

ISSN 0235-2990

Антибиотики и химиотерапия

Том 70

5–6'2025



Научно-практический журнал

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. 3а, 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 «Книга Сервис»:
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: июнь 2025

Свободная цена

АНТИБИОТИКИ и ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 70

5–6'2025

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. Беляевская 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:

**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: gncjournal@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:
OOO «Litera»

Release Date: June 2025
Free price

ISSN 0235-2990

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

ANTIBIOTIKI i KHIMIOTERAPIYA

Volume 70

5–6'2025

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. Priputnevich

**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

Andrey N. Vasiliev

Valeriy M. Volzhanin

Natalya V. Dmitrieva

Yuliya A. Zakharova

Lyudmila P. Zueva

Galina A. Klyasova

Irina A. Leneva

Sergey D. Mitrokhin

Victor V. Tets

Evgenia V. Shikh

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

Селянская Н.А., Водопьянов С.О., Водопьянов А.С., Егиазарян Л.А., Кругликов В.Д.

Анализ устойчивости холерных вибрионов, выделенных в России, к хинолонам и бета-лактамам

Логинова С. Я., Щукина В. Н., Савенко С. В.,

Рубцов В. В., Борисевич С. В.

Сирийские золотистые хомяки — модель для оценки эффективности противовирусных препаратов в отношении экспериментальной формы COVID-19

Клинические исследования и практика

Панова Л. В., Крушинская Е. А., Овсянкина Е. С.,

Авербах М. М., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н.

Переносимость линезолида в индивидуальных режимах химиотерапии туберкулёза с множественной

и пред-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у подростков

Богуш Т. А., Гришанина А. Н., Ли А., Щербаков А. М., Капура-Бреховских Е. М., Доржиеева С. С.,

Богуш Е. А., Косоруков В. С.

Уровень экспрессии в опухоли белка микротрубочек TUBB3 прогнозирует агрессивность течения немелкоклеточного рака лёгкого

Туманян С. В., Моисеенко Т. И., Францианц Е. М.,

Непомнящая Е. М., Туманян С. С., Грецкая А. А.,

Екимовский К. А., Муртазалиева И. Х.,

Арсатбанова К. В., Багаутдинова М. А.

Возможности коррекции нарушений процессов адаптации у пациенток с раком тела матки в периоперационном периоде

Арамисова Р. М., Камбачокова А. А.,

Камбачокова З. А., Жетишева И. С., Кундетова А. М.-Г.,

Газаева И. Х., Кейсинова А. Р., Абазова Д. З.,

Абдурахманова Р. К., Джасарова К. Х.

Частота и структура инсультов мозга и их факторов риска: меры профилактики повторных инсультов на амбулаторном этапе

Гасиева О. Ю., Хатыков И. Е., Дроков М. Ю.,

Верткин А. Л., Кнорринг Г. Ю.

Влияние резистентной флоры на затраты и их структуру при проведении панкреатодуоденальной резекции

В помощь практикующему врачу

Камбачокова А. А., Вологиров А. С., Тёммоеева Л. А.,

Камбачокова З. А., Махиева З. Х., Мамедов Р. А.,

Бетуганова А. Х., Жакова А. А., Гадиева З. Х.

Влияние патологий печени на развитие

и прогрессирование рака молочной железы:

патофизиологические механизмы,

терапевтические стратегии и профилактика

Обзоры

Генатуллина Г. Н., Ясеняевская А. Л.,

Самотруева М. А., Рубальский О. В.

Нетуберкулёзные микобактерии: основные свойства и особенности их культивирования

Митина Е. Р., Пшеничникова А. Б., Ефременкова О. В.

Современные представления о биосинтезе пептидного антибиотика грамицидина S

Белов Б. С., Тарасова Г. М., Муравьева Н. В.

Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой: современные аспекты

Experimental Research

Selyanskaya Nadezhda A., Vodopyanov Sergey O.,

Vodopyanov Alexey S., Egiazaryan Liana A., Kruglikov Vladimir D.

Resistance Analysis of *Vibrio cholerae* Isolated in Russia to Quinolones and Beta-Lactams

- 4 Loginova Svetlana Ya., Shchukina Veronika N., Savenko Sergey V., Rubtsov Vladimir V., Borisovich Sergey V. Syrian Golden Hamsters — a Model for Assessing the Efficacy of Antiviral Drugs Against Experimental COVID-9

Clinical Research and Practice

- 21 Panova Lyudmila V., Krushinskaya Ekaterina A., Ovsyankina Elena S., Averbakh Mikhael M., Smirnova Tatiana G., Andreevskaya Sofya N. Tolerability of Linezolid in Individualized Chemotherapy Regimens for Adolescents with Multi-or Pre-Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

- 27 Bogush Tatiana A., Grishanina Anna N., Lee Alexey, Scherbakov Alexander M., Kapura-Brekhovskikh Evgeniya M., Dorzhieva Surena S., Bogush Elena A., Kosorukov Vyacheslav S. TUBB Microtubule Protein Expression Level in Tumor Tissue Predicts Aggressive Course of Non-Small Cell Lung Cancer

- 34 Tumanyan Sergey V., Moiseenko Tatiana I., Frantsiyants Elena M., Nepomnyashchaya Evgenia M., Tumanyan Sergey S., Gretskaya Angelina A., Ekimovsky Kirill A., Murtazalieva Indira Kh., Artsatbanova Kristina V., Bagautdinova Margarita A. Possibilities of Adaptation Processes Disorders Correction in Patients with Uterine Cancer in the Perioperative Period

- 41 Aramisova Rina M., Kambachokova Amina A., Kambachokova Zareta A., Zhetisheva Irina S., Kundetova Alena M.-G., Gazeava Iklima Kh., Keisinova Aksana R., Abazova Dayana Z., Abdurakhmanova Ramnat K., Dzhafarov Kamilla Kh. Frequency and Structure of Cerebral Strokes and Their Risk Factors: Measures for the Prevention of Recurrent Strokes at the Outpatient Stage

- 45 Gasieva Olga Yu., Khatkov Igor E., Drokov Mikhail Yu., Vertkin Arkadiy L., Knorring German Yu. The Influence of Resistant Flora on Costs and Their Structure During Pancreaticoduodenectomy

Guidelines for Practitioners

- 52 Kambachokova Amina A., Vologirov Aslan S., Temmoeva Leila A., Kambachokova Zareta A., Makhiava Zuhra Kh., Mamedov Rinat A., Betuganova Alina Kh., Zhakova Adelina A., Gadieva Zulfiya Kh. Influence of Liver Pathologies on the Development and Progression of Breast Cancer: Pathophysiological Mechanisms, Therapeutic Strategies and Prevention

- 58 Reviews Genatullina Guzel N., Yasenayevskaya Anna L., Samotrueva Marina A., Rubalsky Oleg V. Non-tuberculous Mycobacteria: Basic Properties and Methods of Their Cultivation

- 64 Mitina Ekaterina R., Pshenichnikova Anna B., Efremenkova Olga V. Current Concepts of the Peptide Antibiotic Gramicidin S Biosynthesis

- 72 Belov Boris S., Tarasova Galina M., Muravyeva Natalia V. Blood Culture-Negative Endocarditis:

* 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.

Анализ устойчивости холерных вибрионов, выделенных в России, к хинолонам и бета-лактамам

*Н. А. СЕЛЯНСКАЯ, С. О. ВОДОПЬЯНОВ, А. С. ВОДОПЬЯНОВ,
Л. А. ЕГИАЗАРЯН, В. Д. КРУГЛИКОВ

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Циркуляция в мире антибиотикорезистентных штаммов холерных вибрионов требует динамического наблюдения. Цель работы: оценить уровень чувствительности/устойчивости *Vibrio cholerae* к представителям хинолонов (включая фторхинолоны) и бета-лактамов. Материал и методы. Методом серийных разведений определены значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) налидиковой кислоты, ципрофлоксацина, ампициллина, цефтриаксона в отношении 682 штаммов *V. cholerae*, выделенных на территории России в 2005–2020 гг. от людей и из объектов окружающей среды. Результаты. К налидиковой кислоте были устойчивы все токсигенные штаммы и 20,4% нетоксигенных; к цефтриаксону — от 30 до 50% токсигенных и 5,4% нетоксигенных штаммов. Устойчивости к имипенему не выявлено. При наличии генов резистентности к фторхинолонам и бета-лактамам около половины культур характеризовались чувствительностью к данным антибиотикам *in vitro*. Следовательно, существует риск появления антибиотикоустойчивых форм возбудителя холеры в процессе этиотропной терапии инфекции, что диктует необходимость контроля чувствительности/устойчивости вибрионов к фторхинолонам или бета-лактамам при лечении этими антибиотиками.

Ключевые слова: холерные вибрионы; антибиотикорезистентность; фторхинолоны; бета-лактамы

Для цитирования: Селянская Н. А., Водопьянов С. О., Водопьянов А. С., Егиазарян Л. А., Кругликов В. Д. Анализ устойчивости холерных вибрионов, выделенных в России, к хинолонам и бета-лактамам. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (5–6): 4–10. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-4-10>. EDN: GMILDB.

Resistance Analysis of *Vibrio cholerae* Isolated in Russia to Quinolones and Beta-Lactams

*NADEZHDA A. SELYANSKAYA, SERGEY O. VODOPYANOV, ALEXEY S. VODOPYANOV,
LIANA A. EGIAZARYAN, VLADIMIR D. KRUGLIKOV

Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The circulation of antibiotic-resistant strains of *Vibrio cholerae* in the world requires dynamic monitoring. The aim of the study was to assess the level of sensitivity/resistance of *V. cholerae* to representatives of quinolones (including fluoroquinolones) and beta-lactams. Material and methods. The serial dilution method was used to determine the minimum inhibitory concentrations (MICs) of nalidixic acid, ciprofloxacin, ampicillin, and ceftriaxone for 682 strains of *V. cholerae* isolated in Russia in 2005–2020 from humans and environmental objects. Results. All toxicogenic strains and 20.4% of non-toxicogenic strains were resistant to nalidixic acid; 30 to 50% of toxicogenic strains and 5.4% of non-toxicogenic strains were resistant to ceftriaxone. No resistance to imipenem was detected. In the presence of resistance genes to fluoroquinolones and beta-lactams, about half of the cultures were characterized by sensitivity to these antibiotics *in vitro*. Consequently, there is a risk of the emergence of antibiotic-resistant forms of the cholera pathogen during the process of etiotropic therapy of the infection, which dictates the need to monitor the sensitivity/resistance of vibrios to fluoroquinolones or beta-lactams during treatment with these antibiotics.

Keywords: cholera vibrios; antibiotic resistance; fluoroquinolones; beta-lactams

For citation: : Selyanskaya N. A., Vodopyanov S. O., Vodopyanov A. S., Egiazaryan L. A., Kruglikov V. D. Resistance analysis of *Vibrio cholerae* isolated in Russia to quinolones and beta-lactams. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2025; 70 (5–6): 4–10. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-4-10>. EDN: GMILDB.

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



EDN: GMILDB

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



Введение

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, пероральная регидратация является терапией выбора для инфекций, вызванных *Vibrio cholerae*, независимо от серотипа [1]. При инфекции средней и тяжёлой степени, септицемии рекомендуется назначать антимикробные препараты с учётом антибиотикочувствительности возбудителя. Антибиотикотерапия сокращает среднюю продолжительность диареи и выделение вибрионов, снижает общий объём стула, позволяет значительно уменьшить объём внутривенных вливаний солевых растворов и сроки медицинского наблюдения, помогает предотвратить формирование вибриононосительства [2]. В арсенале средств этиотропной терапии заболеваний, вызываемых холерными вибрионами, в том числе холеры, важное место занимают фторхинолоны. Эти препараты составляют основу лечения тяжёлых инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, и нацелены на ДНК-гизазу и ДНК-топоизомеразу IV, кодируемую генами *gyrA* и *parC* [3]. Доказанная высокая активность фторхинолонов в отношении холерных вибрионов позволила рекомендовать их для лечения и профилактики холеры [4, 5].

Чувствительность штаммов холерного вибриона к ампициллину — представителю группы бета-лактамных антибиотиков, ингибирующих биосинтез клеточной стенки бактерий, определила его применение для этиотропной терапии холеры [6], а в отношении штаммов, устойчивых к этому препарату, была доказана эффективность более современных представителей бета-лактамов — цефалоспоринов III поколения и карбапенемов, обладающих устойчивостью к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий [7, 8].

Налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, ампициллин и цефтриаксон входят в перечень рекомендуемых препаратов для определения чувствительности/устойчивости возбудителя холеры [9].

Сведения об антибиотикорезистентности бактериальных патогенов имеют очень важное значение не только в клиническом плане, но и для анализа данных при количественной оценке распространённости антибиотикорезистентности, её временной динамики.

Цель работы — оценить уровень чувствительности/устойчивости *V. cholerae*, выделенных на территории Российской Федерации (2005–2020 гг.), к представителям хинолонов (включая фторхинолоны) и бета-лактамов.

Материал и методы

Штаммы. *V. cholerae* O1 El Tor, изолированные в 2005–2020 гг. на территории Российской Федерации от людей (8 штаммов *ctxA⁺tcpA⁺* — Мурманская область и г. Москва), из объектов

окружающей среды (2 штамма *ctxA⁺tcpA⁺* — Ростовская область; 24 штамма *ctxA⁻tcpA⁺* — Ростовская область, Республика Калмыкия, Алтайский и Хабаровский край, 274 штамма *ctxA⁻tcpA⁻* — Алтайский, Приморский, Забайкальский, Ставропольский, Краснодарский, Хабаровский края, Иркутская, Кемеровская, Тюменская, Ростовская, Воронежская области, Республики Калмыкия, Бурятия, Удмуртия, Татарстан и Крым); *V. cholerae* non O1/ non O139 (*ctxA⁻tcpA⁻*), выделенные в 2005–2020 гг. от людей (47 штаммов — Ростовская область, г. Челябинск, г. Москва, Республика Крым); из объектов окружающей среды (327 штаммов — Ростовская область). Все штаммы получены из Музея живых культур ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора. В качестве контрольных антибиотикочувствительных взяты штаммы *V. cholerae* O1 El Tor P-5879 (*ctx⁺tcp⁺* выделен от больного в Ростовской области в 1972 г.) и *V. cholerae* non O1/ non O139 P-9741 (KM162) (*ctx⁻tcp⁻* выделен из воды в Ростовской области в 1979 г.).

Антибиотикочувствительность изучаемых штаммов определяли методом серийных разведений в плотной питательной среде (агар Мюллера–Хинтона, pH 7,5 (NIMEDIA, Индия), в соответствии с МУК 4.2.2495-09 (2009) [9]). Интерпретацию значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) налидиксовой кислоты, ципрофлоксацина, ампициллина, цефтриаксона проводили по критериям, разработанным в отношении *V. cholerae* [9], имипенема — с учётом пограничных значений МПК для бактерий Enterobacteriaceae [10].

В работе использовали налидиксовую кислоту (неви-грамон, Chinoin, Венгрия), ципрофлоксацин (ООО «Озон», Россия), ампициллин (Белмедпрепараты РУП, Беларусь), цефтриаксон (ОАО «Синтез», Россия), имипенем (ООО «Рузварма», Россия).

Выделение ДНК, проведение ПЦР и учёт результатов проводили как описано ранее [11]. Полигеномное секвенирование осуществляли на секвенаторе MiSeq (Illumina, США). Для тримминга использовали алгоритм Trimmomatic [12]. Сборку геномов проводили с применением геномного ассемблера Spades [13].

Гены, ответственные за формирование лекарственной устойчивости к фторхинолонам (*qnrVCI*) и бета-лактамам (*carbapenem-antibiotic inactivation subclass B1 Vibrio cholerae varG beta-lactamase* — AAF94716, *metallo-beta-lactamase superfamily protein*), а также системы выброса антибактериальных препаратов из клетки (*fluoroquinolone antibiotic; macrolide antibiotic; penam-antibiotic efflux CRB- antibiotic efflux resistance-nodulation-cell division (RND) antibiotic efflux pump* — ARO:3000518-BAE77933.1; *major facilitator superfamily (MFS) antibiotic efflux pump-antibiotic efflux ARO:3005043* — ABZ01840.1) выявляли с помощью ПЦР в формате реального времени [14] и авторского программного обеспечения, анализирующего данные полигеномного секвенирования, с использованием базы CARD (Comprehensive Antibiotic Resistance Database) [15].

Доверительные интервалы для частот и долей рассчитывали по методу Вальда с коррекцией по Агрести–Коуллу с вероятностью 95% [16].

Результаты

Исследование показало, что чувствительность холерных вибрионов к изученным антибиотикам различалась в зависимости от их происхождения и токсигенности. Исключение составил имипенем, к которому чувствительными оказались все изученные штаммы.

Штаммы *V. cholerae* El Tor *ctxA⁺tcpA⁺*, выделенные от людей и из объектов окружающей среды, обладали устойчивостью к налидиксовой кислоте (100%), к ампициллину (50%) и цефтриаксону (30%) (табл. 1).

Таблица 1. Чувствительность/устойчивость к антибактериальным препаратам группы хинолонов (включая фторхинолоны) и бета-лактамов штаммов *V. cholerae*, выделенных на территории Российской Федерации
Table 1. Sensitivity/resistance of *V. cholerae* strains isolated in the Russian Federation to antibacterial drugs of the quinolone group (including fluoroquinolones) and beta-lactams

Антибактериальный препарат	Характеристика чувствительности	Штаммы <i>V. cholerae</i>									
		El Tor					non O1 / non O139				
		от людей		из объектов окружающей среды			от людей		из объектов окружающей среды		
<i>ctxA⁺tcpA⁺(8)*</i>	<i>ctxA⁺tcpA⁺(2)*</i>	<i>ctxA⁻tcpA⁺(24)*</i>	<i>ctxA⁻tcpA⁻(274)*</i>	<i>ctxA⁻tcpA⁻(47)*</i>	<i>ctxA⁻tcpA⁻(327)*</i>						
абс. % (ДИ)**	абс. % (ДИ)**	абс. % (ДИ)**	абс. % (ДИ)**	абс. % (ДИ)**	абс. % (ДИ)**						
S	0	0	22	88,5 (73–98,8)	218	79,4 (74,4–83,9)	46	95,9 (87,8–>99,9)	295	89,9 (86,5–93)	
R	8	100	2	100	2	11,5 (1,1–27)	56	20,6 (16–25,6)	1	4,1 (<0,01–12)	32
Ципрофлоксацин	S	8	100	2	100	24	100	274	100	47	100
R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Ампициллин	S	4	50 (21,5–78)	2	100	16	65,4 (46,6–82)	220	78,3 (75–84,6)	31	65,3 (51,6–77,9)
R	4	50 (21,5–78)	0	0	8	34,6 (17,8–53,4)	59	21,7 (17–26,8)	16	34,7 (22–48)	118
Цефтриаксон	S	6	70 (40–93,7)	0	0	24	100	259	94,2 (91–96,7)	39	81,6 (69,6–91,4)
R	2	30 (6,3–59,9)	2	100	0	0	15	5,8 (3,2–8,9)	8	18,4 (8,6–30,4)	1
Имипенем	S	8	100	2	100	24	100	274	100	47	100
R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание.* — количество исследованных штаммов; ** — доверительный интервал; S — чувствительность к антибактериальному препаратору; R — устойчивость либо промежуточная устойчивость к антибактериальному препаратору.

Среди штаммов, изолированных из объектов окружающей среды и лишённых гена холерного токсина (*ctxA⁻tcpA⁺*), зарегистрирована устойчивость к налидиксовой кислоте (11,5%), к ампициллину (у 34,6%) при отсутствии резистентности к цефтриаксону.

У 20,6% штаммов *V. cholerae* El Tor *ctxA⁻tcpA⁻* выявлена устойчивость к налидиксовой кислоте, у 21,7 и 5,8% — к ампициллину и цефтриаксону соответственно.

