissue with a large number of giant multinucleated cells, leukocytic infiltration around the fibers of the dressing material, H-E, $\times 200$; *i* — tissues of the wound surface in the comparison group: maturing granulation tissue with a large number of lymphocytes, extensive hemorrhages, H-E, $\times 100$; *j* — the margin of the wound in the experimental group: maturing almost acellular granulation tissue with scattered lymphocytes and macrophages containing cocci, H-E, $\times 400$.

ной цитоплазмой и хаотично расположенными ядрами (гигантские клетки инородных тел), в центре раны — участки некроза с гранулоцитарной инфильтрацией окружённой лимфоцитами (рис. 4, *с*). У животных контрольной группы в центре раны визуализировались обширные наложения некротических масс с гранулоцитами (рис. 4, *д*), переходящие в обширные поля грануляционной ткани с обильной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с небольшим количеством макрофагов, крупными новообразованными сосудами, также с очаговыми скоплениями гранулоцитов, формирующими микроабсцессы, лимфо-плазмоцитарная инфильтрация частично распространялась на подлежащие мышцы. В одном случае в глубине раны встречались группы гигантских многоядерных клеток, единичная эпителиоидно-клеточная гранулёма. То есть в контрольной группе регистрировали гораздо более выраженное и активное воспаление, со значительной альтерацией тканей.

На 7-е сутки в экспериментальной группе воспаление было практически купировано: дно раны представлено пучками поперечно-полосатых миоцитов, переходящих в обширные полями грануляционной ткани с множественными новообразованными сосудами без признаков повреждения их стенки, лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, в ней единичные гигантские многоядерные клетки, окружающие остатки геля. Гранулоцитарные нейтрофилы не определялись, встречались группы макрофагов, содержащих кокки, в одном из случаев агрегации кокков визуализировались в подкожно-жировой клетчатке. В контрольной группе без геля в центре раны — тканевой детрит с лейкоцитами (рис. 4, *ф*), в том числе с большим количеством гранулоцитов, фибрином. Кроме того, встречались цилиндрические оптически пустые структуры с желтоватыми контурами (перевязочный материал), вокруг которых гигантские многоядерные клетки с небольшим количеством ядер и скудной цитоплазмой, а за ними — обширные поля грануляционной ткани с кровоизлияниями как показателем нарушения целостности новообразованных сосудов, в которую распространяются гранулоциты (рис. 4, *е*). Очагово — мелкие агрегации кокков, окружённые единичными гранулоцитами, макрофаги, содержащие кокки, сидерофаги. Все вышеперечисленное свидетельствует о наличии гнойного воспаления и выраженной тканевой реакцией со стороны мягких тканей на перевязочный материал, вызывающий травматизацию тканей с повреждением новообразованных сосудов, что подтверждает наличие свежих кровоизлияний, в отсутствие прослойки в виде геля.

На 10-е сутки у одного животного экспериментальной группы дно раны полностью очищено,

грануляционная ткань практически замещена зрелой соединительной тканью с единичными фибробластами, минимальным количеством лимфоцитов и единичными гигантскими многоядерными клетками (рис. 4, *г*); нейтрофильные гранулоциты отсутствовали. У другого экспериментального животного — соединительная ткань менее зрелая, больше овоидных фибробластов, большое количество макрофагов, встречаются небольшие базофильные кляксы, по размеру — чуть больше макрофагов, что может соответствовать остаткам дегидрированного геля. В контрольной группе рана замещается созревающей соединительной тканью, в которой определяются множественные цилиндрической формы структуры с прозрачным центром и желтоватыми границами (перевязочный материал), вокруг которых обширные поля гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов (рис. 4, *h*). Нейтрофильные гранулоциты также не определяются. Встречается небольшое количество кокковых форм россыпью, лизированные эритроциты (рис. 4, *l*) и гранулы гемосидерина, что свидетельствует о наличии новых и старых кровоизлияний вследствие механического воздействия повязки из нетканого материала без геля.

Сравнительный морфометрический анализ показал, что количество нейтрофильных гранулоцитов было больше в контрольной группе на всех сроках наблюдения (табл. 2), что свидетельствует о более выраженной активности воспалительного процесса в ране без применения геля.

Кроме того, на 3-и и 10-е сутки количество лимфоцитов также было значимо большее в контрольной группе. Макрофаги определяли в значимо большем количестве в группе контроля на 10-е сутки, в то время как в экспериментальной группе их было значимо больше на 3-и сутки, что свидетельствует о более раннем начале очищения раны и репаративных процессах при применении полимерного диоген-геля. Гигантских многоядерных клеток было значимо больше в контрольной группе на позднем сроке наблюдения, что, по-видимому, является проявлением реакции тканей на длительную травматизацию перевязочным материалом раневой поверхности. На всех сроках наблюдения количество фибробластов в группе контроля значимо превышало данный показатель в экспериментальной группе, что может являться признаком формирования более грубого рубца, который потребует более длительной фазы ремоделирования.

Обсуждение

Полимерные композиции с антибактериальными свойствами могут существенно влиять на процесс заживления ран и широко применяются

Таблица 2. Сравнение состава клеточного инфильтрата ран в экспериментальной группе и группе сравнения
Table 2. Comparison of cellular infiltrate of wounds in the experimental and control groups

Клеточная популяция	Экспериментальная группа	Контрольная группа	p
	Медиана (Q1; Q4)		
	3-и сутки		
Гигантские многоядерные клетки	0 (0; 9)	0 (0; 3)	0,79
Лимфоциты	11 (4; 32)	21,5 (5; 42)	0,01
Нейтрофильные гранулоциты	2 (0; 16)	6 (0; 34)	0,009
Макрофаги	60,5 (20; 88)	22 (10; 56)	<0,0001
Фибробласты	17,5 (5; 70)	43,5 (2; 88)	<0,0001
	7-е сутки		
Гигантские многоядерные клетки	0 (0; 5)	0 (0; 5)	0,61
Лимфоциты	16,5 (7; 37)	18,5 (7; 45)	0,21
Нейтрофильные гранулоциты	0 (0; 1)	5,5 (1; 54)	<0,0001
Макрофаги	7 (2; 31)	8,5 (1; 22)	0,6
Фибробласты	81 (42; 114)	136 (113; 167)	<0,0001
	10-е сутки		
Гигантские многоядерные клетки	0 (0; 0)	0 (0; 21)	0,007
Лимфоциты	6 (0; 35)	44 (11; 76)	<0,0001
Нейтрофильные гранулоциты	0 (0; 0)	0,5 (1; 24)	0,029
Макрофаги	0 (0; 23)	9,5 (0; 42)	0,0003
Фибробласты	0 (0; 67)	82 (39; 160)	<0,0001

в повязках. По данным научной литературы для придания композициям антибактериальных свойств в гели могут быть добавлены совершенно разные по своим характеристикам компоненты. К примеру, в J. Z. Rui и соавт. [11] разработали повязки с доксициклином, активные в отношении *S. aureus* и *P. aeruginosa*, и подтвердили способность гидрогелей с лекарственными препаратами санировать бактериальную инфекцию раны. Помимо антибактериальных препаратов состав гидрогелей может быть дополнен наночастицами соединений различных металлов. С. Guo и соавт. [12] получили высокобиосовместимый гидрогель на основе альгината и гиалуроната натрия, который продемонстрировал антибактериальные и ангиогенные способности *in vitro*, а также способствовал заживлению хронических инфицированных ран у пациентов с сахарным диабетом за счёт гемостатического, антимикробного и ангиогенного действий геля. М. Zeng и соавт. [13] изучали активность гидрогеля с добавлением меди. Полученный градиентный гидрогель оказывал выраженное бактерицидное действие против *S. aureus* и *E. coli*, и при этом характеризовался низкой цитотоксичностью в отношении фибробластов линии NIH/3T3. Авторы отмечают, что высокая прочность, контролируемое высвобождение меди и улучшенные антимикробные свойства гидрогелей делают их отличными кандидатами для перевязок ран в биомедицинских целях [13]. W. Boot и соавт. [14] использовали гидрогель с ванкомицином и гентамицином, который способствовал заживлению инфицированных ран за счёт гемостатического, антибактериального и противовоспалительных эффектов. Состав гидрогеля также может быть дополнен и различными пептидами. К. Lei и соавт. [15] продемонстрировали

выраженную антибактериальную активность гидрогеля с альфа-поли-L-лизинном против *S. aureus*, а группа авторов под руководством С. Т. Johnson [16] разработали гидрогель с лизостафином и показали его высокую эффективность для эрадикации стафилококковой имплантат-ассоциированной инфекции *in vivo*.

В нашем исследовании оригинальный полимерный гидрогель на основе ПВП с диоксидином и гентамицином, нанесённый на нетканый медицинский материал, демонстрировал высокую антибактериальную активность *in vitro* в отношении *S. aureus* ATCC 29213, при этом лиофилизация и последующая стерилизация не снижала активность действующих веществ в составе полимерной композиции. Кроме того, показано, что образцы перевязочного материала с полимерным диогенгелем сохранили высокую антибактериальную активность и после 18 мес. хранения при комнатной температуре, что позволяет расширить области применения разработанного антибактериального материала.

В исследовании *in vivo* не выявлено роста инфекта в образцах биоматериала лабораторных животных экспериментальной группы при наличии роста *S. aureus* на всех сроках в контрольной группе.

Выполненное нами морфологическое исследование показало ускорение очищения раны, купирование гнойного воспаления и более раннее начало процессов репарации в ране животных экспериментальной группы, что подтверждает эффективность полученного состава для лечения инфицированных ран. Аналогичный результаты были продемонстрированы на модели раны, инфицированной MRSA, при применении гидрогеля FABA на основе биостекла с добавлением меди [17]:

макроскопическое и гистологическое исследование тканей из раны на 3-й и 7-й день показало лучшие результаты в плане очищения раны и репаративных процессов в ней по сравнению с контролем. Закрывание дефекта наступало на 7-е сутки, что не наблюдали в проведённом нами эксперименте из-за непосредственного контакта с используемым перевязочным материалом. В другом исследовании гидрогель QCSMOF-Van на основе металлоорганической матрицы с куркумином и ванкомицином продемонстрировал не только выраженный бактерицидный эффект в ранах, но и активацию роста сосудов и нервов за счёт модуляции соотношения про- и противовоспалительных макрофагов (фенотипов M1/M2) [18], что особенно важно при лечении хронических ран.

Ещё одним достоинством наличия плёнки в виде гидрогеля между поверхностью раны и перевязочным материалом является более щадящее взаимодействие с раневой поверхностью, исключая её механическую травматизацию, что было отмечено в настоящем исследовании. Биосовместимость экспериментального повязочного материала также оказалась высокой: диоген-гель элиминировался с поверхности раны, не вызывая в тканях клеточной реакции на инородное тело, что наблюдали в контрольной группе животных.

Выполненное исследование имеет ряд ограничений: включение в эксперименты только штаммы *S. aureus*, как наиболее частого возбудителя раневой инфекции в травматологии и ортопедии; моделирование только острого инфекционного процесса, а также небольшое количество лабораторных животных, что было компенсировано изготовлением не менее 5 микропрепаратов из блока тканей одного животного для гистологического и морфометрического исследований. При этом широкий спектр антимикробной активности диоксида и гентамицина позволяет предположить высокую активность разрабатываемой раневой повязки и в отношении грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa* и представителей семейства Enterobacteriaceae, продуцирующих карбапенемазы, что планируется изучить в дальнейшей работе.

Заключение

Проведённое исследование показало возможность лиофилизации, стерилизации и дли-

тельного хранения разработанного перевязочного материала с оригинальным полимерным антимикробным гидрогелем, содержащим гентамицин и диоксидин. Выявленная в эксперименте *in vivo* эффективность экспериментальных раневых антимикробных повязок в отношении купирования острого стафилококкового инфекционного процесса, предупреждения травматизации раневой поверхности и хорошей биосовместимости с тканями организма лабораторных животных позволяют считать перспективной дальнейшие исследования возможности применения изучаемых изделий в лечении острого инфекционного процесса, а также при лечении хронических ран.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Гордина Е. М. — проведение микробиологических исследований, выполнение сканирующей электронной микроскопии, статистическая обработка полученных данных, написание статьи; Божкова С. А. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация и анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование; Корнева Ю. С. — выполнение гистологических исследований, статистическая обработка полученных данных, подготовка текста; Нетьлько Г. И. — выполнение экспериментов *in vivo*; Туфанова О. С. — анализ полученных данных, написание статьи.

Additional information

Acknowledgments. The study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

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

Participation of the authors. Gordina E. M. — microbiological studies, scanning electron microscopy, data analysis, writing an article; Bozhkova S. A. — development of the concept and design of the study, interpretation and data analysis, writing an article, editing; Korneva Yu. S. — histological studies, data analysis, writing an article; Netylko G. I. — *in vivo* experiments; Tufanova O. S. — data analysis, writing an article.

Литература/References

1. Liu Y. F., Ni P.W., Huang Y., Xie T. Therapeutic strategies for chronic wound infection. *Chin J Traumatol*. 2022; 25 (1): 11–16. doi: 10.1016/j.cjtee.2021.07.004.
2. Свистунов С. А., Кузин А. А., Жарков Д. А., Ланцов Е. В., Морозов С. А., Свистунова И. А. и др. Современные технологии ранней диагностики раневой инфекции. Известия Российской военно-медицинской академии. 2024; 43 (1): 59–68. doi: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>. [Svistunov S. A., Kuzin A. A., Zharkov D. A., Lantsov E. V.,

- Morozov S.A., Svistunova I. A. et al. Modern technologies of early diagnosis of wound infection. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024; 43 (1): 59–68 doi: <https://doi.org/10.17816/rmmar622879>. (in Russian)]
 3. Касимова А. Р., Туфанова О. С., Гордина Е. М., Гвоздецкий А. Н., Радаева К. С., Рукина А. Н. и др. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. Травматология и ортопедия России. 2024; 30 (1): 66–75. doi: <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16720>. [Kasimova A. R., Tufanova O. S., Gordina E. M., Gvozdetzky A. N., Radaeva K. S., Rukina A. N., et al. Twelve-year dynamics of leading pathogens spectrum

causing orthopedic infections from 2011 to 2022: a retrospective study. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024; 30 (1): 66–75. doi: <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16720>. (in Russian)].

4. Shang S., Zhuang K., Chen J., Zhang M., Jiang S., Li W. A bioactive composite hydrogel dressing that promotes healing of both acute and chronic diabetic skin wounds. *Bioact Mater*. 2024; 34: 298–310. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.12.026.
5. Williams M. Wound infections: an overview. *Br J Community Nurs*. 2021; 26 (Sup6): S22–S25. doi: 10.12968/bjcn.2021.26.Sup6.S22.
6. Sandoz H. An overview of the prevention and management of wound infection. *Nurs Stand*. 2022; 37 (10): 75–82. doi: 10.7748/ns.2022.e11889.
7. Tang Y., Xu H., Wang X., Dong S., Guo L., Zhang S. et al. Advances in preparation and application of antibacterial hydrogels. *J Nanobiotechnology*. 2023; 21 (1): 300. doi: 10.1186/s12951-023-02025-8.
8. Kapusta O., Jarosz A., Stadnik K., Giannakoudakis D. A., Barczyński B., Barczak M. Antimicrobial natural hydrogels in biomedicine: properties, applications and challenges—a concise review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (3): 2191. doi: 10.3390/ijms24032191.
9. Satchanska G., Davidova S., Petrov P. D. Natural and synthetic polymers for biomedical and environmental applications. *Polymers (Basel)*. 2024; 16 (8): 1159. doi: 10.3390/polym16081159.
10. Luo Y., Hong Y., Shen L., Wu F., Lin X. Multifunctional role of polyvinylpyrrolidone in pharmaceutical formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2021; 22 (1): 34. doi: 10.1208/s12249-020-01909-4.
11. Rui J. Z., Peng H. H., Guan Y. X., Yao S. J. Preparation of ROS-responsive drug-loaded hydrogels applied in wound dressings using supercritical solvent impregnation. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2022; 188: 105682. doi: 10.1016/j.supflu.2022.105682.
12. Guo C., Wu Y., Li W., Wang Y., Kong Q. Development of a microenvironment-responsive hydrogel promoting chronically infected diabetic

wound healing through sequential hemostatic, antibacterial, and angiogenic activities. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022; 14 (27): 30480–30492. doi: 10.1021/acsami.2c02725.

13. Zeng M., Huang Z., Cen X., Zhao Y., Xu F., Miao J. et al. Biomimetic gradient hydrogels with high toughness and antibacterial properties. *Gels*. 2023; 10 (1): 6. doi: 10.3390/gels10010006.
14. Boot W., Schmid T., D'Este M., Guillaume O., Foster A., Decosterd L. et al. A hyaluronic acid hydrogel loaded with gentamicin and vancomycin successfully eradicates chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orthopedic infection in a sheep model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65 (4): e01840–20. doi: 10.1128/AAC.01840-20.
15. Lei K., Wang K., Sun Y., Zheng Z., Wang X. Rapid-fabricated and recoverable dual-network hydrogel with inherently anti-bacterial abilities for potential adhesive dressings. *Advanced Functional Materials*. 2021; 31 (6): 2008010. doi: 10.1002/adfm.202008010.
16. Johnson C. T., Wroe J. A., Agarwal R., Martin K. E., Guldberg R. E., Donlan R. M. et al. Hydrogel delivery of lysostaphin eliminates orthopedic implant infection by *Staphylococcus aureus* and supports fracture healing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115 (22): E4960–E4969. doi: 10.1073/pnas.1801013115.
17. Zhang L., Liu W., Lin Y., Ma J., Leng T., Cheng W. et al. Multifunctional antibacterial bioactive nanoglass hydrogel for normal and MRSA infected wound repair. *J Nanobiotechnology*. 2023; 21 (1): 162. doi: 10.1186/s12951-023-01929-9.
18. Huang K., Liu W., Wei W., Zhao Y., Zhuang P., Wang X. et al. Photothermal hydrogel encapsulating intelligently bacteria-capturing Bio-MOF for infectious wound healing. *ACS Nano*. 2022; 16 (11): 19491–19508. doi: 10.1021/acsnano.2c09593.

Поступила / Received 29.01.2025

Принята в печать / Accepted 03.02.2025

Информация об авторах

Гордина Екатерина Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2326-7413

Божкова Светлана Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2083-2424

Корнева Юлия Сергеевна — к. м. н., научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена»; доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8080-904X

Нетьлько Георгий Иванович — д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5074-6204

Туфанова Ольга Сергеевна — врач, клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4891-4963

About the authors

Ekaterina M. Gordina — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2326-7413

Svetlana A. Bozhkova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Scientific Department of Prevention and Treatment of Wound Infection and the Department of Clinical Pharmacology, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2083-2424

Yulia S. Korneva — Ph. D. in Medicine, Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8080-904X

Georgij I. Netyl'ko — D. Sc. in Medicine, Leading Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5074-6204

Olga S. Tufanova — Clinical Pharmacologist at the Department of Clinical Pharmacology, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4891-4963

Сравнительный анализ эффективности энтеральных и парентеральных антибактериальных препаратов при сепсисе нейрореанимационных пациентов

Ю. Ю. КИРЯЧКОВ^{1,2}¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь² Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования — провести анализ эффективности микробиологических исследований и применения парентеральных и энтеральных форм антибактериальных препаратов при сепсисе у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии. **Материал и методы.** В исследование включены 40 пациентов (мужчин — 23, женщин — 17, средний возраст — 50,43±2,84). У выживших и умерших от сепсиса пациентов проведена оценка вида, продолжительности, общего количества парентерально и энтерально используемых антибиотиков. Изучено прогностическое значение микробиологических показателей мочи, трахеобронхиального аспирата, венозной крови, ликвора, интравенозного фрагмента центрального венозного катетера с определением абсолютного и относительного числа случаев положительной и отрицательной микробиологической культуры. **Результаты.** У всех 40 обследуемых пациентов из мочи и трахеобронхиального дерева, венозной крови, ликвора и интравенозного сегмента центрального венозного катетера выделены 22 микробиологические культуры, из них выявлено в трахеобронхиальном аспирате — 17 видов, моче — 10, венозной крови — 10, ликворе — 8, интравенозном сегменте центрального венозного катетера — 10. Из 22 микроорганизмов 9 (40,9%) изолятов являлись представителями энтеробактерий. У пациентов использованы 23 вида парентеральных антибиотиков и 10 видов энтеральных и ингаляционных антибактериальных препаратов. **Заключение.** Обнаружение *Providencia stuartii* в бронхиальном аспирате и *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* в моче достоверно ассоциировалось с группой умерших пациентов, что можно считать прогностическим неблагоприятным фактором. Амикацин сульфат внутривенно при длительном использовании, а также фосфомидин и ципрофлоксацин при энтеральном введении повышают выживаемость пациентов при сепсисе.

Ключевые слова: микробиологическое исследование; антибиотикорезистентность; фосфомидин; ципрофлоксацин; микробиота

Для цитирования: Кирячков Ю. Ю. Сравнительный анализ эффективности энтеральных и парентеральных антибактериальных препаратов при сепсисе нейрореанимационных пациентов. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (3–4): 47–54. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-47-54>. EDN: MNPFYW.

Comparative Analysis of the Effectiveness of Enteral and Parenteral Antibacterial Drugs in Sepsis of Patients with Brain Damage

YURI YU. KIRYACHKOV^{1,2}¹ Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze the effectiveness of microbiological studies and the use of parenteral and enteral forms of antibacterial drugs in sepsis of patients with brain damage of various etiologies. **Material and methods.** The study included 40 patients (23 men, 17 women, average age 50.43±2.84). In patients who survived and died from sepsis, the type, duration, as well as the total amount of parenteral and enteral antibiotics, were assessed. The prognostic value of microbiological parameters of urine, tracheobronchial aspirate, venous blood, cerebrospinal fluid, and intravenous fragment of the central venous catheter was studied, with the absolute and relative number of cases of positive and negative microbiological culture determined. **Results.** In all 40 examined patients, 22 microbiological cultures were isolated from urine and the tracheobronchial tree, venous blood, cerebrospinal fluid, and the intravenous segment of the central venous catheter, of which 17 species were found in tracheobronchial aspirate, 10 in urine, 10 in venous blood, 8 in cerebrospinal fluid, and 10 in the intravenous segment of the central venous catheter. Of the 22 microorganisms, 9 (40.9%) isolates were representatives of enterobacteria. The patients were given 23 types of parenteral antibiotics and 10 types of enteral and inhalation antibacterial drugs. **Conclusion.** Detection of *Providencia stuartii*

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



EDN: MNPFYW

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



in bronchial aspirate and *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* in urine was reliably associated with the group of deceased patients, which can be considered an unfavorable prognostic factor. Administration of amikacin sulfate intravenously with long-term use, as well as fosfomycin and ciprofloxacin with enteral administration, increase the survival of patients with sepsis.

Keywords: microbiological research; antibiotic resistance; fosfomycin; ciprofloxacin; microbiota

For citation: Kiryachkov Yu. Yu. Comparative analysis of the effectiveness of enteral and parenteral antibacterial drugs in sepsis of patients with brain damage. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 47–54. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-47-54>. EDN: MNPFYW.

Введение

Сепсис остаётся одной из основных причин заболеваемости и смертности во всём мире, с повышенным бременем экономических ресурсов [1]. Получение микробиологической культуры различных сред организма и назначение антибиотиков — наиболее распространённый метод диагностики и лечения, используемый при генерализованной инфекции [2]. Антибактериальная терапия является одним из важнейших медицинских достижений двадцатого века; однако распространение множественной лекарственной устойчивости угрожает достигнутым успехам интенсивного лечения инфекций [3]. Тщательный микробиологический мониторинг патогенов, применение антибиотиков резерва не привели к радикальному улучшению исходов интенсивной терапии сепсиса.

Цель исследования — провести сравнительный анализ клинической эффективности применения парентеральных и энтеральных форм антибактериальных препаратов при сепсисе у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование включены 40 пациентов (мужчин — 23, женщин — 17, средний возраст — $50,43 \pm 2,84$), находящиеся в Федеральном научном клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) в 2017–2022 гг. Выборку составили пациенты в период после 6 нед. (после завершения острого и острейшего периодов) с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ($n=8$; 20%); острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($n=12$; 30%); аноксического повреждения головного мозга ($n=11$; 27,5%); субарахноидального кровоизлияния ($n=9$; 22,5%). Все пациенты были с установленным диагнозом — сепсис. Бактериальная инфекция в виде полисегментарной пневмонии была основана на клинико-диагностических методах. У 37 пациентов сепсис развился на фоне 2-сторонней полисегментарной пневмонии, у 3 — сепсис неустановленной этиологии, 28 (70%) пациентов имели симптомы септического шока. По результатам последовательной оценки органной недостаточности (SOFA) при её увеличении на 2 или более балла от исходного уровня был диагностирован сепсис, септический шок на основании симптомов сепсиса с развитием гемодинамической нестабильности и применения вазопрессоров.

Изучено прогностическое значение микробиологических паттернов у выживших и умерших пациентов от сепсиса, а именно:

1) Микробиологическое исследование мочи, трахеобронхиального аспирата, венозной крови, ликвора, интравенозного фрагмента центрального венозного катетера с опреде-

лением абсолютного и относительного числа случаев положительной и отрицательной микробиологической культуры.

2) Оценка вида, продолжительности, общего количества парентерально и энтерально используемых антибиотиков. Культивирование микробов выполнялось на селективных и хромогенных питательных средах, с использованием автоматизированных систем BD BACTEC 9050, BD Crystal, BD Phoenix (США).

Ограничения исследования. В данной работе рассчитывали количество выделенных патогенов в выполненных пробах. В ряде случаев микробиологические исследования мочи, трахеобронхиального аспирата, венозной крови, ликвора, интравенозного фрагмента центрального венозного катетера выполнялись многократно у одного и того же пациента, а в ряде случаев выполнялись изолировано по 1–2 средам. Отсутствовали исследования ликвора или интравенозного фрагмента центрального венозного катетера у пациентов без клиники менингита и у пациентов без установленного центрального венозного катетера. Чтобы вычислить процент выделенных патогенов в выполненных пробах — количество проб с выделенными патогенами делилось на сумму (количество проб с выделенными патогенами + количество проб с не найденными патогенами) и полученное значение умножалось на 100. Например, *Klebsiella pneumonia* выделена в 57 выполненных пробах и не найдена в 176 (57/176), соответственно данный патоген найден в 24,46% проведённых исследованиях.

Статистическая обработка полученных данных, проведена с использованием программы MedCalc Software, версия 18.10.2. Достоверными признавались различия при $p \leq 0,05$. «Нулевая» гипотеза оценивалась с применением критериев Пирсона χ^2 , анализа дисперсий выборок (Anova-analysis of variance).

Результаты

У всех 40 обследуемых пациентов из мочи, трахеобронхиального дерева, венозной крови, ликвора и ЦВК выделены 22 микробиологические культуры, из них в трахеобронхиальном аспирате — 17, моче — 10, венозной крови — 10, ликворе — 8, интравенозном сегменте центрального венозного катетера — 10 патогенов. Из взятых проб выявлено: *Klebsiella pneumonia* 57/176 (24,46%); *Pseudomonas aeruginosa* 37/189 (16,37%); *Proteus mirabilis* 32/202 (13,67%); *Enterococcus faecalis* 18/119 (13,13%); *Acinetobacter baumannii* 22/151 (12,71%) (в венозной крови не обнаружен); *Staphylococcus aureus* 11/105 (9,48%); *Serratia marcescens* 16/161 (9,039%); *Candida albicans* 16/215 (6,92%); *Escherichia coli* 10/163 (5,78%); *Enterococcus aerogenes* 3/55 (5,17%); *Staphylococcus haemolyticus* 4/76 (5,0%); *Staphylococcus pasteurii* 2/44 (4,34%); *Providencia stuartii* 4/118 (3,27%); *Streptococcus oralis* 1/39 (2,5%); *Morganella morganii* 2/79 (2,46%); *Enterobacter cloacae* 1/43 (2,27%); *Streptococcus viridans* 1/53 (1,85%); *Candida quilliermondi* 1/57 (1,7%); *Stenotrophomonas*

maltoiphilia 1/63 (1,56%); *Chryseobacterium meningosepticum* 1/75 (1,31%); *Staphylococcus epidermidis* 1/5 (16,6%); *Rhizobium radiobacter* 1/18 (5,26%). Из 22 микроорганизмов 9 (40,9%) изолятов являются представителями энтеробактерий, 11 (50%) патогенов относятся к грамотрицательным бактериям; 60/53 (53,09%) — количество микроорганизмов, вырабатывающих бета-лактамазу расширенного спектра (ESBL — Extended-spectrum beta-lactamases), 5/77 (6,09%) — метициллинорезистентные стафилококки (MRSA).

Из 40 пациентов были выделены 2 клинические группы: 1-ю группу ($n=15$, средний возраст $51,2\pm 3,12$; мужчин — 10, женщин — 5) составили пациенты с благоприятным результатом развития и интенсивной терапии сепсиса (выжившие). 2-ю группу ($n=25$, средний возраст $50,6\pm 2,59$, мужчин — 13, женщин — 12) составили пациенты с неблагоприятным результатом развития и интенсивной терапии сепсиса (умершие).

В трахеобронхиальном аспирате суммарно статистических различий между 1-й и 2-й группами пациентов по обнаруженным патогенам не найдено (табл. 1). Достоверные различия по микробиологическим культурам трахеобронхиального аспирата между 1-й и 2-й группами получены только по наличию *Providencia stuartii*, обнаруженным у умерших пациентов (2 группа) в 8,1% случаев и никогда не обнаруживалась у выживших, что можно считать прогностическим неблагоприятным фактором.

Статистические различия по микробиологическим культурам мочи между 1-й и 2-й группами получены только по *Acinetobacter baumannii* и *Escherichia coli*, нахождение которых ассоциировалось с группой умерших пациентов (2 группа). Других статистических различий между 1-й и 2-й группами пациентов по обнаруженным патогенам в моче не найдено (табл. 1).

В ликворе в 1-й группе из 8 микробиологических культур, суммарно высеянных из данной

Таблица 1. Микробиологические данные пациентов выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при сепсисе по отношению к общему количеству патогенов в данной биологической среде

Table 1. Microbiological data of patients who survived (Group 1) and died (Group 2) from sepsis in relation to the total number of pathogens in a given biological environment

Субстрат микробиологического исследования (число обнаруженных микроорганизмов)	Вид возбудителя	Абсолютное и относительное число случаев микроорганизмов в группах пациентов		χ^2 различия между 1-й и 2-й группами	Достоверность отличия между 1-й и 2-й группами
		1-я группа ($n=15$)	2-я группа ($n=25$)		
Трахеобронхиальный аспират (17)	Грамотрицательные микроорганизмы	10/5(66,6)%	8/3(72,7%)	0,109	0,741
	Патогены группы ESKAPE	5/10(33,3%)	4/7(36,3%)	0,026	0,873
	Группа энтеробактерий	7/8(46,6%)	6/5(54,5%)	0,156	0,692
	Всего патогенов	15/17(88,2%)	11/17(64,7%)	0,350	0,554
Моча (10)	Грамотрицательные микроорганизмы	4/2(66,6%)	6/3(66,6%)	0,024	0,876
	Патогены группы ESKAPE	2/4(33,3%)	3/6(33,3%)	0	($p>0,05$)
	Группа энтеробактерий	4/2(66,6%)	5/4(55,5%)	0,185	0,667
	Всего патогенов	6/10(60%)	9/10(90%)	0,345	0,557
Венозная кровь (10)	Грамотрицательные микроорганизмы	2/4(33,3%)	4/2(66,6%)	1,333	0,249
	Патогены группы ESKAPE	1/5(16,6%)	4/2(66,6%)	3,086	0,079
	Группа энтеробактерий	3/3(50%)	4/2(66,6%)	0,343	0,559
	Всего патогенов	6/10(60%)	6/10(60%)	0	($p>0,05$)
Ликвор (8)	Грамотрицательные микроорганизмы	1/0(100%)	6/2(75%)	0,321	0,571
	Патогены группы ESKAPE	1/7(12,5%)	3/5(37,5%)	6,349	0,012 ($p<0,05$)
	Группа энтеробактерий	0/1(0%)	4/4(50%)	0,9	0,343
	Всего патогенов	1(12,5%)	8(100%)	3,781	0,052
ЦВК (10)	Грамотрицательный вид микроорганизмов	4/3 (57,14%)	6/3(66,6%)	0,152	0,697
	Патогены группы ESKAPE	3/4(42,8%)	3/6(33,3%)	0,152	0,697
	Группа энтеробактерий				
	Всего патогенов	7/10(70%)	9/10(90%)	0,139	0,709

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистические различия; патогены ESKAPE группы (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp. — *E. cloacae*, *E. aerogenes*).

Note. The headings of the table with statistical differences are highlighted in bold; pathogens of the ESKAPE GROUP (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter species* — *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*).

биологической среды, обнаружен только 1 патоген — *Pseudomonas aeruginosa*. Во 2-й группе в ликворе найдены все 8 (100%) патогенов, 3 (37,5%) вида из которых составили патогены ESKAPE группы — грамотрицательные бактерии, 4 (50%) вида представляли энтеробактерии. Именно по количеству патогенов ESKAPE группы в ликворе получена статистическая разница, и данный фактор может оказывать влияние на разницу в выживаемости пациентов (см. табл. 1).

Статистических различий по микробиологическим культурам венозной крови и из центрального венозного катетера между 1-й и 2-й группами не выявлено (см. табл. 1).

Данные о видах парентерального и энтерального применения антибактериальных препаратов у выживших пациентов (1-я группа) и умерших (2-я группа) при генерализованной инфекции представлены в табл. 2–4. Парентеральное применение для 1-й и 2-й групп пациентов представлено 23 антибактериальными и противогрибковыми препаратами. Общее количество использованных антибактериальных препаратов в 1-й и 2-й группах оказалось равным и составило 21 лекарственный препарат. Амикацин сульфат 250 мг × 3 раза в сутки в/в в 1-й группе пациентов достоверно длительнее применялся в сравнении со 2-й группой пациентов, что возможно влияет на результаты лечения. Все остальные парентерально применённые 20 антибиотиков не оказали влияния на выживаемость пациентов в исследуемых группах. Общее количество парентерально применённых антибактериальных препаратов, а также количество курсов в/в антибактериальной терапии (более 3 сут) на 1 пациента в 1-й и 2-й группах пациентов статистической разницы не имели.

10 антибактериальных и противогрибковых препаратов применяли энтерально и ингаляционно в 1-й и 2-й группах пациентов. Общее количество энтерально и ингаляционно использованных антибактериальных препаратов в 1-й и 2-й группах оказалось равным и составило 8 препаратов. Рифаксимин (Альфа нормикс) 200 мг 2 раза в сутки достоверно длительнее (в днях) применялся во 2-й группе по сравнению с 1-й группой, что указывает на отсутствие его влияния на исход и выживаемость пациентов с генерализованной инфекцией. Энтеральное использование фосфомицина (монурала) как в длительности применения (в днях), так и абсолютном числе случаев применения ассоциировано с выживаемостью пациентов (1-я группа) и имеет статистическую разницу по сравнению со 2-й группой. Энтеральное использование ципрофлоксацина в абсолютном числе случаев применения также достоверно выше в группе выживших пациентов в сравнении с умершими (см. табл. 2). Общее ко-

личество энтеральных и ингаляционно применённых антибактериальных препаратов, а также количество курсов энтеральной (пероральной) антибактериальной терапии (более 3 сут) на одного пациента в 1-й группе достоверно больше в сравнении с 2-й группой пациентов. Количество дней без использования в/в или энтеральных антибактериальных препаратов, а также индекс их использования (количество дней антибактериальной терапии/ койко дни) не имеет статистической разницы в группах пациентов.

Обсуждение

Основными патогенами в биологических средах в проведённом исследовании являлись грамотрицательные микроорганизмы и энтеробактерии. Прослеживается появление минимальной разницы в результатах микробиологического прикроватного мониторинга среди выживших и умерших пациентов от сепсиса, что косвенно указывает на снижение значимости рутинных методов обнаружения того или иного бактериального агента в средах (кровь, бронхи, моча, ликвор и т. д.) организма.

Изолированное нахождение *P. stuartii* в бронхиальном аспирате и *A. baumannii*, *E. coli* в моче и по количеству патогенов ESKAPE группы в ликворе ассоциировалось с группой умерших пациентов. Значимые статистические отличия по благоприятным и неблагоприятным исходам лечения сепсиса связаны с увеличением выживаемости пациентов при применении энтеральных форм антибиотиков. Эта находка, возможно, связана с учётом большей высеваемости из биологических сред организма энтеробактерий и патогенов, которые могут факультативно обитать в кишечнике пациента.

Несмотря на то, что *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, стрептококки, стафилококки, грибы, выявленные в проведённом исследовании, не являются энтеробактериями, тем не менее, они обнаруживаются и могут обитать в кишечнике здоровых и больных пациентов. Эффективность энтеральных антибактериальных средств указывает на критическое значение моделирования микробиоты. Полученные данные согласуются с рядом современных научных работ. Сепсис был охарактеризован как дисрегулируемый иммунный ответ на продолжающуюся или предполагаемую инфекцию, роль микробиома как ключевого фактора, влияющего на септический ответ, возрастает [4, 5].

У пациентов в критическом состоянии происходит изменение микробиома, при котором он становится патобиомом, развивается гиперпроницаемость кишечной стенки, что способствует транслокации патогенов и возникновению сепсиса [6]. Именно эти факторы вероятно

Таблица 2. Данные парентерального применения антибактериальных препаратов у выживших пациентов (1-я группа) и умерших (2-я группа) при генерализованной инфекции
Table 2. Data on the parenteral use of antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) with generalized infection

Антибактериальный препарат (дозировка, кратность)	Применение в днях в группах пациентов		Критерий Фишера (F) или Стьюдента (S) и достоверность различия между 1-й и 2-й группами	Абсолютное число случаев применения антибактериального препарата и % случаев в группах пациентов		χ^2 и достоверность различия между 1-й и 2-й группами
	1-я группа	2-я группа		1-я группа (n=15)	2-я группа (n=25)	
Ванкомицин (гликопептид) 1,0 г 2 раза/сут в/в	14±1,67	14,3±3,2	0,00501 (F) ($p=0,944181$)	13 (86,6%)	12 (48%)	1,319 ($p=0,251$)
Полимиксин В 1,5–2,5 мг/кг 2 раза/сут в/в	26	0	—	1 (6,66%)	0	1,602 ($p=0,206$)
Меропенем 1–2 г 2 раза/сут в/в	20,2±4,04	20,23±4,1	0,15826 (F) ($p=0,694013$)	11 (73,3%)	16 (64%)	0,071
Имипенем/Циластин 500 + 500 мг в/в 2–4 раза/сут	12±5,91	13,14±2,17	0,04238 (F) ($p=0,841024$)	5 (33,3%)	7 (28%)	0,068 ($p=0,795$)
Линезолид 600 мг 2 раза/сут в/в	18,3±2,78	16,4±6,3	0,27 (S) ($p=0,793165$)	4 (26,6%)	10 (40%)	0,363 ($p=0,548$)
Амоксициллин + клавулановая кислота 1,2 г препарата (1000 мг + 200 мг) 3 раза/сут в/в	5,5±2,5	10,3±5,48	0,8 (S) ($p=0,506757$)	2 (13,3%)	3 (12%)	0,012 ($p=0,914$)
Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут в/в	8±0	4±0,57	—	2 (13,3%)	3 (12%)	0,012 ($p=0,914$)
Цефоперазон/сульбактам 2 г 2 раза/сут в/в	19,5±3,05	14,8±2,57	1,13527 (F) ($p=0,309482$)	5 (33,3%)	8 (32%)	0,004 ($p=0,951$)
Бакперазон 1–2 г 2 раза/сут в/в	13,1±4,13	9,4±3,44	0,42827 (F) ($p=0,527602$)	7 (46,6%)	5 (20%)	1,641 ($p=0,201$)
Цефтриаксон 2 г 2 раза/сут в/в	3±0	9,3±3,28	—	1 (6,6%)	3 (12%)	0,246 ($p=0,621$)
Цефепим 2 г 2 раза/сут в/в	10±2,0	12,8±6,31	—	2 (13,3%)	7 (28%)	0,757 ($p=0,385$)
Цефотаксим 2 г 3 раза/сут в/в	0	17,4±2,38	—	0	5 (20%)	2,813 ($p=0,094$)
Цефтазидим 1 г 2 раза/сут в/в	11±4,35	12,3±4,81 ($p=0,850137$)	0,21 (S)	3 (20%)	3 (12%)	0,342 ($p=0,559$)
Тиенам 0,5–1 г 3–4 раза/сут в/в	4±0	0	—	1 (6,6%)	0 (0%)	1,602 ($p=0,206$)
Эртапенем 500 мг — 1 г 1–2 раза/сут в/в	0	15±0	—	0	1 (4%)	0,591 ($p=0,442$)
Бисептол 960 мг 2 раза/сут в/в	8±0	9,75±1,84	—	1 (6,6%)	4 (16%)	0,594 ($p=0,441$)
Гентамицин сульфат 80 мг 3 раза/сут в/в	10,5±5,3	5±0	—	2 (13%)	2 (8%)	0,24 ($p=0,625$)
Амикацин сульфат 250 мг 3 раза/сут в/в	18,9±3,23	10,5±2,42	4,42156 (F) ($p=0,046159$)	10 (66,6%)	16 (64%)	0,006 ($p=0,038$)
Флуконазол 200 мг 1 раз/сут в/в	15±3,32	11±2,51	0,96 (S) ($p=0,366802$)	6 (40%)	4 (16%)	1,663 ($p=0,198$)
Ципрофлоксацин 200 мг 2 раза/сут в/в	13±4,0	13,5±6,03	0,07 (S) ($p=0,949259$)	2 (13,3%)	4 (16%)	0,039 ($p=0,844$)
Левифлоксацин 500 мг 2 раза/сут в/в	7,3±3,38	5±2,48	0,55 (S) ($p=0,621449$)	3 (21,4%)	2 (8%)	0,937 ($p=0,333$)
Пефлоксацин 400 мг 2 раза/сут в/в	14±0	20±0	—	1 (6,6%)	1 (4%)	0,126 ($p=0,723$)
Метрогил 500 мг 3 раза/сут в/в	34±0	14±0,81	—	1 (6,6%)	4 (16%)	0,594 ($p=0,441$)
Общее количество парентерально назначенных антибиотиков				21	21	1,3 ($p=0,255$)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистические различия.

Note. Statistical differences are highlighted in bold.

и послужили причиной более эффективного применения энтеральных форм по сравнению с парентеральными антибактериальными препаратами в лечении сепсиса. Большая клиниче-

ская успешность применения энтеральных форм в сравнении с парентеральными антибиотиками при сепсисе также продемонстрирована в работе [7].

Таблица 3. Данные энтерального и ингаляционного применения антибактериальных препаратов у выживших пациентов (1-я группа) и умерших (2-я группа) при генерализованной инфекции
Table 3. Enteral and inhalation use of antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) with generalized infection

Антибактериальный препарат (дозировка, кратность)	Применение в днях в группах пациентов		Критерий Фишера (F) или Стьюдента (S) и достоверность различия между 1-й и 2-й группами	Абсолютное число (%) и случаев применения в группах пациентов		χ^2 и достоверность различия между 1-й и 2-й группами
	1-я группа	2-я группа		1-я группа (n=15)	2-я группа (n=25)	
Ванкомицин 125–250 мг 3–4 раза/сут	21±4,07	14,8±1,31	1,30301 (F) (p=0,269489)	9 (60%)	9 (36%)	0,8 (p=0,372)
Колистин 1 млн ед 2 раза/сут ингаляции	15,8±2,9	21,8±11,73	0,28977 (F) (p=0,603423)	6 (40%)	5 (20%)	1,035 (p=0,31)
Рифаксимин 200 мг 2 раза в сут	0	9,66±3,7	2,64 (S) (p=0,018583)	0	3 (12%)	1,728 (p=0,189)
Монурал 1–3 г 1 раз/сут 3–6 г/сут	6,75±1,1	0	6,13 (S) (p=0,000002)	4 (26,6%)	0	5,769 (p=0,017)
Ципрофлоксацин 250 мг 2 раза/сут	11,5±2,6	15±0	1,35 (S) (p=0,189873)	4 (26,6%)	1 (4,0%)	4,404 (p=0,036)
Флуконазол 150–200 мг/сут	12±0	10±0	—	1 (6,6%)	1 (4,0%)	0,126 (p=0,723)
Амоксиклав 625 мг 3 раза/сут	11±8	0	1,38 (S) (p=0,181833)	2 (13,3%)	0 (0%)	3,088 (p=0,079)
Фуразидин 100 мг 3 раза/сут	18,5±13,49	9±0	—	2 (16,6%)	1 (4,5%)	0,993 (p=0,319)
Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут	16±0	3±0	—	1 (6,6%)	1 (4%)	0,126 (p=0,723)
Левифлоксацин 500 мг 2 раза/сут	0	28±0	—	0 (0%)	1 (6,6%)	0,591 (p=0,442)
Общее количество групп энтерально назначенных антибиотиков				8	8	1,124 (p=0,29)

Примечание. «—» мало данных (отсутствие статистической разницы).

Note. «—» there is a lack of data (no statistical difference).

Таблица 4. Общие данные о применении антибактериальных препаратов у выживших пациентов (1-я группа) и умерших (2-я группа) при генерализованной инфекции
Table 4. General data on the use of antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) with generalized infection

Показатель	1-я группа (выжившие, n=15)	2-я группа (умершие, n=25)	Критерий Фишер (F) или χ^2 , достоверность различия между 1-й и 2-й группами
Общее количество парентерально применённых антибактериальных препаратов на 1 пациента	5,86±0,72	5,28±0,52	0,44623 (p=0,508166)
Общее количество энтеральных антибактериальных препаратов на 1 пациента	2,13±0,39	0,88±0,18	10,68508 (p=0,002297)
Курсы в/в антибактериальной терапии (более 3 сут) на одного пациента	7,53±1,37	6,04±0,684	1,17056 (p=0,286104)
Курсы энтеральной антибактериальной терапии (более 3 сут) на одного пациента	3±0,62	0,93±0,19	12,78745 (p=0,000971)
Количество дней без использования в/в или энтеральных антибиотиков	18,06±6,39	13,44±3,78	0,44866 (p=0,507022)
Индекс использования антибиотиков (количество дней антибактериальной терапии/ койко дни)	80,9±3,36	84,08±3,84	0,05429 (p=0,816537)
Койко-дни	79,6±13,6	59,08±7,25	2,18349 (F) (p=0,147739)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистические различия.

Note. Statistical differences are highlighted in bold.

В многофакторном анализе послеоперационное использование энтеральных по сравнению с внутривенными антибиотиками при осложнённых аппендэктомиях предпочтительнее для пред-

отвращения развития внутрибрюшного абсцесса [8]. Лечение бактериальных инфекций сопряжено с двумя основными проблемами: распространением патогенов с множественной

лекарственной устойчивостью и отсутствием разработки новых антибиотиков [9]. В результате в интенсивной терапии всё чаще обращаются к более старым антибиотикам, таким как полимиксин, тетрациклины и аминогликозиды [10].

В проведённом исследовании три «старых» антибактериальных препарата (фосфомицин, амикацин, цiproфлоксацин, открытые ещё в 1969, 1977, 1981 гг. соответственно) ассоциированы с выживаемостью в данной когорте пациентов. Несколько подробнее можно остановиться на полученных результатах по фосфомицину. В последнее время, в связи с развитием устойчивости ко многим антибиотикам, фосфомицин привлёк внимание, поскольку он остаётся активным как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

Полученные данные проведённого исследования свидетельствуют о клинической эффективности данного антибиотика, что возможно связано с его энтерогенным бактерицидным действием. Другое клинически значимое действие фосфомицина, полученное в нашем исследовании, возможно, обусловлено его эффектом ликвидации урогенного источника сепсиса, который часто не всегда определяется как причина генерализованной инфекции.

Вышеупомянутые факторы, а также ограниченные возможности новых антибиотиков вызвали необходимость переоценки фосфомицина как потенциального терапевтического варианта для инфекций, вызванных современными изолятами с повышенной устойчивостью к противомикробным препаратам [11]. Фосфомицин представляет собой антибиотик, который Всемирная организация здравоохранения определяет как «критически важный» из-за его потенциальной эффективности против бактерий

с множественной лекарственной устойчивостью, и он всё чаще упоминается в международной литературе как многообещающий противомикробный препарат для борьбы с сепсисом в эпоху растущей устойчивости к противомикробным препаратам [12–15].

Заключение

1. Обнаружение *P. stuartii* в бронхиальном аспирате, *A. baumannii*, *E. coli* в моче и патогенов группы ESKAPE в ликворе достоверно ассоциированы с группой умерших пациентов, что можно считать прогностическим неблагоприятным фактором.

2. Все парентерально применённые антибиотики не оказали влияния на выживаемость у исследуемых групп пациентов, за исключением амикацина сульфата, применение которого по длительности (дни) ассоциируется с большей выживаемостью. Амикацин сульфат (аминогликозид) 250 мг 3 раза в сутки в/в в 1-й группе пациентов достоверно длительнее применялся в сравнении со 2-й группой пациентов, что возможно влияет на результаты лечения.

3. Энтеральное использование фосфомицина или цiproфлоксацина ассоциировано с выживаемостью пациентов.

4. Общее количество энтеральных антибактериальных препаратов на 1 пациента в 1-й группе пациентов больше и имеет высокую степень достоверного отличия в сравнении с 2-й группой пациентов при генерализованной инфекции.

Дополнительная информация

Финансирование. Источник финансирования — бюджет.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Gunsolus I. L., Sweeney T. E., Liesenfeld O., Ledebore N. A. Diagnosing and managing sepsis by probing the host response to infection: advances, opportunities, and challenges. *J Clin Microbiol.* 2019 Jun 25; 57 (7): e00425–19. doi: 10.1128/JCM.00425-19.
- Rothe K., Wantia N., Spinner C. D., Schneider J., Lahmer T., Waschulzik B. et al. Antimicrobial resistance of bacteraemia in the emergency department of a German university hospital (2013–2018): potential carbapenem-sparing empiric treatment options in light of the new EUCAST recommendations. *BMC Infect Dis.* 2019; 19 (1): 1091. Published 2019 Dec 30. doi: 10.1186/s12879-019-4721-9.
- Friedman N. D., Temkin E., Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May; 22 (5): 416–422. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.002.
- Caraballo C., Jaimes F. Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death. *Yale J Biol Med.* 2019; 92 (4): 629–640.
- Miller W. D., Keskey R., Alverdy J. C. Sepsis and the microbiome: a vicious cycle. *J Infect Dis.* 2020 Dec 17; jiaa682. doi: 10.1093/infdis/jiaa682.
- Moron R., Galvez J., Colmenero M., Anderson P., Cabeza J., Rodriguez-Cabezas M. E. The Importance of the microbiome in critically ill patients: role of nutrition. *Nutrients.* 2019 Dec 7; 11 (12): 3002. doi: 10.3390/nu11123002.
- Dobson R., McGuckin C., Walker G., Lucas C., McGrogan P., Russell R. K. et al. Cycled enteral antibiotics reduce sepsis rates in paediatric patients on long-term parenteral nutrition for intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct; 34 (8): 1005–11. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04826.x.
- Kleif J., Rasmussen L., Fonnes S., Tibæk P., Daoud A., Lund H. et al. Enteral antibiotics are non-inferior to intravenous antibiotics after complicated appendicitis in adults: a retrospective multicentre non-inferiority study. *World J Surg.* 2017 Nov; 41 (11): 2706–2714. doi: 10.1007/s00268-017-4076-6.
- Falagas M. E., Vouloumanou E. K., Samonis G., Vardakas K. Z. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29 (2): 321–347. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
- Cabrero-Cangueiro T., Labrador-Herrera G., Pascual Á., Díaz C., Rodríguez-Baño J., Pachón J. et al. Efficacy of fosfomycin and its combination with aminoglycosides in an experimental sepsis model by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical strains. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 26; 8: 615540. doi: 10.3389/fmed.2021.615540.
- Kane Z., Gastine S., Obiero C., Williams P., Murunga S., Thitiri J. et al. IV and oral fosfomycin pharmacokinetics in neonates with suspected clinical sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jun 18; 76 (7): 1855–1864. doi: 10.1093/jac/dkab083.
- Williams P. C. Potential of fosfomycin in treating multidrug-resistant infections in children. *J Paediatr Child Health.* 2020 Jun; 56 (6): 864–872. doi: 10.1111/jpc.14883.

13. Santella B., Folliero V., Pirofalo G. M., Serretiello E., Zannella C., Moccia G. *et al.* Sepsis-a retrospective cohort study of bloodstream infections. *Antibiotics* (Basel). 2020 Nov 28; 9 (12): 851. doi: 10.3390/antibiotics9120851.
14. Sojo-Dorado J., López-Hernández I., Rosso-Fernandez C., Morales I. M., Palacios-Baena Z. R., Hernández-Torres A. *et al.* Effectiveness of fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant *Escherichia coli* bacteremic urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4; 5 (1): e2137277. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37277.
15. Ortiz Zacarías N. V., Dijkmans A. C., Burggraaf J., Mouton J. W., Wilms E. B., van Nieuwkoop C. *et al.* Fosfomycin as a potential therapy for the treatment of systemic infections: a population pharmacokinetic model to simulate multiple dosing regimens. *Pharmacol Res Perspect*. 2018 Feb; 6 (1): e00378. doi: 10.1002/prp2.378.

Поступила / Received 11.01.2024

Принята в печать / Accepted 15.02.2024

Информация об авторе

Кирячков Юрий Юрьевич — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь; заведующий отделом хирургических и анестезиолого-реанимационных технологий, Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5113-199X. eLibrary SPIN: 2726-8833

About the author

Yuri Yu. Kiryachkov — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Head of the Department of Surgical and Anesthesiology and Resuscitation Technologies, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5113-199X. eLibrary SPIN: 2726-8833

Роль гепатопротекции в терапии туберкулёза лёгких, коморбидного с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом

В. М. КОЛОМИЕЦ¹, Н. А. ПОЛЬШИКОВА¹, А. Ю. ПЕТРОВ², А. Л. КОВАЛЕНКО³,
М. А. АЛЫМЕНКО^{1,4}, *Е. В. ТАЛИКОВА⁵, К. В. ЛЕНСКАЯ², Е. В. ГАВРИЛЮК¹

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», «Медицинский институт СПбГУ», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Научно-консультативный центр токсикологии им. С. Н. Голикова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

⁵ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Увеличением доли коморбидных форм социально-значимых инфекций, в частности сочетание туберкулёза с ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами, является актуальной проблемой в том числе терапевтического характера: с одной стороны, сочетанное применение противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии создаёт дополнительную нагрузку на печень, с другой — ситуация усугубляется специфическими нарушениями её функции, связанными с наличием хронической вирусной инфекции, чаще — гепатитами С и В. В связи с этим включение в схемы терапии сопровождения данной патологии препаратов с гепатопротекторными свойствами является целесообразным. Приведено клиническое наблюдение эффективности включения ремаксол в схему терапии пациента с диссеминированным туберкулёзом лёгких коморбидным с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С и признаками гепатотоксической реакции на проводимую этиотропную терапию (основной курс лечения). Курс препарата по схеме 400,0 мл в/в капельно через день №5 затем 400,0 в/в, капельно 1 раз в неделю №4 способствовал купированию клинико-лабораторных признаков лекарственного поражения печени, что в свою очередь позволило не прерывать курс этиотропной терапии, а улучшение общего состояния больного повысило его приверженность лечению. Полученные результаты позволяют продолжить исследования в данном направлении.

Ключевые слова: коморбидность; туберкулёз; ВИЧ-инфекция; хронический вирусный гепатит; терапия сопровождения; ремаксол

Для цитирования: Коломиец В. М., Польшикова Н. А., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Алыменко М. А., Таликова Е. В., Ленская К. В., Гаврилюк Е. В. Роль гепатопротекции в терапии туберкулёза лёгких, коморбидного с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (3–4): 55–59. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-55-59>. EDN: OVABZR.

The Role of Hepatoprotection in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis Comorbid with HIV Infection and Chronic Viral Hepatitis

V. M. KOLOMIETS¹, NATALIA A. POLSHIKOVA¹, ANDREY YU. PETROV²,
ALEKSEY L. KOVALENKO³, M. A. ALYMENKO^{1,4}, *EKATERINA V. TALIKOVA⁵,
KARINA V. LENSKAYA², E. V. GAVRILYUK¹

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² Medical Institute of the Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ Scientific and Advisory Center of Toxicology named after S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

⁴ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The increase in the proportion of comorbid forms of socially significant infections, in particular the combination of tuberculosis with HIV infection and chronic viral hepatitis, is a pressing problem, including of a therapeutic nature: on the one hand, the combined use of anti-tuberculosis and antiretroviral therapy creates an additional burden on the liver; on the other hand, the situation is aggravated by specific disorders of its function associated with the presence of a chronic viral infection, most often hepatitis C and B. In this regard, the inclusion of drugs with hepatoprotective properties in the treat-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: e_talikova@polysan.ru



EDN: OVABZR

*Correspondence to:
E-mail: e_talikova@polysan.ru



ment regimens for this pathology is advisable. The article presents a clinical observation of the effectiveness of remaxol inclusion in the treatment regimen of a patient with disseminated pulmonary tuberculosis, comorbid with HIV infection and chronic hepatitis C with signs of a hepatotoxic reaction to the etiotropic therapy (the main course of treatment). The drug was administered according to the scheme: 400.0 ml intravenously by drip every other day No. 5, then 400.0 intravenously by drip once a week No. 4. The treatment with remaxol contributed to the relief of clinical and laboratory signs of drug-induced liver damage, which in turn made it possible not to interrupt the course of etiotropic therapy, while the improvement of the general condition of the patient increased his adherence to the treatment. The obtained results allow us to continue research in this direction.

Keywords: comorbidity; tuberculosis; HIV infection; chronic viral hepatitis; support therapy; remaxol

For citation: Kolomiets V. M., Polshikova N. A., Petrov A. Yu., Kovalenko A. L., Alymenko M. A., Talikova E. V., Lenskaya K. V., Gavriluk E. V. The role of hepatoprotection in the treatment of pulmonary tuberculosis comorbid with HIV infection and chronic viral hepatitis. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 55–59. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-55-59>. EDN: OVABZR.

В последние годы среди населения Российской Федерации отмечается тенденция к снижению заболеваемости туберкулёзом (ТБ) как моноинфекцией. На этом фоне наблюдается рост выявления коморбидной патологии ВИЧ/ТБ в сочетании с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота ВИЧ-инфицированных среди больных туберкулёзом в Европе равна 2,8%, а показатели заболеваемости туберкулёзом среди ВИЧ-позитивных достигает 594,6 на 100 тыс. Взаимное проникновение инфекций ухудшает эпидемическую ситуацию, как по туберкулёзу, так и по ВИЧ-инфекции [1–3]. Коморбидность же трёх нозологий (ВИЧ/ТБ/ХВГ) является одной из важнейших проблем инфектологии за счёт:

- эпидемиологических факторов: преимущественное распространение коинфекции ВИЧ/ТБ/ХВГ среди одних и тех же групп населения в большинстве своём социально-дезадаптированных молодых лиц, вовлекаемых в процесс опосредованно через наркоманию, алкоголизм, пребывание в учреждениях пенитенциарной системы и др. [4, 5];

- диагностических факторов: трудности определения ведущей патологии при ТБ/ХВГ (реактивация *M.tuberculosis* (МБТ) под действием вирусов гепатита и прогрессирование туберкулёзного процесса за счёт вовлечения внутригрудных лимфатических узлов; нетипичная рентгенологическая картина в лёгких), ТБ/ВИЧ-инфекции (снижение уровня CD4 не адекватное клиническим проявлениям, при тяжёлом клиническом течении туберкулёзного процесса — диагностические кожные пробы могут быть отрицательными, также может отсутствовать бактериовыделение МБТ, в свою очередь присутствие МБТ увеличивает скорость репликации ВИЧ как непосредственно, так и за счёт увеличенной продукции цитокинов и др.) [6, 7];

- клинических: прогрессивное течение, взаимное утяжеление клинических проявлений: установлено, что вирусный гепатит В (ВГВ) способствует утяжелению течения ТБ на 59,5%, вирусный гепатит С (ВГС) — на 34,5% [7, 8];

- лечебных: распространённость МБТ с высокой устойчивостью к противотуберкулёзным

препаратам (ПТП) требует использование препаратов «резерва», высокий риск осложнений при сочетанной терапии ПТП и антиретровирусной терапии (АРВТ) на фоне специфических изменений ткани печени из-за ХВГ, низкая приверженность больных терапии [8, 9].

По данным клинических наблюдений, частота лекарственных поражений печени (ЛПП) при проведении противотуберкулёзной терапии составляет от 25 до 80%, при использовании ПТП и АРВТ — 38,8%, при терапии ТБ/ХВГ — до 80,8% [8]. Противотуберкулёзные препараты, наряду с антиретровирусными, цитостатиками, нестероидными противовоспалительными, антибактериальными, психотропными препаратами и др., входят в число наиболее гепатотоксичных лекарственных средств. Развитие гепатотоксических реакций возможно при применении любых ПТП, однако выявлено, что при использовании ансамицинов (рифамицина), изониазида и его производных, ПАСК (натрия аминосалицилата) и пиразинамида они развиваются чаще в течение первого месяца специфической терапии, а при назначении препаратов резервного ряда — через 3 мес. с момента начала лечения туберкулёзного процесса [7, 10].

Установлено, что патогенетические механизмы развития ЛПП включают активацию перекисного окисления липидов, генерацию активных форм кислорода, истощение антиоксидантных систем гепатоцитов, митохондриальную дисфункцию, активацию различных факторов врождённого и адаптивного иммунитета, нарушение регуляции апоптоза, некроза гепатоцитов и аутофагии и др. Мишенью токсического действия могут быть гепатоциты (дистрофия, некроз/апоптоз), холангиоциты (холестаз), stellate (клетки Ито) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросодержащие клетки), что клинически может проявляться лекарственным стеатозом и стеатогепатитом, острым и хроническим лекарственным гепатитом, митохондриальными цитопатиями, лекарственно-индуцированным фиброзом печени и/или холестазом, фульминантным гепатитом и др. [9–11].

В связи с этим, в схеме обследования больных как моноинфекцией, так и коморбидными фор-

мами ВИЧ/ТБ/ХВГ, перед началом основного курса терапии обязательным является диагностика состояния печени, верификация вирусных гепатитов, сопутствующих алкогольного и метаболически-ассоциированного поражения печени и патологии желчевыводящей системы. В динамике наблюдения также обязательны контроль уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ) а также ультразвуковое исследование (УЗИ) печени [11].

При развитии ЛПП, особенно средней и тяжелой степени, в большинстве случаев отмена ЛС, явившегося источником данного осложнения терапии становится основным условием для обратного развития патологических изменений. Однако при этом прерывание курсов этиотропной терапии приводит к снижению эффективности лечения и имеет важные медико-социальные последствия.

Поэтому одним из способов избежать необходимости прерывания основного курса лечения является назначение ЛС с гепатопротекторными свойствами. Одним из таких препаратов является ремаксол, в состав которого входят естественные метаболиты, субстраты и кофакторы, участвующие в энергетическом обмене: инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарная кислота. Ремаксол способствует улучшению связывания непрямого фракции билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоците и экскреции прямого билирубина в желчь, что проявляется снижением активности секреторных ферментов гепатоцитов — гамма-глутамилтрансферазы (ГГТФ) и ЩФ, а также влияет на окисление холестерина в желчные кислоты, уменьшая тем самым проявления холестаза. Кроме того, он улучшает аминокислотный обмен в печени, обеспечивает переход глюкозы в гликоген, липиды и аминокислоты, стабилизируя тем самым уровень глюкозы, активизирует окислительно-восстановительные процессы и уменьшает цитолиз (трансаминазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)). Под действием ремаксала ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов. Клинические проявления действия препарата при гепатопатиях проявляются повышением качества жизни пациентов (уменьшением вплоть до исчезновения астеновегетативного синдрома, признаков интоксикации, диспепсии, иктеричности кожи и склер и др.) и нормализацией углеводного, липидного и пигментного обменов с восстановлением синтетической функции печени и исчезновением признаков цитолиза и холестаза [12].

Цель исследования — на основании описания клинического наблюдения проиллюстрировать эффективность включения в терапию сопровождающих больных с коморбидным ТБ/ВИЧ/ХВГ и признаками ЛПП ремаксала.

Материал и методы

Больной О., 34 года поступил на лечение в ОБУЗ «ОКПТД» с диагнозом: основной: туберкулёз лёгких? Сопутствующий: ВИЧ-инфекция 4 Б стадия, Хронический вирусный гепатит «С».

An. morbi: ВГС был диагностирован 2 года назад, ВИЧ — инфицирован в течение 1,5 лет, получал АРВТ не в полном объёме. Шесть месяцев назад отметил ухудшение самочувствия, снижение аппетита, субфебрильную температуру, появление и усиление одышки и кашля.

При обследовании в стационаре были выявлены изменения на компьютерной томограмме (КТ) лёгких: в проекции преимущественно верхней доли справа визуализируются очагово-инфильтративные изменения с размытыми контурами и признаками деструкции. Слева отмечены полиморфные очаговые тени средней интенсивности (рис. 1). При исследовании мокроты — выделена МКБ, устойчивая к стрептомицину.

По совокупности выявленных клинико-лабораторных и инструментальных данных был выставлен диагноз — диссеминированный туберкулёз лёгких, фаза распада МБТ (+), устойчивость к стрептомицину и начата этиотропная терапия (II режим), согласно регламентирующим документам.

На 10-й день основного курса лечения (ОКЛ) у больного появились жалобы на кожный зуд и появление чувства тяжести в правом подреберье. При осмотре отмечено увеличение печени — до 4,0 см из-под края рёберной дуги, чувствительность при пальпации, иктеричность кожи и склер.

В анализах крови: глюкоза крови — 2,94 ммоль/л; общий билирубин — 307,4 ммоль/л, АСТ — 42,8 ед/л, АЛТ — 64,2 ед/л, общий холестерин — 8,3 ммоль/л, общий белок — 70,7 г/л, ЩФ — 187 мел/л, тимоловая проба — 6 ед.

Временная отмена препаратов изониазида и рифампицина в течение 5 дней эффекта не дала в связи с чем было решено вернуться к ПТП по схеме с параллельным назначением в качестве терапии сопровождения ремаксала по схеме: 400,0 мл в/в, капельно через день, курс №5, затем один раз в неделю по 400,0 в/в, капельно, курс №4.

На фоне курса инфузионной терапии ремаксолом отмечалось улучшение самочувствия, нормализация температуры, уменьшение одышки, купирование иктеричности и улуч-

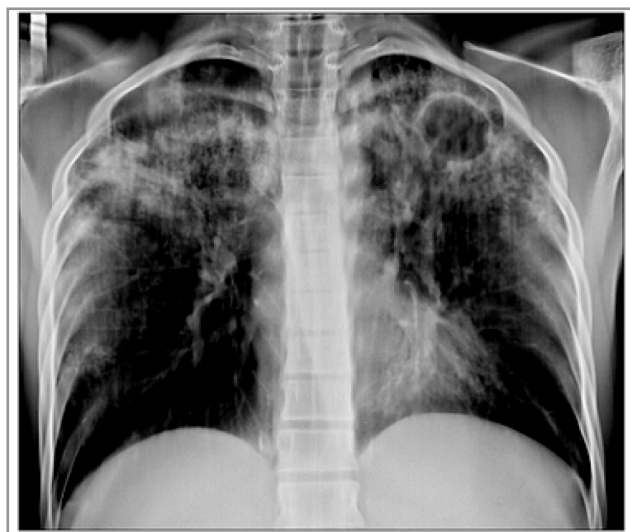


Рис. 1. Томограмма лёгких при поступлении: верхняя доля справа изменения очагово-инфильтративного характера, слева — полиморфные очаговые тени средней интенсивности.

Fig. 1. Tomogram of the lungs upon admission: the upper lobe on the right has focal-infiltrative changes, on the left — polymorphic focal shadows of medium intensity.

шение лабораторных показателей. Абациллирование бактериологически подтверждено через 2,5 мес. после окончания интенсивной фазы ОКЛ. При контрольном исследовании, на КТ лёгких отмечена положительная динамика: в проекции верхней доли правого лёгкого на фоне плевральных наслоений и выраженного пневмофиброза визуализируются плотные очаговые тени в одиночном и групповом расположении. Выраженная «дорожка» к правому корню (рис. 2). Больной получил ОКЛ в полном объёме.

Таким образом, у пациента с коморбидной патологией — диссеминированным туберкулёзом лёгких (МБТ+) фаза распада на фоне ВИЧ/ХГС через 10 дней от начала ОКЛ (II режим) появились признаки гепатотоксической реакции по холестатическому типу. Включение в схемы терапии сопровождения гепатопротектора ремаксола способствовало купированию патологических проявлений со стороны печени и улучшению общего состояния больного, что позволило провести курс ОКЛ в полном объёме.

Обсуждение

Увеличением доли коморбидных форм социально-значимых инфекций, в частности — ТБ/ВИЧ/ХВГ является актуальной проблемой в том числе терапевтического характера: с одной стороны, сочетанное применение ПТП и АРВТ создаёт дополнительную нагрузку на печень, с другой — ситуация усугубляется специфическими нарушениями её функции, связанными с наличием ХВГ. Поэтому включение в схемы терапии сопровождения гепатопротекторов является целесообразным.

В приведённом клиническом наблюдении у пациента с коморбидной патологией ВИЧ/ХГС/ТБ и признаками развившейся через 7 дней гепатотоксической реакцией на проводимую терапию применение ремаксола по схеме 400,0 мл в/в, капельно через день, курс №5, затем один раз в неделю по 400,0 мл в/в, капельно, курс №4 способствовало купированию клинико-лабораторных признаков ЛПП, улучшению самочувствия, позволило не прерывать курс этиотропного лечения, что повысило эффективность терапии и приверженность лечению.

Заключение

Представлено клиническое наблюдение эффективности включения ремаксола в схему терапии пациента с диссеминированным туберкулёзом лёгких, коморбидным с ВИЧ/ХГС и признаками гепатотоксической реакции на проводимую этиотропную терапию.

Литература/References

1. Туберкулёз у взрослых: клинические рекомендации. Российское общество фтизиатров. М.: 2021; 135 [Tuberculosis in adults: clinical guidelines. Russian Society of Phthisiologists. Moscow: 2021; 135. (in Russian)]
2. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. Российское общество фтизиатров. М.: 2016; 42. [Federal clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. Russian Society of Phthisiologists. Moscow: 2016; 42.]
3. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO



Рис. 2. КТ лёгких (после окончания ОКЛ).

Примечание. Справа фоне плевральных наслоений, выраженного пневмофиброза отмечаются плотные очаговые одиночные и групповые тени и «дорожка» к правому корню.

Fig. 2. CT scan of the lungs (after the completion of the main course of treatment).

Note. On the right, dense focal single and group shadows and a «path» to the right root are noted against the background of pleural layers, as well as pronounced pneumofibrosis.

Курс ремаксола по схеме 400,0 мл в/в капельно через день №5 затем 400,0 мл в/в капельно 1 раз в неделю №4 способствовал купированию клинико-лабораторных признаков лекарственного поражения печени, что в свою очередь позволило не прерывать курс этиотропной терапии, а улучшение общего состояния больного повысило его приверженность лечению. Полученные результаты позволяют продолжить исследования в данном направлении.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Разработка модели, анализ и интерпретация результатов — Коломиец В. М., Польшикова Н. А., Таликова Е. В. Написание текста, редактирование — Коломиец В. М., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Таликова Е. В.

4. Долгушина А. И., Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Ушкарёва Э. В., Олевская Е. Р., Кузнецова А. С. Гепатотоксичность противотуберкулёзных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 156 (8): 116–124. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124>. [Dolgushina A. I., Volchegorskij I. A., Novoselov P. N., Ushkareva E. V., Olevskaya E. R., Kuznetsova A. S. Hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs. Ehksperimental' naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2018; 156 (8): 116–124. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124>. (in Russian)]
5. Björnsson H. K., Björnsson E. S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. Eur J Intern Med. 2022 Mar; 97: 26–31. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.035. Epub 2021 Nov 9.
6. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Под. ред. В. Т. Ивашкина Российский журнал га-

- строэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (1): 101–131. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>. [Drug-induced liver injury (clinical guidelines for physicians) / pod. red. V. T. Ivashkina Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii. 2019; 29 (1): 101–131. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>. (in Russian)]
7. Крылова И. Н., Цублова Е. Г. Механизмы гепатотоксического действия лекарственных средств Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (10): 28–32. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-26-32> [Krylova I. N., Tsublova E. G. Mechanisms of hepatotoxic action of drugs Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2020, 83 (10): 28–32. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-26-32>. (in Russian)]
 8. Суханов Д. С., Тимофеев Е. В., Алексеева Ю. С., Азовцев Д. Ю. Лекарственные поражения печени при туберкулёзе. Механизмы развития и методы диагностики. Juvenis Scientia. 2023; 9 (1): 24–42. doi: https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42. [Sukhanov D. S., Timofeev E. V., Alekseeva Yu. S., Azovtsev D. Yu. Drug-induced liver damage in tuberculosis. Development mechanisms and diagnostic methods Juvenis Scientia. 2023; 9 (1): 24–42. doi: https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42. (in Russian)]
 9. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ними заболеваний, химиопрофилактика заражения ВИЧ. Эпидемиология и инфекционные болезни 2018; 4 (Приложение, часть I): 1–84. [Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprophylaxis of HIV infection. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2018; 4 (Prilozhenie, chast I): 1–84. (in Russian)]
 10. Исенбаев А. А., Бакиева А. Р. Гепатотоксическое действие противотуберкулёзных препаратов. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). 2022; 12 (4): 100–102. [Isentayev A. A., Bakieva A. R. Hepatotoxic effect of anti-tuberculosis drugs. Byulleten' Meditsinskikh. Internet-Konferentsij (ISSN 2224-6150). 2022; 12 (4): 100–102. ID: 2022-04-1749-A-19654. (in Russian)]
 11. Маев И. В., Полунина Т. Е. Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения. Терапевтический архив. 2023; 95 (8): 611–620. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202329>. [Maev I. V., Polunina T. E. Drug-induced liver injury: a diagnosis of exclusion. Terapevticheskij Arkhiv. 2023; 95 (8): 611–620. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202329>. (in Russian)]
 12. Мазина Н. К., Мазин П. В. Метааналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего препарата Ремаксол при патологии печени разного генеза. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (11–12): 43–49. [Mazina N. K., Mazin P. V. Meta-analytical approach to assessing the clinical efficacy of the infusion succinate-containing drug Remaxol in liver pathology of various genesis. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2015; 60 (11–12): 43–49. (in Russian)]

Поступила / Received 14.02.2025

Принята в печать / Accepted 05.03.2025

Информация об авторах

Коломиец Владислав Михайлович — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия. ORCID ID: 0009-0002-2042-4460. Scopus Author ID: 594235

Польшикова Наталья Александровна — сотрудник кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия. SPIN-код: 3857-6888. AuthorID: 1143730

Петров Андрей Юрьевич — к. ф. н., лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, доцент кафедры фармации Медицинского института СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6204-0145, SCIN 1946-4792

Коваленко Алексей Леонидович — д. б. н., к. х. н., лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, ведущий научный сотрудник химико-аналитического отдела ФГБУ НКЦТ им. С. Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3695-2671 SPIN-код: 7216-8364

Алыменко Максим Алексеевич — к. м. н. ассистент профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; аналитик ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Курск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7341-3648

Таликова Екатерина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры морфологии, патологии и судебной медицины ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6509-9425. SCIN — 1129-8267

Ленская Карина Владимировна — д. б. н., профессор, заведующая кафедрой фармации Медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия. ORCID 0000-0002-5443-378X. SPIN-код: 4583-2566. AuthorID: 629922

Гаврилюк Евгения Викторовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней ИНО ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ; врач-пульмонолог ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Курск, Россия. SPIN-код: 7688-9948. ORCID ID: 0000-0001-5904-2828

About the authors

Vladislav M. Kolomiets — D. Sc. in Medicine, Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, KSMU, Kursk, Russia. ORCID ID: 0009-0002-2042-4460. Scopus Author ID: 594235

Natalya A. Polshikova — Employee of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, KSMU, Kursk, Russia. SPIN-code: 3857-6888. AuthorID: 1143730

Andrey Yu. Petrov — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology, Associate Professor, Department of Pharmacy, Medical Institute, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6204-0145, SCIN 1946-4792

Aleksey L. Kovalenko — D. Sc. in Biology, Ph. D. in Chemistry, Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology. Leading Researcher, Chemical-Analytical Department, S. N. Golikov National Research Center of Therapy and Therapy, Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3695-2671. SPIN-code: 7216-8364

Maksim A. Alymenko — Ph. D. in Medicine, Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology, and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Analyst, Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Kursk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7341-3648

Ekaterina V. Talikova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Morphology, Pathology and Forensic Medicine, Private Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg Medical and Social Institute», Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6509-9425. SCIN — 1129-8267

Karina V. Lenskaya — D. Sc. in Biology, Professor, Head of the Department of Pharmacy, Medical Institute, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5443-378X. SPIN-code: 4583-2566. AuthorID: 629922

Eugeniya V. Gavriluk — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine, INO FGBOU VO KSMU, Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russia. SPIN-code: 7688-9948. ORCID ID: 0000-0001-5904-2828

Социально-гигиенические аспекты заболеваемости населения мочекаменной болезнью и пути профилактики

Л. Т. ХОКОНОВА, Р. М. АРАМИСОВА, *З. А. КАМБАЧОКОВА, Э. А. АГОЕВА,
Л. С. ЛАМАШВИЛИ, Л. С. БОЛОТОКОВА, Д. А. ТЛИЗАМОВА, Н. А. МАРЕМШАОВА,
Д. А. ЗУМАКУЛОВА, И. Х. ДАОВ, З. И. МАМАЕВА, А. З. КАЛЪЯНОВ, Т. А. ШУГУШЕВ

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Резюме

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает ведущее место в структуре заболеваний органов мочевыделительной системы. Анализируются показатели заболеваемости МКБ, непосредственно связанные с качеством питьевой воды. Избыток соединений кремния в питьевой воде рассматривается в качестве фактора риска возникновения у населения уролитиаза. Предлагается новый комплексный подход к изучению влияния минерального состава питьевой воды, в частности, содержания кремниевых соединений в водоисточниках на частоту МКБ.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; заболеваемость; кремний; питьевая вода

Для цитирования: Хоконова Л. Т., Арамисова Р. М., Камбачокова З. А., Агоева Э. А., Ламашвили Л. С., Болотокова Л. С., Тлизамова Д. А., Маремшаова Н. А., Зумакулова Д. А., Даов И. Х., Мамаева З. И., Калъянов А. З., Шугушев Т. А. Социально-гигиенические аспекты заболеваемости населения мочекаменной болезнью и пути профилактики. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (3–4): 60–64. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-60-64>. EDN: PYYFOM.