Холерные вибрионы не O1 / не O139 серо-групп характеризовались наличием культур, устойчивых к налидиксовой кислоте (4,1 и 10,1%), ципрофлоксацину (1,2%), ампициллину (34,7 и 36,2%), цефтриаксону (0,6 и 18,4%) (см. табл. 1).

При этом все изученные штаммы по устойчивости к хинолонам (включая фторхинолоны) и бета-лактамам распределились на 8 фенотипов: от полностью чувствительных штаммов, до устойчивых одновременно к трём препаратам (табл. 2).

Таблица 2. Фенотипы устойчивости к хинолонам или бета-лактамам штаммов *V. cholerae*

Table 2. Quinolone or beta-lactam resistance phenotypes of *V. cholerae* strains

Число г-детерминант	Маркёры устойчивости
0	—
1	<i>Ap Nal^R</i>
2	<i>Nal^R Ap Nal^R Ctr Ap Ctr</i>
3	<i>Nal^R Ap Ctr Nal^R Cip Ap</i>

Примечание. *Ap* — устойчивость к ампициллину; *Nal^R* — устойчивость к налидиксовой кислоте; *Ctr* — устойчивость цефтриаксону; *Cip* — устойчивость к ципрофлоксацину.

Note: *Ap* — resistance to ampicillin; *Nal^R* — resistance to nalidixic acid; *Ctr* — resistance to ceftriaxone; *Cip* — resistance to ciprofloxacin.

Далее нами был проведён анализ данных ПЦР и полногеномного секвенирования на наличие в штаммах холерных вибрионов, проявляющих как чувствительный, так и устойчивый к хинолонам и бета-лактамам фенотип, соответствующих генов. Для чего была сформирована выборка, состоящая из 36 штаммов *V. cholerae* O1 El Tor и 9 штаммов *V. cholerae* non O1 / non O139 (табл. 3).

Ген *qnrVCI* обнаружен в трёх штаммах *V. cholerae* (*V. cholerae* O1 El Tor 20430, *V. cholerae* non O1 / non O139 375 и *V. cholerae* non O1 / non O139 117), при отсутствии устойчивости к фторхинолонам.

Все исследованные штаммы (45), включая чувствительные к бета-лактамам (21), содержали ген *metallo-beta-lactamase superfamily protein*. В 13 (28,8%) штаммах, из которых 10 проявляли устойчивость к бета-лактамам, также присутствовал ген *carbapenem — an-*

Таблица 3. Наличие генов устойчивости к хинолонам и бета-лактамам в штаммах *V. cholerae***Table 3. Presence of quinolone and beta-lactam resistance genes in *V. cholerae* strains**

Штамм <i>V. cholerae</i>	Фенотип	Коли- чество культур	Гены антибиотикорезистентности					
			<i>qnrVC1</i>	<i>carbapenem</i> — antibiotic	<i>MFS</i> antibiotic	<i>fluoroquinolone</i> antibiotic; <i>macrolide</i> <i>inactivation</i> <i>efflux</i>	<i>beta-</i> <i>lactamase</i> <i>penam</i> — antibiotic	<i>metallo-</i> <i>superfamily</i> <i>efflux CRP</i> — <i>protein</i>
Число штаммов, содержащих ген								
El Tor	—	12	0	0	0	0	0	12
	<i>Ap</i>	8	1	0	0	0	0	8
	<i>Nal</i> ^R	5	0	3	3	3	3	5
	<i>Nal</i> ^R <i>Ap</i>	2	0	1	0	2	2	2
	<i>Nal</i> ^R <i>Ctr</i>	4	0	3	1	3	3	4
	<i>Nal</i> ^R <i>Ap Ctr</i>	5	0	3	1	3	3	5
non O1 /	—	4	2	0	0	0	0	4
non O139	<i>Ap Ctr</i>	2	0	0	0	0	0	2
	<i>Nal</i> ^R <i>Cip Ap</i>	3	0	3	0	3	3	3

tibiotic inactivation subclass B1 V. cholerae varG beta-lactamase.

В 14 и 5 штаммах (31,1 и 11% от общего количества исследованных культур) обнаружены гены антибактериального эффлюкса *RND* и *MFS* соответственно.

Обсуждение

Успехи использования в 40-х годах XX столетия антибактериальных препаратов для лечения холеры уже через двадцать лет омрачились регистрацией штаммов *V. cholerae*, устойчивых к аминогликозидам, хлорамфениколу, тетрациклину, ампициллину, а в девяностых годах прошлого века появились сообщения о выявлении вариантов, резидентных к налидиксовой кислоте, фторхинолонам и цефалоспоринам [17]. На территории Российской Федерации клинические изоляты *V. cholerae* El Tor, резидентные к налидиксовой кислоте, впервые были выделены в г. Казани в 2001 г. [18], а в 2005 г. в г. Твери от алgidного больного, прибывшего из Индии, изолирован штамм *V. cholerae* El Tor с устойчивостью к налидиксовой кислоте, фторхинолонам, цефалоспоринам [19]. Как показало настоящее исследование, начиная с 2007 г., устойчивостью к налидиксовой кислоте обладали уже все токсигенные штаммы *V. cholerae* El Tor, выделенные от людей и из окружающей среды, и до 20,6% штаммов, не содержащих ген холерного токсина. Кроме того, треть штаммов характеризовалась резидентностью к бета-лактамам, включая цефалоспорины.

Полученные данные согласуются с данными зарубежных источников, свидетельствующими о нарастании случаев выделения штаммов холерных вибрионов O1 и не O1/ не O139 серогрупп, устой-

чивых к хинолонам и цефалоспоринам. Например, T. Mashe и соавт. [20] сообщают о высоком уровне резидентности к ципрофлоксацину (96,7%) и цефтриаксону (99,6%) у холерных вибрионов O1 серогруппы, вызвавших крупную вспышку холеры в 2018–2019 гг. в Зимбабве. Все *V. cholerae*, изолированные в Конго в 2014–2017 гг., проявляли устойчивость к налидиксовой кислоте, а часть штаммов — сниженную чувствительность к ципрофлоксацину и устойчивость к ампициллину [21]. Спектр множественной устойчивости штаммов non O1 / non O139 серогрупп из Южной Индии включал, наряду с аминогликозидами, хлорамфениколом и фуразолидоном, цефотаксим, налидиксовую кислоту и фторхинолоны [22]. Характеристика антибиотикоустойчивости клинических изолятов *V. cholerae* non O1 / non O139 в Калькутте (Индия) свидетельствует об устойчивости 55,5–57,6% штаммов к ампициллину и налидиксовой кислоте [23]. В Китае из 200 изученных изолятов *V. cholerae* non O1 / non O139 устойчивость к цефазолину зарегистрирована у 68,70% штаммов, к ампициллину — у 47,83%, имипенему — у 27,83% [24]. Высокие показатели резидентности к бета-лактамам, наряду с наличием множественной устойчивости, обнаружены у *V. cholerae* non O1 / non O139, полученных из поверхностных вод в Словакии [25].

Как известно, устойчивость к антибактериальным препаратам у холерного вибриона формируется либо за счёт хромосомных мутаций, либо за счёт приобретения мобильных генетических элементов. У *V. cholerae* найдены мобильные кассеты *qnr* генов, кодирующие устойчивость к ципрофлоксацину [26]. Есть сообщения о расположении генов резидентности к фторхинолонам в ICE холерных вибрионов [27]. В нашем исследовании у фторхинолонорезидентных штаммов от-

существовал ген *qnrVC1*, зато обнаружен ген *RND antibiotic efflux rmp*, ответственный за выведение фторхинолонов, макролидов, карбапенемов. Это не исключает наличие в штаммах и других механизмов устойчивости, например мутаций в генах гиразы (*gyrA*) и топоизомеразы IV (*parC*) [28], что требует специального изучения.

Наряду с устойчивостью к фторхинолонам, беспокойство вызывают сообщения о выделении штаммов холерных вибрионов, резистентных к цефалоспоринам и карбапенемам — препаратам, используемым для лечения тяжёлых инфекционных заболеваний у людей с множественной лекарственной устойчивостью.

Самые распространённые в настоящее время виды резистентности к бета-лактамам связаны с продукцией бактериями ферментов бета-лактамаз, которые представляют собой суперсемейство генетически и функционально различных ферментов, способных разрушать бета-лактамное кольцо. К настоящему времени описано 1300 ферментов. С точки зрения клинической практики наиболее значимыми являются бета-лактамазы широкого спектра действия молекулярного класса A (*TEM*-, *SHV*- и *CTX-M*-типы) [29].

Гены, кодирующие бета-лактамазы, большей частью локализуются на мобильных генетических элементах генома бактерий и часто несут одновременно гены устойчивости к антибиотикам других классов — аминогликозидам, фторхинолонам и др. Мобильные элементы *ICE*, способные к самопереносу, с генами *blaSPM-1*, *blaGES-6*, карбапенемазы *blaOXA* обнаружены в различных бактериях. Так, устойчивый к карбапенему штамм *Salmonella* serovar Senftenberg BCN 2406 с генами *bla-NDM-1* был изолирован от ребенка с диареей в Калькутте (Индия). За исключением тетрациклина, все изученные антибиотики были не активны в отношении этого изолята. Установлено, что *bla-NDM-1* находится на мегаплазмиде *pNDM-SAL* размером 146,13 Кб, которая может передаваться в конъюгации клеткам *Escherichia coli* и другим кишечным патогенам, таким как *V. cholerae* и *Shigella flexneri* 2a, что способствует распространению резистентности [30]. В Германии из прибрежных вод выделено 4 штамма *V. cholerae*, устойчивых к карбапенемам и содержащих ген *blaVCC-1* [31]. В Канаде карбапенемазы *VCC-1* обнаружены у холерных вибрионов, устойчивых к пенициллину, карбапенемам и монобактамным антибиотикам [32]. Среди вибрионов, выделенных из Манильского моллюска, с устойчивостью к ампциллину и цефалотину (100 и 68% соответственно), зарегистрировались гены *bla CTX-M* (87%), *blaTEM* (55%) и *Int1* (90%) и кассеты генов *blaSHV*, *strA-strB*, *tetA*, *tetB* и *aadA2* в различных комбинациях [33]. Есть данные о хромосомной локализации бета-лактамаз у штаммов *V. cholerae*. Так, сообщается об обнаружении в хромосоме *V. cholerae*, выделенных из

образцов стула больных диареей в 2008–2014 гг., гена металло-бета-лактамазы *blaNDM-1*. Важно отметить, что этот ген придаёт устойчивость к различным бета-лактамным антибиотикам, включая имипенем [34]. Устойчивость к бета-лактамам может быть обусловлена также уменьшением проницаемости бактериальной мембраны или активацией систем эффлюкса [35].

В нашем исследовании все штаммы, устойчивые к беталактамам, содержали гены *metallo-beta-lactamase superfamily protein* или *carbapenem antibiotic inactivation subclass B1 V. cholerae varG beta-lactamase* и до 31,1% — гены антибактериального эффлюкса *RND* или *MFS*. При этом около половины штаммов (45%), имеющих указанные гены, фенотипически обладали чувствительностью к бета-лактамам. Данное явление хорошо известно и описано в работах зарубежных авторов [36]. Возможно, это связано со снижением экспрессии подобных генов либо их повреждением. Тем не менее, нельзя исключить, что при селективном давлении антибиотика во время этиотропной терапии эти гены могут быть ответственны за формирование антибиотикорезистентности.

Заключение

Выделение штаммов холерных вибрионов, устойчивых к фторхинолонам и цефалоспоринам, имеющих одновременно множественную резистентность, затрудняет выбор препаратов для эффективной этиотропной терапии. В этой связи назначение антибактериального препарата должно проводиться после определения антибиотикограммы возбудителя под строгим контролем антибиотикочувствительности в ходе лечения на третий сутки. Перспективной является разработка более совершенных антимикробных средств, к которым бы не происходило формирование устойчивости или альтернативных методов лечения холеры. Постоянный мониторинг антибиотикорезистентности клинических и экологических штаммов холерного вибриона остается надёжной стратегией надзора за устойчивыми патогенами.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. При подготовке данной статьи отсутствовал конфликт интересов

Участие авторов. Н. А. Селянская — разработка модели, выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, написание текста; С. О. Водопьянов — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; А. С. Водопьянов — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Л. А. Егиазарян — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; В. Д. Кругликов — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Литература/References

1. Global Task Force on Cholera Control. Cholera Outbreak: Assessing the Outbreak Response and Improving Preparedness. Geneva: World Health Organization, 2004.
2. Chatterjee P, Kanungo S, Bhattacharya S. K., Dutta Sh. Mapping cholera outbreaks and antibiotic resistant *Vibrio cholerae* in India: An assessment of existing data and a scoping review of the literature. *Vaccine*. 2020; 38 (1): A93–A104. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.003.
3. Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (4): 8–14. [Yakovlev V. P. Antimikrobnye preparaty gruppy ftorkhinolonov. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (4): 8–14. (in Russian)]
4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2521-09. Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории Российской Федерации. Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. М.: 2009; 85. [Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.1.2521-09. Profilaktika kholery. Obshchie trebovaniya k epidemiologicheskemu nadzoru za kholerou na territorii rossiiskoi Federatsii. Federal'nyi tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii. Moscow: 2009; 85. (in Russian)]
5. Методические указания 3.4.1030 Санитарная охрана территории. Организация, обеспечение и оценка противоэпидемической готовности медицинских учреждений к проведению мероприятий в случае завоза или возникновения особо опасных инфекций, контагиозных вирусных геморрагических лихорадок, инфекционных болезней неясной этиологии, представляющих опасность для населения РФ и международного сообщения. М.: 2001; 64. [Metodicheskie ukazaniya 3.4.1030 Sanitarnaya okhrana territorii. Organizatsiya, obespechenie i otsenka protivoepidemicheskoi gotovnosti meditsinskikh uchrezhdenii k provedeniyu meropriyatiy v sluchae zavoza ili vozniknoveniya osobovo opasnykh infektsii, kontagioznykh virusnykh hemorragicheskikh lihoradok, infektionnykh boleznei neyasnoi etiologii, predstavlyayushchikh opasnost' dlya naseleniya RF i mezhdunarodnogo soobshcheniya. Moscow: 2001; 64. (in Russian)]
6. Roy S. K., Islam A., Ali R., Islam K. E., Khan R. A., Ara S. H., Saifuddin N. M., Fuchs G. J. A randomized clinical trial to compare the efficacy of erythromycin, ampicillin and tetracycline for the treatment of cholera in children. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1998; 92 (4): 460–462. doi: 10.1016/s0035-9203(98)91094-x.
7. Clark R. B. Antibiotic susceptibilities of the *Vibrionaceae* to meropenem and other antimicrobial agents. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1992; 15 (5): 453–455. doi: 10.1016/0732-8893(92)90088-b.
8. Крамарев С. А., Евтушенко В. В. Карбапенемы в клинической практике. Актуальная инфектология. 2019; 7 (2): 57–62. [Kramarev S. A., Evtushenko V. V. Karbapenemy v klinicheskoi praktike. Aktual'naya Infektolgiya. 2019; 7 (2): 57–62. (in Russian)]
9. Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сап, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам. Метод.указ. МУ 4.2.2495-09. М.: 2009. [Identification of the pathogens of dangerous bacterial infections (plague, anthrax, cholera, tularemia, brucellosis, glanders, melioidoz) to antibacterial medicines. Method.the Decree. MU 4.2.2495-09. Moscow: 2009. (in Russian)]
10. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». 2018. [Klinicheskie rekomendatsii «Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam». 2018. (in Russian)]
11. Водопьянов А. С., Водопьянов С. О., Олейников И. П., Мишанькин Б. Н., Кругликов В. Д., Архангельская И. В., Зубкова Д. А., Ежова М. И. INDEL- и VNTR-тиปирование штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных в 2013 году из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 5 (266): 41–44. [Vodopyanov A. S., Vodopyanov S. O., Oleynikov I. P., Mishan'kin B. N., Kruglikov V. D., Arkhangelskaya I. V., Zubkova D. A., Yezhova M. I. INDEL- and VNTR-typing Vibrio cholerae strains, isolated in 2013 from the environmental objects in the Russian Federation. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2015, 5 (266): 41–44. (in Russian)]
12. Bolger A. M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014; 30 (15): 2114–2120. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170.
13. Bankevich A., Nurk S., Antipov D. et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol*. 2012; 19 (5): 455–77. doi: 10.1089/cmb.2012.0021.
14. Крицкий А. А., Чедышова Л. Б., Заднова С. П., Плеханов Н. А., Смирнова Н. И. Способ одновременного выявления штаммов *Vibrio cholerae* и определения в их геноме генов лекарственной устойчивости с помощью ПЦР в режиме реального времени. Биотехнология. 2018; 34 (2): 70–72. [Kritskii A. A., Chedlyshova N. B., Zadnova S. P., Plekhanov N. A., Smirnova N. I. A Method for simultaneous detection of *Vibrio cholerae* strains and drug resistance genes in their genome by means of real-time PCR. *Biotechnology*. 2018, 34 (2): 70–72. (in Russian)]
15. Alcock B. P., Raphenya A. R., Lau T. T. Y., Tsang K. K., Bouchard M., Edalatmand A., Huynh W., Nguyen A. V., Cheng A. et al. CARD 2020: antibiotic resistome surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Res*. 2020 Jan 8; 48 (D1): D517–D525. doi: 10.1093/nar/gkz935. PMID: 31665441; PMCID: PMC7145624.
16. Гржебовский А. М. Доверительные интервалы для частот и долей. Экология человека. 2008; 5: 57–60. [Grzhibovskiy A. M. Confidence intervals for proportions. *Ekologiya Cheloveka*. 2008; 5: 57–60 (in Russian)]
17. Garg P., Chakraborty S., Basu I., Datta S., Rajendran K., Bhattacharya T., Yamasaki S., Bhattacharya S. K., Takeda Y., Nair G. B., Ramamurthy T. Expanding multiple antibiotic resistance among clinical strains of *Vibrio cholerae* isolated from 1992–7 in Calcutta, India. *Epidemiol. Infect*. 2000; 124 (3): 393–399. doi: 10.1017/s0950268899003957.
18. Дудина Н. А., Рыжко И. В., Ломов Ю. М., Цураева Р. И., Шутко А. Г. Активность антибактериальных препаратов различных групп *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов холерного вибриона эльтор, выделенных в г. Казани в 2001г. Успехи современного естествознания. 2003; 6: 48–49. [Dudina N. A., Ryzhko I. V., Lomov Yu. M., Tsuraeva R. I., Shut'ko A. G. Aktivnost' antibakterial'nykh preparatov razlichnykh grupp *in vitro* i *in vivo* v otносenii shtammov kholernogo vibriona el'tor, vydelennykh v g. Kazani v 2001g. Uspekhi Sovremenogo Estestvoznanija. 2003; 6: 48–49. (in Russian)]
19. Рыжко И. В., Дудина Н. А., Ломов Ю. М., Шутко А. Г., Цураева Р. И., Анисимов Б. И. Антибактериальная активность 22 препаратов в отношении штаммов холерного вибриона O1 и O139 серогрупп, выделенных от людей в период с 1927 по 2005 гг. Антибиотики и химиотер. 2005; 50 (8–9): 38–42. [Ryzhko I. V., Dudina N. A., Lomov Yu. M., Shutko A. G., Tsuraeva R. I., Anisimov B. I. Activity of 22 Antibacterials against O1 and O139 serogroup *Vibrio cholerae* strains isolated from humans within 1927–2005 in various regions of the world. *Antibiot Khimioter* = Antibiotics and Chemotherapy. 2005; 50 (8–9): 38–42. (in Russian)]
20. Mashe T., Domman D., Tarupiwa A., Manangazira P., Phiri I., Masunda K., Chonzi P., Njamkepo E., Ramudzulu M., Mtapuri-Zinyowera S., Smith A. M., Weill F. Highly resistant cholera outbreak strain in Zimbabwe. *N Engl J Med*. 2020; 383 (7): 687–689. doi: 10.1056/NEJM2004773.
21. Irenege L. M., Ambrose J., Mitangala P. N., Bearzatto B., Kabangua R. K.S., Duran J. F., Gala J. L. Genomic analysis of pathogenic isolates of *Vibrio cholerae* from eastern Democratic Republic of the Congo (2014–2017). *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 14 (4): e0007642. doi: 10.1371/journal.pntd.0007642.
22. Li F., Du P., Li B., Ke Ch., Chen A., Chen J., Zhou H., Li J., Jr J. G. M., Kan B., Wang D. Distribution of virulence-associated genes and genetic relationships in non-O1/O139 *Vibrio cholerae* aquatic isolates from China. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80 (16): 4987–92. doi: 10.1128/AEM.01021-14.
23. Dutta D., Chowdhury G., Pazhani G. P., Guin S., Dutta S., Ghosh S., Rajendran K., Nandy R. K., Mukhopadhyay A. K., Bhattacharya M. K., Mitra U., Takeda Y., Nair G. B., Ramamurthy Th. *Vibrio cholerae* Non-O1, non-O139 serogroups and cholera-like diarrhea, Kolkata, India. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (3): 464–467. doi: 10.3201/eid1903.121156.
24. Luo Y., Wang H., Liang J., Qian H., Ye J., Chen L., Yang X., Chen Z., Wang F., Octavia S., Payne M., Song X., Jiang J., Jin D., Lan R. Population structure and multidrug resistance of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* in freshwater rivers in Zhejiang, China. *Microb Ecol*. 2021. doi: 10.1007/s00248-020-01645-z.
25. Valáriková J., Korcová J., Ziburová J., Rosinský J., Čtžová A., Bieliková S., Sojka M., Farkaš P. Potential pathogenicity and antibiotic resistance of aquatic *Vibrio* isolates from freshwater in Slovakia. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020; 65 (3): 545–555. doi: 10.1007/s12223-019-00760-w.
26. Sharif N., Nobel N., Sakib N., Liza S., Khan S. T., Billah B., Parvez A. K., Haque A., Talukder A. A., Dey S. K. Molecular and epidemiologic analysis of diarrhoeal pathogens in children with acute gastroenteritis in bangladesh during 2014–2019. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (7): 580–585. doi: 10.1097/INF.0000000000002637.
27. Shah M. R., Nur A. H., Alam M., Sadique A., Sultana M., Hoq M. M., Sack R. B., Colwell R. R. *Vibrio cholerae* O1 with reduced susceptibility to ciprofloxacin and azithromycin isolated from a Rural Coastal Area of Bangladesh. *Front Microbiol*. 2017; 8: 252. doi: 10.3389/fmicb.2017.00252.
28. Gladkikh A. S., Feranchuk S. I., Ponomareva A. S., Bochalgin N. O., Mironova L. V. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae* El Tor strains isolated during cholera complications in Siberia and the Far East of Russia. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020; 78: 104096. doi: 10.1016/j.meegid.2019.104096.
29. Ульянова М. М., Преснова Г. В., Поболелова Ю. И., Филиппова А. А., Егоров А. М., Рубцова М. Ю. Скрининг бактериальных генов, ответ-