The Social and Hygienic Aspects of the Morbidity of the Population with Urolithiasis and Prevention Measures

LIANA T. KHOKONOVA, RINA M. ARAMISOVA, *ZARETA A. KAMBACHOKOVA,
ELEONORA A. AGOEVA, LYUDMILA S. LAMASHVILI, LALINA S. BOLOTOKOVA,
DIANA A. TLIZAMOVA, NAINA A. MAREMSHAOVA, DANATA A. ZUMAKULOVA,
ILYAS K. DAOV, ZULFIYA I. MAMAYEVA, ALIKHAN Z. KALYANOV, TEMIRLAN A. SHUGUSHEV

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

Abstract

Urolithiasis occupies a leading position in the structure of diseases of the urinary system. The morbidity rates of urolithiasis directly related to the quality of drinking water are analyzed. The excess of silicon compounds in drinking water is considered a risk factor for the development of urolithiasis in the population. A new comprehensive approach is proposed for studying the influence of the mineral composition of drinking water, in particular, the content of silicon compounds in water sources, on the frequency of urolithiasis.

Keywords: kidney stones; incidence; silicon; drinking water

For citation: Khokonova L. T., Aramisova R. M., Kambachokova Z. A., Agoeva E. A., Lamashvili L. S., Bolotokova L. S., Tlizamova D. A., Maremsshaova N. A., Zumakulova D. A., Daov I. K., Mamayeva Z. I., Kalyanov A. Z., Shugushev Temirlan A. The social and hygienic aspects of the morbidity of the population with urolithiasis and prevention measures. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (3–4): 60–64. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-60-64>. EDN: PYYFOM.

Актуальность

Мочекаменная болезнь (МКБ) относится к многофакторным заболеваниям. В последние годы отмечается рост заболеваемости МКБ, причина которого не до конца ясна [1–4]. Многие авторы считают, что средовые факторы являются определяющими в 80–85% случаев раз-

вития МКБ. Наряду с высокой распространённостью уролитиаза выявлены эндемичные регионы, отличающиеся географическим расположением, климатическими условиями, минеральным составом воды и почвы, характером питания. Избыток кремния, а также дефицит и дисбаланс кальция и магния рассматри-

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



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



вается в качестве потенциальных факторов риска развития МКБ [5–7].

В РФ патология распространена в Алтайском крае, Иркутской области, на территории Поволжья, Северного Кавказа. Одной из причин заболевания считают жёсткую и минерализованную воду. При этом увеличение уровня патологии происходит в условиях экологического неблагополучия [8–11]. В 2021 г. большинство поверхностных водных объектов Российской Федерации оценивалось как «загрязнённые», а высокое и экстремально высокое загрязнение поверхностных вод было зафиксировано в 58 регионах России, в том числе и в Кабардино-Балкарской республике (КБР) [4, 12, 13].

В литературе имеются многочисленные сведения о связи с минеральным составом воды значительного числа заболеваний населения [12, 14, 15]. По данным Роспотребнадзора, во всех 85 регионах наблюдалась заболеваемость, ассоциированная с ненормативным качеством питьевой воды. Отмечено кратное превышение гигиенических нормативов качества питьевой воды по содержанию брома, кремния, хлора, железа и других микроэлементов. При этом количество дополнительных смертей и случаев заболеваний, связанных с загрязнением питьевой воды, больше, чем от других причин. В этой связи обеспечение безопасности питьевого водоснабжения для населения является одной из главных задач [16].

Кремний принадлежит к числу наиболее распространённых химических элементов, находящихся в природе [17, 18]. Наряду с фосфором и азотом кремний относится к биогенным элементам. Кремний, аналогично многим другим химическим элементам биосферы, может выступать в качестве важного физиологически активного компонента питания человека, влияющего на его здоровье. В связи с этим, требуется междисциплинарный подход для разработки системы лечебно-профилактических мероприятий по снижению уровня заболеваемости, инвалидизации и смертности от МКБ.

В рамках федерального проекта «Чистая вода» порядок перехода к использованию перспективных технологий водоподготовки на объектах водоподготовки и очистки воды включает в себя: повышение качества очистки воды и её безопасности. В результате реализации региональной программы ожидается увеличение доли населения Кабардино-Балкарской Республики, обеспеченной качественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения до 99,9% [19].

Необходимость совершенствования технологий очистки воды от вредных примесей, превышающих предельно допустимые концентрации (ПДК) в соответствии с нормативными требованиями, обуславливает актуальность

изучения региональных особенностей минерального состава питьевой воды и влияния на распространённость МКБ. Это позволит сформировать комплексную программу первичной профилактики.

Цель работы — изучение распространённости МКБ среди населения КБР и оценка возможной связи заболевания с концентрацией соединений кремния в питьевой воде

Материал и методы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе материалом для исследования послужили статистические данные о числе больных с МКБ в 2023 г. по КБР (форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных»). С целью определения социально-демографического портрета больных МКБ детально были проанализированы истории болезни пациентов, пролеченных стационарно. Всего было проанализировано 506 историй болезни, что обеспечивало репрезентативность полученных результатов исследования (по формуле бесповторной выборки).

Природно-климатические условия в КБР варьируют в зависимости от географической зоны, а их в республике три: равнинная, предгорная и горная. Поэтому был проведён сравнительный анализ распространённости МКБ в зависимости от места проживания по муниципальным районам КБР.

На втором этапе был проведён химический анализ проб воды централизованного и нецентрализованного водоснабжения, отобранных в районах республики, и определена корреляционная связь заболеваемости МКБ с содержанием соединений кремния. В соответствии с нормативно-технической документацией, регламентирующей содержание кремния в водах (Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 13.12.2006 г. №552 «Об утверждении нормативов качества воды водных объектов рыбохозяйственного значения, в том числе нормативов предельно допустимых концентраций вредных веществ в водах водных объектов рыбохозяйственного значения; ПДК химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования гигиенические нормативы — ГН 2.1.5.1315-03), проведены исследования массовой концентрации кремния — Si — (экспериментальное) и диоксида кремния — SiO₂ — (расчётное) по 16 пунктам отбора образцов воды централизованного и нецентрализованного водоснабжения следующих районов КБР: Терский, Баксанский, Прохладненский, Урванский, Майский и Эльбрусский.

Результаты и обсуждение

Первый этап исследования

Отмечена существенная вариабельность заболеваемости МКБ по отдельным муниципальным образованиям республики: более высокая частота выявлена в Баксанском, Терском и Прохладненском районах. При сравнении распространённости МКБ по КБР в целом и по муниципальным образованиям с наивысшими показателями выявлено, что в представленных районах эти показатели достоверно ($p < 0,05$) превышают средне-республиканские.

При сравнении средних показателей распространённости МКБ по РФ и КБР выявлено, что различия не являются статистически значимыми. Только в одном муниципальном образовании

(Терский район) частота заболеваемости МКБ среди взрослого населения ($779,1 \pm 24,5$) превышает среднероссийские ($721,8 \pm 32,4$ на 100 тыс. взрослого населения).

Изучение возрастной структуры больных с МКБ, госпитализированных в стационар, показало большую вариабельность — от 20 до 83 лет (рисунок).

Однако наибольший удельный вес составили пациенты от 40 до 49 лет, т. е. лица трудоспособного возраста. Обращает внимание и большой удельный вес больных в возрасте 20–29 лет (17,6%). Среди исследованной популяции пациентов преобладали мужчины (55,7%).

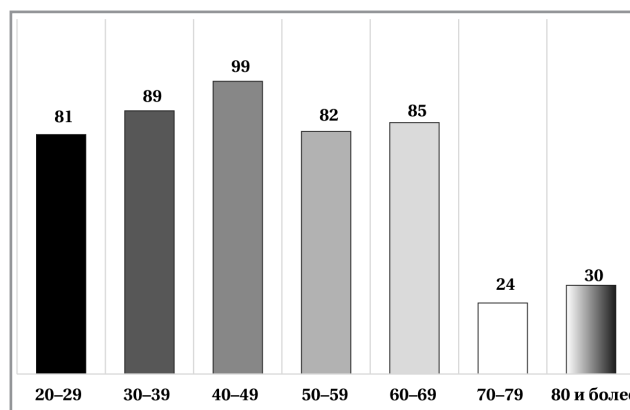
Результаты исследования по изучению содержания соединений кремния в питьевой воде

На территории региона протекает 2 172 реки протяжённостью 5 470 км. Основные реки республики — Терек, Малка и Баксан. Источником водопотребления населения в большинстве случаев являются подземные воды (из 389 источников подземных).

В ходе исследования выявлены превышения предельно допустимых концентраций для вод рыбохозяйственного назначения ($\text{ПДК}_{\text{р.х.}}$) и питьевых вод ($\text{ПДК}_{\text{п.в.}}$) по 5 пунктам отбора Терского и Прохладненского районов.

Превышения $\text{ПДК}_{\text{р.х.}}$ по SiO_2 равное 10 мг/дм³ определены в двух пунктах отбора, а именно в Терском р-оне, с. Новая Балкария — р. Терек (пункт отбора № 5) и в Прохладненском р-оне, с. Карагач — р. Малка (пункт отбора № 9). Превышения значений $\text{ПДК}_{\text{р.х.}}$ по SiO_2 составило от 2,9 раз до 4,3 раза.

Превышения $\text{ПДК}_{\text{п.в.}}$ по Si, равное 10 мг/дм³, выявлены в трёх пунктах отбора Терского р-она следующих населённых пунктов: с. п. Нижний Акбаш, с. Новая Балкария (пункты отбора



Возрастная структура больных уролитиазом.
Age structure of patients with urolithiasis.

№ 1–3). Превышения значений $\text{ПДК}_{\text{п.в.}}$ по Si было в 1,35–1,51 раза.

Таким образом, среднее суммарное распределение массовой концентрации кремния в исследуемых водах по районам выглядит следующим образом: Терский (14,2 мг/дм³) > Прохладненский (11,6 мг/дм³) > Майский (7,9 мг/дм³) > Эльбрусский (4,4 мг/дм³) > Баксанский (3,16 мг/дм³) > Урванский (0,88 мг/дм³).

Основные сравнительные различия были отмечены в pH, окисляемости и общей жёсткости воды, а также в содержании кремния. По всем этим параметрам содержание показателей оказались выше в питьевой воде Терского, Баксанского и Прохладненского районов, т. е. в тех районах, где заболеваемость МКБ выше, чем в других муниципальных образованиях республики. Это может свидетельствовать о потенциальной угрозе роста МКБ среди населения в указанных районах, что необходимо учитывать при проведении мероприятий по диспансеризации населения.

Результаты исследования проб воды

Results of water sample analysis

№	Пункт отбора	Концентрация, мг/дм ³	
		Si	SiO ₂
1	Терский р-он, с. п. Нижний Акбаш — вода из водокачки	13,5±2,7	28,8
2	Терский р-он, с. п. Нижний Акбаш — питьевая вода	15,1±3,0	32,3
3	Терский р-он, с. Новая Балкария — вода из водокачки	13,7±2,7	29,4
4	Терский р-он, с. Новая Балкария — питьевая вода	8,4±1,6	18,0
5	Терский р-он, с. Новая Балкария — р. Терек	20,4±4,1	43,7
6	Баксанский р-он, г. Баксан — питьевая вода	0,5±0,1	1,0
7	Баксанский р-он, с. Исламей — питьевая вода	5,7±1,1	12,2
8	Баксанский р-он, с. Исламей — р. Баксан	3,3±0,8	7,05
9	Прохладненский р-он, с. Карагач — р. Малка	13,9±2,8	29,7
10	Прохладненский р-он, с. Карагач — питьевая вода	9,35±1,8	20,0
11	Урванский р-он, с. Старый Черек — питьевая вода	0,88±0,2	1,9
12	Майский р-он, г. Майский — вода из водокачки	7,9±1,5	16,9
13	Эльбрусский р-он, г. Тырныауз — р. Баксан	3,0±0,72	2,57
14	Эльбрусский р-он, г. Тырныауз — питьевая вода	6,85±1,3	14,6
15	Эльбрусский р-он, с. Кёнделен — вода питьевая	3,6±0,88	7,75
16	Эльбрусский р-он, с. Кёнделен — р. Баксан	4,15±1,0	8,87

Выводы

1. В результате исследования выявлены районы КБР с более высокими показателями распространённости МКБ: Баксанский, Терский и Прохладненский.

2. Обнаружены половозрастные особенности заболеваемости МКБ с преобладанием лиц мужского пола трудоспособного возраста (39–49 лет), при этом обращает внимание и большой удельный вес больных молодого возраста от 20 до 29 лет (17,6%).

3. Источники питьевой воды в КБР не сбалансированы по минеральному составу, что может быть основой патологических процессов: к возможным нарушениям здоровья следует отнести МКБ, связанную с превышением ПДК соединений кремния.

4. Результаты исследования подтверждают совокупное влияние различий физико-химиче-

ских показателей воды на распространённость МКБ в районах с содержанием кремния, превышающим ПДК.

5. Для снижения уровня заболеваемости необходимо комплексный подход, включающий в себя коррекцию территориальных особенностей воздействия окружающей среды (минеральный состав воды и почвы), алиментарных, метаболических факторов, адекватную профилактику уролитиаза.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Внутреннего гранта КБГУ (Договор № 11).

Financing. The study was conducted with the financial support of an Internal grant from KBSU (Agreement No. 11).

Литература/References

1. Байтиленов Б. С. Болезни органов мочеполовой системы как актуальная проблема здравоохранения (обзор литературы). Наука, образование и культура. 2017; 9 (24): 98–101. [Bajtilenov B. S. Bolezni organov mocheполовой системы kak aktual'naya problema zdравоохране-niya (obzor literatury). Nauka, Obrazovanie i Kultura. 2017; 9 (24): 98–101. (in Russian)]
2. Каприн А. Д., Аполихин О. И., Сивков А. В. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. Экспериментальная и клиническая урология. 2022; 15 (2): 10–17. [Kaprin A. D., Apolikhin O. I., Sivkov A. V. i dr. Zabolevaemost' mocheka-mennoj bolezni'yu v Rossijskoj Federatsii s 2005 po 2020 gg. Eksperimental' naya i Klinicheskaya Urologiya. 2022; 15 (2): 10–17. (in Russian)]
3. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь. М.: Российское общество урологов. 2019; 76. [Klinicheskie Rekomendatsii. Mochekamennaya Bolezni'. M.: Rossijskoe Obshchestvo Urologov. 2019; 76. (in Russian)]
4. Шулаев А. В., Гайнетдинов К. И. Эпидемиологический анализ заболеваемости мочекаменной болезнью взрослого населения Республики Татарстан за 2012–2021 годы. Уральский медицинский журнал. 2023; 22 (4): 27–35. [Shulaev A. V., Gajnetdinov K. I. Epidemiologicheskij analiz zabolevaemosti mochekamennoj bolezni'yu vzroslogo naseleniya Respubliki Tatarstan za 2012–2021 gody. Ural Medical Journal. 2023; 22 (4): 27–35. (in Russian)]
5. Вода, санитария и гигиена. Безопасность и качество воды [Электронный ресурс]. Всемирная организация здравоохранения. URL: https://www.who.int/water_sanitation_health/water-quality/ru/. [Voda, sanitariya i gigiena. Bezopasnost' i kachestvo vody [Elektronnyj resurs]. Vsemirnaya organizatsiya zdравоохране-niya. URL: https://www.who.int/water_sanitation_health/water-quality/ru/. (in Russian)]
6. Каменецкая Д. М., Попова А. А. Влияние состава воды на здоровье населения различных субъектов Российской Федерации. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017; 7 (6): 1135. [Kamenetskaya D. M., Popova A. A. Vliyanie sostava vody na zdorov'e naseleniya razlichnykh sub#ektov Rossijskoj Federatsii. Byulleten' Meditsinskikh Internet-Konferentsij. 2017; 7 (6): 1135. (in Russian)]
7. Куку П. Ф., Кислицына Л. В., Богданова В. Д. и др. Гигиеническая оценка качества питьевой воды и риски для здоровья населения Приморского края. Гигиена и санитария. 2019; 98 (1): 94–101. doi: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-1-94-101>.
8. Рахманин Ю. А. Актуальные проблемы обеспечения населения доброкачественной питьевой водой и пути их решения. Вестник Российской А. М. Н. 2006; 4: 9–17. [Rakhmanin Yu. A. Aktual'nye problemy obespecheniya naseleniya dobrokachestvennoj pit'evoj vodoj i puti ikh resheniya. Vestnik Rossijskoj A. M. N. 2006; 4: 9–17. (in Russian)]
9. Сапожников С. П. Влияние эколого-биогеохимических факторов среды обитания на функциональное состояние и здоровье населения Чувашии: автореф. дис. докт. мед. наук. М.: 2001; 33. [Sapozhnikov S. P. Vliyanie ekologo-biogeokhimicheskikh faktorov sredy obitaniya na funktsional'noe sostoyanie i zdorov'e naseleniya Chuvashii: avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moscow: 2001; 33. (in Russian)]
10. Симченко Н. И. Роль воды в лечении и профилактике мочекаменной болезни [Электронный ресурс]. 24.12.2008. [Simchenko N. I. Rol' vody v lechenii i profilaktike mochekamennoj bolezni [Elektronnyj resurs]. 24.12.2008. (in Russian)]
11. Горбанев С. А., Еремин Г. Б., Новикова Ю. А., Выхуейская Д. С. Федеральный проект «Чистая вода». Первые итоги. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2019; 14 (1): 252–259. [Gorbanev S. A., Eremin G. B., Novikova Yu. A., Vyucheyetskaya D. S. Federal'nyj proekt «Chistaya voda». Pervye itogi. Zdorov'e — Osnova Chelovecheskogo Potentsiala: Problemy i Puti ikh Resheniya. 2019; 14 (1): 252–259. (in Russian)]
12. Сокрутина Т. А. Эколого-гигиеническая оценка качества питьевой воды. Эпомен. 2018; 13: 128–134. [Sokrutina T. A. Ekologo-gigienicheskaya otsenka kachestva pit'evoj vody. Epomen. 2018; 13: 128–134. (in Russian)]
13. Толмачева Н. В., Сусликов В. Л., Маслова Ж. В. и др. Научно-обоснованный подход в нормировании микроэлементов как необходимый этап в профилактике хронических неинфекционных заболеваний. Фундаментальные исследования. 2015; (1): 1937–43. [Tolmacheva N. V., Suslikov V. L., Maslova Zh. V. i dr. Nauchno-obosnovannyj podkhod v normirovanii mikroelementov kak neobkhodimyj etap v profilaktike khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanij. Fundamental'nye Issledovaniya. 2015; (1): 1937–43. (in Russian)]
14. Исаев М. Х., Мирошников В. М. Региональные особенности микро-элементного состава, типов мочевых камней и их связь с водными источниками Чеченской республики. Фундаментальные исследования. 2011; 9: 82–86. [Isaev M. Kh., Miroshnikov V. M. Regional'nye osobennosti mikroelementnogo sostava, tipov mochevykh kamnej i ikh svyaz' s vodnymi istochnikami Chechenskoj respublik. Fundamental'nye Issledovaniya. 2011; 9: 82–86. (in Russian)]
15. Мурзалиев М. Т., Насирдин К. Э., Темиров Н. М. Факторы, влияющие на уровень заболеваемости мочекаменной болезнью в Ошской области. Успехи современной науки и образования. 2016; 6 (10): 112–117. [Murzaliev M. T., Nasirdin K. E., Temirov N. M. Faktory, vliyayushchie na uroven' zabolevaemosti mochekamennoj bolezni'yu v Oshskoj oblasti. Uspekhi Sovremennoj Nauki i Obrazovaniya. 2016; 6 (10): 112–117. (in Russian)]
16. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения, <https://www.who.int/ru>. [Ofitsial'nyj sajт Vsemirnoj organizatsii zdравоохране-niya, <https://www.who.int/ru/>.]
17. Воронков М. Г., Кузнецов И. Г. Кремний в живой природе. Новосибирск: Наука. 1984; 284. [Voronkov M. G., Kuznetsov I. G. Kremnij v zhivoy prirode. Novosibirsk: Nauka. 1984; 284. (in Russian)]
18. Каменецкая Д. Б. Кремний в природных водных объектах: формы соединений и методы контроля (обзор). Здоровье населения и среда обитания ЗНиСО. 2022; 6: 15–22. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-6-15-22>. [Kamenetskaya D. B. Kremnij v prirodnykh vodnykh ob#ektakh: formy soedinenij i metody kontrolya (obzor). Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya ZNiSO. 2022; 6: 15–22. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-6-15-22>. (in Russian)]

19. Постановление Правительства Кабардино-Балкарской республики от 31 июля 2019 года N 131-ПП «О региональной программе Кабардино-Балкарской Республики «Чистая вода»» (с изменениями на 22 марта 2024 года). [Postanovlenie Pravitel'stva Kabardino-Balkarskoj respubliky ot 31 iyulya 2019 goda N 131-PP «O regional'noj programme

Kabardino-Balkarskoj Respubliki «Chistaya voda»» (s izmeneniyami na 22 marta 2024 goda). (in Russian)]

Поступила / Received 05.04.2025

Принята в печать / Accepted 15.04.2025

Информация об авторах

Хоконова Лиана Тимофеевна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0007-9687-0914

Арамисова Рина Мухамедовна — д. м. н., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0005-1203-267

Камбачокова Зарета Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0002-5619-1267

Азоева Элеонора Анатольевна — старший научный сотрудник НИЛЭК ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский Государственный университет, им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0000-3832-034X

Ламашвили Людмила Сайрамбаевна — заведующая лабораторией НИЛЭК ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский Государственный университет, им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5898-2412

Болотокова Лалина Станиславовна — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0004-7255-2151

Тлизамова Диана Аслановна — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Россия. ORCID ID: 0009-0005-0873-9410

Маремшаова Наина Арсеновна — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0002-0962-3661

Зумакулова Даната Аслановна — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4207-591

Даов Ильяс Хасанович — студент 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0004-1646-5053

Мамаева Зульфья Ильясовна — студентка 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0003-3907-7224

Калянов Алихан Закарьяевич — студент 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0007-8045-4086

Шугушев Темирлан Альбекович — студент 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0008-1782-6710

About the authors

Liana T. Khokonova — Ph. D. in Medicine, Assistant at the Department of Hospital Therapy, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0007-9687-0914

Rina M. Aramisova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0005-1203-267

Zareta A. Kambachokova — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0002-5619-1267

Eleonora A. Agoeva — Senior Researcher at the Scientific Research Laboratory, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0000-3832-034X

Lyudmila S. Lamashvili — Researcher, Head of the Scientific Research Laboratory, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5898-2412

Lalina S. Bolotokova — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0004-7255-2151

Diana A. Tlizamova — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0005-0873-9410

Naina A. Maremshaova — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0002-0962-3661

Danata A. Zumakulova — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4207-591

Ilyas K. Daov — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0004-1646-5053

Zulfiya I. Mamayeva — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0003-3907-7224

Alikhan Z. Kalyanov — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0007-8045-4086

Temirlan A. Shugushev — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0008-1782-6710

Тромбоэмболия лёгочной артерии в амбулаторной практике: частота, факторы риска

Р. М. АРАМИСОВА, *З. А. КАМБАЧОКОВА, М. В. ГУРИЖЕВА, А. М. -Г. КУНДЕТОВА,
И. Х. ГАЗАЕВА, А. Р. КЕЙСИНОВА, Х. А. ДОМБИРОВ, Х. З. КУБАЕВА, М. Ш. ЭДИЕВ,
А. Р. КОЛЧЕВА, М. Е. ЗАХАРОВ, К. А. НАХУШЕВА, Р. Х. МАХИЕВ,
И. Ш. ИСАЕВ, М. А. ГУЛУКОВА

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Резюме

Исследованы региональные особенности частоты тромбоэмболических осложнений и структура факторов риска в амбулаторной практике. Половозрастной анализ показал превалирование лиц мужского пола в возрасте 80 лет и старше. Наибольший удельный вес в факторах риска развития ТЭЛА имели аритмии сердца и хроническая сердечная недостаточность.

Ключевые слова: тромбоэмболия лёгочной артерии; факторы риска

Для цитирования: Арамисова Р. М., Камбачокова З. А., Гурижева М. В., Кундетова А. М. -Г., Газиева И. Х., Кейсинова А. Р., Домбиров Х. А., Кубаева Х. З., Эдиев М. Ш., Колчева А. Р., Захаров М. Е., Нахушева К. А., Махиев Р. Х., Исаев И. Ш., Гулукова М. А. Тромбоэмболия лёгочной артерии в амбулаторной практике: частота, факторы риска. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (3–4): 65–68. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-65-68>. EDN: RLKSDE.

Pulmonary Embolism in Outpatient Practice: Frequency and Risk Factors

RINA M. ARAMISOVA, *ZARETA A. KAMBACHOKOVA, MADINA V. GURIZHEVA,
ALENA M. -G. M. KUNDETOVA, IKLIMA KH. GAZAEVA, AKSANA R. KEYSINOVA,
KHIZIR A. DOMBIROV, KHAVA Z. KUBAEVA, MINKAIL SH. EDIEV, ALENA R. KOLCHEVA,
MIKHAIL E. ZAKHAROV, KRISTINA A. NAHKUSHEVA, RASUL KH. MAKHIEV,
ISA SH. ISAEV, MADINA A. GULUKOVA

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

Abstract

The regional features of the frequency of thromboembolic complications and the structure of risk factors in outpatient practice were investigated. Gender and age analysis showed the prevalence of males aged 80 years and older. Cardiac arrhythmias and chronic heart failure had the greatest share in the risk factors for PE.

Keywords: pulmonary embolism; risk factors

For citation: Aramisova R. M., Kambachokova Z. A., Gurizheva M. V., Kundetova A. M. -G., Gazeava I. Kh., Keysinova A. R., Dombirov Kh. A., Kubaeva H. Z., Ediev Minkail Sh., Kolcheva A. R., Zakharov M. E., Nahkusheva K. A., Makhiev R. Kh., Isaev Isa Sh., Gulukova M. A. Pulmonary embolism in outpatient practice: frequency and risk factors. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 65–68. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-65-68>. EDN: RLKSDE.

Актуальность проблемы

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) является важнейшей проблемой современной клинической медицины в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности [1, 2]. По распространённости ТЭЛА занимает третье место после инфаркта миокарда и инсульта мозга [3]. При этом, несмотря на совершенствование методов тромбопрофилактики, показатель летальности от ТЭЛА не снижается [4, 5]. За последние десятилетия регистрируется неуклонный рост

заболеваемости, что связано с увеличением продолжительности жизни и распространённостью факторов риска (ФР) [6, 7].

В Российской Федерации частота ТЭЛА составляет около 35–40 случаев на 100 тыс. населения ежегодно, при этом 20–30% больных с этим диагнозом погибает. Однако точной статистики относительно распространённости ТЭЛА до настоящего времени нет. Это связано, прежде всего, с тем, что лёгочная эмболия остаётся одним из самых трудно диагностируемых заболеваний вследствие отсут-

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



EDN: RLKSDE

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



ствия специфических симптомов. У трети пациентов ТЭЛА протекает бессимптомно и в большинстве случаев остаётся не выявленной [8, 9]. Даже при наличии классической симптоматики ТЭЛА, они могут быть неверно интерпретированы ввиду их полиморфизма и неспецифичности [10]. В классическом исследовании по ТЭЛА было продемонстрировано, что большинство тромбоэмболий развивается в амбулаторных условиях (73,7%) [11].

Наличие объективных трудностей диагностики, связанных с отсутствием патогномичных клинических симптомов, поздней обращаемостью пациентов и недостаточной частотой выполнения аутопсий, требует высокой диагностической настороженности практических врачей при симптомах, подозрительных на ТЭЛА, особенно, в сочетании с ассоциированными с ТЭЛА заболеваниями и ФР ТЭЛА

У 60% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) причиной летальности является ТЭЛА. Однако, как правило, не более чем 50% пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений получают адекватную профилактику тромбоэмболических осложнений [5, 12].

В подавляющем большинстве случаев (около 80%) источником ТЭЛА является бассейн нижней полой вены, чаще всего тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. Однако наблюдение за популяцией Фрамингемского исследования и их потомками (1995–2014 гг.) показало, что 31% случаев развития ТЭЛА было ассоциировано со злокачественными новообразованиями, возрастом и ожирением [13]. В регистре REITE (2008) риск неблагоприятного исхода был также ассоциирован с возрастом (старше 75 лет) [14]. Также установлена высокая частота ТЭЛА после хирургических вмешательств [11].

Одним из важных элементов в предупреждении смертей и инвалидизации населения от ССЗ является профилактика тромбоэмболических

осложнений у пациентов разных групп риска. Важная роль в профилактике ТЭЛА у пациентов с ФР принадлежит амбулаторно-поликлиническому звену здравоохранения, которое выполняет основной объём лечебно-диагностических и профилактических мероприятий.

Таким образом, не вызывает сомнений высокая медицинская и социальная значимость ТЭЛА и необходимость изучения её частоты в динамике для планирования профилактических мероприятий.

Цель работы — изучение частоты ТЭЛА и структуры ФР среди населения на территории обслуживания городской поликлиники.

Материал и методы

Проведён ретроспективный анализ 209 амбулаторных карт пациентов с ТЭЛА за 2019–2024 гг. Оценивались следующие параметры: пол, возраст, фоновые заболевания, ФР, уровень приверженности к приёму рекомендованных лекарственных средств.

Результаты

Анализ половозрастной структуры больных с ТЭЛА показал, что наибольшее число случаев

Таблица 1. Половозрастной состав больных с ТЭЛА
Table 1. Age and gender composition of patients with PE

Возраст	Годы, мужчины/женщины					
	2019	2020	2021	2022	2023	2024
30–39	–/–	–/–	–/–	–/–	—	—
40–49	3/–	–/–	–/–	–/–	—	—
50–59	3/1	3/1	2/2	3/–	1/–	—
60–69	6/2	4/–	6/3	6/6	9/3	6/–
70–79	3/3	9/6	3/2	11/12	7/3	8/5
80>	4/7	15/20	16/8	6/9	9/11	5/8
Всего	22/13	31/27	27/15	26/27	26/17	19/13

ТЭЛА наблюдалось в 2020 г. среди возрастной группы 80 лет и старше. Наименьшее — у 50–59-летних. Частота ТЭЛА среди мужчин была выше, чем среди женщин (табл. 1).

Таблица 2. Фоновые заболевания у больных с ТЭЛА

Table 2. Comorbid diseases in patients with PE

Фоновые заболевания у больных с ТЭЛА

	Годы, мужчины/женщины					
	2019	2020	2021	2022	2023	2024
НРС	20/25	40/30	20/–	20/35	15/20	20/55
АГ	–/–	–/–	–/–	10/10	30/10	—
ХСН	40/60	30/25	30/20	70/55	45/40	40/35
СД	30/15	–/–	–/–	–/–	–/–	—
ПИКС	–/–	20/10	–/–	–/–	–/–	—
ХОБЛ	—	—	—	—	—	10/–
Тромбоз н/к	–/–	10/20	10/25	–/–	–/30	—
Длительная иммобилизация	10/–	–/20	–/10	–/–	10/–	–/10

Примечание. НРС — нарушения ритма сердца; АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СД — сахарный диабет; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Note. НРС — heart rhythm disorders; АГ — arterial hypertension; ХСН — chronic heart failure; СД — diabetes mellitus; ПИКС — post-infarction cardiosclerosis; ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease.

Изучение фоновых заболеваний показало, что наиболее частыми причинами развития ТЭЛА за исследуемый период были НРС и ХСН. Причём ХСН, как причина ТЭЛА, имела наибольший удельный вес в 2022 г., а НРС — в 2024 г. (табл. 2).

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений в группах риска по итогам диспансеризации населения в рамках приказа МЗ РФ от 30.09.2021 г. № 683н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведение мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях» в поликлинике проводятся беседы с пациентами о здоровом образе жизни, пропагандируется отказ от курения, ведётся борьба с избыточной массой тела.

Помимо первичной профилактики активно проводится вторичная профилактика пациентов с уже имеющимися ССЗ с целью минимизации риска сосудистых катастроф. Для этого проводится необходимый объём обследования и лечения в соответствии со стандартом по каждому заболеванию.

Литература/References

1. Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Вайсман Д. Ш. и др. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин position statement. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 6–9. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9>. [Barbarash O. L., Bojtsov S. A., Vajzman D. Sh. i dr. Problemy otsenki pokazatelej smertnosti ot otidel'nykh prichin position statement. Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanij. 2018; 7 (2): 6–9. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9>. (in Russian)]
2. Воробьева Н. М., Панченко Е. П. Антикоагулянтная терапия венозных тромбоэмболических осложнений: проблемы и перспективы. РКЖ. 2015; 3 (119): 7–17. [Vorob'eva N. M., Panchenko E. P. Antikoagulyantnaya terapiya vенозных tromboembolicheskikh oslozhnenij: problemy i perspektivy. RKZh. 2015; 3 (119): 7–17. (in Russian)]
3. Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В. Эпидемиология тромбоэмболии лёгочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения Российский кардиологический журнал. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-103-108>. [Nikulina N. N., Terekhovskaya Yu. V. Epidemiologiya tromboembolii legochnoj arterii v sovremennom mire: analiz zabolevaemosti, smertnosti i problem ikh izucheniya Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-103-108>. (in Russian)]
4. Подлипаева А. А., Муллова И. С., Павлова Т. В., Ушакова Е. В., Дуляков Д. В. Новые биологические маркеры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 38–45. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4202>. [Podlipaeva A. A., Mullova I. S., Pavlova T. V., Ushakova E. V., Duplyakov D. V. Novye biologicheskie markery diagnostiki i prognozirovaniya riska smerti u patsientov s tromboemboliej legochnoj arterii. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal. 2020; 25 (4): 38–45. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4202>. (in Russian)]
5. Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А., Жиленко А. В., Аникина О. С. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (2): 116–123. [Sulimov V. A., Napalkov D. A., Sokolova A. A., Zhilenko A. V., Anikina O. S. Antikoagulyantnaya terapiya v real'noj klinicheskoy praktike: dannye retrospektivnogo odnomomentnogo issledovaniya. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2015; 11 (2): 116–123. (in Russian)]
6. Информационно-методическое письмо Минздрава Рязанской области № ВХ/11-9587 от 22.06.2023 «О мероприятиях по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с тромбоэмболией лёгочной артерии». [Informatsionno-metodicheskoe pis'mo Minzdrava Ryazanskoj oblasti № VKH/11-9587 ot 22.06.2023 «O meropriyatiyakh po uluchsheniyu kachestva okazaniya meditsinskoj pomoshchi patsientam s tromboemboliej legochnoj arterii». (in Russian)]

Для повышения приверженности больных к лечению проводятся беседы о необходимости постоянного и регулярного приёма и лабораторного контроля эффективности для коррекции доз лекарственных препаратов. Даются рекомендации по режиму физических нагрузок, соблюдению рационального питания.

Выводы

1. Наибольшее число случаев ТЭЛА наблюдалось среди возрастной группы 80 лет и старше, наименьшее — у 50–59-летних.
2. Частота ТЭЛА среди мужчин была выше, чем среди женщин.
3. Наиболее частыми причинами развития ТЭЛА за исследуемый период были аритмии сердца и хроническая сердечная недостаточность.
4. С целью профилактики ТЭЛА у пациентов групп риска необходимо повышать приверженность к регулярному приёму препаратов, влияющих на свёртывающую систему крови.

7. Соколова А. А., Царев И. Л., Напалков Д. А., Сулимов В. А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике. Трудный пациент. 2015; 13 (7): 36–40. [Sokolova A. A., Tsarev I. L., Napalkov D. A., Sulimov V. A. Antikoagulyantnaya terapiya u patsientov s fibrillyatsiej predserdij: sostoyanie problemy v rutinnoj klinicheskoy praktike. Trudnyj Patsient. 2015; 13 (7): 36–40. (in Russian)]
8. Krutman M., Wolosker N., Kuzniec S., de Campos Guerra J. C., Tachibana A., de Almeida Mendes C. Risk of asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2013; 1 (4): 370–375. doi: [10.1016/j.jvsv.2013.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2013.04.002).
9. Бойцов С. А., Никулина Н. Н., Якушин С. С., Фурменко Г. И. Патолого-анатомическое исследование в анализе смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний. Архив патологии. 2011; 73 (1): 30–3. [Bojtsov S. A., Nikulina N. N., Yakushin S. S., Furmenko G. I. Patologo-anatomicheskoe issledovanie v analize smertnosti naseleniya ot serdechno-sosudistykh zabolevanij. Arkhiv Patologii. 2011; 73 (1): 30–3. (in Russian)]
10. Anderson F. A., Wheeler H. B., Goldberg R. J., Hosmer D. W., Patwardhan N. A., Jovanovic B., Forcier A., Dalen J. E. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med. 1991; 151 (5): 933–8.
11. Spencer F. A., Lessard D., Emery C., Read G., Goldberg R. Venous thromboembolism in the outpatient setting. Arch Intern Med. 2007; 167 (14): 1471–1475. doi: [10.1001/archinte.167.14.1471](https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1471).
12. Калинина А. М., Концевая А. В., Деев А. Д. Долгосрочная экономическая эффективность программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичной медико-санитарной помощи. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12 (1): 60–66. [Kalinina A. M., Kontsevaya A. V., Deev A. D. Dolgosrochnaya ekonomicheskaya effektivnost' programmy mnogofaktornoj profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanij v pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi. Kardiologicheskaya Terapiya i Profilaktika. 2013; 12 (1): 60–66. (in Russian)]
13. Puurunen M. K., Gona P. N., Larson M. G., Murabito J. M., Magnani J. W., O'Donnell C. J. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. Thromb Res. 2016; 145: 27–33. doi: [10.1016/j.thromres.2016.06.033](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.033).
14. Laporte S., Mismetti P., Décousus H., Uresandi F., Otero R., Lobo J. L., Monreal M.; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation. 2008; 117 (13): 1711–1716. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232).

Поступила / Received 04.04.2025
Принята в печать / Accepted 14.04.2025

Информация об авторах

Арамисова Рина Мухамедовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0005-1203-267

Камбачокова Зарета Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0002-5619-1267

Гурижева Мадина Валерьяновна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0002-8985-9809

Кундетова Алена Мухамед-Гериевна — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Газзаева Иклина Хусейновна — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Кейсинова Аксана Руслановна — аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3564-5728

Домбиров Хизир Арсенович — студент 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0009-4994-0101

Кубаева Хава Зиладиевна — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0008-4405-7371

Эдиев Минкаил Шемильевич — студент 6 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия. ORCID ID: 0009-0009-8405-1860

Колчева Алёна Романовна — студентка 6 курса Лечебного факультета Медицинского института Пензенского государственного университета, Пенза, Россия. ORCID ID: 0009-0001-0872-4519

Захаров Михаил Евгеньевич — студент 6 курса специальности «Лечебное дело» медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Нахушева Кристина Анзоровна — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Махиев Расул Хусеинович — студент 6 курса «Специальности «Лечебное дело» медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Исаев Иса Шарипович — студент 6 курса «Специальности «Лечебное дело» медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Гулукова Мадина Артуровна — студентка 6 курса «Специальности «Лечебное дело» медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

About the authors

Rina M. Aramisova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0005-1203-267

Zareta A. Kambachokova — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0002-5619-1267

Madina V. Gurizheva — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0002-8985-9809

Alena M.-G. Kundetova — Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Iklima Kh. Gazeva — Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Aksana R. Keysinova — Postgraduate Student, Department of Neurology, Psychiatry, and Narcology, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3564-5728

Khizir A. Dombirov — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0009-4994-0101

Khava Z. Kubaeva — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0008-4405-7371

Ediev Minkail Sh. — 6th-year student majoring in Pediatrics, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0009-0009-8405-1860

Kolcheva Alena R. — 6th-year student, Faculty of Medicine of the Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia. ORCID ID: 0009-0001-0872-4519

Zakharov Mikhail E. — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Nahkusheva Kristina A. — 6th-year student majoring in General Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Makhiev Rasul Kh. — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Isaev Isa Sh. — 6th-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

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

Перспективные направления развития химиотерапии вирусных инфекций

С. Я. ЛОГИНОВА, *С. В. БОРИСЕВИЧ, В. Н. ЩУКИНА, С. В. САВЕНКО, В. В. РУБЦОВ

ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Московская область, Россия

Резюме

Вирусные инфекции занимают ведущее место в разнообразной патологии человека и являются одной из основных причин смертности среди людей как в развитых, так и развивающихся странах со слабой системой здравоохранения. Огромное разнообразие вирусов и их уникальная изменчивость ставят серьёзную задачу перед разработчиками противовирусных средств. Цель обзора — анализ современного состояния разработки средств экстренной профилактики и лечения, и перспективных направлений развития химиотерапии вирусных инфекций. Основным направлением в разработке эффективных средств для терапии вирусных инфекций является создание препаратов, основанных на аномальных нуклеозидах и их предшественниках, малых интерферирующих РНК, релиз-активных соединений, поиск мишеней среди вирусных белков. В обзоре рассмотрены наиболее значимые результаты в области создания средств терапии вирусных инфекций.

Ключевые слова: вирусные инфекции; аномальные нуклеозиды; релиз-активные вещества; препараты широкого спектра действия; РНК интерференция

Для цитирования: Логина С. Я., Борисевич С. В., Щукина В. Н., Савенко С. В., Рубцов В. В. Перспективные направления развития химиотерапии вирусных инфекций. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (3–4): 69–83. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-69-83>. EDN: ROVYIR.

Promising Directions for the Development of Chemotherapy for Viral Infections

SVETLANA YA. LOGINOVA, *SERGEY V. BORISEVICH, VERONIKA N. SHHUKINA, SERGEY V. SAVENKO, VLADIMIR V. RUBTSOV

48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia

Abstract

Viral infections occupy a leading place in various human pathologies and are one of the main causes of death among people, both in developed and developing countries with a weak health care system. The huge diversity of viruses and their unique variability pose a serious challenge to the developers of antiviral agents. The purpose of this review is to analyze the current state of development of emergency prevention and treatment agents, as well as promising areas for the development of chemotherapy for viral infections. The main direction in the development of effective means for the treatment of viral infections is the creation of medications based on abnormal nucleosides and their precursors, small interfering RNA, release-active compounds, and the search for targets among viral proteins. The review considers the most significant results in the field of creating agents for the treatment of viral infections.

Keywords: viral infections; abnormal nucleosides; release-active substances; broad-spectrum drugs; RNA interference

For citation: Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Shhukina V. N., Savenko S. V., Rubtsov V. V. Promising directions for the development of chemotherapy for viral infections. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (3–4): 69–83. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-69-83>. EDN: ROVYIR.

В настоящее время более 70% инфекционных заболеваний вызываются вирусами, и некоторые вирусы стали причиной нескольких серьёзных эпидемий. Например, натуральная оспа — одно из самых ранних и самых разрушительных инфекционных заболеваний — привело к гибели 300–500 млн человек только в XX в. [1]; «испанка», вызванная ви-

русом гриппа А/Н1N1, привела к 25–100 млн случаев смерти в 1918 г. [2], эпидемия, вызванная вирусом Эбола, имела уровень смертности 25–90% [3]; тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС), вызванный коронавирусом SARS (CoV) [4], имел тысячи случаев заражения; ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) [5] имел уровень смерт-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: 48cnii@mail.ru



EDN: ROVYIR

*Correspondence to:
E-mail: 48cnii@mail.ru



ности 35%; и совсем недавнее коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19), первоначально зарегистрированное в Китае и вызванное коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [6], привело к примерно 759 млн случаев заражения и 6,8 млн погибших [7]. Эти вспышки подчёркивают острую необходимость в новых стратегиях и подходах для разработки эффективных противовирусных препаратов с широким спектром действия для профилактики и лечения. Поскольку риск будущих вирусных вспышек будет продолжать расти повсюду, противовирусная стратегия широкого спектра действия, по-видимому, лучше подходит для своевременного и эффективного реагирования на растущее разнообразие патогенных вирусов. Всё сказанное определяет актуальность научного применения существующих и создания новых противовирусных препаратов, пригодных для профилактики и терапии вирусных инфекций.

На практике большинство противовирусных препаратов разрабатываются с целью блокирования функции определённого вирусного белка, имеющего решающее значение для точного механизма в цикле репликации, поэтому эта цель, вероятно, уникальна для определённого вируса или вирусного семейства. Фактически, конкретные характеристики и особенности репликации каждого вирусного семейства выступают в качестве препятствия для реализации противовирусных препаратов широкого спектра действия. Более того, поскольку вирусы используют функциональный аппарат клетки-хозяина для большей части своей активности, количество предполагаемых прямых противовирусных мишеней ещё больше сокращается. Крайне важно действовать быстро и эффективно против новых патогенов, вызывающих неожиданные, но смертельные инфекции. Парадигма «один препарат — одна цель» для открытия противовирусных препаратов оказалась неадекватной для реагирования на растущее разнообразие вирусов, смертельных для человека.

Разработка противовирусных препаратов широкого спектра действия, которые могут воздействовать на несколько вирусов, перехватывая некоторые общие этапы их жизненного цикла, а не специфические вирусные белки — перспективное направление развития химиотерапии. В этом контексте важно содействовать разработке новых противовирусных препаратов с широким спектром действия, основанных на альтернативных механизмах действия.

Достижения молекулярной биологии вирусов позволили выявить общие пути направленного вмешательства в репродукцию вирусов, найти основные мишени, на которые нацелены противовирусные химиопрепараты. При этом оптимальным является использование нескольких

групп противовирусных препаратов с синергидным или аддитивным эффектами. В связи с этим приоритетными направлениями развития являются: исследования по выявлению основных мишеней для регуляции экспрессии генов возбудителей, их транскрипции и репликации, а также стратегии синтеза ингибиторов специфических вирусных ферментов методами комбинаторной химии и биотехнологии; изучение метаболизма и взаимодействия синтезированных соединений с вирусными и клеточными мишенями, стабильность их форм, пути их превращения в «активные» лекарства [8–10].

Человеческое общество по-прежнему сталкивается с серьёзными проблемами из-за новых вирусов, для которых отсутствуют варианты лечения, и известных вирусов с устойчивостью к одобренным препаратам. Поэтому были приложены значительные усилия для разработки противовирусных препаратов, связанных с высокой эффективностью и специфическим механизмом действия [11], включая ковалентные ингибиторы, иммунорегуляторы, моноклональные антитела, агенты, убивающие клетки-хозяева, и другие [12]. Однако доказано, что большинство из этих противовирусных препаратов проявляют различные побочные эффекты, включая высокие нецелевые, токсичные реакции желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность и миелосупрессию. Кроме того, подверженный ошибкам механизм репликации многих штаммов вирусов делает их склонными к мутациям и, следовательно, устойчивыми к современным противовирусным препаратам [13]. Таким образом, для борьбы с вирусными инфекциями, представляющими серьёзную угрозу здоровью человека, требуются высокоспецифичные и эффективные противовирусные агенты с уникальным механизмом действия [14].

Огромное разнообразие вирусов и их уникальная изменчивость ставит серьёзную задачу перед разработчиками противовирусных средств. Отсутствие взаимосвязи между болезнетворным действием вирусов и такими их отличительными особенностями, как строение генома, форма, размеры и механизм размножения, делает особенно необходимым изучение тех свойств вирусов, которые непосредственно связаны с патогенностью.

В профилактике и терапии вирусных заболеваний имеются три «классических» подхода, развивавшихся, дополнявших и сменявших друг друга при развитии медицинской вирусологии: во-первых, это иммунизация (активная или пассивная), второе направление бурно развивалось в 70–80-е годы XX в. и связано с использованием системы интерферона (ИФН), третье направление — это химиотерапия с использованием, главным образом, аналогов мономеров нуклеиновых

кислот. Это направление за последние годы достигло серьёзных успехов. Научно обоснованная разработка антивирусных препаратов во времени совпала с расшифровкой закономерностей репродукции вирусов на клеточном и молекулярном уровне.

Химиопрепараты относятся к числу наиболее изученных и широко применяемых этиотропных противовирусных соединений. Прогрессу в области химиопрофилактики и терапии вирусных инфекций способствуют новые разработки в области молекулярной биологии, иммунологии и другие исследования, позволяющие разрабатывать противовирусные вещества нового поколения, а также практическая реализация теоретических разработок применительно к вирусным заболеваниям.

Пандемия COVID-19 продемонстрировала острую необходимость в открытии противовирусной терапии широкого спектра действия, которую можно было бы использовать в случае возникновения новых вирусных угроз в будущем, а также для поддержки текущих терапевтических возможностей в случае развития лекарственной устойчивости.

Более 85% крупных вирусных эпидемий и пандемий за последнее десятилетие были вызваны вирусами с мембранной оболочкой, для которых механизм слияния связан с мембраной клетки-хозяина. Стратегия с использованием пептидов, которые связываются с формирующимся 6-спиральным пучком, оказалась очень эффективной для подавления вирусной инфекционности на ранних стадиях. Эта стратегия широко использовалась против SARS-CoV-2 [15, 16], но она строго зависит от конкретного вируса (или, по крайней мере, семейства вирусов) и антигенной изменчивости. Терапевтические пептиды стали интересными инструментами в разработке лекарств, при этом антимикробные пептиды (AMP) широко изучались на предмет их потенциальных противовирусных свойств. Несколько исследований показали, что некоторые противовирусные пептиды, полученные из классических AMP, активны против широкого спектра оболочечных и безоболочечных вирусов [17–24]. Механистически многие противовирусные препараты (AVP) проявляют своё вирулицидное действие путём прямого разрушения внешней поверхностной мембраны вирусной частицы. Благодаря этой уникальной активности, направленной на мембрану, AVP могут иметь потенциал для контроля видов вирусов, которые устойчивы к используемым в настоящее время противовирусным агентам [25]. Пептиды взаимодействуют непосредственно с вирусами, и основная активность пептидов основана на воздействии на вирусные мем-

браны. Предполагаемые механизмы могут включать вмешательство в организацию липидного бислоя оболочки, взаимодействие с вирусными гликопротеинами или просто механизма, способного помешать выполнению этапов прикрепления и слияния вирионов. Повреждение вирусных мембран может быть похоже на повреждение клеточных мембран. Липиды оболочечных вирусов происходят из мембраны их клеток-хозяев, но липидный состав часто различается между клеточными мембранами и вирусными оболочками. Кроме того, мембрана эукариотической клетки непрерывно рециркулирует с высокой степенью самообновления при повреждении, в то время как липидная мембрана теряет эту способность, как только окружает вирусный нуклеокапсид, становясь особенно склонной к повреждению. Обширное повреждение мембраны также может препятствовать слиянию вируса с мембраной клетки-хозяина, влияя на текучесть и кривизну липидных мембран [26].

Подходы, направленные на хозяина, могут исключить развитие устойчивости. Блокирование клеточных молекул хозяина необходимо вирусу для успешного размножения. Ожидается, что такой подход, направленный на хозяина, будет более надёжным против развития лекарственной устойчивости. Таким образом, всего одна мутация может отменить чувствительность к терапии, направленной на вирус. Напротив, маловероятно, что вирусы могут легко обойти фармакологическую блокаду клеточного фактора с помощью всего лишь нескольких мутаций. Вместо этого вирусу необходимо либо использовать немедленный параллельный клеточный путь, либо подстроить свой цикл репликации под другой клеточный фактор. Последний процесс, вероятно, потребует множественных мутаций, если это вообще возможно. Регорафениб и сорафениб, два химически родственных ингибитора киназы на основе мочевины, уже клинически одобренные для лечения рака, оказались эффективными ингибиторами всех вирусов гриппа и продемонстрировали низкую цитотоксичность. Было обнаружено, что монотерапия сорафенибом ухудшает репликацию различных вирусов, таких как аденовирус, вирус Коксаки, энтеровирус 71, вирус гепатита С, цитомегаловирус человека, вирус эпидемического паротита, полиомавирус ВК, вирус лихорадки долины Рифт и вирус Западного Нила, а комбинированное лечение с силденафилом также приводило к ингибированию вирусов денге, бешенства и вируса жёлтой лихорадки [27–33].

Одно из крупнейших семейств пептидов амфибий представлено темпоринами. Темпорины являются одними из самых маленьких известных

АМР с длиной от 10 до 14 аминокислот, со слабым катионным характером из-за наличия нескольких основных остатков в их последовательности и с амфипатической α -спиральной конформацией в гидрофобных средах. Изоформа А темпорина также продемонстрировала способность ингибировать вирусную инфекцию, снижая репликацию вируса. Было показано, что темпорин G (TG) значительно ингибирует ранние фазы жизненного цикла нескольких респираторных вирусов [34].

Ключевую роль в лечении вирусных инфекций играют модифицированные нуклеозиды и их предлекарства. Биологическая активность соединений этого класса определяется их сходством с природными нуклеозидами. Наибольший успех химиотерапии вирусных инфекций связан с изучением аномальных нуклеозидов и их предшественников — гетероциклических аналогов пуриновых и пиримидиновых оснований, являющихся ингибиторами биосинтеза нуклеиновых кислот. Не менее важным и перспективным направлением исследований является синтез гидразинпроизводных урацила, потенциально являющихся биологически активными соединениями. Среди таких соединений, несомненно, особый интерес представляют пиримидино-ас-триазины — аналоги природных антибиотиков: фервентулина, реумидина. Высокую эффективность в отношении вируса гриппа А и клещевого энцефалита показал новый отечественный химиопрепарат Триазавирин [35–37].

Ещё одно направление исследований — поиск вирусных белков мишеней для противовирусных препаратов. Важнейшая такая мишень — РНК-полимераза, ключевой фермент репликации РНК. Таким образом, процесс создания оптимальных лекарств порождает, как ответвления, множество интереснейших самостоятельных исследований. Объединяет их то, что всякий вирус — это «информационная наномашина», которая временно, но реально управляет генетическим аппаратом инфицированного организма. Исходя из этого, на информационной основе, и ведутся современные разработки препаратов. Так, ферментативная активность NTP-азы и репликазы, ассоциированная с белком NS3 флавивирусов, может ингибироваться широким спектром аналогов нуклеозидов с модифицированным азотистым основанием, таких как рибавирин-5,-трифосфат, паклитаксел (paclitaxel), а также модифицированными нуклеотидами с заместителями по гетероциклическому кольцу (ring expanded nucleosides (RENs) triphosphates) или производными нуклеотидов с негидролизуемой связью между β - и γ -фосфатами [38]. Ингибиторами митилтрансферазной активности NS5 флавивирусов служат производные S-аденозилме-

тионина (S-adenosylmethionine (SAM)) или S-аденозилмонокистеина (S-adenosylhomocysteine (SAH)), являющиеся ингибиторами большинства вирусных и клеточных митилтрансфераз [38, 39].

Два основных достижения поздних 1980-х годов — секвенирование генома и открытие методики математического моделирования лекарств на основе знаний о структуре соединений — открыли пути развития нового подхода к поиску веществ, подавляющих активность вирусных ферментов, к так называемому рациональному дизайну лекарств. Изучение жизненного цикла возбудителя в совокупности с данными о последовательности вирусного генома позволяет обнаруживать необходимый для воспроизводства вируса фермент. Методика специфичного моделирования ингибиторов ферментов по принципу пептидомиметиков (соединений, напоминающих белки и содержащих небелковые структурные элементы, например, с заменой пептидной связи на неестественную нерасщепляемую связь) открывает новое направление в разработке лекарств в отношении опасных вирусных инфекций. Примером тому служит успешное применение в клинической практике комбинации новых препаратов с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (азидотимидин, диданозин) и нуклеозидные аналоги широкого спектра действия (рибавирин). На фармакологическом рынке России появился новый противовирусный препарат пептидомиметик Ингавирин®, показавший эффективность в отношении различных генотипов вируса гриппа А [40, 41]. В 2011 г. α -кетамидные линейные пептидомиметики телапревир (telaprevir) и боцепревир (bocoprevir) были разрешены для клинического применения в Северной Америке и Европе. На стадии клинических испытаний находятся ряд ингибиторов вирусной NS3/4A-протеазы: sofosbuvir, simeprevir, sofobuvir [38, 42–44].

Другой группой перспективных препаратов могут быть лекситропсины. Эти соединения являются единственным классом малых синтетических молекул, способных связываться с заранее выбранными нуклеотидными последовательностями. При этом селективность и аффинность лекситропсинов сравнима с таковыми для ДНК-связывающихся белков. В связи с этим эти соединения могут быть использованы в качестве ингибиторов транскрипции вирусных генов и репликации самих вирусов.

Одним из главных затруднений при широком использовании химических ингибиторов для борьбы с вирусными инфекциями является потенциальная способность большинства препаратов оказывать неблагоприятное действие на незаражённые клетки организма. В связи с этим основной проблемой развития химиотерапии является минимизация отрицательного воздей-

ствия препарата на непоражённые клетки. Исследования последних лет выявили, что в процессе вирусной инфекции происходит изменение плазматической мембраны клеток. Было показано, что ряд препаратов, ингибирующих синтез нуклеиновых кислот и белков, проникают только в заражённые вирусом клетки. Принцип применения химиотерапевтических препаратов, основанный на различной проницаемости плазматических мембран нормальных и инфицированных вирусами клеток, имеет несомненные перспективы и требует серьёзных исследований.

Преимущество данного подхода не только в возможности использования ингибиторов общего действия, но и в том, что их применение приведёт к ингибции репродукции не только вируса, но и к блоку синтеза клеточных макромолекул инфицированных клеток с последующей гибелью поражённой клетки и выводу её из организма. Действительно, в процессе вирусной инфекции, особенно при затухании острой стадии заболевания, в организме могут появиться «выздоровевшие» клетки с извращением синтеза белков, несущие на своей поверхности антигены, способные привести к аутоиммунным заболеваниям. Установлено, что не только онкогенные вирусы вызывают модификацию клеток хозяина. Практически все известные вирусы позвоночных индуцируют на поверхности инфицированных клеток новые, вирусиндуцированные антигены. Вместе с тем, анализ экспериментальных и клинических данных показал, что выздоровление при острых вирусных заболеваниях определяется способностью иммунной системы хозяина удалять не только циркулирующий вирус, но и заражённые клетки, которые несут на своей поверхности, вирусиндуцированные антигены. Разрушение заражённых клеток иммунными механизмами является обязательным элементом процесса выздоровления. Одновременно оно препятствует переходу острой инфекции в хроническую, с длительным персистированием вируса в клетках, а также возникновению иммунных заболеваний. Модифицированные клетки являются пусковым механизмом разнообразных иммунопатологических процессов, определяющих в значительной мере лечение и исход болезни.

Антивирусные препараты действуют путём таргетинга на определённые этапы цикла репликации вируса, тем самым препятствуя вирусному проникновению, репликации и почкованию. Противовирусные препараты широкого спектра действия представляют собой золотой стандарт в разработке контрмер для лечения различных вирусных заболеваний. Наиболее широко изучалась противовирусная эффективность рибавирина (виразола) в отношении различных вирусных инфекций. Препарат в основном показал высокую

эффективность в отношении вирусов, обладающих высоким репликативным потенциалом. В отношении хронических вирусных инфекций его эффективность не выявлена. Выявлена высокая его эффективность при лечении больных лихорадкой Ласса и ГЛПС. Анализ данных литературы установил, что рибавирин эффективен в отношении жёлтой лихорадки, лихорадки долины Рифт, ККГЛ [45–49].

Новый противовирусный препарат фавипиравир (синтетическое азотистое производное гуанидина) оценивали в отношении широкого круга инфекций. Фавипиравир, противовирусное средство, одобренное в Японии для лечения гриппа, вместе с его дефторированным аналогом T-705, ингибировал репликацию вируса Чикунгунья (CHIKV) *in vitro* [50]. Кроме того, у инфицированных CHIKV мышей AG129, получавших перорально T-705, было выявлено менее тяжёлое неврологическое заболевание и более 50% снижение смертности [51]. Недавняя работа [52] выявила, что белок nsP4 CHIKV участвует в механизме действия T-705 (фавипиравир), который, как было замечено, ингибирует репликацию CHIKV *in vitro* и *in vivo*.

Вирус Зика (ZIKV) недавно появился в качестве новой угрозы для здоровья населения. Инфекцию ZIKV вызвали широкий спектр неврологических заболеваний, таких как синдром Гийена–Барре, миелит, менингоэнцефалит и врождённая микроцефалия. В настоящее время не существует эффективных методов лечения пациентов, инфицированных ZIKV. Оценка противовирусной активности фавипиравира (T-705) и рибавирина в отношении азиатских и африканских штаммов ZIKV с использованием различных клеточных моделей, в том числе человеческих нейрональных прогениторных клеток (hNPCs), человеческих дермальных фибробластов (HDFS), клеток аденокарциномы лёгкого человека (A549) и клеток Vero [53] убедительно демонстрирует, что препараты обладают устойчивой противовирусной активностью. Следовательно, результаты показывают, что фавипиравир и рибавирин эффективно подавляли вирусную репликацию ZIKV и снижали деградацию клеток hNPCs, инфицированных ZIKV. Дальнейшие исследования, включающие оценку *in vivo* введения фавипиравира в моделях животных, имеют важное значение для дальнейшей оценки терапевтических эффектов фавипиравира. Оценка эффективности фавипиравира показала, что это соединение является перспективным кандидатом для дальнейшего развития специфических противовирусных препаратов против ZIKV [54].

Фавипиравир был умеренно активным против штамма 17D жёлтой лихорадки (YFV) в культуре клеток. При этом отмечена значительная за-

щита от гибели сирийских хомяков, инфицированных вирусом YFV 17D. Лечение T-705 защищает животных от смерти. Значительное увеличение общей выживаемости наблюдалось, когда хомяки лечились, начиная с 3-х суток после инфицирования, что указывает на то, что это соединение может быть терапевтически полезным [55].

Было также показано, что фавипиравир обладает широким спектром активности в отношении нескольких РНК-вирусов, включая вирус Западного Нила [56], вирусы Пунта-Торо и Пичинде [57], и, в меньшей степени, некоторых альфа-вирусов.

Недавно фавипиравир был использован в сочетании с рибавирином для успешного лечения лихорадки Ласса (LASV) у 2 пациентов. Хотя невозможно определить, насколько эффективным был фавипиравир в контроле этих 2 случаев, введение уменьшило виремию у обоих пациентов. Комбинированная терапия фавипиравиром и рибавирином у иммунокомпрометированных мышей с LASV-инфекцией показала эффективность при субоптимальных дозах каждого препарата [58]. Синергетический эффект 2 соединений также подтверждается несколькими исследованиями у грызунов [59–60]. Исследователи высказали рекомендации дальнейших клинических испытаний эффективности лечения лихорадки Ласса.

Фавипиравир также продемонстрировал эффективность на экспериментальных моделях инфекции заболевания Эбола (EBOV) при оценке, проводимой USAMRIID и другими исследователями [61, 62]. Во время вспышки EBOV 2013–2016 гг., фавипиравир был оценён во II фазе клинических испытаний эффективности в Западной Африке [63, 64] и назначался по протоколам лечения нескольким пациентам, в том числе одному в сочетании с ZMab и другому — в сочетании с плазмой [65, 66]. Противовирусный эффект перорального применения фавипиравира был использован в отношении EBOV, но это не привело к существенной выживаемости. Тем не менее, существенное преимущество выживания было достигнуто при применении фавипиравира против лихорадки Марбург (MARV). Эти данные особенно обнадеживают в свете вспышки MARV в Уганде в октябре 2017 г. (лихорадка Марбург). Результаты исследований свидетельствуют, что фавипиравир может быть эффективным терапевтическим средством против вируса Марбург и может быть особенно перспективным для использования в случае вспышки, где он может быть введён перорально быстро и безопасно даже после воздействия. Результаты показывают, что у мышей фавипиравир способен эффективно снижать вирусные нагрузки (и, в некоторой степени, уровни вирусной РНК), снимать признаки заболевания и повышать выживаемость даже в низких дозах, вводимых перорально, уже через двое суток после

заражения [67]. Исходя из его перорального применения и профиля безопасности, фавипиравир может быть привлекательным препаратом для профилактики лиц с высоким риском инфицирования, включая тесные контакты подтверждённых случаев и медицинских работников.

Вирусы Nipah и Hendra являются парамиксовирусами летучих мышей (род *Henipavirus*), вызывающими тяжёлый энцефалит и респираторные заболевания у людей со смертельным исходом в пределах 40–75%. Несмотря на тяжёлую патогенность этих вирусов и их пандемический потенциал, в настоящее время ни один химиопрепарат или вакцина не одобрены для иммунизации человека. Фавипиравир обладает мощной противовирусной активностью в отношении *henipaviruses*. *In vitro* фавипиравир ингибировал репликацию и транскрипцию вирусов Nipah и Hendra в микромолярных концентрациях. На модели сирийского хомяка при применении фавипиравира перорально два раза в сутки, либо один раз в сутки подкожно в течение 14 дней препарат полностью защищал животных от летальной дозы вируса Nipah. Это первое успешное лечение *henipavirus* инфекции с использованием препарата небольшой молекулярной массой говорит о том, что фавипиравир в дальнейшем должен быть оценён как вариант противовирусной терапии инфекций *henipavirus* [68].

Производное пиперазина, T-705 (6-фтор-3-гидрокси-2-пиперазинкарбоксамид), хорошо защищает от смертельной инфекции, вызванной вирусом Западного Нила (WNV). Фавипиравир в дозе 200 мг/кг дважды (ежедневно) был эффективен при начале приёма через 2 сут после заражения мышей WNV, но не проявлял эффективность при начале приёма на 3-и или 4-е сутки [69].

Ежегодно вирус денге поражает миллионы людей во всём мире. На сегодняшний день не существует препарата для лечения денге-ассоциированного заболевания. Нуклеозиды являются эффективными противовирусными препаратами и работают, ингибируя точную репликацию вирусного генома [70].

Показано, что фавипиравир (T-705) высокоэффективен при профилактике заболевания крыс линии Wistar-Furth, подвергшихся воздействию аэрозолей патогенного штамма ZH501 лихорадки долины Рифт (RVFV) [71].

Было обнаружено, что T-705 активен в клетках Vero против вируса восточного энцефаломиелита лошадей WEE (WEEV) с эффективной концентрацией 90% (EC 49 мкг/мл, селективный индекс [SI] > 20). На экспериментальной модели T-705 показал умеренную эффективность, хотя лечение было начато непосредственно перед введением вируса [72].

Была проведена оценка, могут ли комбинации препаратов осельтамивира (ингибитора нейрами-

нидазы) и фавипиравира (неспецифического ингибитора вирусных полимераз) расширить окно для лечения летальной инфекции, вызванной высокопатогенным вирусом гриппа А (H5N1) у мышей. Комбинированная терапия защищала 100% мышей даже при задержке до 96 ч после заражения. По сравнению с животными, получающими монотерапию, у мышей, получающих комбинированную терапию, уменьшились вирусные нагрузки и ограничилось распространение вируса в лёгочных тканях, снижалось повреждение лёгких и продукция воспалительных цитокинов. Комбинированная терапия вирусно-таргетированными противовирусными препаратами, отличающимися по механизму действия, такими как осельтамивир и фавипиравир, могла бы быть перспективной стратегией для расширения окна возможностей лечения пациентов с тяжёлым течением гриппозной инфекции и должна рассматриваться как перспектива для клинических испытаний [73].

Можно заключить, что новый противовирусный препарат фавипиравир выявил эффективность в отношении широкого круга инфекций. Химическое соединение, разработанное для лечения гриппа, может быть привлекательным кандидатом для эффективной терапии различных инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами.

Значительный интерес вызывают ациклические амины. Известно, для корректного химиотерапевтического вмешательства, учитывая необходимость селективности воздействия, необходимы вещества с оптимальным соотношением липо/водорастворимости, позволяющие локализовать связывание адекватных функциональных групп. Прообразом таких антивирусных препаратов могут быть производные амантадина и другие ациклические соединения. Высокая тропность этих соединений к клеточным мембранам даёт возможность их использования как структур-носителей в составе комбинированных соединений. Особенности строения гидрохлорида аминокислоты адамантана наилучшим образом соответствуют представлению о значении основного циклического ядра как «транспортной» части молекулы соединения и боковой цепи (заместителя) как «прикрепительной» её части в проявлении противовирусной активности [74].

Современные данные о механизме противовирусного действия амантадина дают основание полагать, что ядро этого соединения определяет погружение молекулы вещества в гидрофобные участки клеточной мембраны на определённую глубину. Это способствует воздействию амантадина на трансмембранную часть ионного канала, представленного вирусоспецифическим М2 белком. Амантадин и другие его производные блокируют функционирование и других ионных каналов, также установлено, что аффинность зависит

от молекулярной массы и гидрофобности вещества-блокатора. Аффинность между ионными каналами и блокатором уменьшается с увеличением молекулярной массы и увеличивается с возрастанием гидрофобности [75]. Было обнаружено существование структур, подобных М2 протеину вируса гриппа А, у многих других вирусов. Показано, что амантадин блокирует и их функцию, в том числе функцию ионных каналов вирусов, малочувствительных к противовирусному действию препарата (вирусы гриппа В, гепатита С, диареи крупного рогатого скота, ВИЧ и др.) в концентрациях, необходимых для блокирования функции М2 [76]. Эффект амантадина в отношении функции ионных каналов этих вирусов дозозависим, что подтверждает его специфичность [76]. Каркасные соединения блокируют функционирование и других ионных каналов: NB (ВМ2) — протеин вируса гриппа В, CM2 — протеин вируса гриппа С, 3А — протеин пикорнавирусов, VPU — протеина ВИЧ-1, 6K — протеин тогавирусов, возбудителя ТОРС, протеин K⁺-канала хлореллы вируса, р7 — протеин вируса гепатита С [77–79]. Уже созданы такие соединения с увеличенной в сравнении с ремантадином противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А и расширенным спектром противовирусного действия (вирусы гриппа В, парагриппа, РС-вируса, ВИЧ-1, ВИЧ-2, герпес). Полимерные, пептидные или низкомолекулярные матрицы модифицированы адамантановым или норборнановым углеводородным каркасом [76, 80–87].

Следовательно, ценность производных алициклического ряда, включая производные адамантана, как противовирусных препаратов в целом, заключается в возможности встраивания в гидрофобные составляющие мембран вируса и клетки благодаря наличию углеводородного каркаса в составе молекулы. Моделирование же заместителя (боковой цепи) основной структуры может привести к таким важным изменениям в спектре противовирусной активности, как изменение направленности действия. Доказанное участие аминокислот адамантанов в подавлении различных стадий жизненного цикла вируса гриппа позволяет предположить возможность нахождения эффективных ингибиторов каркасной природы и в отношении других РНК- и ДНК-геномных вирусов, прежде всего вирусов семейств покс, арена и фило, ответственных за наиболее опасные инфекции вирусной этиологии.

Кроме того, следует отметить, что вирусы в процессе своей эволюции «освоили» различные механизмы преодоления защитных реакций организма хозяина. При этом стратегия преодоления защитных барьеров организма находится в зависимости от типа обуславливаемой ими инфекции, т. е. острой или персистентной. Наиболее яркий

пример тому — эволюционная адаптация преодоления защитных барьеров организма человека одним из наиболее высокопатогенных агентов — вирусом натуральной оспы. Изучение молекулярных факторов вирулентности этого возбудителя показало, что ортопоксвирусы обладают беспрецедентным набором генов, белковые продукты которых эффективно модулируют многочисленные защитные функции организма хозяина [88, 89].

Следовательно, познавая механизмы защиты вируса от атак многочисленных молекулярных факторов и клеток иммунной системы, можно будет не только глубже понять закономерности организации и функционирования защитных реакций организма, но и стимулировать эти процессы. К сожалению, у значительного числа одобренных препаратов возникли проблемы с резистентностью, вызванные длительным клиническим лечением и частым появлением мутантных вариантов [90].

Протеолиз, нацеленный на деградацию патогенных белков путём захвата системы убиквитин-протеасом (proteolysis targeting chimeras — PROTAC), стал многообещающей стратегией в разработке лекарств. Было разработано несколько противовирусных PROTAC с многообещающей биологической активностью против различных вирусов. Сложный задействованный механизм и высокая тенденция к вирусной мутации во время передачи и репликации — это то, что может осложнить успешную разработку эффективных противовирусных PROTAC. В отличие от традиционных ингибиторов, которые принимают режим «ориентированный занятостью», химеры, нацеленные на протеолиз (PROTAC), представляют собой новую стратегию направленной деградации целевого белка (targeted protein degradation — TPD) для открытия лекарственных препаратов, обладающих особым механизмом действия [91].

PROTAC — это тип гетеробифункционального соединения, включающего в себя лиганд целевого белка (protein of interest POI), линкер и лиганд лигазы E3, который может быть разработан и синтезирован в соответствии с различными потребностями или целями. Успешное применение PROTAC может преодолеть узкое место в разработке противовирусных препаратов и предоставить более доступное решение для борьбы с пандемией. Однако с PROTAC связано много проблем, и применение в области противовирусных препаратов сталкивается с многочисленными трудностями [92].

Как экзогенные патогены, вирусы обладают уникальным и точным жизненным циклом для производства потомственных вирусных частиц. В целом жизненный цикл вируса состоит из шести жизненно важных различных стадий: прикрепле-

ние, проникновение, снятие оболочки, репликация, сборка и высвобождение вириона [93], а вирусные белки и факторы хозяина, участвующие в этих стадиях, играют важную роль в обеспечении эффективной и точной репликации вируса. Поэтому в последние десятилетия для лечения вирусных инфекций были одобрены несколько противовирусных препаратов прямого действия и противовирусных препаратов, нацеленных на хозяина [12]. Тем не менее, противовирусные препараты по-прежнему отсутствуют для нескольких вирусов с высокой патогенностью для человека [90], хотя некоторые из них известны уже много лет, например, вирус Эбола [94], вирус Марбург [95], вирус денге [96] и SARS-CoV [97]. К сожалению, у значительного числа одобренных препаратов возникли проблемы с резистентностью, вызванные длительным клиническим лечением и частым появлением мутантных вариантов [90].