- ственных за устойчивость к бета-лактамным антибиотикам, с использованием микрочипов с ферментативной детекцией. Вестник Московского университета. сер. 2. Химия. 2016; 57 (4): 245–252. [Ulyanova M. M., Presnova G. V., Pobolelova Yul, Filippova A. A., Egorov A. M., Rubtsova M. Yu. Skrining bakterial'nykh genov, otvetstvennykh za ustochivost' k beta-laktamnym antibiotikam, s ispol'zovaniem mikrochipov s fermentativnoidekteksiei. Vestnik Moskovskogo universiteta. ser. 2. Khimiya. 2016; 57 (4): 245–252. (in Russian)]
30. Sarkar A., Pazhani G. P., Chowdhury G., Ghosh A., Ramamurthy T. Attributes of carbapenemase encoding conjugative plasmid pNDM-SAL from an extensively drug-resistant *Salmonella enterica* Serovar Senftenberg. *Front Microbiol.* 2015; 6: 969. doi: 10.3389/fmicb.2015.00969.
 31. Hammerl J. A., Jäckel C., Bortololia V., Schwartz K., Bier N., Hendriksen R. S., Guerra B., Strauch E. Carbapenemase VCC-1-producing *Vibrio cholerae* in coastal waters of Germany. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23 (10): 1735–1737. doi: 10.3201/eid2310.161625.
 32. Mangat C. S., Boyd D., Janecko N., Martz S., Desrusseau A., Carpenter M., Reid-Smith R. J., Mulvey M. R. Characterization of VCC-1, a Novel Ambler Class A Carbapenemase from *Vibrio cholerae* Isolated from Imported Retail Shrimp Sold in Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60 (3): 1819–1825. doi: 10.1128/AAC.00502-16
 33. Aberkane S., Compain F., Barraud O., Ouédraogo A. S., Bouzinbi N., Vittecoq M., Jean-Pierre H., Decré D., Godreuil S. Non-O1/Non-O139

Информация об авторах

Селянская Надежда Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник, отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0008-4705

Водопьянов Сергей Олегович — д. м. н., ведущий научный сотрудник, и. о. зав. лабораторией биохимии микробов ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4336-0439

Водопьянов Алексей Сергеевич — к. м. н., старший научный сотрудник группы вирусологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9056-3231

Егiazарян Лиана Альбертовна — младший научный сотрудник лаборатории биологической безопасности и лечения ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6350-065X

Владимир Дмитриевич Кругликов — д. м. н., главный научный сотрудник, врио начальника отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID: 0000-0002-6540-2778

Vibrio cholerae Avian Isolate from France Cocarrying the bla (VIM-1) and bla (VIM-4) Genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59 (10): 6594–6. doi: 10.1128/AAC.00400-15.

34. Verma J., Bag S., Saha B., Kumar P., Ghosh T. S., Dayal M., Senapati T., Mehra S., Dey P., Desigamani A., Kumar D., Rana P., Kumar B., Maiti T. K., Sharma N. C., Bhadra R. K., Mutreja A., Nair G. B., Ramamurthy T., Das B. Genomic plasticity associated with antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116 (13): 6226–6231. doi: 10.1073/pnas.1900141116.
35. Lloyd N. A., Nazaret S., Barkay T. Genome-facilitated discovery of RND efflux pump-mediated resistance to cephalosporins in *Vibrio* spp. isolated from the mummichog fish gut. *J. Glob Antimicrob Resist.* 2019; 19: 294–300. doi: 10.1016/j.jgar.2019.05.006.
36. Siriphap A., Leekitcharoenphon P., Kaas R. S., Theethakaew C., Aarestrup F. M., Sutheinkul O. et al. Characterization and genetic variation of *Vibrio cholerae* isolated from clinical and environmental sources in Thailand. *PLoS ONE.* 2017; 12 (1): e0169324. doi: 10.1371/journal.pone.0169324.

Поступила / Received 02.02.2024
Принята в печать / Accepted 15.03.2024

About the authors

Nadezhda A. Selyanskaya — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Department of Microbiology of Cholera, Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0008-4705

Sergey O. Vodopyanov — D. Sc. in Medicine, Leading Researcher, Acting Head of the Laboratory of Microbial Biochemistry, Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4336-0439

Alexey S. Vodopyanov — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher of the Virology Group, Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9056-3231

Liana A. Egiazaryan — Junior Researcher at the Laboratory of Biological Safety and Treatment of Especially Dangerous Infections, Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6350-065X

Vladimir D. Kruglikov — Dr. Sc. in Medicine, Chief Researcher, Acting Head of the Department of Microbiology of Cholera, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6540-2778

Сирийские золотистые хомяки — модель для оценки эффективности противовирусных препаратов в отношении экспериментальной формы COVID-19

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

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

Резюме

Введение. Вирусное заболевание COVID-19 вызвало чрезвычайную ситуацию мирового масштаба и привлекло к себе внимание специалистов здравоохранения и населения во всём мире. Значительный рост числа новых случаев инфицирования этим вирусом демонстрирует актуальность поиска лекарственных препаратов, эффективных в отношении данного возбудителя. Для оценки активности противовирусных препаратов необходима лабораторная модель. **Цель работы** — разработка экспериментальной модели, адекватно воспроизводящей ведущий синдром заболевания человека COVID-19. **Материал и методы.** Методы исследования: экспериментально-аналитические. Эксперименты проводили с использованием постоянной культуры клеток почки африканской зелёной мартышки — Vero Cl008 и сирийских золотистых хомяков, перорально инфицированных различными вариантами вируса SARS-CoV-2. **Результаты.** Разработана модель экспериментальной формы COVID-19 у сирийских золотистых хомяков при пероральном инфицировании по комплексу показателей (клинико-вирусологических, гематологических и биохимических). Показано, что в результате инфицирования перорально в дозе 500 ИД₅₀ у животных развивается поражение лёгких, отмечается снижение количества лейкоцитов в крови, увеличение доли содержания юных и палочкоядерных форм нейтрофилов с одновременным уменьшением доли сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, увеличение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АЛАТ), увеличение концентрации в сыворотке крови мочевины, креатинина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфоркиназы (КФК). Для расчёта индекса тяжести заболевания и коэффициента лечебного действия служили следующие показатели: накопление вируса в лёгких, степень поражения лёгких (патологоанатомические изменения), уровни АЛАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, мочевины, креатинина, относительное количество миелоцитов, юных, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, и лимфоцитов. **Заключение.** Предложенная модель экспериментальной формы COVID-19 у сирийских золотистых хомяков адекватно воспроизводит ведущий синдром заболевания (вирусную пневмонию) и позволяет проводить более объективную оценку эффективности противовирусных препаратов с расчётом индекса тяжести заболевания и коэффициента лечебного действия.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; *in vivo*; сирийские золотистые хомяки; противовирусная активность; индекс тяжести заболевания

Для цитирования: Логинова С. Я., Щукина В. Н., Савенко С. В., Рубцов В. В., Борисевич С. В. Сирийские золотистые хомяки — модель для оценки эффективности противовирусных препаратов в отношении экспериментальной формы COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (5–6): 11–20. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-11-20>. EDN: SQSJXO.

Syrian Golden Hamsters — a Model for Assessing the Efficacy of Antiviral Drugs Against Experimental COVID-19

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

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

Abstract

Introduction. The viral disease COVID-19 has caused a global emergency and attracted the attention of health professionals and the public worldwide. The significant increase in the number of new cases of infection with this virus demonstrates the relevance of finding medications effective against this pathogen. A laboratory model is needed to assess the activity of antiviral drugs. **The aim of this study** was to develop an experimental model that adequately reproduces the leading syndrome of the human disease COVID-19. **Material and methods.** Research methods: experimental and analytical. The experiments were conducted using a permanent culture of African green monkey kidney cells — Vero Cl008, as well as Syrian golden hamsters orally infected with various variants of the SARS-CoV-2 virus. **Results.** A model of the experimental form

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



EDN: SQSJXO

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



of COVID-19 in Syrian golden hamsters with oral infection was developed based on a set of parameters (clinical, virological, hematological, and biochemical). It was shown that as a result of oral infection at a dose of 500 ID₅₀ animals developed lung damage, a decrease in the number of leukocytes in the blood, an increase in the proportion of young and band forms of neutrophils with a simultaneous decrease in the proportion of segmented neutrophils, lymphocytes, an increase in the activity of aspartate and alanine aminotransferases (AST and ALT), an increase in the concentration of urea, creatinine, lactate dehydrogenase (LDH), and creatine phosphokinase (CPK) in the blood serum. The following indicators were used to calculate the disease severity index and the therapeutic effect factor: virus accumulation in the lungs, the degree of lung damage (pathological changes), the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatinine kinase, urea, creatinine, the relative number of myelocytes, young, band, segmented neutrophils, and lymphocytes. **Conclusion.** The proposed model of the experimental form of COVID-19 in Syrian golden hamsters adequately reproduces the leading syndrome of the disease (viral pneumonia) and allows for a more objective assessment of the effectiveness of antiviral drugs with the calculation of the disease severity index and the therapeutic effect coefficient.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; *in vivo*; Syrian golden hamsters; antiviral activity; disease severity index

For citation: Loginova S. Ya., Shchukina V. N., Savenko S. V., Rubtsov V. V., Borisevich S. V. Syrian golden hamsters — a model for assessing the efficacy of antiviral drugs against experimental COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (5–6): 11–20. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-11-20>. EDN: SQSJXO.

Введение

Разработке эффективных методов профилактики и терапии опасных и особо опасных вирусных инфекций в настоящее время уделяется большое внимание, что связано с возможностью возврата как искоренённых инфекций (натуральная оспа), так и появлением новых заболеваний (тяжёлый острый респираторный синдром, МЕРС, COVID-19, грипп А (H5N1, H7N7)). Кроме того, наметилось биотехнологическое отставание России в области разработки и производства современных лекарственных средств, что несёт угрозу её биологической безопасности.

Методология оценки эффективности неспецифических средств медицинской защиты (НМСЗ) развивалась и усовершенствовалась одновременно с поиском новых противовирусных препаратов. Основы были заложены В. М. Ждановым, Н. П. Чижовым, Г. А. Галеговым, В. И. Вотяковым, ещё в 70-е годы прошлого века [1–5].

В настоящее время сложилась общая методология изучения противовирусных препаратов, традиционно используемая многими исследователями. Основой оценки эффективности противовирусных препаратов в опытах на лабораторных животных является используемая лабораторная модель. Моделирование вирусных инфекций человека на лабораторных животных является сложной задачей, в основе решения которой лежит сходство патогенеза и клинических проявлений инфекции, а также пато-, гисто-, морфологических и других изменений. В соответствии с данной теорией, лабораторная модель инфекции для оценки противовирусной эффективности препаратов в опытах на лабораторных животных должна как можно точнее воспроизводить синдромы заболевания человека.

В настоящее время у нас в стране и за рубежом накоплен большой опыт моделирования экспериментальных форм особо опасных и опасных вирусных инфекций на лабораторных животных для доклинической оценки эффективности ле-

карственных средств. Моделирование инфекционного вирусного процесса с использованием лабораторных животных предполагает наличие обоснованных требований к оцениваемым проявлениям заболевания для последующего определения достоверности различий между совокупностью информативных признаков. В общем виде их можно свести к требованию изоморфизма модели оригиналу. Однако добиться полной тождественности модели и моделируемого объекта практически невозможно, что обусловлено имеющимися естественными анатомо-физиологическими различиями даже между близкородственными видами. Поэтому в основе моделирования патологических процессов находится воспроизведение основного звена патогенеза, реализация которого на клеточном уровне приводит к последующим проявлениям инфекционного процесса, как у человека, так и у модельного животного.

При выборе лабораторной модели необходимо учитывать факторы взаимодействия вирус–хозяин: вирулентность, патогенез, способ инфицирования. А также факторы взаимодействия препарат–лабораторное животное: адсорбцию и распределение, метаболизм и экскрецию, токсичность, способ и схему введения, дозу, продолжительность лечения.

Цель работы — разработка экспериментальной модели, адекватно воспроизводящей ведущий синдром заболевания человека COVID-19.

Материал и методы

Вирус. В работе использовали вирус SARS-CoV-2, вариант B (линия B.1.1, Ухань), полученный в 2020 году из ФГБУ ГНЦ ВБ «Вектор» (Роспотребнадзор); вариант hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V-2021(генетической линии B.1.617. (индийский вариант) B. 1.617.3 — по классификации от 12.05.2021. (Дельта); вариант hCoV-19/Russia/GAM-Omicron/2021 (генетической линии B.1.1.529, Омикрон). Вирусы хранятся в Государственной коллекции ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Культура клеток. В экспериментах использовали постоянную культуру клеток почки африканской зелёной мыши — Vero C1008. В качестве ростовой и поддерживающей

использовали среду Игла (МЕМ) на солевом растворе Хенкса, содержащую соответственно 7,5 и 2% фетальной телячьей сыворотки.

Лабораторные животные. В работе были использованы сирийские золотистые хомяки (массой 45–50 г), полученные из филиала «Столовая» (Московская обл.) ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Морские свинки массой 250 г, аутбредные мыши массой 10–12 г, полученные из вивария ФГБУ «48 ЦНИИ», обезьяны Macaca rhesus — из питомника Адлерского приматологического центра (г. Сочи).

Клинический осмотр. Отклонения от физиологической нормы.

Эвтаназия. Умерщвление методом цервикальной дислокации на 3-и, 6-е и 10-е сутки после заражения животных.

Макроскопический и гистологический анализ лёгких. Макроскопическое исследование лёгких проводили при визуальном осмотре. Фиксировали следующие факторы: структура ткани, цвет, видимые повреждения и пр. (табл. 1). При гистологическом исследовании окраску проводили гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

Титрование вируса SARS-CoV-2. Оценку инфекционной активности вируса проводили в культуре клеток Vero Cl008 по формированию негативных колоний под агаровым покрытием.

Критерии оценки тяжести течения инфекции у лабораторных животных по показателям: клинико-вирусологическим (обнаружение вируса в лёгких, патологоанатомические изменения в лёгких инфицированных животных, поведение, внешний вид), биохимическим (активность аланинамино-трансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, концентрации мочевины и креатинина), гематологическим (изменение элементов формулы крови). Индекс тяжести заболевания (ИТЗ).

Все опыты на животных были проведены в строгом соответствии с рекомендациями Национального стандарта Российской Федерации — ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и в соответствии с рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России [6].

Таблица 1. Рейтинговая патологоанатомическая оценка поражения лёгких инфицированных животных
Table 1. Rating pathological assessment of lung damage in infected animals

Степень поражения, балл	Оценка, знак	Патологоанатомические изменения
0 (без поражения)	—	Лёгкие имеют нормальное анатомо-физиологическое состояние. Цвет лёгких бледно-розовый, сосудистый рисунок не выражен. Лёгкие по объёму и консистенции в норме, края органа ровные.
1 (лёгкая)	+	Лёгкие наполнены, в бронхиальной части сосуды расширены. Края верхних долей, как правило, ровные, серо-розового цвета. Нижние доли лёгких ровные, как правило, с серым оттенком. Сочетание нормальных участков без патологий (розовый цвет лёгких) и с патологическими очаговыми воспалительными изменениями (красно-серый цвет лёгких). Могут присутствовать мелкие (около 1 мм) геморрагические очажки. Лёгкие в большинстве случаев нормального объёма и консистенции.
2 (умеренная)	++	Среднеочаговая, редко крупноочаговая пневмония. По краям лёгкие имеют красно-серый оттенок. На вскрытии регистрируют средних размеров (2–3 мм) геморрагические очаги в обоих лёгких. Лёгкие отёчны. Консистенция органа несколько дряблая, в некоторых случаях тестоватая.
3 (среднетяжёлая)	+++	Крупноочаговая, лобарная (долевая), сливная (в некоторых случаях множественная) полудолевая пневмония. Цвет патологических участков лёгких — насыщенный красный, либо вишнево-красный с грязно серым оттенком. Наблюдается выраженное поражение лёгких. Регистрируют геморрагии, как правило, среднего (2–3 мм) и крупного (более 3 мм) размера в обоих лёгких. Сосудистый рисунок патологически изменён. Консистенция тестоватая с лёгким уплотнением. Имеются признаки диффузного альвеолярного повреждения.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2007. Полученные результаты представляли в виде среднего \pm ошибка репрезентативности ($\bar{x} \pm \sigma_x$) [7, 8].