В отличие от традиционных ингибиторов «равномерно управляемая» молекула PROTAC имеет значительные преимущества по отношению к мутировавшим мишеням [98]. Как только PROTAC сможет прикрепить POI и одновременно привлечь лигазу E3 в непосредственной близости от цели, последний будет полностью разрушен протеасомой после его модификации путём полиубиквитинирования, которое не требует высокоаффинного связывания между PROTAC и POI [99]. Кроме того, высвобожденные молекулы PROTAC могут затем выполнить новый раунд каталитической деградации цели [98]. Таким образом, PROTAC являются многообещающими кандидатами для борьбы с дилеммой лекарственной устойчивости, низкой селективности и высокой токсичности современных противовирусных препаратов. Многие белки хозяина играют жизненно важную роль в процессе вирусной инфекции или репликации. Таким образом, PROTAC, нацеленные на хозяина, являются теоретически эффективными терапевтическими вариантами для подавления вирусной инфекции. Однако, в отличие от экзогенных вирусных белков, белки хозяина будут иметь основные физиологические функции, и быстрая деградация этих белков может представлять несколько неизвестных рисков. Таким образом, осуществимость противовирусных PROTAC, нацеленных на деградацию белка хозяина, остаётся спорной, и для подтверждения этого необходимы дополнительные экспериментальные данные.

Прошлый век стал веком триумфа органического синтеза, поскольку учёным удалось искусственно воссоздать многие сложнейшие и важнейшие для человечества природные соединения. Так, крупнейшим достижением органиков стало открытие фуллеренов, новой формы существования углерода, настоящий прорыв — супрамолекулярная химия. Начаты работы по созданию на-

норазмерных материалов. Этот синтез осуществляется методом нуклеофильного замещения водорода, ранее разработанным в лабораториях УГТУ-УПИ и ИОС [100].

Исследователи из США сообщили о разработке нового поколения лекарственных препаратов, которые могут использоваться в терапии, изменяя характер экспрессии генов, ответственных за патогенез заболеваний. Работая как молекулярные выключатели, эти препараты могут повышать продукцию белков, недостаток которых приводит к болезни, или блокировать экспрессию генов, кодирующих аномальные белки.

Особое внимание уделяют новой группе синтетических транскрипционных активаторов, которые могут помочь лучше понять процесс транскрипции. По своей структуре они идентичны естественным транскрипционным активаторам. В настоящий момент эти молекулы могут применяться в научных целях для изучения механизмов того, каким образом ошибки в регуляции генов приводят к патологии. В будущем, возможно, они станут основой медицинских препаратов нового поколения [101].

История изучения влияния антисмысловых полинуклеотидов на функции генов насчитывает более 30 лет. Использование же интерферирующих РНК началось недавно и имеет ряд преимуществ по сравнению с антисмысловыми РНК (большая эффективность, меньшая токсичность). Однако до практического применения этой новой технологии к человеку пока ещё дело не дошло. Внедрение препаратов на основе siRNAs (малые интерферирующие РНК) в клиническую практику ограничивается рядом факторов, включая неспецифическое влияние siRNAs на другие гены, а также недостаточную эффективность и безопасность средств доставки миРНК в клетки-мишени.

РНК-интерференция (RNAi) представляет собой феномен клеточного гена-глушителя, в котором специфические последовательности для дегградации целевой РНК достигаются с помощью комплементарных короткодействующих молекул РНК (siRNAs). Короткая интерферирующая РНК даёт потенциально приемлемую стратегию борьбы с вирусным патогенозом, потому что siRNAs специфичны, просты в разработке и могут быть направлены против множества штаммов вируса, нацеливаясь на их консервативные области генов (грипп, СПИД, гепатит и Эбола) [102].

РНК-интерференция (RNAi) из-за высокой специфичности последовательности RNAi широко используется для исследования функций генов и для ингибирования вирусной инфекции. РНК-интерференция может быть достигнута введением синтетических небольших интерферирующих РНК (siRNAs), путём экспрессии простых коротких шпилечных РНК (shRNAs) из копий ДНК

или путём имитации встречающихся в природе микроРНК (miRNAs) последовательностями для желаемых целей. Трансфекция синтетических siRNAs в клетки млекопитающих может инициировать процесс RNAi и впоследствии дегградировать целевую мРНК. Широкий спектр вирусов, в том числе вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1, гепатита С, гепатита В, денге и коронавируса был чувствителен к siRNAs [103–105].

Исследования показали, что правильно спроектированные siRNAs являются надёжными ингибиторами репликации «птичьего» гриппа. Авторы [106] продемонстрировали, что shRNAs, экспрессируемые из ДНК-векторов, могут обеспечить долговременные противовирусные эффекты *in vivo*. Показано, что RNAi на основе miRNA может применяться для контроля над инфекцией вируса гриппа. Лентивирусный вектор на основе miRNA способен экспрессировать и обрабатывать единственный scRNAmir, нацеленный на NP, который может значительно ингибировать репликацию «птичьего» гриппа А.

Выявлено, что линия клеток Madin-Darby Canine Kidney (MDCK), экспрессирующая кассету с короткой шпилькой (shRNAs), сконструированную на основе специфической консервативной области вирусного генома нуклеопротеина (NP), может значительно ингибировать вирусную репликацию четырёх вирусных штаммов, имеющих целевую последовательность («птичьего» и «свиного» гриппа), снижая вирусную мРНК соответственно до $2,5 \times 10^{-4}$, $7,5 \times 10^{-5}$, $1,7 \times 10^{-3}$, $1,9 \times 10^{-4}$ по сравнению с контролем (оценка в ПЦР). Последовательности siRNA способны ингибировать репликацию вируса гриппа А и обеспечивают основу для развития siRNAs в качестве профилактики и терапии инфекции гриппа как у людей, так и у животных [107].

Малые интерферирующие РНК (siRNA), нацеленные на консервативную область NP, подвергали скринингу на противовирусную эффективность в эпителиальных клетках лёгких человека (A549) в отношении пандемического гриппа А (H1N1). Кроме того, бифункциональную siRNA синтезировали путём объединения иммуностимулирующей последовательности (5'-UGUGU-3') с NP-специфической siRNA. Эта иммуностимулирующая siRNA (NP-1-is) обнаруживает сильный антивирусный эффект за счёт сокращения копий мРНК (99,58%), уменьшения клеточного апоптоза, связанного с вирусом, и ингибирования белка нуклеокапсида. Изученная иммуностимулирующая siRNA была признана более эффективной, чем невзвешенная siRNA [108,109].

Прионовые болезни являются летальными нейроинфекциями, для которых нет эффективного лечения. Распространение этой болезни включает преобразование клеточного prion белка

PrPC на свой конформационный изомер PrPSc, который накапливается в течении болезни. Показано эффективное терапевтическое применение shRNA Asingle lentivirus [110].

Несмотря на высокую активность исследований до клинических испытаний дошёл 21 лекарственный препарат на основе миРНК для лечения 14 различных заболеваний, в том числе 4 заболеваний вирусной этиологии: Miravirsen в отношении гепатита С (Santaris Pharma A/S, клинические испытания), pHIV7-shI-TARCCR5RZ в отношении ВИЧ-инфекции (Медицинский центр City of Hope/Benites, клинические испытания), ALN-RSV01 в отношении РСВ-инфекции (Alnylam Pharmaceuticals, клинические испытания), TKM-Ebola в отношении инфекции, вызванной вирусом Эбола (Tekmira, клинические испытания). Из числа препаратов, использующих механизмы интерференции РНК, ни один пока не разрешён к применению. В феврале 2012 г. компания Tekmira инициировала первую фазу клинических испытаний препарата на основе миРНК для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола (TKM-Ebola). В серии доклинических испытаний на макаках-резусах было показано, что комбинация трёх модифицированных миРНК, направленных к вирусным генам полимеразы L и белков VP24 и VP35, в комплексе с SNALP обеспечивает 100% защиту животных от заражения летальной дозой вируса Эбола (вид Заир) [111]. Эффективность 8 siRNA, являющихся мишенями гена A5R, испытывали в отношении вируса вакцины в культуре клеток и мышцах линии Balb/c. Показана эффективность 85% [112–114].

siRNA, комплиментарная гену PP1 α вируса ЛДР, эффективно ингибирует транскрипцию нуклеиновой кислоты вируса. Показана эффективность малых молекул LJ001 в отношении широкого спектра возбудителей вирусных инфекций, включая Influenza A, filoviruses, poxviruses, arenaviruses, bunyaviruses, paramyxoviruses, flaviviruses и HIV-1 [115].

Несмотря на то, что появляются новые исследования в культурах клеток, подтверждающие потенциальную возможность терапии лекарствами на основе компонентов системы РНК-интерференции, остаются нерешёнными вопросы относительно безопасности таких методов лечения, в том числе, неочевидны последствия от побочных эффектов репрессии генов со сходными нуклеотидными последовательностями [116]. Методы вычислительной геномики показывают, что подобные побочные эффекты ошибочного связывания составляют до 10% [117]. Кроме того существенным препятствием в развитии методов терапии с помощью РНК-интерференции является то, что доставка малых интерферирующих (миРНК) пока крайне неэффективна, и чрезвычай-

чайно высокие дозы препарата необходимы для достижения даже минимально значимого knockdown гена-мишени. Однако разработанные в последнее время технологии позволяют надеяться, что в скором времени этот способ терапии всё же войдёт и в клиническую практику. Так, например, обнаружено, что одновременная инъекция миРНК связанной с холестерином (chol-siRNA) и обладающего эндосомолитическими свойствами, полимера ARC-520, позволила добиться более 500-кратного повышения эффективности и достигнуть 90% снижения экспрессии гена-мишени у мышей *in vivo* [118]. Текущий арсенал противовирусных препаратов значительно расширился за последние десятилетия и в настоящее время охватывает несколько семейств вирусов [119–121].

Успехи фармакологии последних десятилетий, связанные с использованием высоких технологий (генная терапия, рекомбинантные технологии и др.), повысили результативность лечения ряда заболеваний, однако радикально не решили проблему эффективности и безопасности лекарственных средств. Последнее определяет актуальность поиска принципиально новых подходов и создания на этой основе оригинальных лекарственных препаратов. Одним из таких подходов, активно и всесторонне обсуждающихся в последние годы, является использование малых и сверхмалых доз. Начиная, с 1920-х гг. фармакологи и биологи выявили большое количество биологических эффектов малых доз. В России наибольшую популярность получили работы академика Н. П. Кравкова, академика И. П. Ашмарина и профессора Е. Б. Бураковой. Была установлена полимодальная зависимость эффектов потенцированных препаратов от степени разведения и показано, что малые дозы воспроизводят лишь часть биологического спектра обычных доз [122, 123]. Активно изучают релиз-активные (от *англ.* «release» — высвобождение) формы препаратов [124–126].

Неоценимым теоретическим и практическим вкладом исследователей в разрабатываемую проблему явилось обоснование и доказательство того, что фармакологической активностью обладают высокоразбавленные растворы лишь тех лекарственных средств, технология производства которых сочетает последовательное многократное разведение исходного раствора лекарственного средства с его внешней обработкой (механическим воздействием, включая ультразвук, электромагнитное поле). Ранее было показано, что их формы, не подвергавшиеся специальной технологической обработке, включая механическое воздействие, фармакологической активностью не обладают. Многократное разведение в сочетании с особой технологической обработкой приводит к появлению (высвобождению) в сверхразведениях исходного вещества специфической активности.

При изучении технологии последовательного многократного уменьшения концентрации исходного вещества был открыт новый физический феномен. Разведения исходного вещества обладают общей особенностью — способностью оказывать непосредственное модифицирующее влияние на исходное вещество, изменять его пространственную структуру и, вследствие этого, — его физико-химические и биологические свойства. Впервые выявленная модифицирующая активность, появляющаяся в процессе многократного уменьшения концентрации и ассоциированная с растворителем, названа релиз-активностью, а препараты, обладающие модифицирующей активностью — релиз-активными.

Предполагается, что биологические и физико-химические свойства в растворах релиз-активных лекарственных препаратов сохраняются за счёт сложных термодинамических процессов, приводящих к специфическим структурным, конформационным изменениям носителя. Описанные теоретические предпосылки были положены в основу создания нового класса фармакотерапевтических препаратов, производимых ООО «НПФ «Материал Медика Холдинг» (Россия) — аффинно очищенных релиз-активных (РА) АТ к различным биологически активным субстанциям организма.

Данный класс препаратов включает как монопрепараты (Тенотен, Тенотен детский, Анаферон и Анаферон детский, Импаза, Артрофен, Афала), Диетресса, так и комбинированные лекарственные препараты — Эргоферон, Колофорт, Бризантин, Диваза [127–130].

Такие препараты обладают очевидными преимуществами и привлекательными для современной практической медицины свойствами (отсутствие токсичности, формирования толерантности, привыкания; высокая эффективность, сравнимая с фармакологическими «эталонными» препаратами; пероральное применение; оптимальное соотношение высокой терапевтической эффективности с безопасностью применения в клинической практике и пр.) [131–133].

Несмотря на то, что явления, лежащие в основе действия релиз-активных лекарственных

препаратов, до сих пор находятся в процессе изучения и осмысления, сами препараты, созданные на основе данного феномена, изучены и оценены с позиций современной фармакологии и доказательной медицины. Процесс внедрения препаратов идёт согласно всем международным принципам доказательной медицины, и сейчас практические врачи высоко оценили эффективность воздействия таких препаратов по итогам испытания в разных группах. Такого рода лекарственные средства зарегистрированы в России, странах СНГ и Юго-Восточной Азии, а также в странах Центральной и Северной Америки.

Таким образом, периодически возникающие и уже существующие на данный момент вирусные инфекции вызывают острую необходимость в новых стратегиях терапии вирусных заболеваний. Новые препараты и схемы лечения вирусных инфекций могут быть разработаны при совместных усилиях учёных, занимающихся медицинской химией, и специалистов по биомедицине, с использованием комбинации методов скрининга известных соединений и рационального дизайна лекарств.

Дополнительная информация

Участие авторов. С. Я. Логинова — концепция и дизайн, сбор данных литературы, написание текста, редактирование; С. В. Борисевич — написание текста, редактирование; В. Н. Шукина, С. В. Савенко, В. В. Рубцов — сбор данных литературы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Additional information

Contribution. Loginova S. Ya. — concept and design, literature data collection, writing, editing; Borisevich S. V. — text writing, text editing; Shchukina V. N., Savenko S. V., Rubtsov V. V. — collection of literature data.

Funding. The study had no sponsorship.

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

Литература/References

- Mühlemann B., Vinner L., Margaryan A. et al. Diverse variola virus (smallpox) strains were widespread in northern Europe in the Viking Age. *Science*. 2020; 369 (6502): eaaw 8977. doi: 10.1126/science.aaw8977.
- Basler C. F. Influenza viruses: Basic biology and potential drug targets. *Infect Disord Drug Targets*. 2007; 7: 282–293. doi: 10.2174/187152607783018745.
- Furuyama W., Marzi A. Ebola virus: pathogenesis and countermeasure development. *Annu Rev Virol*. 2019; 6: 435–458. doi: 10.1146/annurev-virology-092818-015708.
- Dyall J., Gross R., Kindrachuk J. et al. Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: Current therapeutic options and potential targets for novel therapies. *Drugs*. 2017; 77: 1935–1966. doi: 10.1007/s40265-017-0830-1.
- Millet J. K., Whittaker G. R. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res*. 2015; 202: 120–134. doi: 10.1016/j.virusres.2014.11.021.
- Ling R., Dai Y., Huang B., Huang W., Yu J., Lu X., Jiang Y. In silico design of antiviral peptides targeting the spike protein of SARS-CoV-2. *Peptides*. 2020; 130: 170328. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170328.
- WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. 2023. <https://covid19.who.int/?map-Filter=cases>.
- Галегов Г. А. Этиотропная лекарственная терапия вирусных инфекций. Вопросы вирусологии. 2004; 3: 35–40. [Galegov G. A. Etiotropnaya le-karstvennaya terapiya virusnykh infektsij. Voprosy Virusologii. 2004; 3: 35–40. (in Russian)]
- Бовин Н. В. Новые подходы к противовирусной терапии. Молекулярная медицина. 2004; 3: 56–61. [Bovin N. V. Novye podkhody k protivovirusnoy terapii. Molekulyarnaya medicina. 2004; 3: 56–61.]

- tivovirusnoj terapii. Molekulyarnaya Meditsina. 2004;. 3: 56–61. (in Russian)]
10. Избранные материалы Российской заочной электронной научно-практической конференции «Создание и клинические испытания лекарственных средств. Современная фармакотерапия вирусных инфекций» (7–12 ноября 2005 года, г. Волгоград). Лекарственный вестник. 2006; 3 (5): 37–54. [Izbrannye materialy Rossijskoj zaочноj elektronnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sozdanie i klinicheskie ispytaniya lekarstvennykh sredstv. Sovremennaya farmakoterapiya virusnykh infektsij» (7–12 noyabrya 2005 goda, g. Volgograd). Lekarstvennyy vestnik. 2006; 3 (5): 37–54. (in Russian)]
 11. Goncalves B. C., Barbosa M. G. L., Olak A. P. S. et al. Antiviral therapies: Advances and perspectives. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021; 35: 305–320. doi: 10.1111/fcp.12609.
 12. De Clercq E., Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29: 695–747. doi: 10.1128/CMR.00102-15.
 13. Hughes D., Andersson D. I. Evolutionary consequences of drug resistance: Shared principles across diverse targets and organisms. *Nat Rev Genet*. 2015; 16: 459–471. doi: 10.1038/nrg3922.
 14. Cele S., Jackson L., Khoury V. et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer B. N.T162b2 neutralization. *Nature*. 2022; 602: 654–656. doi: 10.1038/s41586-021-04387-1.
 15. Outlaw V. K., Bouvier F. T., Mears M. C. et al. Inhibition of Coronavirus Entry *in vitro* and *ex vivo* by a lipid-conjugated peptide derived from the SARS-CoV-2 spike glycoprotein HRC domain. *mBio*. 2020; 11: e01935–20. doi: 10.1128/mBio.01935-20.
 16. de Vries R. D., Schmitz K. S., Bouvier F. T. et al. Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct-contact SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Science*. 2021; 371: 1379–1382. doi: 10.1126/science.abf4896.
 17. Luteijn R. D., Praest P., Thiele F. et al. A broad-spectrum antiviral peptide blocks infection of viruses by binding to phosphatidylserine in the viral envelope. *Cells*. 2020; 9: 1989. doi: 10.3390/cells9091989.
 18. Brice D. C., Diamond G. Antiviral Activities of Human Host Defense Peptides. *Curr Med Chem*. 2020; 27: 1420–1443. doi: 10.2174/092986732666190805151654.
 19. Kim M. I., Pham T. K., Kim D. et al. Identification of brevinin-1EMa-derived stapled peptides as broad-spectrum virus entry blockers. *Virology*. 2021; 561: 6–16. doi: 10.1016/j.virol.2021.05.004.
 20. Zhao H., Zhou J., Zhang K. et al. A novel peptide with potent and broad-spectrum antiviral activities against multiple respiratory viruses. *Sci Rep*. 2016; 6: 22008. doi: 10.1038/srep22008.
 21. Sample C. J., Hudak K. E., Barefoot B. E. et al. A mastoparan-derived peptide has broad-spectrum antiviral activity against enveloped viruses. *Peptides*. 2013; 48: 96–105. doi: 10.1016/j.peptides.2013.07.014.
 22. Li Q., Zhao Z., Zhou D. et al. Virucidal activity of a scorpion venom peptide variant mucroporin-M1 against measles, SARS-CoV and influenza H5N1 viruses. *Peptides*. 2011; 32: 1518–1525. doi: 10.1016/j.peptides.2011.05.015.
 23. Lu S., Pan X., Chen D. et al. Broad-spectrum antivirals of protoporphyrins inhibit the entry of highly pathogenic emerging viruses. *Bioorg Chem*. 2021; 107: 104619. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104619.
 24. ElSaay K.M., Twarock R., Verma C. S., Caves L. S. Peptide inhibitors of viral assembly: A novel route to broad-spectrum antivirals. *J Chem Inf Model*. 2012; 52: 770–776. doi: 10.1021/ci200467s.
 25. Zannella C., Mosca F., Mariani F. et al. Microbial Diseases of Bivalve Mollusks: Infections, Immunology and Antimicrobial Defense. *Mar Drugs*. 2017; 15: 182. doi: 10.3390/md15060182.
 26. Pessi A., Bixler S. L., Soloveva V. et al. Cholesterol-conjugated stapled peptides inhibit Ebola and Marburg viruses *in vitro* and *in vivo*. *Antivir Res*. 2019; 171: 104592. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104592.
 27. Benedict A., Bansal N., Senina S. et al. Repurposing F DA-approved drugs as therapeutics to treat Rift Valley fever virus infection. *Front Microbiol*. 2015; 6: 676. doi: 10.3389/fmicb.2015.00676.
 28. Descamps V., Helle F., Louandre C. et al. The kinase-inhibitor sorafenib inhibits multiple steps of the Hepatitis C Virus infectious cycle *in vitro*. *Antiviral Res*. 2015; 118: 93–102. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.03.012.
 29. Gao M., Duan H., Liu J. et al. The multi-targeted kinase inhibitor sorafenib inhibits enterovirus 71 replication by regulating IRES-dependent translation of viral proteins. *Antiviral Res*. 2014; 106: 80–85. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.03.009.
 30. Michaelis M., Paulus C., N. Loschmann N. et al. The multi-targeted kinase inhibitor sorafenib inhibits human cytomegalovirus replication. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68 (6): 1079–90. doi: 10.1007/s00018-010-0510-8.
 31. Randhawa P. S., Farasati N. A., Y. Huang Y. et al. Viral drug sensitivity testing using quantitative PCR: effect of tyrosine kinase inhibitors on polyomavirus BK replication. *Am J Clin Pathol*. 2010; 134 (6): 916–20. doi: 10.1309/AJCP7JYHJN1PGQVC.
 32. Roberts J. L., Tavallai M., A. Nourbakhsh A. et al. GRP78/Dna K Is a target for nexavar/stivarga/votrient in the treatment of human malignancies, viral infections and bacterial diseases. *J Cell Physiol*. 2015; 230 (10): 2552–78. doi: 10.1002/jcp.25014.
 33. Brahms A., Mudhasani R., Pinkham C. et al. Sorafenib impedes rift valley fever virus egress by inhibiting valosin-containing protein function in the cellular secretory pathway. *J Virol*. 2017; 91 (21): e00968–17. doi: 10.1128/jvi.00968-17.
 34. De Angelis M., Casciaro B., Genovese A. et al. Temporal G., an amphibian antimicrobial peptide against influenza and parainfluenza respiratory viruses: insights into biological activity and mechanism of action. *FASEB J*. 2021; 35: e21358. doi: 10.1096/fj.202001885RR.
 35. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П., Котовская С. К., Русинов В. Л., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. Лечебная эффективность нового отечественного химиопрепарата Триазавирин в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). Антибиотики и химиотер. 2011; 56 (1–2): 10–12. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Maksimov V. A., Bondarev V. P., Kotovskaya S. K., Rusinov V. L., Charushkin V. N., Chupakhin O. N. Therapeutic efficacy of triazavirin, a novel russian chemotherapeutic, against influenza virus A (H5N1). *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2011; 56 (1–2): 10–12. (in Russian)]
 36. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Сорокин П. В. Изучение лечебной эффективности Триазавирин в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (7–8): 11–13. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Rusinov V. L., Ulomsky E. N., Charushin V. N., Chupakhin O. N., Sorokin P. V. Investigation of therapeutic efficacy of triazavirin against experimental forest-spring encephalitis on albino mice. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2015; 60 (7–8): 11–13. (in Russian)]
 37. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Сорокин П. В. Изучение профилактической эффективности Триазавирин в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (5–6): 8–11. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Rusinov V. L., Ulomsky E. N., Charushin V. N., Chupakhin O. N., Sorokin P. V. Investigation of prophylactic efficacy of triazavirin against experimental forest-spring encephalitis on albino mice. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2015; 60 (5–6): 8. (in Russian)]
 38. Kok W. M. New developments in flavivirus drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2016; 11 (5): 433–45. doi: 10.1517/17460441.2016.1160887.
 39. De Clercq E. Antiviral agents: characteristic activity spectrum depending on the molecular target with which they interact. *Adv Virus Res*. 1993; 42: 1–55. doi: 10.1016/s0065-3527 (08)60082-2.
 40. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П., Небольсин В. Е. Изучение лечебной эффективности нового отечественного химиопрепарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). Антибиотики и химиотер. 2008; 53 (7–8): 27–30. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Maksimov V. A., Bondarev V. P., Nebolsin V. E. Therapeutic efficacy of Ingavirin®, a new russian formulation against influenza a virus (H3N2). *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2008; 53 (7–8): 27–30. (in Russian)]
 41. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Лыков М. В., Веденина Е. В., Борисевич Г. В., Бондарев В. П., Небольсин В. Е., Чукалин А. Г. Изучение эффективности Ингавирин® *in vitro* в отношении «мексиканского» пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы A/California/04/2009 и A/California/07/2009 Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (3–4): 15–17. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Lykov M. V., Vedenina E. V., Borisevich G. V., Bondarev V. P., Nebolsin V. E., Chuchalin A. G. *In vitro* efficacy of ingavirin against the mexican pandemic subtype H1N1 of influenza A virus, strains A/California/04/2009 and A/California/07/2009. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2009; 54 (3–4): 15–17. (in Russian)]
 42. Poordad F., McCone J., Bacon B. R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364 (13): 1195–1206.
 43. De Clercq E. Highlights in antiviral drug research: antivirals at the horizon. *Med Res Rev*. 2013; 33 (6): 1215–1248. doi: 10.1002/med.2125
 44. Wu S. F., Lee C.-J., Liao C.-L. et al. Antiviral effects of an iminosugar derivative on flavivirus infections. *J Virol*. 2002; 76 (8): 3596–3604. doi: 10.1128/jvi.76.8.3596-3604.2002.
 45. McCormick J. B., King L. J., Webb P. A. et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*. 1986; 314 (1): 20–26. doi: 10.1056/NEJM198601023140104.
 46. Хаггинс Д., Сян ЧюБ Кроссрифф Т. и др. Перспективное, дважды шифрованное, одновременное, плацебо-контролируемое клиническое исследование внутривенной терапии рибавирином геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Междуна-

- родный симпозиум по ГЛПС, 5–10 мая, 1991, Ленинград. 1991; 15. [Khaggins D., Syan Chyub Krosgriff T. *in dr.* Perspektivnoe, dvazhdy shifrovannoe, odnovermennoe, platsebo-kontroliruemoe klinicheskoe issledovanie vnutrivennoj terapii ribavirinom gemorragicheskoy likhoradki s pochnym sindromom (GLPS). Mezhdunarodnyj simpozium po GLPS, 5–10 maya, 1991, Leningrad. 1991; 15. (in Russian)]
47. Huggins J. W., Hsiang C. M., Cosgriff T. M. Chemotherapy of HFRS. 1-st Int. Conf. HFRS, may 4–6, 1989, Seoul, Korea — Seoul, 1989; 84.
 48. Watts D. M., Ussery M. A., Nash D., Peters C. J. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 41 (5): 581–585. doi: 10.4269/ajtmh.1989.41.581.
 49. Stenher E. L., Jones D. E., Peters C. J. *et al.* Ribavirin treatment of toga-, arena- and bunyavirus infection in subhuman primates and other animal species. In: Ribavirin broad spectrum agent. R. A. Smith (ed.). Acad. Press, 1980; 4: 170–174.
 50. Delang L., Guerrero N. S., Tas A. *et al.* Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (10): 2770–2784. doi: 10.1093/jac/dku209.
 51. Bassetto M., de Burghgraeve T., Delang L. *et al.* Computer-aided identification, design and synthesis of a novel series of compounds with selective antiviral activity against chikungunya virus. *Antiviral Res.* 2013; 98 (1): 12–18. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.01.002.
 52. Parashar D., Cherian S. Antiviral perspectives for chikungunya virus. *Biomed Res Int.* 2014; 631642. doi: 10.1155/2014/631642.
 53. Kim J. A., Seong R. K., Kumar M., Shin O. S. Favipiravir and ribavirin inhibit replication of Asian and African strains of Zika Virus in different cell models. *Viruses.* 2018; 10 (2): E72. doi: 10.3390/v10020072.
 54. Cai L., Sun Y., Song Y. *et al.* Viral polymerase inhibitors T-705 and T-1105 are potential inhibitors of Zika virus replication. *Arch Virol.* 2017; 162 (9): 2847–2853. doi: 10.1007/s00705-017-3436-8.
 55. Julander J. G., Shafer K., Smee D. F. *et al.* Activity of T-705 in a hamster model of yellow fever virus infection in comparison with that of a chemically related compound, T-1106. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (1): 202–209. doi: 10.1128/AAC.01074-08.
 56. Morrey J. D., Smee D. F., Sidwell R. W., Tseng C. K. Identification of active compounds against a New York isolate of West Nile virus. *Antiviral Research.* 2002; 55: 107–116. doi: 10.1016/S0166-3542 (02)00013-x.
 57. Gouven B. B., Wong M. H., Jung K. H. *et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51: 3168–3176. doi: 10.1128/AAC.00356-07.
 58. Oestereich L., Rieger T., Lüdtke A. *et al.* Efficacy of favipiravir alone and in combination with ribavirin in a lethal, immunocompetent mouse model of Lassa fever. *J Infect Dis.* 2016; 213: 934–938. doi: 10.1093/infdis/jiv522.
 59. Westover J. B., Sefing E. J., Bailey K. W. *et al.* Low-dose ribavirin potentiates the antiviral activity of favipiravir against hemorrhagic fever viruses. *Antiviral Res.* 2016; 126: 62–68. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.12.006.
 60. Rosenke K., Feldmann H., Westover J. B. *et al.* Use of favipiravir to treat Lassa virus infection in macaques. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24 (9): 1696–1699. doi: 10.3201/eid2409.180233.
 61. Oestereich L., Lüdtke A., Wurr S. *et al.* Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.* 2014; 105: 17–21. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.02.014.
 62. Smith S. J., Eastaugh L. S., Steward J. A. *et al.* Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res.* 2014; 104: 153–155. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.01.012.
 63. Bai C. Q., Mu J. S., Kargbo D., Song Y. B. *et al.* Clinical and virological characteristics of ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705)-Sierra Leone, 2014. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (10): 1288–1294. doi: 10.1093/cid/ciw571.
 64. Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E. *et al.* Experimental treatment with favipiravir for ebola virus disease (the JIKI trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016; 13 (3): e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967.
 65. Schibler M., Vetter P., Cherpillod P. *et al.* Clinical features and viral kinetics in a rapidly cured patient with Ebola virus disease: a case report. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15 (9): 1034–1040. doi: 10.1016/S1473-3099 (15)00229-7.
 66. Mora-Rillo M., Arsuaga M., Ramirez-Olivencia G. *et al.* Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain. *Lancet Respir Med.* 2015; 3 (7): 554–562. doi: 10.1016/S2213-2600 (15)00180-0.
 67. Zhu W., Zhang Z., He S. *et al.* Successful treatment of Marburg virus with orally administered T-705 (Favipiravir) in a mouse model. *Antiviral Res.* 2018 Mar; 151: 39–49. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.01.011.
 68. Dawes B. E., Kalveram B., Ikegami T. *et al.* Favipiravir (T-705) protects against Nipah virus infection in the hamster model. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 7604. doi: 10.1038/s41598-018-25780-3.
 69. Morrey J. D., Taro B. S., Siddharthan V. *et al.* Efficacy of orally administered T-705 pyrazine analog on lethal West Nile virus infection in rodents. *Antiviral Res.* 2008; 80 (3): 377–379. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.07.009.
 70. Qiu L., Patterson S. E., Bonnac L. E., Geraghty R. J. Nucleobases and corresponding nucleosides display potent antiviral activities against dengue virus possibly through viral lethal mutagenesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12 (4): e0006421. doi: 10.1371/journal.pntd.0006421.
 71. Caroline A. L., Powell D. S., Bethel L. M. *et al.* Broad spectrum antiviral activity of favipiravir (T-705): protection from highly lethal inhalational Rift Valley Fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8 (4): 2790. doi: 10.1371/journal.pntd.0002790.
 72. Julander J. G., Smee D. F., Morrey J. D., Furuta Y. Effect of T-705 treatment on western equine encephalitis in a mouse model. *Antiviral Res.* 2009; 82 (3): 169–171. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.02.201.
 73. Marathe B. M., Wong S.-S., Vogel P. *et al.* Combinations of oseltamivir and T-705 extend the treatment window for highly pathogenic influenza A (H5N1) virus infection in mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 26742. doi: 10.1038/srep26742.
 74. Boyd J. E., Sommerville R. G. The antiviral activity of some related benzo (b)thiophene derivatives. II. Antiinfluenza activity. *Arch Ges Virusforsch.* 1974; 46 (1–2): 78–85. doi: 10.1007/BF01240207.
 75. Sobolevsky A. I., Koshelev S. G., Khodorov B. I. Molecular size and hydrophobicity as factors which determine the efficacy of the blocking action of amino-adamantane derivatives on NMDA channels. *Membr Cell Biol.* 1999; 13 (1): 79–93.
 76. Griffin S. D., Harvey R., Clarke D. S. *et al.* A conserved basic loop in hepatitis C virus p7 protein is required for amantadine-sensitive ion channel activity in mammalian cells but is dispensable for localization to mitochondria. *J Gen Virol.* 2004; 85 (Pt 2): 451–461. doi: 10.1099/vir.0.19634-0.
 77. Griffin S. D. C., Beales L. P., Clarke D. S. *et al.* The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, amantadine. *FEBS Lett.* 2003; 535: 34–38. doi: 10.1016/S0014-5793 (02)03851-6.
 78. Kelly M. L., Cook J. A., Brown-Augsburger P. *et al.* Demonstrating the intrinsic ion channel activity of virally encoded proteins. *FEBS Lett.* 2003; 552: 61–67. doi: 10.1016/S0014-5793 (03)00851-2.
 79. Tanner J. A., Zheng B. J., Zhou J. *et al.* The Adamantane-derived bananins are potent inhibitors of the helicase activities and replication of SARS coronavirus. *Chem Biol.* 2005; 12 (3): 303–311. doi: 10.1016/j.chembiol.2005.01.006.
 80. Тимофеев Д. И., Перминова Н. Г., Сербин А. В. и др. ВИЧ-ингибирующая активность полианионных матриц и соединений на их основе, содержащих адамантановые и норборненовые фармакофоры. Антибиотики и химиотер. 2003; 48 (5): 33–41. [Timofeyev D. I., Perminova N. G., Kiseleva Ya. Yu., Nekudov V. V., Vatolin G. Yu., Grebinik T. S., Timofeyev I. V., Serbin A. V., Kasyan L. I. HIV-inhibiting activity of polyanionic matrixes and based on them substances containing adamantane and norbornene pharmacophores. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2003; 48 (5): 33–41. (in Russian)]
 81. Сербин А. В., Алиханова О. Л., Тимофеев И. В. и др. Роль мембранотропных алициклических фармакофоров в терапевтической защите от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений. Тезисы докладов международной научно-технической конференции Самара, 2004; 37–38. [Serbin A. V., Alihanova O. L., Timofeyev I. V. *in dr.* 'membranotropnykh alitsiklicheskih farmakoforov v terapevticheskoy zashchite ot virusa immunodefitsita cheloveka (VICH). Perspektivy razvitiya khimii i prakticheskogo primeneniya alitsiklicheskih soedinenij. Tezisy dokladov mezhdunarodnoj nauchno-tehnicheskoy konferentsiiyu Samara, 2004; 37–38. (in Russian)]
 82. Burstein M. E., Serbin A. V., Khakhulina T. V. *et al.* Inhibition of HIV-1 replication by newly developed adamantane-containing polyanionic agents. *Antiviral Res.* 1999; 41 (3): 135–44.
 83. Сербин А. В., Климошкин Ю. Н., Стоцкая Л. Л. и др. Алициклические ингибиторы жизненного цикла вирусов. 1. Адамантансодержащие полианионные системы. Тезисы докладов международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Самара, 2004; 225. [Serbin A. V., Klimochkin Yu. N., Stotskaya L. L. *in dr.* Alitsiklicheskie inhibitory zhiznennogo tsikla virusov. 1. Adamantansoderzhashchie polianionnye sistemy. Tezisy dokladov mezhdunarodnoj nauchno-tehnicheskoy konferentsii «Perspektivy razvitiya khimii i prakticheskogo primeneniya alitsiklicheskih soedinenij». Samara, 2004; 225. (in Russian)]
 84. Козелецкая К. Л., Стоцкая Л. Л., Сербин А. В. и др. Структура и противовирусная активность адамантансодержащих полимерных препаратов. Вопросы вирусологии. 2003; 48 (5): 19–26. [Kozeltskaya K. L., Stotskaya L. L., Serbin A. V. *in dr.* Struktura i protivovirusnaya aktivnost' adamantansoderzhashchikh polimernykh preparatov. *Voprosy virusologii.* 2003; 48 (5): 19–26. (in Russian)]

85. Rybalko S., Nesterova N., Diadiun S. *et al.* Therapeutic effect of modified adamantane copolymer compounds: study of molecular mechanisms. *Acta Biochim Pol.* 2001; 48 (1): 241–249.
86. Horvat S., Varga-Defterdarovic L., Horvat J. *et al.* Synthesis and bioactivity studies of 1-adamantanamine derivatives of peptides. *J Pept Sci.* 1995; 1 (5): 303–310. doi: 10.1002/psc.310010505.
87. Vamecq J., Van derpoorten K., Poupaert J. H. *et al.* Anticonvulsant phenytoinergic pharmacophores and anti-HIV activity — preliminary evidence for the dual requirement of the 4-aminophthalimide platform and the N- (1-adamantyl) substitution for antiviral properties. *Life Sci.* 1998; 63 (19): 267–274. doi: 10.1016/s0024-3205(98)00445-7.
88. Barrientos L. G., O'Keefe B. R., Bray M. *et al.* Cyanovirin-N binds to the viral surface glycoprotein, GP1,2 and inhibits infectivity of Ebola virus. *Antiviral Res.* 2003; 58: 47–56. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00183-3.
89. Шелкунов С. Н. Молекулярные факторы вирулентности ортопоксвирусов. Вестник РАМН. 1998; 3: 24–29. [Shchelkunov S. N. Molekulyarnye faktory virulentnosti ortopoksvirusov. Vestnik RAMN. 1998; 3: 24–29. (in Russian)]
90. Matthew A. N., Leidner F., Lockbaum G. J. *et al.* Drug design strategies to avoid resistance in direct-acting antivirals and beyond. *Chemical Reviews.* 2021; 121: 3238–3270. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00648.
91. Adjei A. A. What is the right dose? The elusive optimal biologic dose in phase I clinical trials. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4054–4055. doi: 10.1200/JCO.2006.07.4658.
92. Fang Y., Wang J., Zhao M. *et al.* Progress and challenges in targeted protein degradation for neurodegenerative disease therapy. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2022; 65: 11454–11477. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c00844.
93. Liang G., Bushman F. D. The human virome: Assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19: 514–527. doi: 10.1038/s41579-021-00536-5.
94. Illescas B. M., Rojo J., Delgado R., Martin N. Multivalent glycosylated nanostructures to inhibit Ebola virus infection. *J Am Chem Soc.* 2017; 139: 6018–6025. doi: 10.1021/jacs.7b01683.
95. Schafer A., Xiong R., Cooper L. *et al.* Evidence for distinct mechanisms of small molecule inhibitors of filovirus entry. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (2): e1009312. doi: 10.1371/journal.ppat.1009312.
96. Kaptein S. J. E., Goethals O., Kiemel D. *et al.* A pan-serotype dengue virus inhibitor targeting the NS3–NS4B interaction. *Nature.* 2021; 598: 504–509. doi: 10.1038/s41586-021-04123-9.
97. Pruijssers A. J., George A. S., Schafer A. *et al.* Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. *Cell Reports.* 2020; 32 (3): 107940. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107940.
98. Pettersson M., Crews C. M. PROteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) — past, present and future. *Drug Discov Today Technol.* 2019; 31: 15–27. doi: 10.1016/j.ddtec.2019.01.002.
99. Liu X., Kalogeropoulou A. F., Domingos S. *et al.* Discovery of XL01126: A potent, fast, cooperative, selective, orally bioavailable, and blood-brain barrier penetrant PROTAC degrader of leucine-rich repeat kinase 2. *J. Am. Chem. Soc.* 2022; 144: 16930–16952. doi: 10.1021/jacs.2c05499.
100. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П., Котовская С. К., Русинов В. Л., Чарушин В. Н. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток. Антибиотики и химиотер. 2007; 52 (11–12): 18–20. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Maksimov V. A., Bondarev V. P., Kotovskaya S. K., Rusinov V. L., Charushin V. N. Investigation of triazavirin antiviral activity against influenza A virus (H5N1) in cell culture. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2007; 52 (11–12): 18–20. (in Russian)]
101. Buhrlage S. J., Bates C. A., Rowe S. P. *et al.* Amphipathic small molecules mimic the binding mode and function of endogenous transcription factors. *ACS Chem Biol.* 2009 May 15; 4 (5): 335–344. doi: 10.1021/cb900028j.
102. Qureshi A., Tantray V. G., Kirmani A. R., Ahangar A. G. A review on current status of antiviral siRNA. *Rev Med Virol.* 2018; 28 (4): e1976. doi: 10.1002/rmv.1976.
103. Haasnoot J., Berkhout B. RNA interference: its use as antiviral therapy. In *RNA Towards Medicine. Handbook of experimental pharmacology.* Berlin: Springer. 2006; 173: 117–150.
104. Haasnoot P. C., Cupac D., Berkhout B. Inhibition of virus replication by RNA interference. *J Biomed Sci.* 2003; 10: 607–616. doi: 10.1159/000073526.
105. Hannon G. J. RNA interference. *Nature.* 2002; 418: 244–251. doi: 10.1038/418244a.
106. Ge Q., Filip L., Bai A. *et al.* Inhibition of influenza virus production in virus-infected mice by RNA interference. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 8676–8681. doi: 10.1073/pnas.0402486101.
107. Stoppani E., Bassi L., Dotti S., Lizzier M. *et al.* Expression of a single siRNA against a conserved region of NP gene strongly inhibits *in vitro* replication of different Influenza A virus strains of avian and swine origin. *Antiviral Res.* 2015; 120: 16–22. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.04.017. Epub 2015 May 16.
108. Joshi G., Dash P. K., Agarwal A., Sharma S., Parida M. Bifunctional siRNA containing immunostimulatory motif enhances protection against pandemic H1N1 virus infection. *Curr Gene Ther.* 2015; 15 (5): 492–502. doi: 10.2174/1566523215666150812120547.
109. Huang D. T., Lu C.-Y., Shao P. L. *et al.* *In vivo* inhibition of influenza A virus replication by RNA interference targeting the PB2 subunit via intratracheal delivery. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0174523. doi: 10.1371/journal.pone.0174523.
110. White M. D., Farmer M. I., Mirabile I. *et al.* Single treatment with RNAi against prion protein rescues early neuronal dysfunction and prolongs survival in mice with prion disease. *PNAS.* 2008; 105 (29): 10238–10243. doi: 10.1073/pnas.0802759105.
111. Geisber T., Lee A., Robbins M. *et al.* Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet.* 2010; 375 (9729): 1896–1905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60357-1.
112. Seo D., Kim N. Y., Lee J. A. *et al.* Protection against lethal vaccinia virus infection in mice using an siRNA targeting the A5R gene. *Antivir Ther.* 2016; 21 (5): 397–404. doi: 10.3851/IMP3022.
113. Романцов М. Г., Галимзянов Х. М., Локтева О. М., Коваленко А. Л., Степанов А. В. Экспериментальная и клинико-лабораторная оценка эффективности комплексной терапии арбовирусных заболеваний. Антибиотики и химиотер. 2012; 57 (7–8): 12–22. [Romantsov M. G., Galimzianov R. M., Lokteva O. M. *et al.* Experimental and clinicolaboratory evaluation of complex therapy efficacy in arboviral infections. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2012; 57 (7–8): 12–22. (in Russian)]
114. Baer A. Protein Phosphatase-1 regulates Rift Valley fever virus replication. A. Baer, N. Shafagati, A. Benedict, *et al.* *Antiviral Res.* 2016; Vol.127: P79–89. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.01.007.
115. Wolf M. C., Freiberg A. N., Zhang T. *et al.* A broad-spectrum antiviral targeting entry of enveloped viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (7): 3157–62. doi: 10.1073/pnas.0909587107.
116. Tong A., Zhang Y., Nemunaitis J. Small interfering RNA for experimental cancer therapy. *J Curr Opin Mol Ther.* 2005; 7 (2): 114–24.
117. Qiu S., Adema C., Lane T. A computational study of off-target effects of RNA interference. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33 (6): 1834–1847. doi: 10.1093/nar/gki324.
118. Wong So C., Klein J. J., Hamilton H. L. *et al.* Co-Injection of a targeted, reversibly masked endosomolytic polymer dramatically improves the efficacy of cholesterol-conjugated small interfering RNAs *in vivo*. *Nucleic Acid Ther.* 2012; 22 (6): 380–390. doi: 10.1089/nat.2012.0389.
119. De Clercq E. Fifty Years in search of selective antiviral drugs. *J Med Chem.* 2019; 62: 7322–7339. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00175.
120. Tompa D. R., Immanuel A., Srikanth S., Kadhirvel S. Trends and strategies to combat viral infections: a review on FDA approved antiviral drugs. *Int J Biol Macromol.* 2021; 172: 524–541. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.076.
121. Chaudhuri S., Symons J. A., Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987–2017 and beyond. *Antivir Res.* 2018; 155: 76–88. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.05.005.
122. Ашмарин И. П., Лебекова Т. В., Санжиева Л. Ц. Об эффективности ультрамалых доз и концентраций биологически активных соединений. Известия Р.А.Н. 1992; 4: 531–536. [Ashmarin I. P., Lelekova T. V., Sanzhieva L. Ts. Ob effektivnosti ul' tramalykh doz i kontsentratsiy biologicheskikh aktivnykh soedineniy. *Izvestiya RAN.* 1992; 4: 531–536. (in Russian)]
123. Буракова Е. Б., Конрадова А. А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. Химическая физика. 2003; 22 (2): 390–424. [Burakova E. B., Konradova A. A., Mal'tseva E. L. Deystvie sverkhmalykh doz biologicheskikh aktivnykh veshchestv i nizkointensivnykh fizicheskikh faktorov. *Khimicheskaya Fizika.* 2003; 22 (2): 390–424. (in Russian)]
124. Энштейн О. И. Регуляторные возможности сверхмалых доз. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002; Приложение 4: 8–14. [Epshtejn O. I. Regulatorynye vozmozhnosti sverkhmalykh doz. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Meditsiny.* 2002; Prilozhenie 4: 8–14. (in Russian)]
125. Энштейн О. И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств. Бюллетень экспериментальной биологии. 2012; 154 (7): 62–67. [Epshtejn O. I. Reliz-aktivnost' — ot fenomena do sozdaniya novykh lekarstvennykh sredstv. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii.* 2012; 154 (7): 62–67. (in Russian)]
126. Энштейн О. И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук. 2013; 44 (3): 54–76. [Epshtejn O. I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza «prostranstvennogo» gomeostaza. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2013; 44 (3): 54–76. (in Russian)]

127. Don E. S., Emelyanova A. G., Yakovleva N. N. et al. Dose-dependent antiviral activity of released-active form of antibodies to interferon-gamma against Influenza A/California/07/09 (H1N1) in murine model. *J Med Virol.* 2016; 89 (5): 759–766. doi: 10.1002/jmv.24717.
128. Tarasov S. A., Zarubaev V. V., Gorbunov E. A., Sergeeva S. A., Epstein O. I. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A (H1N1) 2009 virus infection in mice. *Antiviral Res.* 2012; 93 (2): 219–224. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.11.018.
129. Дмитриев А. Н. Релиз-активные лекарственные препараты — новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Инфекционные болезни. Антимикробная терапия.* 2014; 7 (83): 145–152. [Dmitriev A. N. Reliz-aktivnye lekarstvennye preparaty — novoe napravlenie v lechenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsij (obzor literatury). *Infektsionnye Bolezni. Antimikrobnaya Terapiya.* 2014; 7 (83): 145–152. (in Russian)]
130. Усенко Д. В. Эргоферон: результаты клинических исследований при ОРВИ у детей. *Практика педиатра.* 2015; 4: 66–70. [Usenko D. V. Ergoferon: rezul'taty klinicheskikh issledovanij pri ORVI u detej. *Praktika Peditra.* 2015; 4: 66–70. (in Russian)]
131. Эпштейн О. И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негемеопатию). М.: *Издательство Р. А.МН.* 2017; 48. [Epshtejn O. I. Reliz-aktivnost' (sovremennyy vzglyad na gomeopatiyu i negomeopatiyu). Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2017; 48. (in Russian)]
132. Фармакология сверхмалых доз. Сборник трудов. Под ред. акад. РАМН М. Б. Штарка и О. И. Эпштейна (Приложение к журналу «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2003 год). М.: *Издательство Р. А.МН.* 2003; 224. [Farmakologiya sverkhmalых doz. Sbornik trudov. akad. RAMN M. B. Shtarka, O. I. Epshtejna (eds.) (Prilozhenie k zhurnalu «Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Meditsiny» za 2003 god). Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2003; 224. (in Russian)]
133. Эпштейн О. И. Феномен релиз-активности и гипотеза пространственного гомеостаза. *Успехи физиологических наук.* 2013; 44 (3): 54–76. [Epshtejn O. I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza prostranstvennogo gomeostaza. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2013; 44 (3): 54–76. (in Russian)]

Поступила / Received 27.03.2025

Принята в печать / Accepted 05.04.2025

Информация об авторах

Логина Светлана Яковлевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6732-8404

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, академик РАН, начальник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия/ ORCID ID: 0000-0002-6742-3919

Щукина Вероника Николаевна — к. б. н., научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5461-3641

Савенко Сергей Вадимович — старший научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5175-916X

Рубцов Владимир Васильевич — к. вет. н., научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4387-0367

About the authors

Svetlana Ya. Loginova — D. Sc. in Biology, Leading Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6732-8404

Sergey V. Borisevich — D. Sc. in Biology, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6742-3919

Veronika N. Shchukina — Ph. D. in Biology, Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5461-3641

Sergey V. Savenko — Senior Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5175-916X

Vladimir V. Rubtsov — Ph. D. Veterinary Sciences, Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4387-0367

Грибковые инфекции суставов: современное состояние вопроса

*Б. С. БЕЛОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Россия

Резюме

Заболевания, вызываемые микроскопическими грибами (микозы), стали важной клинической проблемой последних десятилетий. Значимость микозов в ревматологии существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли- α и ингибиторов интерлейкина-17. Кроме того, возникает ряд вопросов при установлении своевременного и правильного диагноза, а также назначении рациональной терапии у больных с микотическим септическим артритом — заболеванием, достаточно сложным для курации. К наиболее распространённым этиологическим агентам грибкового артрита (ГА) относят *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. В настоящем обзоре рассматриваются проблемы диагностики и лечения ГА, ассоциированных с указанными возбудителями.

Ключевые слова: грибковый артрит; инвазивные микозы; кандидоз; аспергиллёз; бластомикоз; кокцидиоз; гистоплазмоз; споротрихоз; криптококкоз; противогрибковые препараты

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В. Грибковые инфекции суставов: современное состояние вопроса. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (3–4): 84–93. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-84-93>. EDN: YVNBSD.

Fungal Infections of Joints: the Current State of the Issue

*BORIS S. BELOV, NATALIA V. MURAVYEVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Diseases caused by microscopic fungi (mycoses) have become an important clinical problem in recent decades. The importance of mycoses in rheumatology has increased significantly due to the active introduction of genetically engineered biological drugs into clinical practice, primarily tumor necrosis factor- α inhibitors and interleukin-17 inhibitors. In addition, a number of questions arise when establishing timely and correct diagnosis, as well as prescribing rational therapy in patients with mycotic septic arthritis, a disease that is quite difficult to treat. The most common etiological agents of fungal arthritis (FA) include *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*. This review examines the problems of diagnosis and treatment of FA associated with these pathogens.

Keywords: fungal arthritis; invasive mycoses; candidiasis; aspergillosis; blastomycosis; coccidioidosis; histoplasmosis; sporotrichosis; cryptococcosis; antifungal drugs

For citation: Belov B. S., Muravyeva N. V. Fungal infections of joints: the current state of the issue. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (3–4): 84–93. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-84-93>. EDN: YVNBSD.

Введение

За последние десятилетия отмечается возрастание числа грибковых инфекций (микозов). Заболевания, вызываемые микроскопическими грибами, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий, в том числе инвазивных диагностических и лечебных процедур, применение глюкокортикоидов (ГК), старение населения планеты, иммунокомпрометирующие вирусные заболевания

привели к возникновению популяции пациентов со сниженным иммунитетом, что повышает риск развития инвазивных микозов. По данным, полученным из 120 стран мира, ежегодно регистрируется 6,5 млн случаев инвазивных микозов и 2,5 млн летальных исходов, непосредственно связанных с этими заболеваниями [1]. При этом спектр возбудителей микозов постоянно расширяется.

Значимость проблемы микозов в ревматологии существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-ин-

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



EDN: YVNBSD

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



женерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли- α (иФНО α) и ингибиторов интерлейкина-17. Применение этих средств ассоциировалось с повышением риска развития оппортунистических инфекций, в том числе грибковых [2]. Помимо этого, ревматологи (равно и врачи других специальностей) могут столкнуться с рядом «подводных камней» при установлении своевременного и правильного диагноза, а также назначении рациональной терапии у больных с микотическим септическим артритом — заболеванием, достаточно сложным для курации. К наиболее распространённым этиологическим агентам грибкового артрита (ГА) относят *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum* [3]. В настоящем обзоре будут рассмотрены проблемы диагностики и лечения ГА, ассоциированных с указанными возбудителями.

Кандидозный артрит

Возбудители *Candida* spp. — одноклеточные дрожжевые микроорганизмы размером 6–10 мкм — распространены повсеместно. *Candida* spp. выявляют при посевах со слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта у 30–50% здоровых людей, со слизистой оболочки гениталий — у 20–30% здоровых женщин. Нарушение местных защитных барьеров макроорганизма, например, недавнее оперативное вмешательство, катетеризация вен, внутривенное употребление наркотиков, иммуносупрессия, парентеральная гипералиментация и длительное применение антибиотиков широкого спектра действия могут привести к кандидемии и диссеминированному кандидозу. *Candida albicans* остаётся наиболее распространённой причиной инвазивных кандидозов. Однако виды, не относящиеся к роду *albicans* (например, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. zeylanoides*), в совокупности составляют около половины всех случаев инвазивных форм. Несмотря на то, что *Candida* spp. являются наиболее распространённой причиной ГА, истинная частота последнего остаётся неизвестной.

Выделяют два варианта развития кандидозного ГА. Первый (примерно 20% случаев) заключается в развитии изолированного моноартрита (с преимущественным поражением коленного сустава, реже — тазобедренного или плечевого суставов), возникающего в результате прямой внутрисуставной инокуляции грибов, находящихся на коже, как правило, из-за заражения во время операции на суставе, артроцентеза или внутрисуставной инъекции лекарственных препаратов. Во втором случае (приблизительно 80%) моно- или олигоартрит разви-

ваются как осложнения гематогенного распространения кандидоза. Это наблюдается преимущественно у пациентов с иммунодефицитом. Клиническая картина кандидозного ГА схожа с таковой при бактериальном артрите. Большинство больных (>80%) жалуются на локальную боль и болезненность при пальпации; припухлость сустава присутствует примерно у 70%, тогда как локальная гиперемия встречается менее чем у 25%. Ограничение объёма движений в суставе наблюдается примерно у 40% пациентов. Следует отметить, что при ярких местных симптомах поражения сустава лихорадочный синдром может быть слабовыраженным или отсутствовать. Артрит обычно сопровождается метафизарным остеомиелитом, при этом наиболее частой локализацией последнего являются бедренная, большеберцовая и плечевая кости [4].

При лабораторном исследовании медиана числа лейкоцитов периферической крови повышена незначительно с диапазоном от нейтропении (<500 клеток/мм³) до лейкоцитоза (>20 000 клеток/мм³). Медианные значения СОЭ и СРБ, как правило, умеренно повышены, но с широким диапазоном. Например, в серии случаев, описанных М. N. Gamaletsou и соавт. [5], медиана СОЭ составила 56 мм/ч с диапазоном от 10 мм/ч до 118 мм/ч, в то время как медиана СРБ составила 28,9 мг/дл с диапазоном от 0,5 мг/дл до 141 мг/дл. В синовиальной жидкости обычно выявляют нейтрофильный лейкоцитоз. Так, медиана количества лейкоцитов в синовиальной жидкости в указанной серии случаев кандидозного ГА составила 27 500 клеток/мм³ с размахом от 100 клеток/мм³ до 220 000 клеток/мм³, при этом медианные значения других показателей были следующими: содержание нейтрофилов — 90%, глюкозы — приблизительно 60 мг/дл, белка — 5 г/дл.

Диагностику инфекции обычно осуществляют с помощью посева синовиальной жидкости, полученной путём аспирации через иглу, или биоптатов синовиальной оболочки с дальнейшим определением чувствительности выделенного гриба к антимикотикам. Исследования крови на гемокультуру даже при распространённом кандидозе дают положительные результаты только у 30–50% пациентов. Значимость выявления антигенов, входящих в состав клеточной стенки гриба (1,3- β -D-глюкан, галактоманнан), при кандидозном (равно и других) ГА в плане этиологической верификации диагноза окончательно не установлена.

Наиболее часто наблюдаемыми изменениями при диагностической визуализации являются деструкция костей и выпот в сустав с расширением мягких тканей, уменьшением объёма внутрисуставного пространства, периостальной реакцией, синовитом и лежащим в основе остеоартритом.

Лечение кандидозного ГА включает соответствующие противогрибковые препараты, дренаж

суставов и удаление протеза [6]. Американское общество инфекционных заболеваний (IDSA) рекомендовало пероральный приём флуконазола в дозе 400 мг (6 мг/кг) в день в течение 6 нед. Хорошей альтернативой является эхинокандин (каспофунгин 50–70 мг в день, микафунгин 100 мг в день или анидулафунгин 100 мг в день) в течение 2 нед. с последующим приёмом флуконазола в дозе 400 мг (6 мг/кг) в день в течение как минимум ещё 4 нед. Амфотерицин В (липидный комплекс) в дозе 3–5 мг/кг в день в течение 2 нед. с последующим приёмом флуконазола в дозе 400 мг (6 мг/кг) в день в течение как минимум ещё 4 нед. рассматривается как альтернатива, предпочитаемая в меньшей степени [7].

Липидные формы амфотерицина В минимизируют определённую почечную и системную токсичность, связанную с обычным амфотерицином, но они значительно дороже. 5-фторцитозин (150 мг/кг/день внутрь в четыре приёма) не следует применять в монотерапии, несмотря на его эффективность, из-за высокой вероятности развития резистентности; однако его можно использовать совместно с амфотерицином В. Внутрисуставное введение амфотерицина В служит полезным дополнением для локализованных инфекций, ограниченных суставной капсулой (ГА после прямой инокуляции) и при поражении суставов в рамках системных кандидозных инфекций. Однако раздражение синовиальной оболочки с развитием воспаления ограничивает этот способ применения. Устойчивость *Candida*, особенно видов non-*albicans*, к триазольным препаратам растёт. *Candida krusei* по своей природе устойчива к флуконазолу, *C. glabrata* может быть частично или полностью устойчива к флуконазолу, и наоборот, *C. lusitaniae* восприимчива к флуконазолу, но часто устойчива к амфотерицину В.

Противогрибковая монотерапия кандидозного ГА с минимально инвазивным артроскопическим вмешательством или без него может быть достаточной для достижения полного ответа при надлежащей продолжительности лечения у большинства пациентов. Мониторинг терапевтического ответа с помощью биомаркеров и визуализации может обеспечить персонализированный подход к решению вопроса о продолжительности терапии. Полный ответ на лечение достижим примерно у 80% пациентов, а частичный — почти у 20%. Хотя рецидивы случаются нередко, они обычно связаны с недостаточной продолжительностью терапии. Повторное начало противогрибковой терапии обычно приводит к успешному исходу.

Аспергиллёзный артрит

Основными возбудителями инвазивного аспергиллёза являются *A. fumigatus* (40–70%), *A. fla-*

vus (10–25%) и *A. niger* (10–20%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже. Факторы риска развития инвазивного аспергиллёза включают гематологические злокачественные новообразования, аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, трансплантацию солидных органов, СПИД, хроническую гранулематозную болезнь, хроническую лёгочную инфекцию и длительное использование иммуносупрессоров. Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus* spp. с вдыхаемым воздухом, другие пути инфицирования (пищевой, травматический, ожоговый и пр.) имеют меньшее значение. Основные патогенетические механизмы развития аспергиллёзного ГА — гематогенная диссеминация (52%) и прямая инокуляция возбудителя при медицинских манипуляциях (39%).

Опубликованы случаи развития септического артрита, вызванного ко-инфекцией *Aspergillus* + *M. tuberculosis*, а также аспергиллёзного ГА, имитирующего туберкулёз [8, 9], что подчёркивает динамическое взаимодействие между этими двумя патогенами, особенно в эндемичных регионах, а также среди пациентов получающих ГК и/или ИФНО-альфа. Боль и болезненность при пальпации инфицированного сустава являются наиболее распространёнными клиническими проявлениями, встречающимися почти в 90% случаев ГА, вызванного *Aspergillus*. Другие признаки, типичные для септического артрита, такие как лихорадка, гиперемия кожи, припухлость и ограничение объёма движений, встречаются реже (≤26%). Примерно в половине случаев развивается моноартрит, у 25% больных наблюдается поражение ≥3 суставов в виде распространённого процесса.

Наиболее часто поражается коленный сустав с возможным развитием смежного остеомиелита бедренной и большеберцовой костей, за ним следуют межпозвоночные диски (спондилит) и тазобедренный сустав. Значения воспалительных биомаркеров при аспергиллёзном артрите имеют широкий диапазон распределений. Медицинские значения лабораторных показателей, как правило, демонстрируют только лёгкие или умеренные повышения. Например, медиана количества лейкоцитов в крови зарегистрированных случаев артрита *Aspergillus* составила 9700/мкл, медиана содержания нейтрофилов — 71%. Медианная СОЭ в той же серии наблюдений была увеличена до 90 мм/ч, в то время как медианный уровень СРБ составил 3,6 мг/дл.

Показатели количества лейкоцитов в синовиальной жидкости также демонстрируют широкий разброс: медиана показывает умеренное повышение до 17 200/мкл, а содержание нейтрофилов составляет от 61 до 92%. Для этиологической диагностики аспергиллёзного ГА выпол-

няют культуральное исследование образцов синовиальной жидкости, биоптатов синовиальной оболочки или прилегающей костной ткани. Характерным признаком инвазивного аспергиллёза является выявление при микроскопии биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Эффективность гистологического исследования биоптата повышается при использовании импрегнации серебром по Гомори–Грокотту. При выполнении диагностических визуализационных методик наиболее частой находкой является лизис костной ткани.

Примерно в половине случаев выявляют смежный остеомиелит с распространением инфекционного процесса на окружающие мягкие ткани. МРТ демонстрирует повышенную интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях и пониженную — на T1-взвешенных изображениях. Лечение аспергиллёзного ГА — комбинация хирургического вмешательства (обработка и дренирование полости сустава) и медикаментозной терапии. В качестве препарата первой линии рекомендуется вориконазол, из альтернативных средств — каспофунгин и липидный комплекс амфотерицина В. Минимальная продолжительность лечения (при сочетании с остеомиелитом) — 8 нед., однако в зависимости от ответа на лечение сроки могут удлиниться до 6 мес. и более. Из-за недостаточной продолжительности терапии возможно развитие рецидива. Летальность при аспергиллёзном ГА достигает 35% в связи с диссеминированной инфекцией, остеомиелитом костей черепа и серьёзными сопутствующими заболеваниями [4].

Бластомикозный артрит

Бластомикоз, также известный как болезнь Гилкриста или североамериканский бластомикоз, является пиогранулёматозным системным заболеванием, вызываемым диморфным грибом *Blastomyces dermatitidis*, который обычно встречается в сырых лесистых областях, а также в окрестностях озёр и рек на Среднем Западе и юго-востоке США. Инфекции также встречаются в Канаде, Центральной и Южной Америке и Африке. Первичное заражение обычно происходит в результате вдыхания аэрозольных конидий, хотя возможна и инокуляция при чрескожной травме. Факторы риска заражения *B. dermatitidis* включают участие в мероприятиях на открытом воздухе, особенно строительство, охоту и сельское хозяйство. Чаще болеют мужчины. Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, реципиенты солидных органов и пациенты, получающие ГК, химиотерапию или другие иммуносупрессивные схемы, в большей степени предрасположены к серьёзным осложнениям при данной инфекции [6].

Большинство первичных инфекций *B. dermatitidis* протекают бессимптомно или малосимптомно и обычно распознаются только с помощью кожных проб. При прогрессировании первичного очага поражения развивается клиническая картина, похожая на туберкулёз, гистоплазмоз или кокцидиоидомикоз. У пациентов с хроническим бластомикозом возможно развитие пневмонии или диссеминированной формы инфекции, при которой может быть вовлечён в процесс практически любой орган. Наиболее распространённые внелёгочные проявления включают поражение кожи и подкожной клетчатки, а также костно-суставную патологию с преимущественным поражением позвоночника.

Бластомикозный артрит, как правило, моноартикулярный (чаще поражается коленный сустав, реже — голеностопный, локтевой, а также суставы запястья и кисти), может развиваться как следствие распространяющегося остеомиелита или путём гематогенной диссеминации. При отсутствии лечения, возможно, олиго-/полиартикулярное поражение. Это состояние может проявляться острым началом, значительной болью в суставах и их припухлостью, конституциональными симптомами, указывающими на инфекционный процесс (лихорадка, недомогание и потеря массы тела), а также признаками гнойного воспаления при исследовании пунктата синовиальной жидкости. У пациентов часто наблюдаются симптомы лёгочного бластомикоза, формируются кожные абсцессы, изъязвления или гнойные свищевые ходы [3].

Серологические тесты на бластомикоз имеют низкую эффективность и обычно не используются для установления микробиологического диагноза. Данные по обнаружению антигена в моче для диагностики костно-суставного бластомикоза неубедительны. Поэтому для выявления бластомикозного артрита необходимы одно или несколько прямых доказательств наличия грибка в поражённом участке макроорганизма: положительный результат посева пунктатов синовиальной жидкости либо положительный результат посева биоптатов синовиальной оболочки или ткани из любого другого очага инфекции.

Следует иметь в виду, что посевы синовиальной жидкости могут не дать положительного результата, если время инкубации слишком короткое или если пациент уже получал противогрибковые препараты. Так, в группе из 46 пациентов, 14 из которых имели локализацию процесса в костях и суставах, гистопатологические данные коррелировали с результатами микробиологического исследования у 31 (67,4%) пациента, тогда как у 11 (24%) пациентов рост *Blastomyces* не выявлен [10]. Поэтому инкубация образцов от пациентов с подозрением на костно-суставной бласто-

микоз должна проводиться в течение как минимум 4 нед. Отличительного рентгенологического проявления бластомикозного костного поражения не существует, наиболее распространённой находкой является очаговый лизис костей с минимальной периостальной реакцией или формированием секвестров. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами может указывать на остеобластическую активность в поражённых костях и суставах. МРТ помогает оценить степень поражения костей и суставов и выявить смежные абсцессы мягких тканей. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -дезоксиглюкозой может быть полезной для обнаружения бессимптомных костных локализаций инфекционного процесса.

Амфотерицин В, итраконазол (200 мг 3 раза в день в течение 3 дней, а затем 200 мг два раза в день) и флуконазол являются эффективными методами лечения бластомикоза. Согласно рекомендациям IDSA, пациенты с костно-суставным бластомикозом должны получать, как минимум, 12-месячный курс противогрибковой терапии из-за частых рецидивов [11]. При анализе данных из 79 отчётов о случаях заболевания медиана продолжительности лечения составила 225 дней (диапазон от 4 до 780 дней), при этом было всего 2 рецидива. Среди 65 пациентов, по которым имелись данные о смертности, умерли 3 больных (4,6%); из них только один летальный исход был связан с бластомикозом. Это согласуется с результатами ретроспективного исследования 45 пациентов с инфекциями костей и суставов, где умерли 4% пациентов. Такие последствия, как нарушения опорно-двигательной функции, присутствовали у 24% пациентов [12].

Хирургическое дренирование и санацию следует проводить у пациентов с тяжёлыми формами заболевания, абсцессами мягких тканей и в случаях, не поддающихся лечению противогрибковыми препаратами.

Кокцидиоидозный артрит

Coccidioides immitis — диморфный гриб, который обитает в почвах пустынных регионов на юго-западе США, на севере Мексики и в некоторых частях Центральной и Южной Америки. Инфицирование происходит после вдыхания спороподобных клеток, известных как артротспоры или артроконидии. Эта первичная лёгочная инфекция протекает бессимптомно в 60% случаев, а распространение на мозговые оболочки, кожу, лимфатические узлы, подкожную клетчатку, кости и суставы происходит только у 1% пациентов [4]. Кокцидиоидомикоз проявляет отличительную склонность к поражению костей и суставов среди эндемичных микозов. Доброкачественные артралгии и артриты являются обычным явлением при

наличии симптомов первичной инфекции. Наряду с общепризнанными предрасполагающими факторами (СПИД или первичный клеточный иммунодефицит, иммуносупрессивная терапия или химиотерапия), некоторые этнические группы, такие как филиппинцы и афроамериканцы, по-видимому, подвержены большему риску заражения [13]. Вспышки кокцидиоидомикоза часто регистрируются после пыльных бурь, землетрясений или других событий, сопровождающихся разрушением больших объёмов сухой почвы [14].

У лиц с первичной инфекцией в 20% случаев через 8–15 дней после начала заболевания может развиваться своеобразный синдром гиперчувствительности, получивший название «Лихорадка долины святого Иоахима» или «Ревматизм пустыни», который характеризуется лихорадкой, миалгиями, кашлем, болью в груди, болью в горле, артралгиями, артритом, конъюнктивитом, узловатой или мультиформной эритемой и эозинофилией [15]. Симптомы обычно разрешаются в течение нескольких дней или недель. Возможно развитие более тяжёлой лёгочной инфекции, проявляющейся лимфаденопатией корней лёгких, плевральным выпотом и формированием лёгочных полостей, причём симптомы могут усиливаться и ослабевать в течение месяцев или даже лет. Диссеминированный кокцидиоидомикоз может возникнуть в течение нескольких недель или лет после первичной инфекции [6, 16].

Кокцидиоидную этиологию поражения суставов следует заподозрить при развитии моно- или полиартрита у пациента, проживающего или пребывавшего в эндемичной местности. При этом симптомы поражения лёгких (клинические и/или рентгенологические) могут отсутствовать. В 1/3 случаев развивается острый мигрирующий полиартрит с преимущественным поражением голеностопных и коленных суставов, при этом ремиссия наступает через две–четыре недели без каких-либо остаточных изменений. При развитии хронического прогрессирующего моно- или полиартрита вследствие прямого или гематогенного распространения из очага инфекции поражается преимущественно коленный сустав, реже — локтевые, лучезапястные, тазобедренные и голеностопные суставы. Мелкие суставы, как правило, в процесс не вовлекаются. Артрит, развивающийся как следствие смежного остеомиелита, отличается быстрым развитием деструктивных изменений суставных поверхностей в отличие от длительного хронического процесса при гематогенном распространении инфекции [3, 14].

Специфических лабораторных признаков костно-суставного кокцидиоидомикоза нет. Количество лейкоцитов и уровень С-реактивного белка могут быть нормальными или повышенными. Диссеминированный кокцидиоидомикоз,

связанный с множественной инфекцией костей, может вызывать гиперкальциемию.

Выявление в сыворотке крови специфических антикокцидиоидных антител в большинстве случаев является важным фактом, дающим информацию как для диагностики инфекции, так и для последующего наблюдения и мониторинга ответа на лечение. На ранних стадиях заболевания или во время реактивации IgM-антитела можно обнаружить с помощью пробирочной преципитации или менее специфичных методов латексной агглютинации. На поздних стадиях инфекции IgG-антитела выявляют с помощью реакции связывания комплемента (РСК). Достаточной чувствительностью и специфичностью для определения как IgM-, так и IgG-антител обладает иммуноферментный анализ. У небольшого числа пациентов с выраженными иммунологическими нарушениями серологические тесты на кокцидиоидомикоз могут быть отрицательными [17]. Культуры крови бывают позитивными достаточно редко.

При артроцентезе синовиальная оболочка выглядит воспалённой, с гипертрофированными ворсинчатыми выступами, образованием паннуса с неказеозными гранулёмами и сферулами, содержащими кокцидиоидные эндоспоры. При отправке образцов тканей или жидкостей, предположительно инфицированных *Coccidioides* spp., а также *Blastomyces* spp. и *Histoplasma* spp., следует заранее предупредить персонал лаборатории клинической микробиологии, чтобы инфицированный материал можно было обработать и культивировать с соблюдением соответствующих процедур изоляции во избежание аэрозолизации и инфицирования сотрудников. При выполнении гистопатологического исследования отмечается некротическая гранулематозная ткань, состоящая из эпителиоидных многоядерных гигантских клеточных гранулём и включающая сферулы диаметром от 20 до 50 мкм, содержащие эндоспоры. Культуральные исследования биоптатов дают положительные результаты, как правило, в течение 7 дней.

Обзорные рентгенограммы костей и суставов часто выявляют «изъеденные молью» остеолитические дефекты со склерозом и утолщением кортикального слоя при сопутствующем хроническом остеомиелите. Также могут наблюдаться синовиальные выпоты, остеопения и анкилоз. Типичные результаты МРТ при кокцидиоидном артрите периферических суставов включают синовиальные аномалии, потерю суставного хряща и субхондральной кости [18]. В отличие от обзорной рентгенографии сканирование с технецием-99m и галлием-67 может с большей чувствительностью выявить ранние поражения костей и мягких тканей.

При реактивном артрите (лихорадка долины святого Иоахима), сопровождающем первичный

кокцидиоидомикоз, противогрибковое лечение не показано. В этих случаях считают достаточным назначение анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Амфотерицин В (общая доза 1–10 г) остаётся наиболее эффективным средством лечения тяжёлых инфекций, связанных с поражением скелета. Итраконазол (200 мг два раза в день) и флуконазол (400 мг в день) являются полноценными альтернативами для неопасных для жизни инфекций. Также можно рассмотреть назначение высоких доз (>800 мг) кетоконазола. IDSA рекомендует противогрибковые триазолы для всех случаев, за исключением тяжёлых ситуаций, когда следует использовать амфотерицин В [19]. Продолжительность лечения определяется клинической, микробиологической и рентгенологической динамикой, составляя 1 год или более. Возможно развитие рецидива заболевания после прекращения противогрибковой терапии. При наличии показаний выполняют открытый дренаж суставной полости, синовэктомию и артротомизацию.

Гистоплазмозный артрит

Histoplasma capsulatum — факультативный внутриклеточный паразит — является термически диморфным грибом, эндемичным для многих регионов, включая юго-восточные и среднезападные штаты США, Канаду, Центральную и Южную Америку, Китай, Индию, Юго-Восточную Азию и Африку. Вспышки гистоплазмоза часто происходят вблизи района раскопок или строительных площадок. Вдыхание инфекционных конидий происходит после разрушения почвы, которая имеет высокую нагрузку *H. capsulatum*. Африканский гистоплазмоз вызывается *H. capsulatum* var *duboisii* и имеет другой клинический спектр, поражающий кожу и кости.