Результаты и обсуждение

Были проведены исследования по изучению чувствительности лабораторных животных к различным вариантам вируса SARS-CoV-2 по наличию поражения органа-мишени лёгкого и выделению вируса. Было показано, что морские свинки, аутбредные мыши ICR, не чувствительны к вирусу при различных способах инфицирования (интраназальном, пероральном, внутрибрюшинном, внутримышечном). Обезьяны (Macaca rhesus) — при интраназальном заражении отвечали выработкой специфических антител, стрессовой лейкограммой. В лёгких аутбредных мышей ICR при интраназальном инфицировании вариантом Омикрон вирус накапливался в лёгких. Сирийские золотистые хомяки чувствительны ко всем изученным вариантам вируса SARS-CoV-2. Патологоанатомические и гистологические исследования лёгких инфицированных хомяков выявили катаральную пневмонию.

У интактных животных паренхима лёгкого представлена бронхами различного калибра и ацинусами. Воздушность — 65–75%. Просветы воздухоносных путей широкие, с хорошо сохранённой эпителиальной выстилкой. В респираторной зоне просвет альвеол свободный, стенки аэрогематического барьера тонкие, с небольшим содержанием

клеток фибробластического ряда. Альвеолы выстланы однослойным плоским эпителием. Межальвеолярные перегородки тонкие. Кровеносные сосуды расширенные, полнокровные.

На 3-е сутки после инфицирования в образце обнаружена умеренная эмфизема респираторного отдела лёгкого, ацинусы — до 85% (воздушность); просветы крупных и средних бронхов — умеренно расширены, просвет — фистончатый (ближе к норме), выстланы однослойным многорядным (цилиндрический) реснитчатым эпителием; стенка кровеносных сосудов — незначительно утолщена, мелкоочаговые кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, а также мелкие кластеры («островки») воспалительной инфильтрации (рис. 1, a).

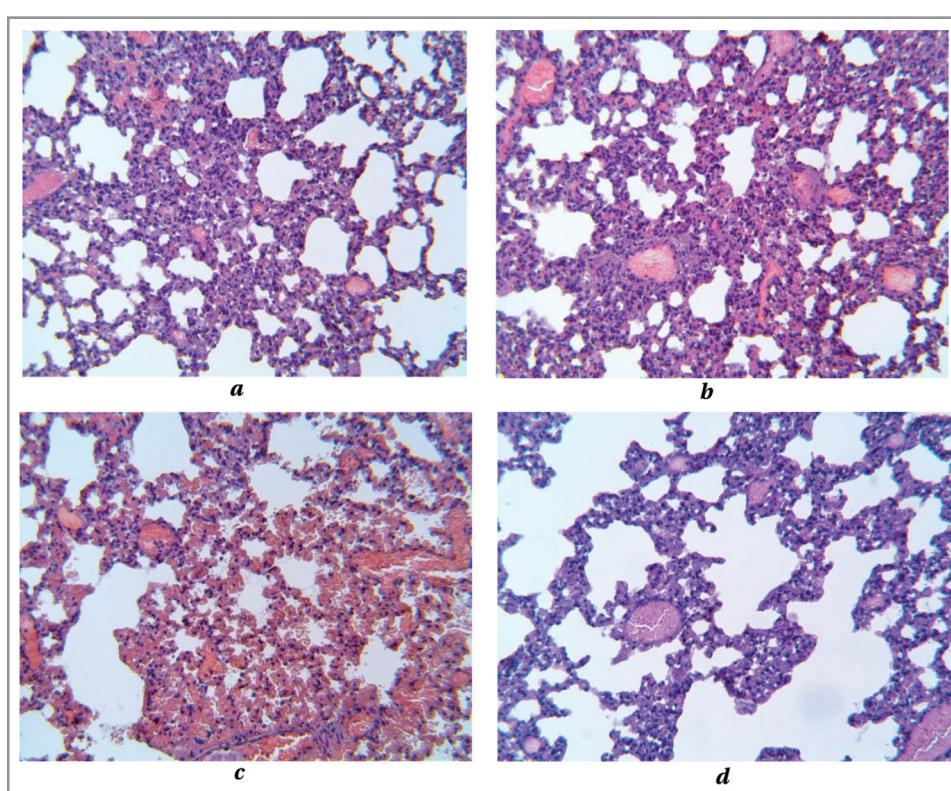
На 6-е сутки после инфицирования в образце наблюдаются признаки дистелектаза паренхимы лёгкого: умеренный ателектаз паренхимы лёгкого, преимущественно перибронхиально и периваскулярно, ацинусы — до 50% (воздушность); просветы бронхов среднего и мелкого калибров — расширены, местами в 2,5–3,0 раза, гофрированного вида. Перибронхиально и периваскулярно наблюдается умеренная воспалительная инфильтрация. Просветы большинства кровеносных сосудов расширены, полнокровные, богаты фибрином; стенка — утолщенна, отёчная (рис. 1, b).

На 10-е сутки после инфицирования в образце выявлены признаки дистелектаза паренхимы лёгкого: умеренный ателектаз паренхимы лёгкого, преимущественно перибронхиально и периваскулярно, ацинусы — до 40% (воздушность); просветы крупных и средних бронхов умеренно расширены, фистончатые (ближе к норме), выстланы однослойным кубическим эпителием. Перибронхиально и периваскулярно наблюдается умеренная воспалительная инфильтрация. Просветы большинства кровеносных сосудов расширены, полнокровные, богаты фибрином; стенка — утолщена, отёчная. Почти 2/3 лёгкого с участками состоявшегося кровоизлияния, о чём свидетель-

ствуют отложения гемосидерина в интерстициальной ткани респираторного отдела (рис. 1, c).

Гистологическое строение лёгких интактной группы хомяков соответствует норме (рис. 1, d). При гистологическом исследовании лёгких животных после инфицирования выявлены патоморфологические признаки, которые соответствуют SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии (альвеолиту).

COVID-19 — системная инфекция, оказывающая значительное влияние на кроветворную систему и гемостаз. Проведены исследования по изучению гематологических показателей крови сирийских золотистых хомяков перорально инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант B, линия B.1.1 (Ухань); hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V/2021 (Дельта); вариант hCoV-19/Russia/ GAM-Omicron/2021 (линия B.1.1.529) в дозе 500 ИД₅₀. Оценивали общий анализ крови и формы лейкоцитов при подсчёте в мазках крови, окрашенных методом Романовского в модификации Паппенгейма. Так же проведён сравнительный анализ биохимических показателей крови интактных сирийских золотистых хомяков и инфицированных различными вариантами вируса SARS-CoV-2.



Лёгкие сирийских золотистых хомяков.

a — 3-и сутки; b — 6-е сутки; c — 10-е сутки после перорального инфицирования вирусом SARS-CoV-2, вариант B (Ухань); d — интактного животного. Микропрепарат. Окраска: гематоксилин и эозин, увеличение ×200.

Lungs of Syrian golden hamsters.

a — 3rd day; b — 6th day; c — 10 days after oral infection with the SARS-CoV-2 virus, variant B (Wuhan); d — intact animal. Micropreparation. Staining: hematoxylin and eosin, magnification ×200.

Таблица 2. Результаты изучения клинико-вирусологических, биохимических и гематологических показателей у сирийских золотистых хомяков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант В (Ухань), перорально в дозе 500 ID₅₀

Table 2. Study results of clinical, virological, biochemical, and hematological parameters in Syrian golden hamsters orally infected with the SARS-CoV-2 virus, variant B (Wuhan), at a dose of 500 ID₅₀

Показатель	Сутки после инфицирования			До инфицирования	
	3-и	6-е	10-е		
Клинико-вирусологические показатели					
Клинические признаки, $\bar{x} \pm \sigma_x$		В пределах физиологической нормы			
Накопление вируса в лёгких, Ig БОЕ/г	5,9±0,2	3,2±0,2	1,0±0,2	—	
Степень поражения лёгких	0,0±0,0	2,7±0,6	1,0±1,0	—	
Гематологические показатели					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	2,1±0,3	1,3±0,2	1,4±0,2	2,0±0,3	
Миелоциты, %	2,3±0,3	4,0±0,6	2,0±0,1	0,3±0,3	
Юные нейтрофилы, %	2,7±0,3	2,3±0,3	2,0±0,1	0,0±0,0	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	13,0±0,6	11,0±1,0	13,0±0,3	3,0±0,3	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	11,0±1,5	9,0±1,0	11,0±0,2	19,3±1,2	
Эозинофилы, %	1,7±0,3	1,67±0,3	1,0±0,0	0,7±0,7	
Моноциты, %	3,0±0,6	2,0±0,6	2,0±0,0	0,7±0,3	
Базофилы, %	2,7±0,3	3,0±0,0	2,0±0,1	1,0±0	
Лимфоциты, %	63,7±0,3	67,0±1,5	67,0±0,3	75,0±1,0	
Биохимические показатели					
Аланинаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	1,15±0,29	0,80±0,0,05	0,0,68±0,12	0,33±0,17	
Аспартатаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	1,19±0,23	1,07±0,34	1,07±0,34	0,48±0,0,09	
Креатинкиназа, Е/л	577,8±95,3	2228,6±1235,6	935,5±401,8	308,2±56,5	
Лактатдегидрогеназа, Е/л,	402,6±32,5	368,9±42,2	375,0±57,0	207,9±101,3	
Мочевина, мМ/л	3,11±0,52	2,7±0,6	2,3±0,3	5,9±0,1	
Креатинин, $\mu\text{M}/\text{l}$	174,7±13,4	164,3±14,6	160,5±3,2	157,1±41,2	

Результаты изучения течения заболевания у хомяков, инфицированных различными вариантами вируса SARS-CoV-2, по комплексу показателей представлены в табл. 2–4.

Клинические признаки заболевания не были выявлены, все показатели (подвижность, состояние шёрстного покрова, слизистых, аппетит, масса тела) были в пределах физиологической нормы и соответствовали интактным животным.

Максимальный уровень накопления варианта В (Ухань) выявлен на 3-и сутки после инфицирования и составил 5,9 Ig БОЕ/г, в последующие сроки отмечена элиминация вируса. Поражение лёгких выявлено на 6–10-е сутки после инфицирования. На 6-е сутки после заражения в лёгких 66,7% хомяков отмечена среднеочаговая пневмония в обеих долях; у 33,3% — крупноочаговая пневмония с геморрагиями среднего размера с признаками альвеоллярного повреждения. На 10-е сутки после инфицирования возбудитель вызывал у 33,3% хомяков в лёгких небольшие очаги воспаления; у 66,7% — среднеочаговую пневмонию и у 33,3% животных повреждения лёгких не выявлено.

Общий и биохимический анализ крови пациентов с COVID-19 относятся к неспецифическим методам диагностики, но при этом играют большую роль в оценке тяжести заболевания, позволяют прогнозировать его развитие и исход, корректировать схемы лечения.

Лимфопения является одним из самых показательных проявлений этой инфекции и обладает

прогностическим потенциалом. При поступлении в госпиталь у подавляющего большинства пациентов за период первых двух месяцев эпидемии в Китае наблюдалась лимфоцитопения (83,2%), у 36,2% обнаружена тромбоцитопения, а у 33,7% — лейкопения. В случае тяжёлого протекания заболевания эти нарушения были более выражены по сравнению с умеренным протеканием заболевания (96,1 против 80,4% — лимфоцитопения; 57,7 против 31,6% — тромбоцитопения; и 61,1 против 28,1% — лейкопения) [9]. Подчёркивалась связь между лимфопенией и необходимостью интенсивной терапии. С. Wu и соавт. [10] выявили связь между лимфопенией и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В другом ретроспективном исследовании лимфопения выявлялась у 85% критически больных пациентов Уханя [11–13].

При инфицировании сирийских золотистых хомяков вариантом В (Ухань) вируса SARS-CoV-2 с 6 суток после инфицирования отмечено снижение лейкоцитов на 35% (табл. 2).

Патологические изменения белой крови проявляются в нарушении образования лейкоцитов в кроветворной ткани, а также в их количественных и качественных изменениях. Причиной нарушения образования лейкоцитов может быть первичное поражение клеток лейкоцитарного ряда кроветворной ткани под воздействием возбудителя. Вторичные изменения системы лейкоцитов возникают как реакция на патоло-

гические процессы, имеющие место не в системе кроветворения, а в органах и тканях других систем организма.

Важную прогностическую роль играет соотношение различных видов лейкоцитов. При определении формулы крови оценивали соотношение разных типов лейкоцитов и их морфологию, это исследование даёт более точную информацию об иммунной системе объекта, чем определение только количества лейкоцитов. На 3-и сутки после инфицирования отмечено статистически достоверное увеличение миелоцитов (с вероятностью 99,0%), появились юные гранулоциты, значительно увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,001$), выявлено незначительное увеличение эозинофилов и моноцитов. Отмечено статистически достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов ($p<0,05$) и лимфоцитов ($p<0,01$).

На 6-е сутки после инфицирования выявлено статистически достоверное увеличение миелоцитов (с вероятностью 95%), юных гранулоцитов, значительно увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,01$), незначительное увеличение эозинофилов и моноцитов. Выявлено статистически достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов с вероятностью 95%.

Помимо общей лейкоцитарной формулы существуют так называемые лейкоцитарные индексы — исследование соотношений разных типов белых кровяных телец в крови. Одним из наиболее распространённых является лейкоцитарный индекс интоксикации и индекс ядерного сдвига нейтрофилов, которые служат для определения тяжести воспалительного процесса. Для интактных сирийских золотистых хомяков индекс интоксикации Кальф–Калифа (ИИ) составил 0,21; индекс ядерного сдвига нейтрофилов (ИЯС) — 0,17. Для инфицированных животных показатель ИИ на 3-и сутки после инфицирования составил 0,31; ИЯС — 1,63; на 6-е сутки: ИИ — 0,29, ИЯС — 1,9; на 10-е сутки: ИИ — 0,37, ИЯС — 1,5.

Увеличение в крови количества молодых форм нейтрофилов свидетельствует о ядерном сдвиге влево. Выявлен гиперреактивный сдвиг (увеличение в крови содержания палочкоядерных нейтрофилов, появление юных форм, появление миелоцитов) в течение всего срока наблюдения. Появление такого сдвига является неблагоприятным прогнозом, наблюдается при тяжёлом течении инфекционных процессов (см. табл. 2).

Так же на пике инфекционного процесса, увеличивается активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови в 4 раза и 2,4 раза соответственно. Увеличивается концентрация в сыворотке крови ЛДГ в 2 раза, КФК — в 7 раз, креатинина — на 11%, идёт снижение мочевины на 48%, (см. табл. 2) по сравне-

нию с таковым показателем у интактных животных. Такие изменения показателей крови характерны для больных COVID-19 среднетяжёлой и тяжёлой формами [14]. АСТ — фермент, который находится во всех клетках организма, но главным образом в клетках сердца и печени и в меньшей степени в почках и мышцах. В норме активность АСТ в крови человека очень низкая. При повреждении тканей печени или мышц она высвобождается в кровь. Таким образом, АСТ является показателем повреждений печени. Ретроспективное когортное исследование в США ($n=130$) выявило повышение уровня трансаминаз в 56% случаев у пациентов с COVID-19. Повышенные уровни АСТ и АЛТ были связаны с тяжёлым течением и худшим прогнозом, риск летального исхода у таких пациентов повышался в 2,9 раз [15]. При полиорганной недостаточности значительное повышение ферментов печени (АЛТ и АСТ) связано с критическими изменениями в функционировании почек (азот мочевины, креатинин). Анализ биохимических показателей показал, что за время заболевания COVID-19 уровень креатинина возрастал практически у каждого четвёртого больного и нормализовался у большинства пациентов в периоде реконвалесценции. Повышенная активность трансаминаз за время болезни зафиксирована у 64% больных. Активность щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы возрастила только у больных 3-й группы. Активность ЛДГ в сыворотке крови превышала референсные пределы в два раза у пациентов с третьей стадией (КТ-3) и составила $572,90\pm0,37$ Ед/л, превышала в 7 раз у группы больных КТ-4 ($1953,60\pm0,62$ Ед/л), значимость различий показателей составила $p\leq0,05$. Повышение активности ЛДГ в сыворотке крови, по видимому, связано с прогрессирующим деструктивным влиянием вируса на клетки организма, в том числе на клетки паренхимы лёгких, а также сформированием гипоксемии на фоне замедления в митохондриях энергетических процессов и переключения организма на субстратное фосфорилирование, продукты которого при гибели клеток оказывались в кровеносном русле [15].

Максимум накопления варианта hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V/2021 выявлен на 6-е сутки после инфицирования и составил $5,6 \text{ lg BOE} \times \text{г}^{-1}$. Показано, что через 3 сутки после заражения визуально наблюдаемых изменений в лёгких не выявлено. Через 6 суток после заражения у 66,7% животных выявлена среднеочаговая пневмония и средних (2–3 мм) размеров, геморрагические очаги в обеих долях лёгких. У 33,3% — незначительные поражения лёгких в виде патологических очаговых воспалительных изменений.

При инфицировании сирийских золотистых хомяков вариантом hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V/2021 выявлено снижение в динамике

Таблица 3. Результаты изучения клинико-вирусологических, биохимических и гематологических показателей у сирийских золотистых хомяков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V/2021 (Дельта), перорально в дозе 500 ИД₅₀

Table 3. Study results of clinical, virological, biochemical, and hematological parameters in Syrian golden hamsters orally infected with the SARS-CoV-2 virus, variant hCoV-19/Russia/SPE-RII-32661V/2021 (Delta), at a dose of 500 ID₅₀

Показатель	После инфицирования, сут			До инфицирования	
	3-и	6-е	10-е		
Клинико-вирусологические показатели					
Клинические признаки, $\bar{x} \pm \sigma_x$		В переделах физиологической нормы			
Накопление вируса в лёгких, Ig БОЕ/г,	5,5±0,0	5,6±0,0	1,0±0,2	—	
Степень поражения лёгких	0,0±0,0	1,7±0,6	0,3±0,6	—	
Гематологические показатели					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л,	2,2±0,6	1,8±0,2	1,4±0,1	2,0±0,3	
Миелоциты, %	3,4±0,3	4,3±0,3	3,3±0,3	0,3±0,3	
Юные нейтрофилы, %	2,0±0,6	1,7±0,3	0,0±0,0	0,0±0,0	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	17,7±0,9	15,6±1,5	14,0±0,0	3,0±0,0	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	11,3±1,3	10,3±0,3	11,3±0,3	19,3±1,2	
Эозинофилы, %	1,7±0,3	1,3±0,3	1,3±0,3	0,7±0,7	
Моноциты, %	2,7±0,3	3,0±0,0	2,7±0,7	0,7±0,3	
Базофилы, %	2,7±0,3	2,7±0,3	3,0±0,0	1,0±0,0	
Лимфоциты, %	59,0±2,1	61,0±2,0	65,0±0,6	75,0±1,0	
Биохимические показатели					
Аланинаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	0,91±0,22	0,70±0,07	0,73±0,10	0,33±0,17	
Аспартатаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	1,18±0,36	0,96±0,24	0,94±0,25	0,48±0,0,09	
Креатинкиназа, Е/л,	564,0±320,0	1251,9±476,7	866,7±406,5	308,2±56,5	
Лактатдегидрогеназа, Е/л	398,6±36,5	408,5±76,4	379,4±32,3	207,9±101,3	
Мочевина, мМ/л	2,41±0,21	2,54±0,28	2,58±,42	5,94±0,11	
Креатинин, мкМ/л,	190,6±25,5	161,3±7,5	164,9±16,6	157,1±41,2	

уровня лейкоцитов с максимумом на 10-е сутки (30%). На 3-и сутки после инфицирования отмечено статистически достоверное увеличение миелоцитов ($p<0,05$), появились юные гранулоциты, значительно увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,001$), незначительное увеличение эозинофилов и моноцитов. Выявлено статистически достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов ($p<0,05$) и лимфоцитов ($p<0,01$).

На 6-е сутки после инфицирования также выявили статистически достоверное увеличение миелоцитов ($p<0,01$), юных гранулоцитов, палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,01$), незначительное увеличение эозинофилов и статистически достоверное увеличение моноцитов ($p<0,05$). Выявлено статистически достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов ($p<0,001$) и лимфоцитов ($p<0,01$).

Через 10 суток также выявлено статистически значимое повышение миелоцитов ($p<0,01$), палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,001$), моноцитов ($p<0,001$). Юные нейтрофилы не выявлены, отмечено значительное снижение сегментоядерных нейтрофилов ($p<0,05$) и лимфоцитов ($p<0,01$).

ИИ на 3-и сутки после инфицирования составил 0,4; ИЯС — 6,97; на 6-е сутки: ИИ — 0,43, ИЯЗС — 2,1; на 10-е сутки: ИИ — 0,24; ИЯС — 1,53. Выявлен гиперреактивный сдвиг с 3-х по 6-е сутки, на 10-е сутки — регенераторный сдвиг

нейтрофилов. Появление такого сдвига является неблагоприятным фактором, наблюдается при тяжёлом течении инфекционных процессов, является показателем реактивной активации гранулоцитопозза.

Аналогичную картину биохимических показателей при инфицировании вариантом В (см. табл. 2) выявили у хомяков, инфицированных вариантом Дельта (табл. 3). При этом следует отметить, что повышение уровня ферментов было менее выраженным.

Вариант Омикрон при инфицирующей дозе 500 ИД₅₀ элиминирует из лёгких уже к 6-м суткам после перорального заражения животных. Через 3-е суток после инфицирования поражение лёгких не выявлено (табл. 4). Через 6 суток — у 66,7% инфицированных хомяков выявлены небольшие очаги воспаления, у 33,3% обнаружена среднеочаговая пневмония и средних (2–3 мм) размеров геморрагические очаги в обоих лёгких. Лёгкие отечны. На 10-е сутки после инфицирования вариантом hCoV-19/Russia/Gam-Omicron/2021 выявлены наиболее тяжёлые повреждения лёгких: у 33,3% животных отмечена крупноочаговая пневмония с геморрагиями среднего размера и у 66,7% среднеочаговая пневмония.

Анализ крови сирийских золотистых хомяков, перорально инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант hCoV-19/Russia/GAM-Omicron/2021, выявил на протяжении всего срока наблюдения

Таблица 4. Результаты изучения клинико-вирусологических, биохимических и гематологических показателей у сирийских золотистых хомяков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариант hCoV-19/Russia/GAM-Omicron/2021 (линия B.1.1.529), перорально в дозе 500 ИД₅₀

Table 4. Study results of clinical, virological, biochemical, and hematological parameters in Syrian golden hamsters orally infected with the SARS-CoV-2 virus, variant hCoV-19/Russia/GAM-Omicron/2021 (lineage B.1.1.529), at a dose of 500 ID₅₀

Показатель	После инфицирования, сут			До инфицирования	
	3-и	6-е	10-е		
Клинико-вирусологические показатели					
Клинические признаки, $\bar{x} \pm \sigma_x$		В переделах физиологической нормы			
Накопление вируса в лёгких, Ig БОЕ/г	4,6±0,08	0,00±0,00	0,00±0,00	—	
Степень поражения лёгких	0,0±0,0	1,3±0,6	2,7±0,6	—	
Гематологические показатели					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1,7±0,0	1,5±0,2	1,5±0,1	2,0±0,3	
Миелоциты, %	3,3±0,3	4,7±0,3	3,7±0,7	0,3±0,3	
Юные нейтрофилы, %	0,3±0,3	1±0,6	0,0±0,0	0,0±0,0	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	14,3±0,3	15±0,6	12,0±2,6	3,0±0,0	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7±1,4	12,3±1,2	13,3±0,3	19,3±1,2	
Эозинофилы, %	0,33±0,3	1,0±0,67	1,7±0,3	0,7±0,7	
Моноциты, %	3,0±0,6	2,3±0,3	2,7±0,3	0,7±0,3	
Базофилы, %	3,0±0,0	2,3±0,3	2,3±0,3	1,0±0,0	
Лимфоциты, %	63,3±0,7	60,3±2,3	64,3±3,0	75,0±1,0	
Биохимические показатели					
Аланинаминотрансфераза, мМ/(ч×л)	1,00±0,18	0,79±0,08	0,69±0,03	0,33±0,17	
Аспартатаминотрансфераза, мМ/ч×л	1,49±0,13	1,11±0,22	0,91±0,32	0,48±0,0,09	
Креатинкиназа, Е/л	288,9±103,9	509,0±27,5	357,7±90,2	308,2±56,5	
Лактатдегидрогеназа, Е/л	390,0±12,6	273,0±10,3	369,0±8,8	207,9±101,3	
Мочевина, мМ/л,	2,75±0,48	3,17±0,97	3,30±1,03	5,9±0,1	
Креатинин, мкМ/л	180,0±5,2	160,3±3,8	167,2±9,5	157,1±41,2	

снижение общего пула лейкоцитов. Анализ лейкоцитарной формулы крови сирийских золотистых хомяков, перорально инфицированных вариантом Омикрон, показал, что на 3-и сутки после заражения выявлено статистически значимое увеличение миелоцитов ($p<0,05$), палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,001$), увеличение моноцитов, а также появление юных нейтрофилов. При этом отмечено снижение палочкоядерных нейтрофилов и значительное снижение уровня лимфоцитов ($p<0,001$).

На 6-е сутки после заражения хомяков картина лейкоцитарной формулы крови не изменилась: отмечено появление юных нейтрофилов, значительное увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,001$), миелоцитов ($p<0,001$). Отмечено также снижение сегментоядерных нейтрофилов (с вероятностью 95%) и моноцитов.

На 10-е сутки после инфицирования юные нейтрофилы не выявлены, отмечено статистически значимое (с вероятностью 95%) увеличение количества миелоцитов, повышение количества палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов. При этом в структуре лейкоцитов выявлено значимое снижение уровня лимфоцитов (с вероятностью 95%) и сегментоядерных нейтрофилов ($p<0,05$). Анализ ядерного сдвига нейтрофилов и интоксикации лейкоцитов показал, что на протяжении всего срока наблюдения отмечен сдвиг влево. На

3-и сутки после инфицирования ИИ=0,63, ИЯЗ=1,41; на 6-е сутки — ИИ=0,51, ИЯЗ=1,68; на 10-е сутки — ИИ=0,29, ИЯЗ=1,18.

Анализ результатов изучения биохимических показателей крови сирийских золотистых хомяков, инфицированных вариантом Омикрон, показал, что статистически достоверных изменений по сравнению с интактными животными не выявлено (см. табл. 4).

По результатам изучения течения инфекции у сирийских золотистых хомяков, вызванной различными вариантами вируса SARS-CoV-2, можно заключить, что все изученные варианты оказывают патологоанатомические изменения в органе-мишени по типу очаговой пневмонии, накапливаются в ткани лёгких в высоких концентрациях. При этом максимум накопления вируса SARS-CoV-2, вариантов В (Ухань) и Омикрон приходится на 3-и сутки, Дельта — на 6-е сутки. Значимые изменения форм лейкоцитов выявили при изучении мазков крови инфицированных хомяков. Для всех вариантов вируса SARS-CoV-2 характерно появление юных нейтрофилов на 3-и и 6-е сутки после инфицирования, изменение соотношения палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, увеличение количества миелоцитов, что характерно для сдвига индекса интоксикации влево. Биохимический анализ крови интактных и инфицированных хомяков показал, что наиболее выраженные изменения биохимических показателей (АсАТ, АЛАТ, КФК

и ЛДГ) крови сирийских золотистых хомяков выявлены при инфицировании животных вариантом В (Ухань) вируса SARS-CoV-2.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что у золотистых сирийских хомяков изученные показатели инфекционного процесса, характерны для больных COVID-19, и могут быть использованы в качестве критериев оценки тяжести течения заболевания у экспериментальной модели. В отличие от применяемых способов оценки эффективности препаратов использование предлагаемого способа позволяет оценивать эффективность медицинских средств защиты по совокупности вирусологических, биохимических, гематологических показателей, патогенетических проявлений инфекционного процесса у инфицированных вирусом SARS-CoV-2 животных и проводить количественную доклиническую оценку (определять коэффициент лечебного действия).

Для определения тяжести инфекционного заболевания проводят ранжирование 13 изученных показателей от 0 до 4 баллов. Балл «0» соответствует величине показателя для интактных не инфицированных животных, бал «4» — контрольным инфицированным не леченым животным на пике развития инфекции. Показатели для расчёта тяжести течения заболевания и коэффициента лечебного действия: накопление вируса в лёгких, степень поражения лёгких (патологоанатомические изменения), уровень АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, мочевины, креатинина, относительное количество миелоцитов, юных нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов. Для контрольной инфицированной группы животных тяжесть течения заболевания, выраженная в баллах, соответствует ИТЗ (индекс тяжести заболевания) $13 \times 4 = 52$ (100%). Для леченых животных рассчитывают индекс тяжести заболевания таким же образом. Коэффициент лечебного действия (КЛД) — это разность показателей ИТЗ контрольной и леченной групп.

У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 был обнаружен шаблон патологических изменений гематологических, биохимических, воспалительных и иммунных биомаркеров по сравнению с пациентами с умеренным системным течением заболевания, который включён в модели выделения групп риска. На выборке из 799 пациентов (113 из которых скончались) заметное повышение концентраций АлАТ, АсАТ, креатинина, креатинкиназы, ЛДГ, кардиоспецифичного тропонина I, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и D-димера у скончавшихся позднее пациентов по сравнению с выздоровевшими пациентами. В ходе обширного ретроспективного многоцентрового исследования с участием дан-

ных 5771 пациента было выявлено, что АсАТ тесно связан с риском смертельного исхода по сравнению с другими параметрами, указывая на поражение печени. Резюмируя изложенное можно заключить, что диагностической значимостью обладают тесты на определение концентраций ферритина, ИЛ-6, лактата, альбумина и активности ЛДГ, АсАТ, АлАТ и креатинина в сыворотке крови больных COVID-19.

Таким образом, использование предложенной лабораторной модели позволит количественно и объективно оценить эффективность противовирусных препаратов в отношении COVID-19.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: С. Я. Логинова — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, написание текста, сбор и обработка материала, редактирование; В. Н. Щукина — сбор и обработка материала, статистический анализ; С. В. Савенко — сбор и обработка материала; В. В. Рубцов — сбор и обработка материала; С. В. Борисевич — написание текста, редактирование.

Этические принципы. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (Протокол № 5 от 06 июля 2020 г.).

Additional information

Funding. The study had no sponsorship.

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

Contribution: Loginova S. Ya. — research concept and design, literature data collection, material collection and processing, text writing, text editing; Shchukina V. N. — material collection and processing, text writing, statistic analysis; Savenko S. V. — material collection and processing; Rubtsov V. V. — material collection and processing; Borisevich S. V. — text writing, text editing.

Ethical principles. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the FSBI «Central Scientific Research Institute No. 48» (FSBI «48 CSRI») of the Ministry of Defence of the Russian Federation (Protocol No. 5 dated July 06, 2020).

Литература/References

1. Ильенко В. И. Методы отбора соединений, обладающих противовирусной активностью в отношении возбудителя гриппа. Методические вопросы научной разработки противовирусных средств. Под ред. В. И. Вотякова Минск: 1977; 15–29. [Il'enko V. I. Metody otbora soedinenij, obladayushchikh protivovirusnoj aktivnost'yu v otnoshenii vozбудitelya grippa. Metodicheskie voprosy nauchnoj razrabotki protivovirusnykh sredstv. V.I. Votyakova (ed.). Minsk: 1977; 15–29. (in Russian)]
2. Демченко В. М., Носков Ф. С., Чистяков А. В. Методы переноса экспериментальных данных с животных на организм человека. Методические вопросы научной разработки противовирусных средств. Под ред. В. И. Вотякова Минск: 1977: 103–107. [Demchenko V. M., Noskov F. S., Chistyakov A. V. Metody perenosa eksperimental'nykh dannykh s zhivotnykh na organizm cheloveka. Metodicheskie voprosy nauchnoj razrabotki protivovirusnykh sredstv. V. I. Votyakova (ed.). Minsk: 1977; 103–107. (in Russian)]
3. Лагуткин Н. А., Митин Н. И., Старовойтова В. А. и др. Методические подходы к поиску антивирусных препаратов, их испытания и оценка. Вирусные ингибиторы и механизм их действия. Под ред В. П. Ложа, М. К. Индулен, В. А. Калныня. Рига: 1977; 138–149. [Lagutkin N. A., Mitin N. I., Starovojtova V. A. et al. Metodicheskie podkhody k poisku antivirusnykh preparatov, ikh ispytaniya i otsenka. Virusnye inhibitory i mekhanizm ikh dejstviya. V. P. Lozha, M. K. Indulen, V.A. Kalnynya (eds.). Riga: 1977; 138–149. (in Russian)]
4. Чижов Н. П., Ершов Ф. И., Индулен М. К. Основы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций. Рига: 1988. [Chizhov N. P., Ershov F. I., Indulen M. K. Osnovy eksperimental'noj khimioterapii virusnykh infektsij. Riga: 1988. (in Russian)]
5. Вотяков В. И., Галегов Г. А., Бореко Е. И. и др. Первичное изучение антивирусных свойств синтетических и природных соединений. Методические рекомендации. Минск: 1986. [Votyakov V. I., Galegov G. A., Boreko E. I. et al. Pervichnoe izuchenie antivirusnykh svojstv sinteticheskikh i prirodnnykh soedinenij. Metodicheskie rekommendatsii. Minsk: 1986. (in Russian)]
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России. 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. Moscow: FGBU «NTsESMP» Minzdravsozrazvitiya Rossii. 2012. (in Russian)]
7. Ашмарин И. П., Воробьев А. А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Ленинград: Медгиз. 1962; 180. [Ashmarin I. P., Vorob'ev A. A. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovanijakh. Leningrad: Medgiz. 1962; 180. (in Russian)]
8. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: «Высшая школа». 1980; 291. [Lakin G. F. Biometriya. Moscow: «Vysshaya shkola». 1980; 291. (in Russian)]
9. Guan W, Zheng Y.N., Hu Y. et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382 (18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med., 2020; 180 (7): 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
11. Fan B. E., Chong V. C. L. C., Chan S. S. W. et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol. 2020; 95 (6): E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774.
12. Yang X., Yu Y., Shu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet. Respir. Med. 2020; 8 (5): 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
13. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhanawala S., Riedo F.X., Chong M., Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020; 323 (16): 1612–1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
14. Костина О. В., Галова Е. А., Любавина Н. А. и др. Характеристика изменений биохимических показателей крови при динамическом наблюдении у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде. Профилактическая медицина. 2022; 25 (5): 86–92 doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222505186>. [Kostina O. V., Galova E. A., Lyubavina N. A. et al. Kharakteristika izmenenij biokhimicheskikh pokazatelej krovi pri dinamicheskem nablyudeni u patsientov s COVID-19 i v postkovidnom periode. Profilakticheskaya Meditsina. 2022; 25 (5): 86–92. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222505186>. (in Russian)]
15. Бакиров Б. А., Ульбушев Т. И., Фертикова Н. С. Исследование ключевых биохимических показателей крови у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Тенденции развития науки и образования. Раздел I. Медицина. 2021. doi: <https://doi.org/10.18411/lj-07-2021-01>. [Bakirov B. A., Ulybushev T. I., Fertikova N. S. Issledovanie klyuchevykh biokhimicheskikh pokazatelej krovi u patsientov s koronavirusnoj infektsiej COVID-19. Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya RAZDEL I. Meditsina. 2021. doi: <https://doi.org/10.18411/lj-07-2021-01>. (in Russian)]

Поступила / Received 14.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.03.2025

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

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. in 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

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

Информация об авторах

Логинова Светлана Яковлевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6732-8404

Шукина 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

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, академик РАН, начальник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6742-3919

Переносимость линезолида в индивидуальных режимах химиотерапии туберкулёза с множественной и пред-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у подростков

*Л. В. ПАНОВА, Е. А. КРУШИНСКАЯ, Е. С. ОВСЯНКИНА,
М. М. АВЕРБАХ, Т. Г. СМИРНОВА, С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Эффективность лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) / пред-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) микобактерий (МБТ) напрямую связана с переносимостью химиотерапии, в том числе линезолида, относящегося к препаратам группы А. Цель — изучить частоту развития, виды побочных реакций (ПР) на линезолид и возможности их коррекции у подростков, больных туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ. **Методы.** В ретроспективное исследование включено 38 пациентов (13–17 лет), с различными формами туберкулёза органов дыхания; с МЛУ МБТ — 52,6%, пре-ШЛУ — 42,1%, широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) — 5,3%. Оценивали уровни: эозинофилов, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов; АЛТ, АСТ. Иммунохимическое исследование (реакция бласттрансформации лимфоцитов) на переносимость линезолида. Побочные реакции оценивались по виду (аллергические, токсические, токсико-аллергические) и степени тяжести. **Результаты.** Развитие ПР на линезолид зафиксировано у 34,2% пациентов, преобладали токсические ПР — в 76,9% случаев. Наиболее частой ПР была анемия — 46,2%, в 80% случаев отмечалось развитие реакций 1–2 степени тяжести. Иммунохимическое подтверждение получено в 30,8% случаев у пациентов с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями. У 84,6% пациентов потребовалась кратковременная отмена линезолида и симптоматическая терапия. **Заключение.** Несмотря на высокую частоту побочных реакций, наблюдавшихся при назначении линезолида, большинство из них были лёгкими и подлежали коррекции без длительной отмены препарата.

Ключевые слова: туберкулёт с МЛУ; пре-ШЛУ МБТ; линезолид; подростки; побочные реакции

Для цитирования: Панова Л. В., Крушинская Е. А., Овсянкина Е. С., Авербах М. М., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н. Переносимость линезолида в индивидуальных режимах химиотерапии туберкулёза с множественной и пред-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у подростков. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (5–6): 21–26. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-21-26>. EDN: WWJRUQ.

Tolerability of Linezolid in Individualized Chemotherapy Regimens for Adolescents with Multi- or Pre-Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

*LYUDMILA V. PANOVА, EKATERINA A. KRUSHINSKAYA, ELENA S. OVSYANKINA,
MIKHAEL M. AVERBAKH, TATIANA G. SMIRNOVA, SOFYA N. ANDREEVSKAYA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Abstract

Background. The effectiveness of treatment for multidrug-resistant (MDR)/pre-extensively drug-resistant (pre-XDR) TB directly depends on the tolerability of chemotherapy, including linezolid, a group A drug. **Aim:** To study the incidence and types of adverse drug reactions (ADRs) to linezolid and ways to improve them in adolescents with MDR/pre-XDR TB. **Methods.** A retrospective study included 38 patients aged 13–17 years with various forms of pulmonary TB: MDR TB — 52.6%, pre-XDR TB — 42.1%, XDR TB — 5.3%. The levels of eosinophils, hemoglobin, erythrocytes, leukocytes; ALT, AST were assessed. The immunological study (lymphocyte blast-transformation reaction) was performed to evaluate linezolid tolerability. ADRs were assessed by type (allergic, toxic, toxicoinflammatory) and severity. **Results.** The development of ADRs to linezolid was registered in 34.2% of cases with prevailing toxic reactions (76.9%). The most frequent reaction was anemia (46.2%), ADRs of severity levels 1–2 were registered in 80% of cases. ADRs were immunologically confirmed in 30.8% of the cases — in patients with allergic, as well as both toxic and allergic reactions. In 84.6% of cases, short-term withdrawal of linezolid and symptomatic treatment were required. **Conclusion.** Despite the high frequency of ADRs induced by linezolid administration, most of them were mild and could be corrected without long-term drug withdrawal.

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



EDN: WWJRUQ

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



Keywords: MDT TB; pre-XDR TB; linezolid; adolescents; adverse reactions.

For citation: Panova L.V., Krushinskaya E.A., Ovsyankina E.S., Averbakh M.M., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N. Tolerability of linezolid in individualized chemotherapy regimens for adolescents with multi- or pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioter* = *Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (5–6): 21–26. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-21-26>. EDN: WWJRUQ.

Введение

Эффективность лечения туберкулёза напрямую связана с переносимостью химиотерапии (ХТ), так как при развитии побочных реакций требуется отмена препарата—«виновника» или всей комбинации. При ограниченном выборе противотуберкулёзных препаратов (ПТП), к которым сохранена чувствительность микобактерий туберкулёза (МБТ), у пациентов с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) данная ситуация приводит к увеличению длительности химиотерапии.

Линезолид (Lzd) наряду с бедаквилином, левофлоксацином и моксифлоксацином отнесён к препаратам группы А для лечения пациентов с туберкулёзом с МЛУ МБТ. Lzd оказывает своё антибактериальное действие, ингибируя инициацию синтеза бактериального белка путём связывания с центром 23S РНК пептидилтрансферазы 50S субъединицы прокариотической рибосомы. Поскольку митохондриальная рибосомальная РНК человека имеет гомологичные структуры с бактериальными рибосомальными мишениями, основная токсичность, вызываемая Lzd, — это митохондриальная токсичность, которая клинически проявляется как миелосупрессия, невропатия и гиперлактатемия [1, 2]. Нейропатии, связанные с линезолидом, могут оставаться необратимыми, если приём препарата не прекращается вовремя, и пока не разработано эффективной терапии [3].

По опубликованным результатам научных исследований, развитие побочных реакций на Lzd у детей и подростков больных туберкулёзом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ отмечено в диапазоне от 5,5 до 53%. Наиболее распространёнными являются миелотоксические, включая лейкопению и анемию, а также нейротоксические реакции [4–7]. Линезолид назначается в комбинации с противотуберкулёзными препаратами первого и второго ряда в различных по длительности режимах химиотерапии. В этой связи изучение переносимости Lzd у пациентов детской возрастной группы является актуальной задачей.

Цель исследования — изучить частоту развития, виды побочных реакций на линезолид и возможности их коррекции у подростков, больных туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, в которое включено 38 пациентов, поступивших на лечение в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» с различными фор-

мами туберкулёза органов дыхания в возрасте 13–17 лет (Ме — 15 [14–16]).

Критерии включения в исследование: возраст от 13 до 17 лет; диагностированный туберкулёз с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ; назначение Lzd в схеме химиотерапии.

План исследования не требовал согласования с этическим комитетом, так как при поступлении в клинику родители/законные представители, дети 15 лет и старше дали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с соблюдением правил врачебной тайны. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Всем пациентам при поступлении проводили: клинический осмотр, микробиологическое и рентгенологическое исследования. Микробиологическое исследование мокроты/смыва с рогоглотки (СРГ) 3-кратно (при поступлении), далее ежемесячно до окончания интенсивной фазы химиотерапии: люминесцентная микроскопия; обнаружение ДНК МБТ методом ПЦР; определение ТЛЧ МБТ в тест-системе «Синтол»; посев на жидких питательных средах и ТЛЧ в системе BACTEC MGIT 960. Помимо мокроты и СРГ проводилось микробиологическое исследование различного диагностического материала: бронхоальвеолярный лаваж, плевральный экссудат, операционный материал (ткани лёгкого, плевры, лимфатических узлов). Рентгенологическое исследование: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выполнялась всем больным при поступлении и далее с целью оценки динамики туберкулёзного процесса с интервалом в 2–3 мес. Структура клинических форм туберкулёза представлена на рисунке.



Структура клинических форм туберкулёза.
Structure of clinical forms of TB.

По данным микробиологического исследования различного диагностического материала, МЛУ МБТ определена в 52,6% (20/38) случаев, пре-ШЛУ — в 42,1% (16/38), ШЛУ — 5,3% (2/38).

Мониторинг переносимости ХТ проводился на основании: жалоб; клинического осмотра; лабораторных методов исследования [8, 9]. Побочные реакции (ПР) оценивались по виду (аллергические, токсические, токсико-аллергические) и по степени тяжести (от первой, минимальной, до пятой, соответствующей смерти пациента вследствие ПР) согласно критериям Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) [10]. Модификация критериев (отсутствующего в DMID) предусматривала введение и ранжирование по степени тяжести показателя эозинофилии: лёгкой считали эозинофилию до 10%, умеренной — 10–20%, выраженной (тяжёлой) — 20% и более [11].

В качестве биомаркеров переносимости противотуберкулёзных препаратов использовали:

- гепатотоксические реакции: показатели АЛТ, АСТ, билирубин; повышение показателей АЛТ/АСТ ≥ 3 раза служило показанием к отмене Lzd;

- аллергические реакции: уровень эозинофилов; клинические проявления в виде аллергической сыпи и/или повышение уровня эозинофилов $\geq 20,0\%$ — отмена препарата;

- миелотоксические реакции: уровень лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина; при снижении уровня лейкоцитов до $2,5 \times 10^9/\text{л}$ проводилась отмена Lzd.

Иммунологическое исследование на переносимость ПТП проводилось методом реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТ). Мононуклеарные клетки периферической крови были изолированы из гепаринизированной крови с помощью Ficoll-PaqueTM Premium и после трёхкратного отмывания, клетки ресуспензировали в концентрации $1 \times 10^6/\text{мл}$ в культуральной среде RPMI 1640 (ПанЭКО, Россия), обогащённой 10% инактивированной эмбриональной телячье сывороткой (FCS), 2 ммоль L-глютамина (Gibco), 0,1 Моль 2-МЕ, 1% незаменимых аминокислот и гентамицином (50 мкг/мл). Выделенные клетки помещали в лунки 96-луночного культурального планшета (Costar). Линезолид добавляли в дозе 20 мкг/мл, соответствующей 2-кратной концентрации препарата в крови больных после приёма терапевтической дозы. Контрольные образцы инкубировали без добавления линезолида. Рекомбинантный интерлейкин-2 (ИЛ-2) (Sci-store, Россия) человека в дозе 1000 пг/мл добавляли на 2-е сутки культивирования. Клетки инкубировали 4 дня при 37°C в инкубаторе с содержанием в атмосфере 5% CO₂. По истечении срока инкубации готовили цитологические препараты с помощью цитоцентрифуги, которые фиксировали раствором эозин-метиленовый синий по Май-Грюнвальду и окрашивали раствором азур-эозина по Романовскому. Результат считался положительным, если процент бластов в пробе

лимфоциты + линезолид + ИЛ-2 в 2 и более раза превышал процент бластов в пробе лимфоциты + ИЛ-2.

Данные были обобщены с использованием описательной статистики (количество наблюдений и процентов (*n*, %) и 95% доверительные интервалы (ДИ); в качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартилы (Me [Q1–Q3]).

Результаты

В целом развитие побочных реакций на линезолид зафиксировано у 34,2% (13/38) (ДИ 95%, 19,12–49,28%) пациентов. С наибольшей частотой развивались токсические ПР — в 76,9% (10/13) (ДИ 95%, 53,99–99,81%) случаев, аллергические — в 15,4% (ДИ 95%, –4,22–35,02%), токсико-аллергические — в 7,7% (ДИ 95%, –6,79–22,19%) (таблица).

Миелотоксические ПР: уровень лейкоцитов — 2,65 [2,6–2,8 $\times 10^9/\text{л}$], уровень гемоглобина — 95 [90–100 г/л]. Нарушение функции печени зафиксировано у 2 пациентов с увеличением АЛТ/АСТ до 96/72 Ед/л и 232,6/171,7 Ед/л, без клинических проявлений.

В нашем исследовании, по шкале DMID из 13 случаев ПР, оценка проведена в 10: в 60% — отмечалось развитие побочных реакций 1-й степени тяжести; 2-й степени — в 2 (20%), 3-й и 4-й степени тяжести — по 10%. Отдельно, в 3 случаях проведена оценка степени тяжести ПР по показателю эозинофилии: 2-я степень тяжести — в 2 случаях, 3-я степень — в 1.

Из 13 пациентов иммунологическое подтверждение развития побочной реакции на линезолид — увеличение показателя РБТ с линезолидом по сравнению с контролем (РБТ с ИЛ-2) в 2 и более раза получено в 30,8% (4/13) случаев у пациентов с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями.

Медиана срока развития ПР составила — 174 [84–205,5] дня.

Коррекция побочных реакций. В двух случаях при развитии аллергической и токсико-аллергической побочных реакций с клиническими

Частота развития и виды побочных реакций на линезолид
Frequency of development and types of adverse reactions to linezolid

Виды побочных реакций	Абс. число	%
Аллергические		
эозинофилия	1	7,7
эозинофилия с клиническими проявлениями	1	7,7
Токсические		
лейкопения	2	15,4
анемия	4	30,7
лейкопения + анемия	2	15,4
периферическая нейропатия	1	7,7
гепатотоксическая	1	7,7
Токсико-аллергические		
эозинофилия с клиническими проявлениями + гепатотоксическая	1	7,7
Всего	13	100

проявлениями, линезолид был отменён, назначено внутривенное введение преднизолона (из расчёта 1 мг/кг/сут от 3 до 5 дней) и после купирования симптомов и нормализации лабораторных показателей в схему химиотерапии не возвращён. Отмена линезолида также проведена у пациента с периферической нейропатией, которая проявлялась онемением пальцев стоп. Были назначены витамины группы В, в результате чего чувствительность восстановилась через 10 дней.

У пациентов без клинических проявлений непереносимости — 76,9% (10/13) проводилась кратковременная отмена линезолида — 9 [6–12] дней и патогенетическая терапия в зависимости от вида побочных реакций: внутривенное введение физиологического раствора; 5,0% раствора глюкозы; антигистаминные препараты; гепатопротекторы. Следует отметить, что у двух пациентов после восстановления в схему химиотерапии линезолида отмечено повторное развитие побочных реакций: аллергической — подъём уровня эозинофилов до 15% без клинических проявлений и токсической, в виде лейкопении — снижение уровня лейкоцитов до $3,0 \times 10^9/\text{л}$. Исключить линезолид из схемы химиотерапии этих пациентов не представлялось возможным в связи с ограниченным выбором противотуберкулёзных препаратов, к которым была сохранена чувствительность МБТ. С целью купирования побочных реакций пациентам был назначен преднизолон по разработанной в клинике схеме [12]: начальная доза 15 мг в течение 10–14 дней (до нормализации уровня эозинофилов и лейкоцитов), затем доза преднизолона снижалась на 1,25 мг каждые три дня с контролем лабораторных показателей после каждого снижения дозы до полной отмены препарата. В период снижения дозы до 5 мг у пациента с эозинофилией отмечен повторный подъём показателя до 10%, что потребовало возврата к дозировке 6,25 мг на весь период проведения противотуберкулёзной химиотерапии. Отмена преднизолона проведена после завершения курса химиотерапии.

Обсуждение

В целом, частота развития побочных реакций на линезолид в нашем исследовании согласуется с результатами ряда отечественных и зарубежных авторов [5–7, 13, 14]. Однако имеется некоторые различие по видам миелотоксических реакций. Так Z. Zhang и соавт. [4] сообщили о развитии лейкопении в 69% случаев. Группа исследователей из Южной Африки представила результаты переносимости Lzd у 17 детей, где анемия была более распространена, чем лейкопения и зафиксирована у 70,5% пациентов [15]. Н. В. Юхименко и соавт. [7] изучили переносимость линезолида

у 28 детей в возрасте от 3 до 12 лет и отметили побочные реакции у 14% пациентов, обратив особое внимание на нейротоксическую реакцию (агрессия) у ребёнка, получающего линезолид в сочетании с циклосерином, что потребовало отмены обоих препаратов. По нашим данным, наиболее частой побочной реакцией была анемия — 46,2%, что касается тяжести, то в 80% случаев отмечалось развитие реакций 1–2 степени, регулярный мониторинг позволил избежать развития тяжёлых побочных реакций (3–4 степени). Расхождение в исследованиях можно объяснить разницей в дозе Lzd.

В систематическом обзоре X. Zhang и соавт. [16] представили результаты исследований, свидетельствующих о большей частоте побочных реакций у пациентов, которые получали Lzd в начальной дозе 1,2 г/день в течение 4–6 нед., а затем в дозе 0,3–0,6 г/день, в то время как в исследовании Z. Zhang [4] большинство пациентов получали Lzd в дозе 10 мг/кг/день, и ни один из них не превышал 0,6 г/день.

E. E. McKee и соавт. [17] сообщили, что концентрация Lzd, ингибирующая 50% синтеза митохондриального белка в тканях экспериментальных животных, составляла 3,37–5,26 мг/л. Эта концентрация совпадает с концентрацией, достигаемой у взрослых после стандартного режима 600 мг каждые 12 ч (1–6 мг/л). Проект Sentinel по детскому лекарственно-устойчивому туберкулёзу рекомендует дозировку Lzd 10 мг/кг один раз в день для детей в возрасте ≥ 12 лет и 10 мг/кг два раза в день для детей в возрасте < 12 лет (не превышая максимальную дозу 600 мг в день) [18].

Результаты исследования T. Song и соавт. [14] свидетельствуют о том, что хотя минимальные уровни линезолида > 2 мг/л были связаны с побочными эффектами, у многих пациентов (42%) с минимальными уровнями ≤ 2 мг/л всё равно развивались нежелательные эффекты.

A. J. Garcia-Prats и соавт. [15] сообщили, что медианное время до любого побочного эффекта, связанного с Lzd, у детей составило 3,2 мес. (межквартильный размах 1,8–13,9 мес.). Кумулятивная частота побочных эффектов увеличивалась с увеличением продолжительности лечения, однако были случаи развития ПР в первые 60 дней, включая реакции 3-й и 4-й степени тяжести. По нашим данным, медиана срока развития ПР составила — 174 [84–205,5] дня. Таким образом, детям и подросткам необходим регулярный мониторинг побочных эффектов.

Многие врачи применяют подход временного прерывания приёма линезолида (реакции 1–2 степени) до нормализации показателей уровня гемоглобина и лейкоцитов с последующим повторным введением в более низкой дозе (обычно в два раза меньше предыдущей

дозы) или полной отмены препарата при реакциях 3-й или 4-й степени [4, 6, 14, 15]. Однако всё ещё существует неопределённость относительно риска приобретённой резистентности МБТ и снижения эффективности химиотерапии при назначении более низких доз линезолида. Необходимо более глубокое понимание того, как сопоставить этот риск и пользу, что является областью будущих исследований с применением фармакокинетических и микробиологических исследований.

Результаты, полученные нами при иммuno-логическом исследовании на переносимость противотуберкулёзных препаратов, свидетельствуют о том, что его целесообразно проводить при развитии аллергических и токсико-аллергических побочных реакций, так как в схеме химиотерапии наряду с линезолидом, назначают фторхинолоны и аминогликозиды, что не позволяет достоверно определить препарат-«виновник». При развитии миело- и гепатотоксических реакций достоверного повышения РБТ с линезолидом не отмечено.

Сильной стороной нашего исследования служило включение пациентов, не только с МЛУ МБТ, но и с пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя, для лечения которых ограничен выбор противотуберкулёзных препаратов. В этой связи, предложенная технология назначения преднизолона, позволяющая сохранить в схеме химиотерапии линезолид, несмотря на развитие побочных реакций, крайне необходима.

Ограничением исследования было то, что оно являлось одноцентровым и ретроспективным, уровень доказательств для этого исследования невысок. Ещё одним ограничением служил возраст пациентов, включённых в исследование — 13–17 лет.

Заключение

Проведённое нами исследование вносит вклад в решение проблемы повышения эффективности и безопасности лечения туберкулёза с МЛУ/пре-

Литература/References

- Zhou C. C., Swaney S. M., Shinabarger D. L., Stockman B. J. 1H nuclear magnetic resonance study of oxazolidinone binding to bacterial ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 625–629. doi: 10.1128/aac.46.3.625-629.2002.
- Leach K. L., Swaney S. M., Colca J. R., McDonald W.G., Blinn J. R., Thomasco L. M. et al. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol Cell*. 2007; 26: 393–402. doi: 10.1016/j.molcel.2007.04.005.
- Eimer J., Frechet-Jachym M., Le Du D., Caumes E., El-Helali N., Marigot-Outtandy D. et al. Association Between Increased Linezolid Plasma Concentrations and the Development of Severe Toxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment. *Clin Infect Dis*. 2023; 76 (3): e947–e56. doi: 10.1093/cid/ciac485.
- Zhang Z., Cheng Z., Liu Q., Shang T., Jiang L., Fu Z. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 21: 375–379. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.019.

ШЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков. Следует отметить, что, несмотря на высокую частоту побочных реакций, наблюдавшихся при назначении Lzd, большинство из них были лёгкими и подлежали коррекции без длительной отмены препарата. Наиболее распространёнными были миелотоксические реакции, в связи с чем мы рекомендуем регулярно контролировать анализы крови, а в случае аллергических реакций, подтверждать их этиологию иммuno-логическим исследованием на непереносимость противотуберкулёзных препаратов. Перспективным направлением представляется внедрение персонализированной химиотерапии с проведением терапевтического лекарственного мониторинга и сопоставление полученных данных с определением индивидуальных минимальных подавляющих концентраций *M. tuberculosis* к Lzd. Подбор индивидуальных доз линезолида позволит снизить риск побочных реакций у детей и подростков, исключив формирование устойчивости возбудителя.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Л. В. Панова — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Е. А. Крушинская — обзор литературы, выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Е. С. Овсянкина — анализ и интерпретация результатов, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; М. М. Авербах — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование; Т. Г. Смирнова — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование; С. Н. Андреевская — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование.

Финансирование. Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания у детей и подростков».

- Zubova E. D., Tokhtakhudzhaeva G. R., Kiselyevich O. K., Yusubova A. N. The effectiveness of chemotherapy regimens with the inclusion of linezolid in children and teenagers with tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2023; 4 (44): 39–46. doi: https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-4-39-46. [Zubova E. D., Tokhtakhudzhaeva G. R., Kiselyevich O. K., Yusubova A. N. The effectiveness of chemotherapy regimens with the inclusion of linezolid in children and teenagers with tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2023; 4 (44): 39–46. doi: https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-4-39-46. (in Russian)]
- Prieto L. M., Santiago B., Del Rosal T., Carazo B., Jiménez A. B., Pérez-Gorrícho B. et al. Spanish Paediatric TB Research Network (pTBred). Linezolid-containing Treatment Regimens for Tuberculosis in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38 (3): 263–267. doi: 10.1097/INF.0000000000002093.
- Юхименко Н. В., Губкина М. Ф., Стерликова С. С. Переносимость противотуберкулёзной терапии у детей. *Вестник ЦНИИТ*. 2024; 0 (1): 34–42. doi: https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-0-1-34-42. [Yukhimenko N. V., Gubkina M. F., Sterlikova S. S. Tolerability of TB

- treatment in children. CTRI Bulletin. 2024; 0 (1): 34–42. doi: <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-0-1-34-42>. (in Russian)]
8. Клинические рекомендации «Туберкулёз у детей» Российское Общество Фтизиатров. — 2024 г. — 130 с. <https://rof-tb.ru/upload/iblock/a34/ens4ys2ldl7tc0d3s1eo05rcvdiv58hr.pdf> [Clinical guidelines «Tuberkuloyoz u detej» Russian Society of Phthisiologists. (in Russian)] Доступно по: [https://rof-tb.ru/upload/iblock/a34/ens4ys2ldl7tc0d3s1eo05rcvdiv58hr.pdf/](https://rof-tb.ru/upload/iblock/a34/ens4ys2ldl7tc0d3s1eo05rcvdiv58hr.pdf) Ссылка активна на 10.03.2025.
 9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. WHO, 2022, 128 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240046764>.
 10. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. Available from: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>.
 11. Okada R., Nakachi S., Inokuma S. The severity of peripheral blood eosinophilia indicates an eosinophilia-associated disease corresponding to its level. Allergol Int. 2016; 65 (1): 112–4. doi: 10.1016/j.alit.2015.07.006.
 12. Патент Р. Ф. на изобретение № 2772058 / 16.05.2022 г. Бюл. №14. «Способ лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при возникновении побочных реакций». Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Крушинская Е. А., Хитева А. Ю., Пискунова О. А., Полуектова Ф. А. и др. [Patent R. U.S.№ 2772058 / 16.05.2022 г. Byul. №14. Ovsyankina E. S., Panova L. V., Krushinskaya E. A., Chiteva A. Yu., Piskunova O. A., Poluektova F. A. i dr. Sposob lecheniya tuberkuleza organov dyhanija u detej i podrostkov pri vozniknenii pobochnyh reakcij (in Russian)] https://elibrary.ru/download/elibrary_64606287_78521401.PDF
 13. Imperial M.Z., Nedelman J.R., Conradie F., Savic R.M. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2022; 74 (10): 1736–1747. doi: 10.1093/cid/ciab699.
 14. Song T., Lee M., Jeon H. S., Park Y., Dodd L. E., Dartois V. et al. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity-related adverse events in the treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. EBioMedicine. 2015; 2 (11): 1627–33. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.051.
 15. Garcia-Prats A. J., Schaaf H. S., Draper H. R., Garcia-Cremades M., Winckler J., Wiesner L. et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: Combined data from two prospective observational studies. PLoS Med. 2019; 16 (4): e1002789. doi: 10.1371/journal.pmed.1002789.
 16. Zhang X., Falagas M. E., Vardakas K. Z., Wang R., Qin R., Wang J. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. J Thorac Dis. 2015; 7: 603–615. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.10.
 17. McKee E.E., Ferguson M., Bentley A. T., Marks T. A. Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (6): 2042–9. doi: 10.1128/AAC.01411-05.
 18. Harausz E. P., Garcia-Prats A. J., Seddon J. A., Schaaf H. S., Hesseling A. C., Achar J. et al. Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195 (10): 1300–1310. doi: 10.1164/rccm.201606-1227CI.

Поступила / Received 12.03.2025

Принята в печать / Accepted 10.04.2025

Информация об авторах

Панова Людмила Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2417-8295. eLIBRARY SPIN-код: 7272-1597

Крушинская Екатерина Александровна — к. м. н., научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4049-428X. eLIBRARY SPIN-код: 9399-9147

Овсянкина Елена Сергеевна — д. м. н., профессор, руководитель детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0460-7585. eLIBRARY SPIN-код: 2046-2782

Авербах Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7706-3841. eLIBRARY SPIN-код: 8633-6818

Смирнова Татьяна Геннадьевна — к. м. н., руководитель отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2886-1745. eLIBRARY SPIN-код: 4609-2105

Андреевская Софья Николаевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4589-6133. eLIBRARY SPIN-код: 4775-1459

About the authors

Lyudmila V. Panova — D. Sc. in Medicine, Leading Researcher at the Child and Adolescent Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2417-8295. eLIBRARY SPIN-code: 7272-1597

Ekatерина А. Крушинская — Ph. D. in Medicine, Researcher at the Child and Adolescent Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4049-428X. eLIBRARY SPIN-code: 9399-9147

Elena S. Ovsyankina — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Child and Adolescent Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0460-7585. eLIBRARY SPIN-code: 2046-2782

Mikhail M. Averbakh — D. Sc. in Medicine, Chief Researcher at the Department of Immunology, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7706-3841. eLIBRARY SPIN-code: 8633-6818

Tatiana G. Smirnova — Ph. D. in Medicine, Head of the Microbiology Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2886-1745. eLIBRARY SPIN-code: 4609-2105

Sofya N. Andreevskaia — Ph. D. in Medicine, Leading Researcher, Microbiology Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4589-6133. eLIBRARY SPIN-code: 4775-1459

Уровень экспрессии в опухоли белка микротрубочек TUBB3 прогнозирует агрессивность течения немелкоклеточного рака лёгкого

*Т. А. БОГУШ¹, А. Н. ГРИШАНИНА¹, А. ЛИ¹, А. М. ЩЕРБАКОВ^{1,2},
Е. М. КАПУРА-БРЕХОВСКИХ¹, С. С. ДОРЖИЕВА¹, Е. А. БОГУШ³, В. С. КОСОРУКОВ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Повышенная экспрессия белка TUBB3 ассоциируется с резистентностью к таксанам и винкалкоидам, а также с увеличением метастатического потенциала опухолевых клеток. Однако результаты оценок экспрессии TUBB3 в ткани разных опухолей, в частности, немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) и их ассоциативной связи с клинически значимыми характеристиками заболевания противоречивы. **Цель исследования.** Оценка prognosticальной ценности уровня экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ как молекулярного маркера агрессивности течения заболевания. **Материал и методы.** Проведён анализ продолжительности жизни больных НМРЛ ($n=120$) с разной экспрессией в опухоли TUBB3, которая оценена иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. Использованы первичные моноклональные антитела к TUBB3 (EP1569Y) и вторичные — конъюгированные с красителем DyLight650. Измерение флуоресценции проведено на проточном цитометре Navios. Количество окрашенных клеток определено в программе FlowJo 10.0.8 методом Колмогорова–Смирнова. Статистический анализ проведён в программе Graph Pad Prism 6.0. **Результаты.** 1. Экспрессия TUBB3 выявлена в 100% исследованных образцов НМРЛ при медиане уровня экспрессии TUBB3 40%. 2. Показано снижение продолжительности жизни больных и увеличение риска наступления летального исхода (HR) в 1,5 раза в группе с экспрессией маркера $\geq 40\%$ vs $< 40\%$. 3. Максимальное уменьшение продолжительности жизни больных и повышение HR соответственно в 2,7 и 2,6 раза отмечено при повышении границы деления на группы сравнения до уровня экспрессии TUBB3 $\geq 50\%$ vs $< 50\%$. 4. Максимальное увеличение продолжительности жизни больных и уменьшение HR в 1,9 раза отмечено при снижении границы деления на группы сравнения до уровня экспрессии TUBB3 $< 35\%$ vs $\geq 35\%$. **Заключение.** Уровень экспрессии молекулярного маркера метастатического потенциала опухолевых клеток TUBB3 является фактором прогноза агрессивности течения НМРЛ. Надёжным молекулярным показателем агрессивного течения НМРЛ следует признать уровень экспрессии TUBB3 $\geq 50\%$, а уровень экспрессии маркера $< 35\%$ — надёжным молекулярным показателем благоприятного течения болезни.

Ключевые слова: иммунофлуоресцентный анализ; проточная цитометрия; Каплана–Майера метод; белок микротрубочек TUBB3; немелкоклеточный рак лёгкого; молекулярный прогноз НМРЛ

Для цитирования: Богуш Т. А., Гришанина А. Н., Ли А., Щербаков А. М., Капура-Бреховских Е. М., Доржиева С. С., Богуш Е. А., Косоруков В. С. Уровень экспрессии в опухоли белка микротрубочек TUBB3 прогнозирует агрессивность течения немелкоклеточного рака лёгкого. Антибиотики и химиотерапия. 2025; 70 (5–6): 27–33. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-27-33>. EDN: RIXYRD.

TUBB3 Microtubule Protein Expression Level in Tumor Tissue Predicts Aggressive Course of Non-Small Cell Lung Cancer

*ТАТИАНА А. БОГУШ¹, АННА Н. ГРИШАНИНА¹, АЛЕКСЕЙ ЛЕЕ¹,
АЛЕКСАНДР М. ЩЕРБАКОВ^{1,2}, ЕВГЕНИЯ М. КАПУРА-БРЕХОВСКИХ¹,
СУРЕНА С. ДОРЖИЕВА¹, ЕЛЕНА А. БОГУШ³, ВЯЧЕСЛАВ С. КОСОРУКОВ¹

¹ Н. Н. Блохин Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Гаусе Институт по изысканию новых антибиотиков, Москва, Россия

³ Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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



EDN: RIXYRD

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



Abstract

Background. Elevated expression of TUBB3 protein is associated with resistance to taxanes and vinca alkaloids, as well as with increased metastatic potential of tumor cells. However, studies evaluating TUBB3 expression across various tumor types, including non-small cell lung cancer (NSCLC), and its association with clinically significant disease characteristics have produced inconsistent results. **The aim of the study.** To assess the prognostic value of TUBB3 expression levels in NSCLC tissue as a molecular marker of disease aggressiveness. **Material and methods.** An analysis was conducted on overall survival in NSCLC patients ($N=120$) with varying levels of TUBB3 expression in tumor tissue, assessed using an immunofluorescence method coupled with flow cytometry. Primary monoclonal antibodies against TUBB3 (EP1569Y) and secondary antibodies conjugated with DyLight650 dye were used. Fluorescence was measured on a Navios flow cytometer, and the number of stained cells was determined using the Kolmogorov-Smirnov method in FlowJo 10.0.8 software. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 6.0. Results. 1. TUBB3 expression was detected in 100% of the analyzed NSCLC samples, with a median expression level of 40%. 2. A reduction in patient survival and a 1.5-fold increase in hazard ratio (HR) were observed in the group with TUBB3 expression $>40\%$ compared to $<40\%$. 3. The greatest decrease in survival and the highest increase in HR (2.7- and 2.6-fold, respectively) were noted when the cutoff level for comparison was raised to $\geq 50\%$ versus $<50\%$. 4. The greatest improvement in survival and a 1.9-fold reduction in HR were observed when the cutoff level was lowered to $<35\%$ versus $\geq 35\%$. **Conclusion.** The level of expression of the molecular marker TUBB3, which reflects the metastatic potential of tumor cells, serves as a prognostic factor for the aggressiveness of NSCLC. TUBB3 expression level $\geq 50\%$ can be considered a reliable molecular indicator of aggressive disease course, while a level $<35\%$ is a reliable marker of a more favorable prognosis.

Keywords: non-small cell lung cancer; prognosis; TUBB3; Kaplan-Meier method; immunofluorescence analysis; flow cytometry

For citation: Bogush T. A., Grishanina A. N., Lee A., Scherbakov A. M., Kapura-Brekhovskikh E. M., Dorzhieva S. S., Bogush E. A., Kosorukov V. S. TUBB3 microtubule protein expression level in tumor tissue predicts aggressive course of non-small cell lung cancer. *Antibiotiki i Khimioter* = Antibiotics and Chemotherapy. 2025; 70 (5-6): 27-33. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-27-33>. EDN: RIXYRD.

Введение

β -тубулин III класса (TUBB3) — это наиболее изученный белок микротрубочек цитоскелета из семейства тубулинов, который выявляется в широком спектре опухолей разных локализаций. Повышенная экспрессия белка TUBB3 ассоциируется с резистентностью к противоопухолевым препаратам из группы таксанов и винкаалкалоидов [1–3]. Напротив, при ингибиции экспрессии TUBB3 чувствительность опухолей к таксанам восстанавливается [1, 4]. В экспериментах *in vitro* показано, что повышение экспрессии белка TUBB3 приводит к изменению подвижности клеток, к потере контакта эпителиальных клеток с базальной мембраной, что увеличивает их миграционную активность и метастатический потенциал [5, 6].

Уникальностью изучаемого белка является то, что в норме он практически не экспрессируется в эпителиальных клетках, и лишь в незначительных количествах регистрируется в меланоцитах, нейронах, макрофагах и эндотелиоцитах [1]. По существу, это опухоль-ассоциированный белок, который, согласно большому числу фундаментальных исследований, может являться прогностическим маркером агрессивности опухоли и резистентности к противоопухолевым лекарствам, воздействующим на микротрубочки цитоскелета [7, 8].

Однако до настоящего времени результаты оценок показателей экспрессии TUBB3 в ткани разных опухолей, и их ассоциативной связи с клинически значимыми характеристиками заболевания остаются противоречивыми. В частности, это относится и к немелкоклеточному раку лёгкого, который несмотря на безусловные достижения таргетной и иммунотерапии, по-прежнему, остаётся

агрессивным, непредсказуемым по исходу заболеванием, которое требует новых подходов к выбору мотивированной тактики ведения пациентов.

Данные литературы об экспрессии TUBB3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого немногочисленны и противоречивы. В ряде работ подтверждена ассоциативная связь экспрессии TUBB3 в опухоли с агрессивностью течения НМРЛ и с чувствительностью к таксанам, в других — корреляции не выявлены [9–14]. Противоречивые результаты показывают и исследования prognostической значимости маркера: в одних работах она выявляется, в других — связь экспрессии TUBB3 с продолжительностью жизни пациентов не обнаружена [15–17]. По мнению многих исследователей, которое разделяют и авторы настоящего исследования, причиной этого могут являться недостатки использованного в этих исследованиях полуколичественного метода иммуногистохимии.

Учитывая это, в настоящем исследовании анализ уровня экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ для оценки значимости маркера в прогнозе агрессивности течения этого заболевания проведён количественным иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией.

Материал и методы

В работе исследованы образцы ткани немелкоклеточного рака лёгкого ($n=120$), полученные в ходе хирургических операций в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Образцы опухолей фиксировали в 4% растворе формальдегида (Carl Roth, Германия) pH=7.4. Спустя минимум двое суток фиксации каждый образец подвергали многоступенчатой процедуре подготовки одноклеточной супензии, пригодной для работы на проточном цитометре.

Кратко, образцы опухолей измельчали острыми ножницами и инкубировали в растворе Версена (ПанЭко, Россия) в течение 30 мин при 37°C. Затем ткань гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе пятикратным осторожным движением пестика и фильтровали через фильтр (BD Falcon) с диаметром пор 40 мкм. Суспензию клеток центрифugировали в течение 5 мин на скорости 3000 об/мин, ресуспендировали в 4% растворе формальдегида pH=7,4 и хранили в ходильнике.

Иммунофлуоресцентное окрашивание проводили с использованием 100 мкл суспензии с концентрацией 200 тыс. кл./мл. Клетки инкубировали с первичными антителами в течение 1 ч при комнатной температуре. После отмычки клеток 20-кратным объёмом 0,5% раствора бычьего сывороточного альбумина (BSA) (Biosera, Франция) к клеткам добавляли вторичные антитела и инкубировали в течение 1,5 ч при 4°C. Для удаления из анализа разрушенных клеток, эритроцитов и конгломератов суспензию клеток в течение 15 мин инкубировали с красителем ДНК Hoechst 33258 (Sigma, США) в концентрации 1,2 мкг/мл, после чего два раза проводили отмычку 20-кратным объёмом 0,5% раствора BSA.

В работе использованы первичные кроличьи моноклональные антитела, специфичные к TUBB3 (клон EP1569Y, Abcam, Великобритания) в разведении 1:200. В качестве вторичных использованы антикроличьи антитела, коньюгираванные с флуоресцентным красителем DyLight650 (Abcam, Великобритания) в конечном разведении 1:25.

Для перманентного контроля активности антител при проведении каждого иммунофлуоресцентного анализа использовали монослойную культуру клеток аденокарциномы протоков молочной железы человека линии MCF-7 (Американская коллекция типовых культур (ATCC), США).

Измерение флуоресценции проведено на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США). Регистрацию сигнала флуоресценции красителей DyLight650 и Hoechst 33258 проводили в каналах FL-6 и FL-9 соответственно. Количество окрашенных клеток определяли в программе FlowJo 10.0.8 с помощью метода Колмогорова–Смирнова. В работе использован количественный показатель уровня экспрессии маркера — процент клеток в образце, экспрессирующих данный белок.

Статистический анализ данных проведён в программе GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, США). Сравнительный анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от уровня экспрессии ER α в ткани опухоли проведён при построении кривых Каплана–Майера (критерий log-rank) и оценки отношения рисков (Hazard Ratio, HR). Статистически значимыми признавали различия при $p\leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-морфологические характеристики НМРЛ 120 включённых в анализ пациентов подробно описаны ранее при иммунофлуоресцентной оценке количественных показателей экс-

прессии TUBB3 с меньшими концентрациями monoclonalных антител к этому маркеру [18]. При этом было показано, что когорта является адекватной, так как встречаемость важнейших показателей НМРЛ соответствует характеристике этого заболевания в целом. В частности, количество больных мужского пола практически в 4 раза выше, чем женщин; более чем в 2 раза выше число курильщиков по сравнению с некуриющими; значительно чаще и со сходной частотой диагностируются умеренно и низко дифференцированные опухоли по сравнению с высокодифференцированным НМРЛ.

Показатели иммунофлуоресцентной оценки уровня экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ этих пациентов представлены в табл. 1.

Первое, что необходимо отметить, — экспрессия TUBB3 выявлена в 100% исследованных образцов НМРЛ, однако выраженность экспрессии в опухоли этого молекулярного маркера метастатической активности у разных больных варьировала значительно. Так, при медиане уровня экспрессии TUBB3 40% различие между минимальным и максимальным значением показателя в группе образцов НМРЛ исследованной когорты пациентов составило 69%. Характер распределения выявленных показателей экспрессии маркера носил нормальный характер ($p=0,07$), поэтому в дальнейшем при оценке прогностической значимости влияния уровня экспрессии в опухоли TUBB3 на агрессивность течения НМРЛ использована медиана уровня экспрессии TUBB3.

Исследование прогностической значимости экспрессии в опухоли TUBB3 проведено методом Каплана–Майера при сроке наблюдения за больными в течение 96 мес. после радикальной хирургической операции по поводу НМРЛ. Анализ выполнен при оценке различий между медианами продолжительности жизни и соотношения рисков наступления летального исхода (HR — Hazard Ratio) в группах больных с разным уровнем экспрессии в опухоли TUBB3.

Для того чтобы ответить на вопрос о том, может ли TUBB3, маркер метастатической актив-

Таблица 1. Характеристика уровня экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ (n=120)

Table 1. Characteristics of the level and intensity of TUBB3 expression in NSCLC (N=120)

Медиана [Q1; Q3] ¹	Минимум	Максимум	Размах	Среднее значение ± стандартное отклонение	Нормальность распределения ²
40% [30;49]	9%	78%	69%	39±15,7%	Нормальное ($p=0,07$)

Примечание. ¹ — медиана [нижний quartиль; верхний quartиль]; ² — при оценке характера распределения показателей уровня экспрессии TUBB3 в исследованной группе образцов опухолей принимали «0» гипотезу: характер распределения показателей не подчиняется закону нормального распределения (p — статистическая значимость).

Note. ¹ — the median [lower quartile; upper quartile]. ² — when assessing the distribution of TUBB3 expression levels in the studied group of tumor samples, the «0» hypothesis was adopted: the distribution of indicators does not follow the law of normal distribution (p — statistical significance).

ности опухолевых клеток, прогнозировать исход НМРЛ, деление на группы сравнения проведено по медиане уровня экспрессии маркера, а именно, <40% (низкая экспрессия TUBB3) vs ≥40% (высокая экспрессия TUBB3). С другой стороны, чтобы определить надёжность прогноза агрессивности течения НМРЛ дополнительно проведено сравнение показателей кривых Каплана–Майера при границах деления на группы сравнения на 5–10% выше и ниже значения медианы 40%. Показатели кривых общей выживаемости Каплана–Майера больных НМРЛ с высоким и низким уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 при разных границах деления на группы сравнения суммированы в табл. 2.

При границе деления на группы сравнения по показателю медианы уровня экспрессии TUBB3 40% видно достоверное снижение продолжительности жизни больных ($p=0,05$) в группе с высокой экспрессией маркера ≥40% по сравнению с группой с низкой экспрессией TUBB3 <40% в 1,5 раза — 41 против 58 мес., и увеличение риска наступления летального исхода (HR) также в 1,5 раза. При повышении границы деления на группы с высокой и низкой экспрессией TUBB3 до 45 и 50% различия в продолжительности жизни пациентов между группами сравнения сохранились ($p=0,04$ и $p<0,01$ соответственно), при этом в группе с высокой экспрессией маркера

≥50% отмечено существенно более выраженное (в 2,6 раза) снижение медианы продолжительности жизни больных по сравнению с низкой экспрессией TUBB3 <50% при существенном повышении статистической достоверности различия ($<0,01$). Более того, повысился и риск наступления летального исхода в группе пациентов с уровнем экспрессии маркера ≥50% — до 2,7 раз по сравнению с 1,5–1,6 раз при границе деления 40% или 45%. Этот факт позволил заключить, что уровень экспрессии в опухоли TUBB3 ≥50% является безусловно достоверным неблагоприятным фактором прогноза НМРЛ.

Для определения надёжного уровня экспрессии TUBB3 как прогностического маркера благоприятного течения НМРЛ проведено сравнение кривых Каплана–Майера при границах деления на 5–10% ниже значения медианы показателя 40%. Оказалось, что в группах с низким уровнем экспрессии TUBB3 <35% и <30% медиана продолжительности жизни повышена (53% vs 28%), а вероятность наступления летального исхода, напротив, снижена в 1,9–1,6 раз при сходной статистической достоверности различий ($p=0,01$ vs $p=0,05$). Аналогично, при делении на группы сравнения по уровню экспрессии в опухоли TUBB3 35 и 40%, разница между низким и высоким уровнем экспрессии TUBB3 оказалась более значимой при 35% ($p=0,01$), нежели при 40% ($p=0,05$). Вероятность на-

Таблица 2. Показатели кривых общей выживаемости Каплана–Майера больных НМРЛ с высоким и низким уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 при разных границах деления на группы сравнения

Table 2. Indicators of Kaplan–Meier overall survival curves in patients with NSCLC with high and low levels of TUBB3 expression at different boundaries of division into comparison groups

Уровень экспрессии TUBB3	<i>n</i> (%)	Медиана, мес. ¹		<i>p</i> ³	HR [95% CI]
		мес.	</≥ ²		
<40%	58	41	1,5	0,05	1,5 [0,92–2,3]
≥40%	62	28			
<45%	75	41	1,6	0,04	1,6 [1,0–2,6]
≥45%	45 (38)	25			
<50%	91	47	2,6	<0,01	2,7 [1,6–4,3]
≥50%	29 (24)	18			
<35%	47 (39)	53	1,9	0,01	1,9 [1,1–3,1]
≥35%	73	28			
<30%	29 (24)	53	1,8	0,05	1,8 [1,0–3,3]
≥30%	91	29			
<25%	23 (19)	53	1,6	0,35	1,6 [0,89–3,0]
≥25%	97	33			
<20%	17 (14)	41	1,2	0,55	1,2 [0,63–2,4]
≥20%	103	34			

Примечание. *n* — количество больных в группе; ¹ — медиана продолжительности жизни, мес.; ² — отношение медиан продолжительности жизни в группах сравнения; ³ — статистическая значимость различий значений медианы продолжительности жизни, рассчитанная тестом log-rank; HR [95% CI] — соотношение рисков (Hazard Ratio) [95% доверительный интервал]; выделение в таблице — границы деления на группы с высокой и низкой экспрессией TUBB3, при которых достигаются максимально значимые различия между группами сравнения.

Note. *N* — number of patients in the group; ¹ — median of life duration, mos; ² — the ratio of life duration medians in the comparison groups; ³ — the statistical significance of differences in life duration median values was calculated using the log-rank criterion; HR [95% CI] is the hazard ratio [95% confidence interval]; the highlighting in the table shows the boundaries of division into groups with high and low TUBB3 expression, at which the most significant differences between the comparison groups are achieved.

ступления летального исхода у пациентов с низким уровнем экспрессии маркера $<35\%$ оказалась ниже почти в два раза в сравнении с высоким — $\geq 35\%$, тогда как при границе 40% — в 1,5 раза. Эти факты указывают на высокую достоверность благоприятной прогностически низкой экспрессии TUBB3 при показателе 35%.

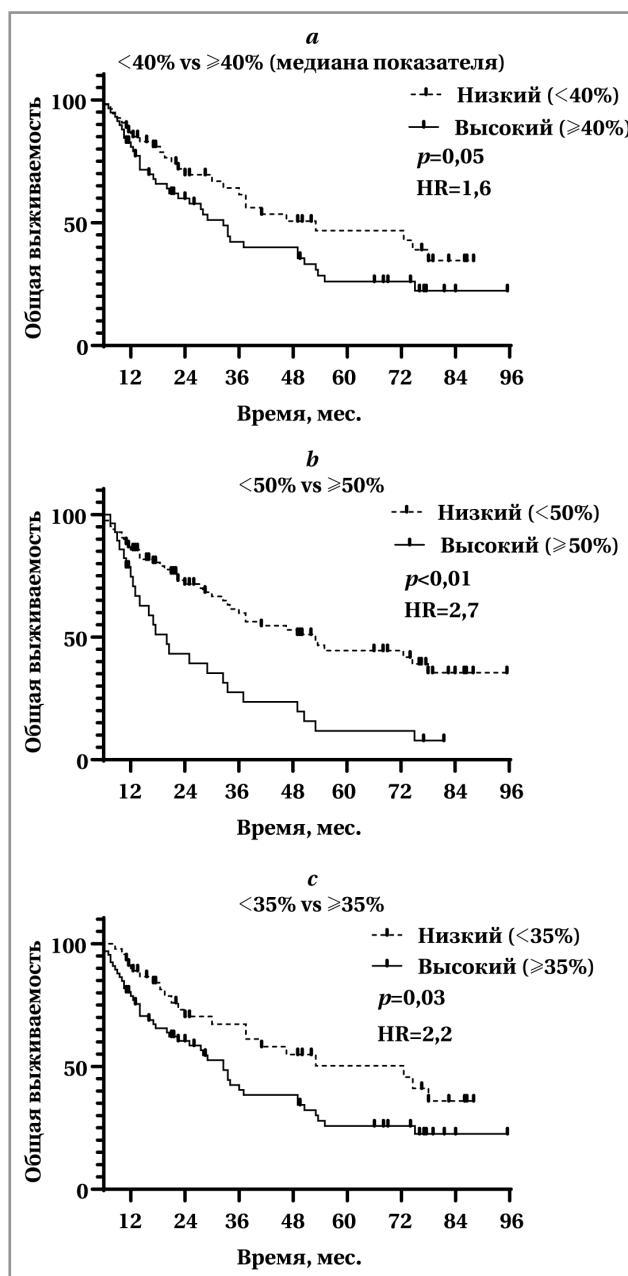
Кривые Каплана–Майера, представленные на рисунке (a–c), позволяют визуализировать показатели общей выживаемости и рисков летального исхода больных НМРЛ с высоким и низким уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 при разных границах деления на группы сравнения.

Не возвращаясь вновь к количественным показателям анализа Каплана–Майера, можно отметить, что визуально разница между кривыми продолжительности жизни, подтверждающая прогностическую значимость экспрессии TUBB3 в ткани НМРЛ, отчетливо видна при делении когорты исследованных пациентов на группы с высокой и низкой экспрессией по медиане уровня экспрессии маркера 40% (см. рисунок, a). Сравнение кривых Каплана–Майера групп пациентов с высокой и низкой экспрессией в опухоли TUBB3 выше и ниже 50 и 35% (см. рисунок, b и c) визуализирует данные о том, что эти показатели экспрессии TUBB3 с высокой достоверностью прогнозируют более агрессивное и менее агрессивное течение болезни соответственно в первом и втором случае.

Заключение

Результат оценки выживаемости больных НМРЛ в течение 96 мес. наблюдения после хирургической операции показал, что уровень экспрессии молекулярного маркера метастатического потенциала эпителиальных опухолевых клеток TUBB3 является фактором прогноза агрессивности течения этого заболевания. Риск наступления летального исхода в полтора раза выше в группе с уровнем экспрессии TUBB3 $\geq 40\%$, что соответствует медиане показателя в группе исследованных образцов НМРЛ.

Анализ кривых Каплана–Майера больных НМРЛ с разным уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 показал, что надежным молекулярным показателем агрессивного течения НМРЛ следует признать уровень экспрессии TUBB3 $\geq 50\%$, так как риск наступления летального исхода в группе с уровнем экспрессии TUBB3 $\geq 50\%$, оказался в 2,7 раз выше, что значительно превышает данный показатель при других границах деления на группы сравнения. С другой стороны, совокупность полученных результатов указывает, что надежным клиническим показателем благоприятного течения НМРЛ является уровень экспрессии TUBB3 в опухоли $\leq 35\%$, так как про-



Выживаемость больных НМРЛ с высоким и низким уровнем экспрессии в опухоли TUBB3 при разных границах деления на группы сравнения (кривые Каплана–Майера, $n=120$).

Примечание. p — статистическая значимость различий; HR (Hazard Ratio) — соотношение рисков наступления летального исхода в группах сравнения при разных границах деления на группы с высоким и низким уровнем экспрессии TUBB3: a — $<40\% \text{ vs } \geq 40\%$; b — $<50\% \text{ vs } \geq 50\%$; c — $<35\% \text{ vs } \geq 35\%$.

Fig. Overall survival of patients with NSCLC with high and low levels of TUBB3 expression in the tumor at different boundaries of division into comparison groups (Kaplan–Meier curves, $N=120$).

Note. P — the level of statistical significance of the differences; HR (Hazard Ratio) — the ratio of the risks of death in the comparison groups at different boundaries of division into subgroups with high and low levels of TUBB3 expression: a — $<40\% \text{ vs } \geq 40\%$; b — $<50\% \text{ vs } \geq 50\%$; c — $<35\% \text{ vs } \geq 35\%$.

должительность жизни и соотношение рисков наступления летального исхода болезни статистически значимо практически в 2 раза превышает таковые показатели по сравнению с пациентами с более высокой экспрессией в опухоли TUBB3.

И наконец, результаты исследования позволяют рассматривать НМРЛ не только как опухоль с высоким уровнем экспрессии TUBB3, но и как заболевание, в патогенез которого этот белок микротрубочек вносит существенный вклад, а показатель экспрессии TUBB3 в опухоли — как ориентир при выборе оптимальной тактики ведения пациентов с НМРЛ.

Дополнительная информация

Финансирование работы. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного

Литература/References

1. Мамичев И. А., Богуш Т. А., Богуш Е. А., Терентьев Н. С., Погоцкий Б. Е., Давыдов М. М. Белок микротрубочек βIII-тубулин: строение, экспрессия и функции в нормальных и опухолевых клетках. Антибиотики и химиотер. 2018; 63 (7–8): 79–90. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00039>. [Mamichev I. A., Bogush T. A., Bogush E. A., Terentyeva N. S., Kirsanov V. Yu., Davyдов M. M. Microtubule protein βIII-tubulin: structure, expression and functions in normal and tumor cells. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2018; 63 (7–8): 79–90. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00039>. (in Russian)]
2. Pernar Kovač M., Tadic V., Kralj J., Duran G. E., Stefanelli A., Stupin Polančec D. et al. Carboplatin-induced upregulation of pan β-tubulin and class III β-tubulin is implicated in acquired resistance and cross-resistance of ovarian cancer. Cell Mol Life Sci. 2023; 80 (10): 294. doi: 10.1007/s00018-023-04943-0.
3. Quan P. M., Ngoc B. V., Ngan V. T., Trung N. T., Anh N. Q. Molecular docking studies of Vinca alkaloid derivatives on Tubulin. Vietnam Journal of Chemistry. 2019; 57 (6): 702–706. doi: vjch.201900087.
4. Wang Y., Zhou Y., Zheng Z., Li J., Yan Y., Wu W. Sulforaphane metabolites reduce resistance to paclitaxel via microtubule disruption. Cell Death Dis. 2018; 9 (11): 1134. doi: 10.1038/s41419-018-1174-9.
5. Altomos M. O., Ganguly A., Amrein M., Surmanowicz P., Li Sh. Sh., Lauzon G. J. et al. Beta3-tubulin is critical for microtubule dynamics, cell cycle regulation, and spontaneous release of microvesicles in human malignant melanoma cells (A375). Int J Mol Sci. 2020; 21 (5): 1656. doi: 10.3390/ijms21051656.
6. Ferlini C., Raspaglio G., Cicchillitti L., Mozzetti S., Prisley S., Bartollino S. et al. Looking at drug resistance mechanisms for microtubule interacting drugs: does TUBB3 work? Curr Cancer Drug Targets. 2007; 7 (8): 704–712. doi: 10.2174/156800907783220453.
7. Duran G. E., Wang Y. C., Moisan F., Francisco E. B., Sikic B. I. Decreased levels of baseline and drug-induced tubulin polymerisation are hallmarks of resistance to taxanes in ovarian cancer cells and are associated with epithelial-to-mesenchymal transition. Br J Cancer. 2017; 116 (10): 1318–1328. doi: 10.1038/bjc.2017.102.
8. Kaira K., Takahashi T., Murakami H., Shukuya T., Kenmotsu H., Ono A. et al. The role of III-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated by taxane-based chemotherapy. Int J Clin Oncol. 2013; 18: 371–379. doi: 10.1007/s10147-012-0386-8.
9. Bogush T. A., Basharina A. A., Eliseeva B. K., Kaliuzhny S. A., Bogush E. A., Kirsanov V. Y. et al. A new approach to epithelial–mesenchymal transition diagnostics in epithelial tumors: double immunofluorescent staining and flow cytometry. Biotechniques. 2020; 69 (4): 257–263. doi: 10.2144/btn-2020-0024.
10. Huang Z. L., Cao X., Luo R. Z., Chen Y. F., Zhu L. C., Wen Z. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A prospective study. Oncol Lett. 2016; 11 (1): 299–305. doi: 10.3892/ol.2015.3894.
11. Raungut P., Tanyapatrapong S., Jirapongsak J., Geater S. L., Thongsuksai P. Predictive and prognostic value of TUBB3, RRM1, APE1, and survivin expression in chemotherapy-receiving patients with advanced nonsmall cell lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev: APJCP. 2023; 24 (9): 3003. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.9.3003.
12. Wallerik S., Sørensen J. B. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I–IIIA. Eur Respir Rev. 2015; 24 (136): 340–355. doi: 10.1183/16000617.00005814.
13. Yang Y. L., Luo X. P., Xian L. The prognostic role of the class III β-tubulin in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving the taxane/vinorelbine-based chemotherapy: a meta-analysis. PloS One. 2014; 9 (4): e93997. doi: 10.1371/journal.pone.0093997.
14. Zhang H. L., Ruan L., Zheng L., Whyte D., Tzeng C. M., Zhou X. W. Association between class III β-tubulin expression and response to paclitaxel/vinorelbine-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer. 2012; 77 (1): 9–15. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.01.005.
15. Bussink J., Kaanders J., Rijken P. F., Martindale C. A., Kogel A. J. Multi-parameter analysis of vasculature, perfusion and proliferation in human tumour xenografts. Br J Cancer. 1998; 77 (1): 57–64. doi: 10.1038/bjc.1998.9.
16. Seve P., Mackey J., Isaacs S., Trédan O., Souquet P. J., Pérol M. et al. Class III β-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel. Mol Cancer Ther. 2005; 4 (12): 2001–2007. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0244.
17. Vilmar A. C., Santoni-Rugiu E., Sørensen J. B. Class III β-tubulin in advanced NSCLC of adenocarcinoma subtype predicts superior outcome in a randomized trial. Clin Cancer Res. 2011; 17 (15): 5205–5214. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0658.
18. Ли А., Богуш Т. А., Гришанина А. Н., Романов И. П., Богуш Е. А., Калюжный С. А. и др. Характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии β-тубулина III класса. Антибиотики и химиотер. 2024; 69 (5–6): 28–34. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-28-34>. [Lee A., Bogush T. A., Grishanina A. N., Romanov I. P., Bogush E. A., Kalyuzhny S. A. et al. Characterization of non-small cell lung cancer tissue by quantitative assessment of class III β-tubulin expression. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2024; 69 (5–6): 28–34. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-28-34>. (in Russian)]

фонда (проект № 24-25-20080, <https://rscf.ru/project/24-25-20080/>).

Соблюдение этических стандартов. Все процедуры, выполненные в данной работе, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и её последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу.

Информация об авторах

Богуш Татьяна Анатольевна — д. б. н., профессор, руководитель группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

About the authors

Tatiana A. Bogush — D. Sc. in Biology, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry

Поступила / Received 09.04.2025
Принята в печать / Accepted 24.05.2025

ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013.
eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Гришанина Анна Николаевна — научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9450-2019. eLIBRARY SPIN-код: 3646-5600. Scopus Author ID: 6506498692

Ли Алексей — лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0006-3161-0153. ResearcherID: JWO-4459-2024.

Шербаков Александр Михайлович — к. б. н., зав. лабораторией онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; старший научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Капура-Бреховских Евгения Михайловна — лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Доржиева Сурена Сергеевна — лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4043-1652

Богуш Елена Александровна — к. м. н., ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8105-0025. Scopus Author ID: 6602587330

Косоруков Вячеслав Станиславович — к. б. н., директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Anna N. Grishanina — Researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9450-2019. eLIBRARY SPIN-код: 3646-5600. Scopus Author ID: 6506498692

Alexey Lee — Laboratory Assistant-researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0006-3161-0153. ResearcherID: JWO-4459-2024

Alexander M. Scherbakov — Ph. D. in Biology, Acting Head of the Oncoproteomics Laboratory of the Department of Experimental Tumor Biology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Chemical Transformation of Antibiotics, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Evgeniya M. Kapura-Brekhovskikh — Laboratory Assistant-researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Surenna S. Dorzhieva — Laboratory Assistant-researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4043-1652

Elena A. Bogush — Ph. D. in Medicine, Assistant of the Department of Oncology, N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8105-0025. Scopus Author ID: 6602587330

Vyacheslav S. Kosorukov — Ph. D. in Biology, Director of the Research Institute for Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

Возможности коррекции нарушений процессов адаптации у пациенток с раком тела матки в периоперационном периоде

*С. В. ТУМАНЯН^{1,2}, Т. И. МОИСЕЕНКО¹, Е. М. ФРАНЦИЯНЦ¹, Е. М. НЕПОМНЯЩАЯ¹, С. С. ТУМАНЯН², А. А. ГРЕЦКАЯ², К. А. ЕКИМОВСКИЙ², И. Х. МУРТАЗАЛИЕВА², К. В. АРЦАТБАНОВА², М. А. БАГАУТДИНОВА²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
² ФГБОУВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Актуальность. Общеизвестно, что у пациенток с раком тела матки (РТМ) во время хирургического этапа лечения возникают нарушения процессов адаптации, особенно выраженные в периоперационном периоде. Эти явления почти никогда не исследовались, но они есть и требуют использования терапевтических средств, способных оказать воздействие на системные адаптационно-регуляторные механизмы управления, вовлечённые в патологический процесс. К таким средствам следует отнести метаболический препарат Ремаксол®, одним из возможных механизмов которого является формирование адаптационного гомеостаза путём увеличения пула общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) физиологического типа. Цель — определить влияние препарата Ремаксол® на возможность формирования адаптационных реакций и коррекцию адаптационного гомеостаза у пациенток с РТМ в периоперационном периоде. **Материал и методы.** В проспективное исследование включены 72 пациентки с верифицированным РТМ в возрасте 56–72 лет. Все пациентки сопоставимы по возрасту, степени распространения процесса, антропометрии, распределены в основную ($n=39$) и контрольную группу ($n=33$) случайным методом. В основной группе, с целью компенсации регуляторно-адаптационных