Гистоплазмоз может возникнуть у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая ВИЧ-инфекцию с содержанием CD4⁺ Т-клеток менее чем 200 /мм³, длительное применение ГК, в основном, при ревматических заболеваниях, острый лейкоз с нейтропенией.

Большинство первичных инфекций протекают бессимптомно или в лёгкой форме и проходят самостоятельно; однако тяжёлые инфекции, особенно у младенцев и маленьких детей, могут проявляться острым гриппоподобным синдромом во время первичной стадии. Макроорганизм-хозяин может стать уязвимым для повторного заражения, что приводит к острому гистоплазмозу или хроническому лёгочному и диссеминированному заболеванию. Диссеминированное заболевание встречается редко, в основном поражая детей и лиц с ослабленным иммунитетом [4]. Кости и суставы поражаются редко. Наиболее частое ревма-

тическое проявление возникает во время первичной инфекции в виде мигрирующего полиартрита, сопровождающегося другими реакциями гиперчувствительности, такими как узловатая и мультиформная эритемы, плеврит и перикардит. Суставная патология регрессирует самостоятельно и без каких-либо последствий [16, 20]. Другой синдром, выявленный во время значимой вспышки гистоплазмоза, напоминал саркоидоз, проявляясь медиастиальной лимфаденопатией и артралгией. При этом поражение суставов может быть моно- или полиартикулярным и часто симметричным. Чаще всего поражаются коленные, голеностопные, суставы запястья и кисти. Септический артрит и тендовагинит, вызванные *H. capsulatum*, как осложнение диссеминированного заболевания встречаются редко.

Диагностика основана на обнаружении грибка в тканях или экссудатах, но возбудитель может быть идентифицирован только в 70% случаев. Посевы крови оказываются наиболее полезными при диссеминированном заболевании [6]. Посевы синовиальной жидкости обычно отрицательные у пациентов с артралгией или артритом, связанными с острым лёгочным гистоплазмозом. Комплементсвязывающие антитела к гистоплазмину и антигенам гистоплазмы обычно выявляются через две–три недели после начала заболевания и служат важным диагностическим тестом в титрах 1/32 или выше. Четырёхкратное увеличение титров также указывает на активную инфекцию. Ложноположительные результаты РСК могут возникать из-за перекрёстной реакции с антителами к *B. dermatitidis* и *C. immitis*. Напротив, ложноотрицательные результаты могут быть у пациентов с тяжёлыми дефектами В- или Т-клеточного иммунитета. Обнаружение антигена полисахарида гистоплазмы в жидкостях организма (моча и кровь) обеспечивает быструю диагностику острой инфекции, особенно при диссеминированном заболевании, при этом чувствительность теста составляет приблизительно 90% [21].

Оптимальным методом визуализации гистоплазмозного артрита является МРТ, при выполнении которой также могут быть выявлены свищевые ходы, внутрикостные абсцессы или некроз.

Для лечения ревматологических синдромов, ассоциированных с острым лёгочным гистоплазмозом, применяют НПВП, продолжительность терапии которыми зависит от разрешения симптомов артрита. При рецидивах артрита возможен повторный короткий курс НПВП. При отсутствии эффекта показано назначение ГК только при продолжении противогрибкового лечения. Для пациентов с септическим артритом или тендовагинитом показаны амфотерицин В, итраконазол и флуконазол, причём лечение обычно длится от

шести до восемнадцати месяцев, хотя более короткий курс также может быть эффективным.

Споротрихозный артрит

Споротрихоз — хроническая вялотекущая грибковая инфекция, редко поражает опорно-двигательный аппарат. Возбудитель, *Sporothrix schenckii*, диморфный гриб, обычно встречается в почве, древесине, гниющей растительности и различных растительных материалах. Он особенно распространён в умеренном и тропическом климате. Споротрихоз — профессиональное заболевание, встречающееся среди садоводов, рабочих растительных питомников, каменщиков, фермеров, лесников и возникающее, как правило, sporadически. Типичный путь заражения — через травматические повреждения кожи, загрязнённые почвой или растительными материалами, реже — через дыхательные пути.

Большинство случаев проявляются как фиксированные кожные (споротрихозный шанкр) или располагающиеся по линиям кожных лимфатических сосудов (кожно-лимфатические) формы. После чрескожной инокуляции на месте поражения через несколько дней или недель появляется папула, которая может увеличиваться и изъязвляться. Узелки, которые по внешнему виду похожи на первичное поражение, могут распространяться проксимально на фоне неизменной кожи. Такая картина лимфангита в виде плотного толстого тяжа с множественными узлами по ходу дренирующего лимфатического сосуда типична, но не специфична для споротрихоза и может наблюдаться при других грибковых инфекциях, атипичных микобактериозах, туляремии и нокардиозе. Вовлечение костно-суставных структур или внутренних органов встречается редко, как правило, чаще у лиц, страдающих алкоголизмом или иммунодефицитом, особенно у больных СПИДом. Также были зарегистрированы сообщения о конъюнктивальной инфекции, менингите, поражении лёгких и даже сепсисе.

Споротрихозный артрит — редкая форма грибкового артрита. Костно-суставные осложнения могут возникнуть из-за смежного распространения инфекции из кожных очагов или путём гематогенной диссеминации. Редкость поражения опорно-двигательного аппарата при этом состоянии часто приводит к задержкам в диагностике, ненадлежащему лечению и потенциально длительной инвалидности. В обзоре англоязычной литературы G. N. Yacoubucci и соавт. [22] выявили 46 документированных случаев споротрихозного артрита. Большинство случаев было зарегистрировано у мужчин европеоидной расы, как правило, в возрасте от 51 до 53 лет, преимущественно занятых в сельском хозяйстве или на тяжёлых

физических работах. Поражение суставов варьировалось от моно- до полиартикулярного. Наиболее часто поражался коленный сустав (64%), далее следовали суставы запястья и кисти (50%), локтевые (24%) и голеностопные (20%). Также сообщалось о бурсите и теносиновите. У немногих пациентов наблюдались конституциональные симптомы (5%) или лейкоцитоз (7%); однако в большинстве случаев (87,5%) отмечалась повышенная СОЭ. Наиболее распространённые рентгенологические признаки — периартикулярная остеопения, отёк мягких тканей, эрозия суставного хряща и выпот в суставы. Сцинтиграфия с галлием-67 может выявить повышенное поглощение изотопа в поражённых суставах. Диагноз верифицируют с помощью посевов синовиальной жидкости или биопсии синовиальной оболочки, при этом исследование обычно выявляет хронические неспецифические воспалительные изменения и неказеозный гранулёматозный синовит. Иногда при споротрихозе наблюдают феномен, получивший название «астероидные тельца», т. е. округлое толстостенное образование с клеткой гриба в центре, размером до 80 мкм и отходящими в разные стороны нитями-лучами. Посев синовиальной жидкости или биоптатов часто даёт положительный результат на *S. schenckii* в течение 14 дней.

В настоящее время нет проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований, которые бы определяли выбор оптимального терапевтического варианта для данной формы микоза. Итраконазол является предпочтительным препаратом для инфекций, не угрожающих жизни. Фиксированную кожную или кожно-лимфатическую формы заболевания следует лечить в течение трёх–шести месяцев. Лечение лёгочного споротрихоза часто менее эффективно. В случаях тяжёлого мультисистемного поражения (например, менингеальной и диссеминированной форм) и у пациентов со СПИДом необходима терапия амфотерицином В. Такие пациенты должны получать пожизненное лечение итраконазолом для предотвращения диссеминированных форм, что подчёркивает необходимость постоянного, длительного лечения в тяжёлых случаях. Кетоконазол и амфотерицин В применялись для лечения костно-суставного поражения, причём итраконазол также показал свою эффективность. Однако рецидив заболевания является обычным явлением после любого лечения. Поэтому итраконазол должен быть средством выбора, назначаемым в течение 12 мес. по 200 мг два раза в день в случаях споротрихозного артрита [23]. При неэффективности итраконазола назначают амфотерицин В. Флуконазол рассматривается только в случае плохой переносимости амфотерицина В. Образование свищей может потребовать хирургического вмешательства.

Криптококковый артрит

Cryptococcus neoformans — диморфный, инкапсулированный дрожжеподобный грибок, встречающийся в природе по всему миру. Криптококкоз может быть острым, подострым или хроническим и обычно проявляется как первичная лёгочная инфекция после вдыхания микроорганизма. При гематогенном распространении возможно поражение различных органов и систем, включая кости и суставы.

Наиболее распространённым проявлением криптококкоза со стороны опорно-двигательного аппарата является остеомиелит. Артрит встречается редко и обычно возникает как следствие смежного остеомиелита. Как правило, выявляют моноартрит, хотя возможно развитие олиго- и полиартрита. Чаще поражается коленный сустав, но также могут быть вовлечены локтевой, грудино-ключичный, крестцово-подвздошный и голеностопный суставы. Наблюдаются системные симптомы, такие как недомогание, потеря массы тела и субфебрильная температура. При физикальном обследовании может быть выявлен суставной выпот различной степени выраженности. Процесс обычно протекает подостро или хронически, с интервалом времени постановки диагноза от двух недель до восьми месяцев.

Диагноз криптококкового остеомиелита или артрита подтверждается выделением *C. neoformans* из биоптатов кости, синовиальной оболочки или синовиальной жидкости. В биоптатах выявляют инкапсулированный округлый грибок диаметром от четырёх до шести микрон с узким основанием почкования. Окрашивание муцикармином по Гомори демонстрирует красновато-розовую полисахаридную капсулу грибка, что позволяет дифференцировать его от других дрожжеподобных грибов. Серологические тесты на криптококковый антиген в сыворотке или спинномозговой жидкости могут служить дополнительным доказательством, однако отрицательные результаты не исключают наличия костно-суставного криптококкового заболевания [16].

Комбинированное терапевтическое и хирургическое лечение даёт наилучшие результаты. Иногда в рефрактерных случаях может потребоваться хирургическая санация или кюретаж, хотя в руководстве IDSA по лечению криптококкового артрита дренирование сустава как необходимая процедура не рассматривается [24]. В качестве эффективного медикаментозного лечения рекомендуется применение амфотерицина В внутривенно и 5-фторцитозина внутрь. Продолжительность лечения в конечном итоге зависит от клинических и рентгенологических данных, при этом оправданными являются курсы от шести до двенадцати месяцев. Для пациентов со СПИДом и со значительной продолжительной иммуносу-

прессией рекомендуется длительная терапия флуконазолом.

Заключение

Таким образом, ГА по-прежнему представляет собой весьма нелёгкую задачу в плане диагностики и лечения. Отсутствие характерных признаков болезни, сложности выделения и идентификации этиологических агентов, ограниченный объём исследований по патофизиологии микозов, отсутствие вариантов лечения, основанных на результатах контролируемых испытаний — это далеко не полный перечень вопросов, ждущих своего решения. Программа дальнейших исследований должна включать [3]:

— исследования, углубляющие понимание патофизиологии ГА и развития резистентности к противогрибковым препаратам с целью улучшения лечения пациентов с грибковыми инфекциями;

— исследования, направленные на поиск новых противогрибковых средств с меньшим количеством нежелательных явлений и лучшим проникновением в костные и суставные ткани, что позволит сократить продолжительность лечения

и гарантировать хорошие клинические результаты у пациентов с ГА;

— исследования, направленные на дополнительную оценку быстрых идентификационных тестов с более высокой чувствительностью и специфичностью, что будет способствовать более раннему выявлению и лечению ГА и микозов в целом.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено 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. 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.

Литература/References

1. Denning D. W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis.* 2024 Jul; 24 (7): e428–e438. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8.
2. Vallabhaneni S., Chiller T. M. Fungal infections and new biologic therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18 (5): 29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1.
3. Kong Y. X., Kong K. O. Fungal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2025 Mar; 39 (2): 102058. doi: 10.1016/j.berh.2025.102058.
4. Gamaletsou M. N., Rammaert B., Brause B., Bueno M. A., Dadwal S. S., Henry M. W. et al. Osteoarticular mycoses. *Clin Microbiol Rev.* 2022; 35 (4): e0008619. doi: 10.1128/cmr.00086-19.
5. Gamaletsou M. N., Rammaert B., Bueno M. A., Sipsas N. V., Moriyama B., Kontoyiannis D. P. et al. Candida arthritis: analysis of 112 pediatric and adult cases. *Open Forum Infect Dis.* 2015 Dec 23; 3 (1): ofv207. doi: 10.1093/ofid/ofv207.
6. Bariteau J. T., Waryasz G. R., McDonnell M., Fischer S. A., Hayda R. A., Born C. T. Fungal osteomyelitis and septic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014; 22 (6): 390–401. doi: 10.5435/JAAOS-22-06-390.
7. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R., Clancy C. J., Marr K. A., Ostrosky-Zeichner L. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62 (4): e1–50. doi: 10.1093/cid/civ933.
8. Kumar M., Thilak J., Zahoor A., Jyothi A. Septic arthritis due to tubercular and *Aspergillus* co-infection. *Indian J Orthop.* 2016; 50 (3): 327–30. doi: 10.4103/0019-5413.181783.
9. Tiwari V., Khatri K., Khan S. A., Nath D. Disseminated *Aspergillus flavus* following septic arthritis in an immunocompetent patient: a case report. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 709. doi: 10.1186/1756-0500-7-709.
10. Patel A. J., Gattuso P., Reddy V. B. Diagnosis of blastomycosis in surgical pathology and cytopathology: correlation with microbiologic culture. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34 (2): 256–61. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ca48a5. PMID: 20090507.
11. Chapman S. W., Dismukes W. E., Proia L. A., Bradsher R. W., Pappas P. G., Threlkeld M. G. et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (12): 1801–12. doi: 10.1086/588300.
12. Oppenheimer M., Embil J. M., Black B., Wiebe L., Limerick B., MacDonald K., Trepmann E. Blastomycosis of bones and joints. *South Med J.* 2007; 100 (6): 570–8. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3180487a92.
13. Cuéllar M. L., Silveira L. H., Citera G., Cabrera G. E., Valle R. Other fungal arthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993; 19 (2): 439–55.
14. Donovan F. M., Ampel N. M., Thompson G. R. 3rd. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2025; 39 (1): 183–197. doi: 10.1016/j.idc.2024.11.012.
15. Cuéllar M. L., Silveira L. H., Espinoza L. R. Fungal arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51 (5): 690–697. doi: 10.1136/ard.51.5.690.
16. Mishra A., Juneja D. Fungal arthritis: A challenging clinical entity. *World J Orthop.* 2023; 14 (2): 55–63. doi: 10.5312/wjo.v14.i2.55.
17. Adam R. D., Elliott S. P., Taljanovic M. S. The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med.* 2009; 122 (8): 770–777. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.024.
18. Lund P. J., Chan K. M., Unger E. C., Galgiani T. N., Pitt M. J. Magnetic resonance imaging in coccidioid arthritis. *Skeletal Radiol.* 1996; 25 (7): 661–665. doi: 10.1007/s002560050154.
19. Galgiani J. N., Ampel N. M., Blair J. E., Catanzaro A., Geertsma F., Hoover S. E. et al. 2016 Infectious diseases society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (6): e112–46. doi: 10.1093/cid/ciw360.
20. Kohli R., Hadley S. Fungal arthritis and osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2005; 19 (4): 831–851. doi: 10.1016/j.idc.2005.08.004.
21. Wheat L. J., Kohler R. B., Tewari R. P. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. *N Engl J Med.* 1986; 314 (2): 83–88. doi: 10.1056/NEJM198601093140205.
22. Yacoubucci G. N., Santilli M. D. Sporotrichosis of the knee. A case report. *Orthopedics.* 1986; 9 (3): 387–90. doi: 10.3928/0147-7447-19860301-11.
23. Kauffman C. A., Hajjeh R., Chapman S. W. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000; 30 (4): 684–7. doi: 10.1086/313751.
24. Perfect J. R., Dismukes W. E., Dromer F., Goldman D. L., Graybill J. R., Hamill R. J. et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (3): 291–322. doi: 10.1086/649858.

Поступила / Received 01.04.2025

Принята в печать / Accepted 10.04.2025

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

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

Влияние химиотерапии на васкуляризацию рака шейки матки

А. О. ШУМЕЙКИНА^{1,2,3}, С. Э. КРАСИЛЬНИКОВ^{1,3,4}, Б. В. ШЕПЛЕВ⁵,
И. В. КАЧЕСОВ⁶, *И. В. МАЙБОРОДИН^{5,7}

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е. Н. Мешалкина», Новосибирск, Россия

³ ООО «Лечебно-диагностический центр «АвисМед», Новосибирск, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

⁵ Частное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский медико-стоматологический институт Дент-мастер», Новосибирск, Россия

⁶ ГБУ здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия

⁷ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, Россия

Резюме

Стандартная химиотерапия подавляет ангиогенез и снижает васкуляризацию рака шейки матки (РШМ). Более выраженная реакция на лечение отмечена в сильнее васкуляризованных и оксигенированных опухолях, но из этого следует, что подавление ангиогенеза на начальных курсах химиотерапии может привести к снижению ответа при последующем лечении. Сохранение численной плотности сосудов во время терапии может служить в качестве прогностического фактора недостаточно хорошего ответа на лечение. Методы молекулярной таргетной терапии РШМ направлены, в первую очередь, на ингибирование ангиогенеза и восстановление нормального функционирования иммунной системы, борющейся с опухолью. Добавление препаратов таргетной антиангиогенной терапии к стандартным цитостатическим средствам для лечения пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ увеличивает выживаемость без прогрессирования и общий срок жизни, но побочные эффекты такой терапии часто бывают тяжёлыми, а иногда и фатальными. В качестве основных осложнений зарегистрированы нейтропении, центральные и периферические артериальные и венозные тромбозы, формирование кишечных и влагалищных свищей. Очень быстро развивается устойчивость к таргетным препаратам с последующим восстановлением и даже нарастанием васкуляризации вследствие прогрессирования гипоксии опухолевых клеток и включения путей ангиогенеза без участия VEGF. Следует обратить внимание, что подавление ангиогенеза в процессе любого метода лечения РШМ усиливает гипоксию оставшейся опухоли, что способствует усилению продукции и выброса проангиогенных цитокинов, таких как VEGF и прогрессированию ангиогенеза.

Ключевые слова: химиотерапия; ангиогенез; васкуляризация; рак шейки матки

Для цитирования: Шумейкина А. О., Красильников С. Э., Шеплев Б. В., Качесов И. В., Майбородин И. В. Влияние химиотерапии на васкуляризацию рака шейки матки. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (3–4): 94–104. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-94-104>. EDN: AHKTWY.

Effect of Chemotherapy on Vascularization of Cervical Cancer

ANASTASIA O. SHUMEIKINA^{1,2,3}, SERGEY E. KRASILNIKOV^{1,3,4}, BORIS V. SHEPLEV⁵,
IGOR V. KACHESOV⁶, *IGOR V. MAIBORODIN^{5,7}

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, *Novosibirsk, Russia*

² Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, *Novosibirsk, Russia*

³ LLC Medical and Diagnostic Center "AvisMed", *Novosibirsk, Russia*

⁴ Novosibirsk National Research State University, *Novosibirsk, Russia*

⁵ Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster, *Novosibirsk, Russia*

⁶ Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, *Novosibirsk, Russia*

⁷ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, *Novosibirsk, Russia*

Abstract

Standard chemotherapy suppresses angiogenesis and reduces vascularization of cervical cancer (CC). A more pronounced response to treatment was detected in more vascularized and oxygenated tumors, but it follows that suppression of angiogenesis during initial courses of chemotherapy may lead to a decrease in the response after subsequent treatment. Preservation of the numerical vessel density during therapy can serve as a prognostic factor for an insufficiently good response to treatment. Methods of molecular targeted therapy of CC are aimed primarily at inhibiting angiogenesis and restoring the normal functioning of the immune system fighting the tumor. The addition of targeted antiangiogenic therapy drugs to standard cytostatic

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



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



EDN: AHKTWY

agents for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic CC increases progression-free survival and overall life expectancy, but the side effects of such therapy are often severe and sometimes fatal. The main complications recorded are neutropenia, central and peripheral arterial and venous thrombosis, the formation of intestinal and vaginal fistulas. Resistance to targeted drugs develops very quickly, followed by restoration and even an increase in vascularization due to the progression of tumor cell hypoxia and the inclusion of angiogenesis pathways without the VEGF participation. It should be noted that suppression of angiogenesis during any method of treating cervical cancer increases hypoxia of the remaining tumor, which contributes to increased production and release of proangiogenic cytokines, such as VEGF, and the progression of angiogenesis.

Keywords: chemotherapy; angiogenesis; vascularization; cervical cancer

For citation: Shumeikina A. O., Krasilnikov S. E., Sheplev B. V., Kachesov I. V., Maiborodin I. V. Effect of chemotherapy on vascularization of cervical cancer. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 94–104. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-94-104>. EDN: AHKTWY.

Введение

VEGF (фактор роста эндотелия сосудов, vascular endothelial growth factor) — это мощный митоген, который участвует в митогенезе, ангиогенезе, выживании эндотелиоцитов и индукции кроветворения. Нормальное функционирование женской репродуктивной системы в значительной степени зависит от VEGF, который абсолютно необходим для циклической пролиферации эндометрия и развития жёлтого тела. Вместе с этим, ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети, является важным признаком ряда патологических состояний, таких как рост опухоли и метастазирование [1, 2].

В злокачественной опухоли сверхэкспрессия проангиогенных факторов, таких как VEGF, провоцирует образование патологических кровеносных и лимфатических сетей, характеризующихся неплотными, хаотически организованными, незрелыми, тонкостенными и плохо перфузируемыми сосудами. В результате развивается враждебная опухолевая среда, которая серьёзно затрудняет действие противораковых препаратов и способствует прогрессированию рака [3]. Метастазирование является наиболее распространённой причиной смерти онкологических пациентов. Ангиогенез необходим для диссеминации опухолевых клеток, так как увеличение васкуляризации облегчает их доступ в кровообращение [4]. Повышение экспрессии VEGF онкобелком Е6 вируса папилломы человека позволяет предположить, что VEGF играет важную роль вне только в развитии, но и в инициации рака шейки матки (РШМ) [1].

РШМ является причиной большинства смертей от рака у женщин, в основном, в развивающихся странах. Проангиогенные факторы роста, такие как VEGF, FGF (фактор роста фибробластов, fibroblast growth factor), ангиопоэтины и другие, секретируются опухолевыми клетками и микроокружением опухоли при её гипоксии, что способствует прогрессированию рака. Внеклеточный домен рецепторных тирозинкиназ используется лигандами VEGF для их вовлечения и активации через индукцию димеризации рецепторов, что облегчает каскадное воздействие этих факторов. Домены тирозинкиназы каждого рецептора аутофосфорилируют друг друга, активируя рецептор

и иницируя сигнальные каскады, которые способствуют ангиогенезу, миграции, пролиферации и выживанию эндотелиальных клеток. Раковые клетки получают пользу от модифицированных сигнальных путей, которые вызывают и поддерживают онкогенную активацию. При раннем выявлении РШМ стратегия терапии второй линии включает блокирование сигнальных путей как самого VEGF, так и рецепторов VEGF (VEGFR) [5].

В связи с очень большой противоречивостью публикаций и для обобщения результатов самых последних исследований особенностей, в том числе морфологических, ангиогенеза и васкуляризации РШМ, а также связанных с этим терапии и прогнозирования течения заболевания была поставлена цель исследования: провести поиск литературы в базе данных «PubMed» (www.ncbi.nlm.nih.gov). По ключевым словам «angiogenesis + cervical + cancer + chemotherapy + morphology» за 1989–2024 гг. было найдено 229 статей. Из обнаруженных источников в данный обзор было включено 51, в основном, содержащих данные патогистологического контроля за течением РШМ и изменениями васкуляризации в процессе терапии.

Стандартная химиотерапия и васкуляризация рака шейки матки

Необходимо отметить, что, согласно общепринятым представлениям, сама по себе противоопухолевая химиотерапия обладает антиангиогенным действием и уменьшает васкуляризацию РШМ.

Плотность CD34+ микрососудов внутри РШМ при исследовании 54 образцов варьировала от 24,8 до 118,6 со средним значением 57,7/0,7386 мм² [6]. М. Ueda с соавт. [7] исследовали образцы РШМ, полученные хирургическим путём от 12 пациентов (стадии Ib–IIb). Индекс апоптоза и плотность внутриопухолевых CD34+ микрососудов после интраартериальной химиотерапии были выше и ниже, чем до лечения, соответственно. J. Zhang с соавт. [8] сообщают, что общий эффективный показатель неoadъювантной химиотерапии 35 случаев РШМ составил 82,86%. Плотность CD34+ микрососудов после лечения была значительно уменьшена, причём даже у паци-

ентов, которые плохо отреагировали на химиотерапию.

Более высокий индекс васкуляризации до и во время неoadъювантной химиотерапии является прогностическим фактором недостаточно хорошего ответа на лечение. Более выраженная васкуляризация в таких случаях сохраняется и после терапии [9]. По результатам анализа 173 образцов РШМ L. M. Randall и соавт. [10] сделали заключение, что ангиогенез (плотность CD31+ микрососудов в 3 полях «горячих точек») является независимым прогностическим фактором как для выживаемости без прогрессирования, так и для общей выживаемости. Это, по мнению авторов, может быть объяснено улучшенным ответом на лечение в более васкуляризированных и оксигенированных опухолях.

Методом рандомизации пациенты от 26 до 62 лет (средний возраст 33,7) с местно-распространённым РШМ были разделены на 3 группы. Первую составили 25 больных, которым до операции был проведён 1 курс полихимиотерапии цисплатином и паклитакселом с последующей лучевой терапией. Во вторую группу вошли 30 пациентов, которым на первом этапе на фоне лучевой терапии была проведена химиолучевая модификация (паклитаксел и карбоплатин). В третьей группе 20 пациентов перед хирургическим лечением прошли лучевую терапию. Гистологические результаты в виде экспрессии белков Ki-67, bcl2 и VEGF свидетельствуют о преимуществе химиолучевой терапии (2-я группа), где был выявлен самый значительный терапевтический патоморфоз [11].

Селективное ингибирование активности СОХ (циклооксигеназа, cyclooxygenase)-2 связано с повышенной чувствительностью опухолей к облучению без существенного увеличения воздействия радиации на нормальные ткани. Основным механизмом потенцирования эффектов радиации посредством селективного ингибирования СОХ-2 является прямое увеличение клеточной чувствительности к облучению и прямое ингибирование неоваскуляризации опухоли [12].

Воздействие цис-диамминдихлорплатины (cis-diammine dichloroplatinum) на культивируемые клетки CaSki (РШМ человека — эпидермоидная клеточная линия; human cervix carcinoma, epidermoid cell line CaSki) привело к значительному увеличению не только концентрации VEGF в самих клеточных элементах и культуральной среде, но и уровней экспрессии мРНК VEGF в зависимости от времени и дозы по сравнению с контрольными группами без воздействия. Однако концентрация VEGF и количество микрососудов в тканях РШМ *in vivo* были значительно ниже в случаях с полным или частичным ответом, чем до лечения. Интересно, что в случаях без реакций на препарат платины и содержание VEGF, и численность микрососудов не снизились,

а скорее показали некоторое увеличение по сравнению с исходными уровнями. Не исключено, что вызванное химиопрепаратом увеличение продукции VEGF клетками РШМ может стимулировать ангиогенез в опухолевом очаге после лечения [13].

Микрочастицы, полученные из клеток линии РШМ человека HeLa после воздействия ультрафиолетовым излучением и выделенные последующим центрифугированием соединяли с паклитакселом и вводили иммунодефицитным мышам с трансплантированным РШМ человека. Лечение такими микрочастицами значительно ингибировало рост опухоли, продлевало выживаемость мышей и снижало токсичность паклитаксела. Иммуногистохимическое окрашивание показало, что такая терапия приводила к уменьшению числа Ki-67+ опухолевых клеток и снижению плотности CD31+ микрососудов в опухолевых тканях [14]. Наночастицы паклитаксела более эффективны, чем обычная форма препарата, а сочетание применения этих частиц с лучевой терапией может ингибировать пролиферацию клеток и уменьшить васкуляризацию РШМ [15].

На голых мышках с ксенотрансплантатом РШМ изучали эффективность ингибирующего действия рекомбинантного IL-24 (плазмидная трансфекция) и цисплатина. Рекомбинантная плазида pDC316-hIL-24 действует синергично с цисплатином, ингибируя рост опухоли и ангиогенез, что подтверждается меньшей плотностью CD34+ микрососудов и более низкой экспрессией VEGF-A, VEGF-C, VEGFR3 и PDGF (фактор роста тромбоцитов, platelet-derived growth factor)-В у леченых животных. IL-24 повышает химиочувствительность опухоли к цисплатину, что может быть важной стратегией снижения побочных эффектов этой химиотерапии [16].

Большинство публикаций подтверждают общепринятое положение, что химиотерапия действует на сосудистые структуры, созданные при участии раковых клеток, и таким образом подавляет ангиогенез и снижает васкуляризацию опухоли. Уменьшение численной плотности сосудов обнаружено даже у пациентов, которые плохо отреагировали или вообще не ответили на химиотерапию. Более выраженный ответ на лечение отмечен в сильнее васкуляризированных и оксигенированных опухолях, но из этого следует, что подавление ангиогенеза на начальных курсах химиотерапии может привести к снижению ответа при последующем лечении. Сохранение численной плотности сосудов во время терапии может служить в качестве прогностического фактора недостаточно хорошего ответа на лечение. Следует обратить внимание, что подавление ангиогенеза при химиотерапии усиливает гипоксию оставшейся опухоли, что способствует усилению продукции и выброса проангиогенных цитокинов, таких как VEGF.

Для выявления микрососудов в опухоли, оценки васкуляризации (плотности сосудов на

единице площади среза ткани) и ангиогенеза есть рекомендации, причём, примерно, половина на половину, применять антигены CD31 или CD34. В качестве участка ткани для анализа численности сосудов предлагается использование мест с наибольшей васкуляризацией, так называемые «горячие точки».

Результаты клинического использования антиангиогенных препаратов при раке шейки матки

Неоваскуляризация является важным шагом в прогрессировании опухоли, и нацеливание терапии на опухолевый ангиогенез является хорошей стратегией для противоракового лечения, позволяющей замедлить развитие и уменьшить тяжесть патологических изменений [2]. Исторически сложилось так, что до недавнего времени возможности лечения для женщин с диагнозом поздней стадии или рецидива РШМ были ограничены. Открытия, связанные с ингибиторами ангиогенеза, изменили стандарты лечения женщин с неизлечимым инвазивным РШМ [17].

Сочетание антиангиогенных препаратов и современной радио- и химиотерапии представляет собой многообещающий подход. В перспективное исследование были включены 54 женщины: 44 с запущенным РШМ и 10 относительно здоровых (контроль). Было обнаружено, что среди изученных факторов предиктивными для ответа на радиохимиотерапию являются: размер опухоли при постановке диагноза и экспрессия VEGFR2. Также наблюдали корреляцию между плотностью CD34+ микрососудов (методика горячих точек) с экспрессией стромальной COX-2, которая имела ещё более высокую корреляцию с VEGFR2 [18].

Давление интерстициальной жидкости повышается практически во всех солидных злокачественных опухолях в результате аномалий сосудистой сети и интерстиция. Высокое давление интерстициальной жидкости является независимым предиктором рецидива заболевания у пациентов при РШМ, проходящих лечение, и рассматривается как важный фактор, который ухудшает доставку химиотерапевтических препаратов и может влиять на регуляцию и распределение цитокинов и ростовых факторов. Таргетные молекулярные методы лечения, которые подавляют ангиогенез или изменяют динамику интерстициальной жидкости, также вызывают раннее снижение её давления, что может быть использовано для своевременной оптимизации терапии [19, 20].

Моноклональные антитела к VEGF VEGF стали терапевтической мишенью при ряде злокачественных новообразований, включая РШМ.

Химиотерапия в сочетании с препаратом рекомбинантных моноклональных антител человека бевацизумабом теперь составляют терапию первой линии для женщин с рецидивирующим/метастатическим РШМ [21, 22].

Когда более 15 лет назад бевацизумаб (Авастин®) вошёл в клиническую практику, он стал первым одобренным ингибитором ангиогенеза. Положив начало новой линии противораковых средств, бевацизумаб остаётся наиболее широко изученным антиангиогенным препаратом [23, 24]. Ангиогенез блокируется связыванием бевацизумаба с VEGF, ингибируя связывание последнего с VEGFR [23]. То есть подавляется опухолевый ангиогенез и развитие новых сосудистых сетей к уже существующим и появляющимся опухолевым очагам [25]. Бевацизумаб даёт преимущество в выживаемости пациентов с метастатическим, персистирующим или рецидивирующим РШМ, примерно, на 4 мес без ущерба для качества жизни. Таким образом, применение бевацизумаба у пациентов с поздней стадией РШМ является оправданным [17, 26].

В целом лечение гинекологического рака включает химиотерапию, хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Бевацизумаб является эффективным методом лечения РШМ и некоторых других видов рака и показал многообещающие результаты в улучшении общей выживаемости больных за счёт комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами [27].

Случайным образом разделённых 452 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с первично выявленной стадией IVB или рецидивирующим, или персистирующим РШМ лечили по схемам: цисплатин (50 мг/м² внутривенно в 1 или 2 день) и паклитаксел (135 мг/м² внутривенно в течение 24 ч или 175 мг/м² внутривенно в течение 3 ч в первый день) с бевацизумабом (15 мг/кг внутривенно в первый или второй день) или без него; или паклитаксел (175 мг/м² в течение 3 ч в первый день) и топотекан (0,75 мг/м² в течение 30 мин в дни 1–3) с бевацизумабом (15 мг/кг внутривенно в день 1) или без него. Циклы терапии повторяли каждые 21 день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что произошло раньше. Улучшение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, связанные с включением бевацизумаба в лечение распространённого РШМ пациентов, не сопровождались каким-либо существенным ухудшением качества жизни, связанного со здоровьем. Пациентам, реагирующим на антиангиогенную терапию и сохраняющим приемлемое качество жизни, при прогрессировании может быть назначено другое лечение [28].

Ретроспективно оценивали эффективность и безопасность бевацизумаба в качестве лечения первой линии у 27 пациентов с января 2014 г. по июнь 2017 г с рецидивирующим/персистирующим

(11%) или распространённым (89%) РШМ, средний период наблюдения составил 10,1 мес. Лечение состояло из цисплатина 50 мг/м² или карбоплатина с паклитакселом 175 мг/м² в течение 6–8 циклов и бевацизумаба 15 мг/кг каждые 3 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности. Медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 9,6 и 21,5 мес. соответственно [29].

В исследование L. H. Palavalli Parsons и соавт. [25] были включены 74 пациента. 26 женщин получали бевацизумаб и химиотерапию, а 48 пациентов — только химиотерапию. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были выше при назначении бевацизумаба и различались статистически значимо: 12 мес. против 7 мес. и 74 мес. против 23 мес. соответственно. X. He и соавт. [30] оценивали эффективность и безопасность химиотерапии на основе цисплатина с бевацизумабом или без него у 316 китайских женщин с распространённым РШМ. При наблюдении в течение 38 мес. (36–40) общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в когорте с бевацизумабом были значительно больше, чем в выборке только с цисплатином. Положительный эффект преимущественно связан с антиангиогенным действием. L. E. Minion, K. S. Tewari [21] и G. Marquina с соавт. [22] продемонстрировано статистически и клинически значимое улучшение общей выживаемости при добавлении бевацизумаба к химиотерапии (17,0 против 13,3 мес.; $p=0,004$). Включение в схему лечения бевацизумаба привело к значительному улучшению выживаемости и ответа без прогрессирования заболевания. Эти преимущества не сопровождались ухудшением качества жизни. Окончательный анализ продемонстрировал изменение выживаемости в пользу ингибирования VEGF (16,8 против 13,3 мес.; $p=0,007$).

Y. Saijo и соавт. [31] оценивали корреляции между экспрессией VEGF, плотностью микрососудов и клинико-патологическими параметрами в случаях инвазивного РШМ. Экспрессию VEGF определяли в 50 образцах методом иммуногистохимии. Плотность микрососудов устанавливали методом иммуноокрашивания на CD31+ клетки в наиболее васкуляризированных участках опухолей. Экспрессия VEGF и плотность микрососудов были значительно выше в аденокарциномах, чем при плоскоклеточном раке. Однако в случаях аденокарциномы не было обнаружено существенных корреляций между экспрессией VEGF, плотностью микрососудов и клинико-патологическими параметрами. Напротив, при плоскоклеточном раке плотность микрососудов была значительно выше на поздних стадиях. То, что аденокарциномы демонстрируют более высокую экспрессию VEGF и плотность микрососудов, чем плоскоклеточный рак, может объяснить худший прогноз аденокар-

циномы. Существует вероятность, что бевацизумаб может быть более полезным в лечении, направленном на ангиогенез, при РШМ ранних стадий.

За последние 15 лет понимание роли VEGF в микроокружении опухоли изменилось. VEGF не только играет важную роль в контроле образования кровеносных сосудов, но также модулирует индуцированную опухолью иммуносупрессию. Иммуномодулирующие свойства бевацизумаба открыли новые перспективы для подходов комбинированной терапии. В частности, комбинация бевацизумаба с иммунотерапией рака недавно была одобрена при лечении некоторых злокачественных новообразований [24].

Ингибиторы рецепторных тирозинкиназ.

Ингибиторы VEGF продемонстрировали очевидную, но ограниченную пользу при различных видах рака. Один из механизмов резистентности включает вторичную реваскуляризацию, обусловленную активацией альтернативных путей ангиогенеза, связанных с PDGFR и FGFR [32]. Пазопаниб — пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы, который связывается с VEGFR, PDGFR и несколькими другими ключевыми белками, ответственными за ангиогенез, рост опухоли и выживаемость клеток. Пазопаниб продемонстрировал активность *in vivo* и *in vitro*, в ранних клинических испытаниях хорошо переносился и был эффективен при нескольких опухолях, включая РШМ [33]. Кабозантиниб является потенциально активным средством лечения РШМ и представляет собой пероральный низкомолекулярный ингибитор нескольких рецепторных тирозинкиназ, которые, как известно, влияют на рост опухоли, метастазирование и ангиогенез [34].

Нинтеданиб представляет собой пероральный киназный ингибитор, который блокирует PDGFR и FGFR и может улучшить противоопухолевую активность за счёт преодоления резистентности к терапии анти-VEGF препаратами. Пациенты получали возрастающие дозы нинтеданиба (150 мг или 200 мг перорально два раза в день) и бевацизумаба (15 мг/кг один раз внутривенно каждые 3 нед.) до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Уровни ангиогенных биомаркеров в плазме коррелировали с клиническими исходами. Стойкий клинический ответ наблюдали у 55% пациентов, предварительно получавших бевацизумаб. Лучший эффект коррелировал с более высокими исходными значениями VEGFR2 и E-селектина и более низкими уровнями SDF-1 α (stromal cell-derived factor-1, CXCL12, хемокин, который может стимулировать пролиферацию клеток и способствовать их выживанию). Возможно, что нинтеданиб может преодолеть резистентность к бевацизумабу [32].

Пациенты с рецидивирующим или первично-распространённым РШМ (стадия IVB по FIGO) получали карбоплатин–паклитаксел в сочетании или

с нинтеданибом в дозе 200 мг перорально 2 раза в день, или с плацебо. Медиана наблюдения составила 35 мес. В группе с применением нинтеданиба была достигнута пролонгированная выживаемость без прогрессирования через 1,5 года (15,1 против 12,8%; $p=0,057$), медиана общей выживаемости также была выше (21,7 против 16,4 мес.) [35].

Апатиниб является пероральным антиангиогенным препаратом, с марта 2017 г. по февраль 2019 г. обследовано 53 пациента с рецидивирующим или распространённым РШМ, которые согласились принимать этот препарат. Среди них у 2 (3,77%) наблюдали полный ответ, у 16 (30,19%) — частичный, у 27 (50,95%) — отсутствие изменений, у 8 (15,09%) — прогрессирование. Медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составляли 6,0 и 8,0 мес. соответственно [36]. L. Zhang и соавт. [37] оценивали эффективность и безопасность апатиниба — ингибитора тирозинкиназы, воздействующего на опухолевый ангиогенез, в качестве лечения второй линии у пациентов с рецидивирующим или запущенным РШМ. 20 пациентов, которым не было возможности провести терапию цисплатином/паклитакселом и бевацизумабом, получили 4-недельный курс апатиниба в суточной дозе 500 мг или 250 мг. Период наблюдения колебался от 5,9 до 21,3 мес. (медиана 14,0 мес). Ни в одном случае не было достигнуто полного ответа. Тем не менее, частичный регресс, стабилизацию и прогрессирование наблюдали у 3, 4 и 13 пациентов соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,13 мес., а медиана общей выживаемости — 12,3 мес. Таким образом, апатиниб является эффективным и хорошо переносимым препаратом второй линии для пациентов с рецидивирующим или распространённым РШМ.

Образцы крови ($n=556$) от 52 пациентов с рецидивирующим или метастатическим РШМ были собраны до лечения, во время терапии и при прогрессировании заболевания после применения карбоплатина или паклитаксела с цедиранибом или без него. Экспрессия VEGFR2 и Tie2 снижалась после приёма цедираниба, тогда как активность VEGFA повышалась. У пациентов с повышенным уровнем (независимо от величины) VEGFA в первых 3 циклах лечения зарегистрировано снижение выживаемости без прогрессирования в группе плацебо, но улучшение — при добавлении цедираниба [38].

Ингибирование ангиогенеза может улучшить ответ на лучевую терапию. В связи с этим изучали результаты применения ингибитора ангиогенеза сорафениба у 13 пациентов с РШМ стадий от IB до IIIB, получающих радикальную лучевую терапию и одновременную терапию цисплатином. Сорафениб назначали ежедневно в течение 7 дней до начала или во время стандартной лучевой терапии. Средний срок наблюдения составил 4,5

года. Первоначально полный ответ наблюдали у 12 пациентов, 1 больная умерла в процессе лечения. У 4 женщин развился рецидив заболевания, в 1 случае на фоне обширной инфильтративной опухоли во время лечения возникли тазовые свищи. 4-летняя актуарная выживаемость составила 85% [39].

Ингибиторы контрольных иммунных точек. Для пациентов в США при персистирующем, рецидивирующем или метастатическом РШМ включение в схему лечения пембролизумаба (моноклональные антитела человека, селективно блокирующие взаимодействие между рецептором программируемой смерти PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. PD1 является рецептором иммунных контрольных точек, который ограничивает активность Т-лимфоцитов в периферических тканях. Опухолевые клетки могут использовать метаболический путь с участием PD-1 для ингибирования активного Т-клеточного иммунологического надзора, что было связано с дополнительными 0,74 годами жизни [40].

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста. Передача сигналов и деление клеток регулируются EGF (эпидермальный фактор роста, epidermal growth factor). Пролиферацию опухолевых клеток, апоптоз, инвазию и ангиогенез возможно супрессировать воздействием на EGFR. Хотя ингибиторы EGFR третьего поколения являются сильнодействующими препаратами, в результате лечения у пациентов развивается лекарственная устойчивость [41].

Методы молекулярной таргетной терапии РШМ направлены, в первую очередь, на ингибирование ангиогенеза и восстановление нормального функционирования иммунной системы, борющейся с опухолью. Подобные способы воздействия на РШМ самостоятельно не могут полностью вылечить пациентов, но в значительной мере потенцируют действие стандартных схем химиолучевого лечения. Несмотря на быстро формирующуюся резистентность опухоли к антиангиогенному и иммуномодуляторному лечению и включение обходных путей ангиогенеза, таргетные методы воздействия на РШМ, особенно поздних и распространённых стадий, несколько продляют общую выживаемость пациентов, а также выживаемость без прогрессирования, причём без значительного падения качества жизни.

При изучении морфологических результатов таргетной терапии РШМ, как и при стандартной химиотерапии, было отмечено, что подавление ангиогенеза через воздействие на VEGF и VEGFR приводит к повышению активности остающегося VEGF, скорее всего, также вследствие нарастания гипоксии опухолевых клеток и компенсации ими ингибированных проангиогенных цитокинов вместе с рецепторами.

Эффекты блокирования опухолевого ангиогенеза в эксперименте

Мультикиназные ингибиторы, нацеленные на CDK4 и VEGFR2, эффективно вызывают остановку митотического цикла клеток рака молочной железы и РШМ и апоптоз этих клеточных элементов. Также ингибируются пролиферация и тубулообразование эндотелиоцитами пупочной вены человека. Пероральное введение таких ингибиторов приводило к значительной регрессии опухоли и антиангиогенезу без явной токсичности у мышей с трансплантированным раком SiHa (линия клеток плоскоклеточного РШМ человека) [42].

Увеличение апоптотического индекса и замедление скорости пролиферации клеток HeLa, полученных из РШМ человека, были достигнуты при уровне дозы ингибитора тирозинкиназы сунитиниба в 10 мкМ через 72 ч. Кроме того, присутствовали признаки хромосомной нестабильности, возникающей из-за укорочения теломер [43].

D. Sano и соавт. [44] исследовали, может ли вандетаниб, ингибитор активности VEGFR2 и EGFR, усиливать противоопухолевую активность комбинации облучения с цисплатином или без него при моделировании плоскоклеточного рака человека *in vitro* и *in vivo*. На клетки OSC-19 и HN5, которые были цисплатин- и радиорезистентными, воздействовали вандетанибом, цисплатином и облучением по отдельности или в комбинации *in vitro* и *in vivo* с использованием ксенотрансплантирования голым мышам. Вандетаниб + цисплатин радиосенсибилизировали клетки *in vitro* и *in vivo*. Комбинированное лечение вандетанибом, цисплатином и облучением превосходило остальные методы терапии (включая двойные комбинации) по противоопухолевым эффектам, продлению выживаемости, снижению частоты метастазов в лимфатических узлах *in vivo*. Комбинированное воздействие также увеличивало как апоптоз опухолевых, так и ассоциированных с опухолью эндотелиальных клеток и снижало плотность микрососудов *in vivo*. Все методы лечения, содержащие вандетаниб, ингибировали фосфорилирование EGFR и Akt и *in vitro*, и *in vivo*.

Мышам с трансплантированными клетками РШМ U14 были подкожно введены моноклональные антитела к EGFR (рецептор эпидермального фактора роста, epidermal growth factor). Среднее количество CD31+ микрососудов, подсчитанное в поле зрения при увеличении 40X в активной области ангиогенеза, сократилось вместе с ингибированием скорости роста опухоли и увеличением среднего срока жизни [45].

PEDF (фактор, полученный из пигментного эпителия, pigment epithelium-derived factor) — ингибитор ангиогенеза с множеством других функций, в том

числе блокирует прогрессирование несколько типов опухолей. PEDF подавлен в гнёздах РШМ человека, по сравнению с нормальным эпителием шейки матки или неопухолевым перитуморальным эпителием. Внутривентрикулярная инъекция PEDF мышам с ксенотрансплантированным РШМ супрессировала рост опухоли на 68%. Плотность микрососудов в опухолевых тканях, обработанных PEDF, была значительно снижена. PEDF дозозависимо ингибировал пролиферацию и индуцировал апоптоз эндотелиальных клеток, но не оказывал прямого влияния на пролиферацию и апоптоз клеток HeLa. То есть, PEDF подавлял рост опухоли, блокируя ангиогенез, а не вследствие прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки. VEGF основной ангиогенный стимулятор, подавлялся PEDF в клетках HeLa через ингибицию HIF (фактор, индуцируемый гипоксией, hypoxia-inducible factor)-1 α , важнейшего транскрипционного фактора для экспрессии VEGF [46].

Экспериментальные работы также доказывают возможность ингибирования ангиогенеза в опухоли и снижение её васкуляризации через воздействие на тирозинкиназы VEGFR. Обращают на себя внимание публикации результатов исследований об эффективной блокаде ангиогенеза не только вследствие воздействия на VEGFR, но и в итоге подавления рецепторов других проангиогенных факторов. Это свидетельствует о поиске методов супрессии роста опухолевых сосудов при компенсаторном ангиогенезе, когда VEGFR уже заблокированы, а нарастающая гипоксия опухоли включает ангиогенез, несвязанный с VEGF.

Осложнения антиангиогенной терапии рака шейки матки

Метастатический или рецидивирующий РШМ имеет ограниченные возможности для терапии и высокий уровень смертности. Новые методы лечения РШМ, нацеленные на ангиогенез, предлагают альтернативную стратегию традиционной химиотерапии; они действуют, подавляя рост новых кровеносных сосудов, тем самым ограничивая рост опухоли, блокируя её кровоснабжение. Хотя препараты против VEGF показали большие перспективы в лечении распространённого РШМ, лекарственная устойчивость и специфичные для каждого класса средств побочные эффекты сводят на нет долгосрочные преимущества и приводят к снижению качества жизни [47–49].

Схемы терапии на основе бевацизумаба сопровождаются несомненной сердечно-сосудистой токсичностью. Для оценки сердечно-сосудистой токсичности бевацизумаба были проанализированы результаты 4 клинических исследований с участием 282 пациентов с распространённым РШМ. Схемы лечения на основе бевацизумаба включали доцетаксел, иринитекан и карбоплатин.

Систематический анализ показал, что гипертензия и тромбоэмболия развились у 2,5% ($n=7$) больных, 3 пациентов сообщили о тяжёлых сердечно-сосудистых событиях (1,1%), но случаи смерти, связанные с лечением, отсутствовали [50]. Прекращение лечения вследствие тяжёлой токсичности произошло у 46% (12 из 26) больных при назначении бевацизумаба и химиотерапии, по сравнению с 15% (7 из 48) в результате только химиотерапии. Более низкие уровни альбумина и применение бевацизумаба были идентифицированы как независимые предикторы образования свищей, которые были диагностированы у 27% женщин [25].

Однако по мнению D. K. Chellappan и соавт. [27] проявление и тяжесть побочных эффектов варьируют в зависимости от химиотерапевтического агента (ов), который применяют совместно с бевацизумабом. L. E. Minion, K. S. Tewari [21] и G. Marguina с соавт. [22] полагают, что формирование свищей связано, в основном, с лучевой терапией органов малого таза, по их данным ни один из свищей не стал причиной экстренного хирургического вмешательства, сепсиса или летального исхода. В результате назначения препаратов платины с паклитакселом и бевацизумабом A. Godoy-Ortiz и соавт. [29] отмечали увеличение частоты образования свищей (22% от всех пациентов), но во всех случаях имели место поражения органов малого таза и брюшины в начале лечения и при предшествующей химиолучевой терапии. Зарегистрировано 2 летальных исхода (7,4%), связанных с лечением: один — от перфорации кишечника, а другой — от тяжёлого сепсиса.

Значительным побочным эффектом, связанным с использованием бевацизумаба, являются нейтропении (в том числе фебрильные), артериальные и венозные тромбозы, включая атипичный гемолитико-уремический синдром, а также кожные проявления капиллярных тромбозов. Оклюзионная маловоспалительная тромбогенная васкулопатия кожи проявляется в виде бессимптомных корковых геморрагических язв и пурпурных пятен на голенях вскоре после начала лечения бевацизумабом, это связано с ишемическими изменениями эпидермиса и дермы и сопровождается обширными отложениями в сосудах мембраноатакующего комплекса компонента C5b-9 [30, 51].

Наиболее частыми побочными эффектами применения апатиниба были ладонно-подошвенный синдром (35,58%), артериальная гипертензия (18,87%), утомляемость (15,09%), протеинурия, тошнота, рвота, анемия и нейтропения. Нежелательных явлений 3-й степени тяжести и случаев смерти, связанных с приёмом этого ингибитора тирозинкиназы, не выявлено [36, 37]. Подобные данные были получены при анализе результатов лечения нинтеданибом [35], пазопанибом [33] и сорафенибом [39].

Необходимо особо отметить, что поиск 3 независимыми исследователями в Центральном Кокрейновском регистре контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials), базах данных Medline и Embase, онлайн-регистрах клинических исследований и тезисах научных конференций до 27 мая 2020 г. позволил сделать заключение о низкой достоверности данных в пользу использования бевацизумаба в сочетании с химиотерапией. Вместе с этим, бевацизумаб увеличивает вероятность возникновения специфических нежелательных явлений (желудочно-кишечные перфорации или свищи, тромбоэмболические явления, артериальная гипертензия) и серьёзных побочных эффектов. Обнаружены слабые доказательства, которые не поддерживают использование цетирумаба в сочетании с химиотерапией, апатиниба в сочетании с химиотерапией, апатиниба в сочетании с химиотерапией/брахитерапией или монотерапии пазопанибом. Были найдены свидетельства низкой статистической значимости, что комбинация пазопаниба и лапатиниба ухудшает исходы патологии. Ингибиторы VEGF апатиниб и пазопаниб могут увеличивать вероятность развития гипертензии [49].

Очень интересные данные приводят M. F. Milosevic и соавт. [39], которые обнаружили снижение перфузии РШМ и усиление гипоксии опухоли при монотерапии сорафенибом, это привело к досрочному закрытию их исследования. Сделан вывод, что гипоксия РШМ может ухудшить, а не улучшить контроль заболевания. Это заключение дополняет и подтверждает результаты исследований, приведённые выше [10, 13, 38], где сообщается, что подавление ангиогенеза или прямым воздействием химиопрепаратов на рост сосудов, или через влияние на VEGF и VEGFR, вызывает гипоксию опухоли и всплеск ангиогенеза вследствие этой гипоксии и через новый выброс большего объёма проангиогенных факторов, и через активацию новых путей ангиогенеза, несвязанных с VEGF. Кроме того отмечено снижение экспрессии VEGFR, сопровождающееся параллельным повышением уровня и активности VEGF. Говоря другими словами, гипоксия при блокаде ангиогенеза индуцирует выброс опухолевыми клетками повышенного объёма более активного VEGF, и вследствие этой и других причин дополнительно стимулируется нарастание васкуляризации.

То есть, добавление препаратов молекулярной таргетной антиангиогенной терапии к стандартным цитостатическим средствам для лечения пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ увеличивает выживаемость без прогрессирования и общий срок жизни, но побочные эффекты такой терапии часто бывают тяжёлыми, а иногда и фатальными. В качестве основных осложнений зарегистрированы нейтропении, центральные и перифериче-

ские артериальные и венозные тромбозы, формирование кишечных и влагалищных свищей. Необходимо отметить, что некоторые исследователи связывают развитие осложнений не с антиангиогенной терапией, а или с основным заболеванием, или с предыдущими, или параллельными методами лечения (химиолучевое воздействие). Следует обратить внимание, что очень быстро развивается устойчивость к таргетным препаратам с последующим восстановлением и даже нарастанием васкуляризации вследствие прогрессирования гипоксии опухолевых клеток и включения путей ангиогенеза без участия VEGF.

Заключение

Таким образом можно заключить, что стандартная химиотерапия подавляет ангиогенез и снижает васкуляризацию РШМ. Уменьшение численной плотности сосудов обнаружено даже у пациентов, которые плохо отреагировали или вообще не ответили на химиотерапию. Более выраженная реакция на лечение отмечена в сильнее васкуляризированных и оксигенированных опухолях, но из этого следует, что подавление ангиогенеза на начальных курсах химиотерапии может привести к снижению ответа при последующем лечении. Сохранение численной плотности сосудов во время терапии может служить в качестве прогностического фактора недостаточно хорошего ответа на лечение. Методы молекулярной таргетной терапии РШМ направлены, в первую очередь, на ингибирование ангиогенеза и восстановление нормального функционирования иммунной системы, борющейся с опухолью. Обращают на себя внимание публикации результатов исследований об эффективной блокаде ангиогенеза не только вследствие воздействия на VEGFR, но и в итоге подавления рецепторов других проангиогенных факторов. Это свидетельствует о существовании методов супрессии роста опухолевых сосудов при компенсаторном ангиогенезе, когда VEGFR уже блокированы, а нарастающая гипоксия опухоли включает ангиогенез, несвязанный с VEGF. Добавление препаратов таргетной антиангиогенной терапии к стандартным цитостатическим средствам для лечения пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ увеличивает выживаемость без прогрессирования и общий срок жизни, но побочные эффекты такой терапии часто бывают тяжёлыми, а иногда и фатальными. В качестве основных осложнений зарегистрированы нейтропении, центральные и периферические артериальные и венозные тромбозы, формирование кишечных и влагалищных свищей. Некоторые исследователи связывают развитие осложнений не с антиангиогенной терапией, а или с основным заболеванием, или с предыдущими, или парал-

лельными методами лечения (химиолучевое воздействие). Очень быстро развивается устойчивость к таргетным препаратам с последующим восстановлением и даже нарастанием васкуляризации вследствие прогрессирования гипоксии опухолевых клеток и включения путей ангиогенеза без участия VEGF. Следует обратить внимание, что подавление ангиогенеза в процессе любого метода лечения РШМ усиливает гипоксию оставшейся опухоли, что способствует усилению продукции и выброса проангиогенных цитокинов, таких как VEGF, и прогрессированию ангиогенеза.

Дополнительная информация

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

Финансирование. Исследование поддержано в рамках государственного задания ФГБУН ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы сохранения здоровья нации» № FWGN-2025-0019. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей оборудования, реактивов и лекарственных препаратов авторы не получали.

Участие авторов. А. О. Шумейкина — обзор публикаций по теме статьи, обработка материала, написание и редактирование текста статьи. С. Э. Красильников — идея публикации, научное редактирование статьи, одобрение финальной версии рукописи. Б. В. Шеплев — обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи. И. В. Качесов — научное редактирование статьи. И. В. Майбородин — идея публикации, научное редактирование статьи, оформление библиографии, одобрение финальной версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Additional information

Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. This work was supported by the Russian state-funded project for ICBFM SB RAS (grant number FWGN-2025-0019). The authors did not receive financial support from companies manufacturing equipment, reagents and drugs.

Authors' Contribution. Shumeikina A. O. — review of publications on the topic of the article, processing of material, writing and editing the text of the article. Krasilnikov S. E. — idea of publication, scientific editing of the article, approval of the final version of the manuscript. Sheplev B. V. — review of publications

on the topic of the article, scientific editing of the article. *Kachesov I. V.* — scientific editing of the article. *Maiborodin I. V.* — idea of publication, scientific editing of the article, bibliography design, approval of the final version of the manuscript.

Литература/References

1. Delli Carpini J., Karam A. K., Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer. *Angiogenesis*. 2010; 13 (1): 43–58. doi: 10.1007/s10456-010-9163-3.
2. Senrunga A., Tripathi T., Aggarwal N., Janjua D., Yadav J., Chaudhary A., Chhokar A., Joshi U., Bharti A. C. Phytochemicals Showing Antiangiogenic Effect in pre-clinical models and their potential as an alternative to existing therapeutics. *Curr Top Med Chem*. 2024; 24 (4): 259–300. doi: 10.2174/0115680266264349231016094456.
3. Darge H. E., Andrgie A. T., Hanurri E. Y., Birhan Y. S., Mekonnen T. W., Chou H. Y., Hsu W. H., Lai J. Y., Lin S. Y., Tsai H. C. Localized controlled release of bevacizumab and doxorubicin by thermo-sensitive hydrogel for normalization of tumor vasculature and to enhance the efficacy of chemotherapy. *Int J Pharm*. 2019; 572: 118799. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118799.
4. Chu S. C., Yu C. C., Hsu L. S. et al. Berberine reverses epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits metastasis and tumor-induced angiogenesis in human cervical cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2014; 86 (6): 609–623. doi: 10.1124/mol.114.094037.
5. Sarwar F., Ashhad S., Vimal A., Vishvakarma R. Small molecule inhibitors of the VEGF and tyrosine kinase for the treatment of cervical cancer. *Med Oncol*. 2024; 41 (8): 199. doi: 10.1007/s12032-024-02446-x.
6. Ueda M., Terai Y., Kumagai K., Ueki K., Okamoto Y., Ueki M. Correlation between tumor angiogenesis and expression of thymidine phosphorylase, and patient outcome in uterine cervical carcinoma. *Hum Pathol*. 1999; 30 (11): 1389–1394. doi: 10.1016/s0046-8177 (99)90074-6.
7. Ueda M., Ueki K., Kumagai K., Terai Y., Okamoto Y., Ueki M., Otsuki Y. Apoptosis and tumor angiogenesis in cervical cancer after preoperative chemotherapy. *Cancer Res*. 1998; 58 (11): 2343–2346. URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/58/11/2343/504138/Apoptosis-and-Tumor-Angiogenesis-in-Cervical>.
8. Zhang J., Zheng A., Chai D., Chu Y. X. An exploration of the expression of MK and MVD in cervical cancer tissues before and after NACT. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008; 39 (6): 950–952, 984. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19253833>.
9. Chen C. A., Cheng W. E., Lee C. N., Su YN, Hsieh C. Y., Hsieh F. J. Power Doppler vascularity index for predicting the response of neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83 (6): 591–597. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00522.x.
10. Randall L. M., Monk B. J., Darcy K. M., Tian C., Burger R. A., Liao S. Y., Peters W. A., Stock R. J., Fruehauf J. P. Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2009; 112 (3): 583–589. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.11.013.
11. Klyuchko K. O., Gargin V. V. Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Pol Merkur Lekarski*. 2020; 48 (288): 406–409.
12. Choy H., Milas L. Enhancing radiotherapy with cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: a rational advance? *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (19): 1440–1452. doi: 10.1093/jnci/djg058.
13. Miyahara Y., Yoshida S., Motoyama S., Tateiwa Y., Hamana S., Maruo T. Effect of cis-diammine dichloroplatinum on vascular endothelial growth factor expression in uterine cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004; 25 (1): 33–39.
14. Peng J., Zhao J., Zhao Y., Wu P., Gou L., Fu S., Chen P., Lu Y., Yang L. HeLa Cell-Derived Paclitaxel-Loaded Microparticles Efficiently Inhibit the Growth of Cervical Carcinoma. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 6409–6420. doi: 10.2147/IJN.S246659.
15. Yu Y., Xu S., You H., Zhang Y., Yang B., Sun X., Yang L., Chen Y., Fu S., Wu J. *In vivo* synergistic anti-tumor effect of paclitaxel nanoparticles combined with radiotherapy on human cervical carcinoma. *Drug Deliv*. 2017; 24 (1): 75–82. doi: 10.1080/10717544.2016.1230902.
16. Wang Z., Lu J., Zhang T. Combination of IL-24 and cisplatin inhibits angiogenesis and lymphangiogenesis of cervical cancer xenografts in a nude mouse model by inhibiting VEGF, VEGF-C and PDGF-B. *Oncol Rep*. 2015; 33 (5): 2468–2476. doi: 10.3892/or.2015.3853.
17. Krill L. S., Tewari K. S. Integration of bevacizumab with chemotherapy doublets for advanced cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16 (5): 675–683. doi: 10.1517/14656566.2015.1010511.
18. Nagy V. M., Buiga R., Brie L., Todor N., Tudoran O., Ordeanu C., Virág P., Tarta O., Rus M., Bălăcescu O. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy. *Rom J Morphol Embryol*. 2011; 52 (1): 53–59.
19. Skliarenko J. V., Lunt S. J., Gordon M. L., Vitkin A., Milosevic M., Hill R. P. Effects of the vascular disrupting agent ZD6126 on interstitial fluid pressure and cell survival in tumors. *Cancer Res*. 2006; 66 (4): 2074–2080. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2046.
20. Lunt S. J., Fyles A., Hill R. P., Milosevic M. Interstitial fluid pressure in tumors: therapeutic barrier and biomarker of angiogenesis. *Future Oncol*. 2008; 4 (6): 793–802. doi: 10.2217/14796694.4.6.793.
21. Minion L. E., Tewari K. S. Cervical cancer — State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol*. 2018; 148 (3): 609–621. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.009.
22. Marquina G., Manzano A., Casado A. Targeted Agents in Cervical Cancer: Beyond Bevacizumab. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20 (5): 40. doi: 10.1007/s11912-018-0680-3.
23. Minion L. E., Tewari K. S. The safety and efficacy of bevacizumab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17 (3): 191–198. doi: 10.1080/14737140.2016.1246187.
24. Garcia J., Hurwitz H. I., Sandler A. B., Miles D., Coleman R. L., Deurloo R., Chinot O. L. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 2020; 86: 102017. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.
25. Palavalli Parsons L. H., Roane B., Manders D. B., Richardson D. L., Kehoe S. M., Carlson M., Miller D. S., Lea J. S. Hypoalbuminemia is a Predictive Factor for Fistula Formation in Recurrent Cervical Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41 (10): 933–937. doi: 10.1097/COC.0000000000000403.
26. Eskander R. N., Tewari K. S. Development of bevacizumab in advanced cervical cancer: pharmacodynamic modeling, survival impact and toxicology. *Future Oncol*. 2015; 11 (6): 909–922. doi: 10.2217/fon.14.276.
27. Chellappan D. K., Leng K. H., Jia L. J., Aziz N. A. B. A., Hoong W. C., Qian Y. C., Ling F. Y., Wei G. S., Ying T., Chellian J., Gupta G., Dua K. The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers: A review. *Biomed Pharmacother*. 2018; 102: 1127–1144. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.061.
28. Penson R. T., Huang H. Q., Wenzel L. B. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol*. 2015; 16 (3): 301–311. doi: 10.1016/S1470-2045 (15)70004-5.
29. Godoy-Ortiz A., Plata Y., Alcaide J., Galeote A., Pajares B., Saez E., Alba E., Sánchez-Muñoz A. Bevacizumab for recurrent, persistent or advanced cervical cancer: reproducibility of GOG 240 study results in «real world» patients. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20 (7): 922–927. doi: 10.1007/s12094-017-1808-x.
30. He X., Liu J., Xiao L., Zhao M., Su T., Liu T., Han G., Wang Y. Cisplatin-based chemotherapy with or without bevacizumab for Chinese postmenopausal women with advanced cervical cancer: a retrospective observational study. *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 381. doi: 10.1186/s12885-020-06854-w.
31. Saijo Y., Furumoto H., Yoshida K., Nishimura M., Irahara M. Clinical Significance of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Microvessel Density in Invasive Cervical Cancer. *J Med Invest*. 2015; 62 (3-4): 154–160. doi: 10.2152/jmi.62.154.
32. Paluri R., Madan A., Li P., Jones B., Saleh M., Jerome M., Miley D., Keef J., Robert F. Phase 1b trial of nintedanib in combination with bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 83 (3): 551–559. doi: 10.1007/s00280-018-3761-y.
33. Schutz F. A., Choueiri T. K., Sternberg C. N. Pazopanib: Clinical development of a potent anti-angiogenic drug. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 77 (3): 163–171. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.02.012.
34. Coquan E., Brachet P. E., Licaj I., Leconte A., Castera M., Lequesne J., Meriaux E., Bonnet I., Lelaidier A., Clarisse B., Joly F. CABOCOL-01 trial: a single-arm phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure. *BMC Cancer*. 2021; 21 (1): 1054. doi: 10.1186/s12885-021-08758-9.
35. Vergote I., Van Nieuwenhuysen E., Casado A., Laenen A., Lorusso D., Braicu E. I., Guerra-Alia E., Zola P., Wimberger P., Debruyne P. R., Falcó E., Ferrero A., Muallem M. Z., Kerger J., García-Martínez E., Pignata S., Sehouli J., Van Gorp T., Gennigens C., Rubio M. J. Randomized phase II BGO/ENGOT-cx1 study of paclitaxel-carboplatin with or without nintedanib in first-line recurrent or advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2023; 174: 80–88. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.04.028.

36. Yang H., Chen M., Mei Z., Xie C., Zhou Y., Qiu H. Effectiveness and prognostic factors of apatinib treatment in patients with recurrent or advanced cervical carcinoma: A retrospective study. *Cancer Med.* 2021; 10 (13): 4282–4290. doi: 10.1002/cam4.3966.
37. Zhang L., Chen L., Yu H. Phase I. I. study of apatinib, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting tumor angiogenesis, as second-line treatment for recurrent or advanced cervical cancer patients. *Invest New Drugs.* 2020; 38 (4): 1186–1191. doi: 10.1007/s10637-019-00858-5.
38. Zhou C., Taylor S., Tugwood J., Simpson K., Jayson G. C., Symonds P., Paul J., Davidson S., Carty K., McCartney E., Rai D., Dive C., West C. Dynamics of circulating vascular endothelial growth factor-A predict benefit from antiangiogenic cediranib in metastatic or recurrent cervical cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85 (8): 1781–1789. doi: 10.1111/bcp.13965.
39. Milosevic M. E., Townsley C. A., Chaudary N., Clarke B., Pintilie M., Fan S., Glicksman R., Haider M., Kim S., MacKay H., Yeung I., Hill R. P., Fyles A., Oza A. M. Sorafenib increases tumor hypoxia in cervical cancer patients treated with radiation therapy: results of a phase 1 clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94 (1): 111–117. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.009.
40. Shi Y., Chen J., Shi B., Liu A. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for treatment of US patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2022; 164 (2): 379–385. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.007.
41. Mishra S., Sahu A., Kaur A., Kaur M., Kumar J., Wal P. Recent development in the search for epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors based on the indole pharmacophore. *Curr Top Med Chem.* 2024; 24 (7): 581–613. doi: 10.2174/0115680266264206231020111820.
42. Huang Z., Zhao B., Qin Z., Li Y., Wang T., Zhou W., Zheng J., Yang S., Shi Y., Fan Y., Xiang R. Novel dual inhibitors targeting CDK4 and VEGFR2 synergistically suppressed cancer progression and angiogenesis. *Eur J Med Chem.* 2019; 181: 111541. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.044.
43. Tekisogullari K., Topcu M. The effects of sunitinib malate used in targeted therapy on the proliferation of HeLa cells in vitro. *J BUON.* 2013; 18 (1): 253–260. URL: <https://www.jbuon.com/archive/18-1-253.pdf>.
44. Sano D., Matsumoto F., Valdecana D. R., Zhao M., Molkenkine D. P., Takahashi Y., Hanna E. Y., Papadimitrakopoulou V., Heymach J., Milas L., Myers J. N. Vandetanib restores head and neck squamous cell carcinoma cells' sensitivity to cisplatin and radiation *in vivo* and *in vitro*. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (7): 1815–1827. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2120.
45. Nie M. E., Liu F. Y., Tao G. S. Treatment of cervical carcinoma in mice by injecting monoclonal antibody of epidermal growth factor receptor into solid tumor. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2001; 26 (5): 421–424.
46. Yang J., Chen S., Huang X., Han J., Wang Q., Shi D., Cheng R., Gao G., Yang X. Growth suppression of cervical carcinoma by pigment epithelium-derived factor via anti-angiogenesis. *Cancer Biol Ther.* 2010; 9 (12): 967–974. doi: 10.4161/cbt.9.12.11635.
47. Schmid B. C., Oehler M. K. Improvements in progression-free and overall survival due to the use of anti-angiogenic agents in gynecologic cancers. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16 (1): 318. doi: 10.1007/s11864-014-0318-0.
48. Yang P., Chen N., Yang D., Crane J., Huang B., Dong R., Yi X., Guo J., Cai J., Wang Z. Cervical cancer cell-derived angiopoietins promote tumor progression. *Tumour Biol.* 2017; 39 (7): 1010428317711658. doi: 10.1177/1010428317711658.
49. Chuai Y., Rizzuto I., Zhang X., Li Y., Dai G., Otter S. J., Bharathan R., Stewart A., Wang A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 3 (3): CD013348. doi: 10.1002/14651858.CD013348.pub2.
50. Yu J., Cao X. F., Zheng Y., Zhao R. C., Yan L. Q., Zhao L., Wang J. W. Anti-VEGF Therapy with Bevacizumab — limited cardiovascular toxicity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (24): 10769–10772. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.24.10769.
51. Kiuru M., Schwartz M., Magro C. Cutaneous thrombotic vasculopathy associated with bevacizumab therapy. *Dermatol Online J.* 2014; 20 (6): 13030/qt41f655g9.

Поступила / Received 16.03.2025

Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Информация об авторах

Шумейкина Анастасия Олеговна — аспирант по специальности «онкология», Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0009-0008-1839-071X. SPIN: 8038-5941

Красильников Сергей Эдуардович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Новосибирский Государственный Университет; заместитель главного врача по научной работе ООО «Ависмед», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0687-0894. SPIN: 4030-8868

Шеплев Борис Валентинович — д. м. н., ректор частного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0009-0008-4140-3531. SPIN: 9905-4138

Качесов Игорь Викторович — к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск Россия. ORCID ID: 0009-0005-8100-2116

Майбородин Игорь Валентинович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаб. инвазивных медицинских технологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН»; проректор по науке Частного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8182-5084. SPIN: 8626-5394

About the authors

Anastasia O. Shumeikina — Junior Researcher, Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0009-0008-1839-071X. SPIN-код: 8038-5941

Sergey E. Krasilnikov — D. Sc. in Medicine, Professor, Director of the Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0687-0894. SPIN-код: 4030-8868

Boris V. Sheplev — D. Sc. in Medicine, Rector, Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster, Novosibirsk, Russia

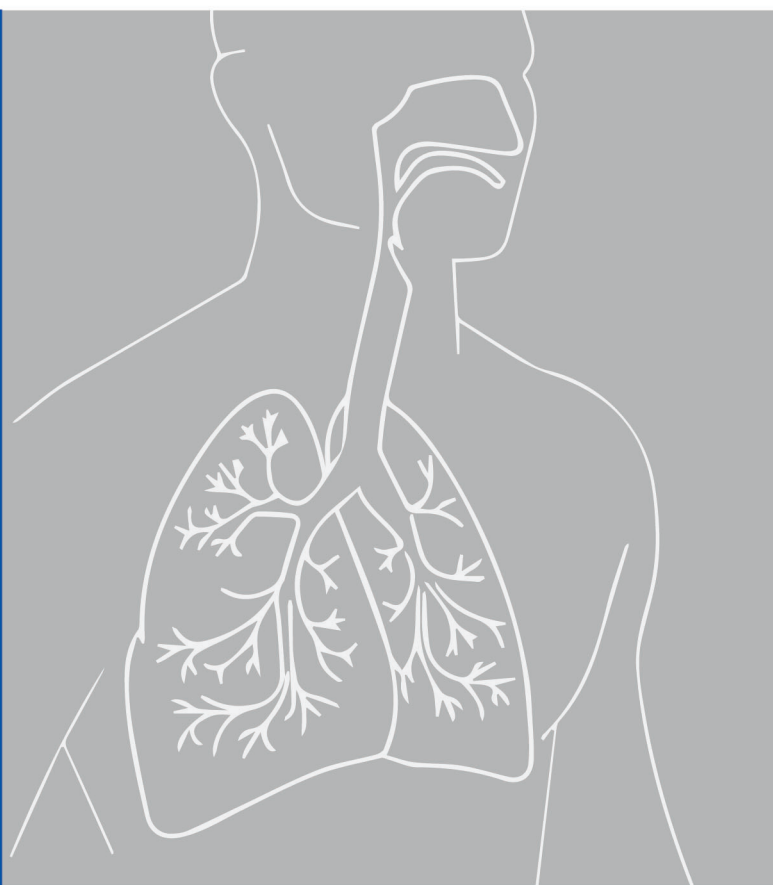
Igor V. Kachesov — Ph. D. in Medicine, Head of the Pathological Anatomy Department, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia

Igor V. Maiborodin — D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Health Management Technologies, Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch; Vice-Rector for Science of Private educational institution of higher education «Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster», Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8182-5084. SPIN-код: 8626-5394

Комплексная терапия инфекционных заболеваний и воспалительных процессов

Тимоген®

Альфа-глутамил-триптофан
Alfa-glutamyl-triptophan



timogen.ru



Уменьшает частоту острых респираторных заболеваний и предотвращает развитие эпизодов бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ у предрасположенных детей (бронхообструкция, преастма)



Стимулирует процесс регенерации слизистой носоглотки

35 лет в практике врача

ЦИТОМЕД

При профилактическом действии препарат повышает потенциальную метаболическую активность клеток врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов), что, в случае развития инфекции, увеличивает их способность к поглощению и разрушению бактериальных и вирусных агентов за счет усиления ферментивной (окислительной) активности, синтеза катионных белков и увеличения числа фагоцитирующих клеток. При этом исходное состояние метаболической активности клеток врожденного иммунитета, в отсутствии инфекционных агентов, не изменяется, находясь в пределах нормальных значений.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА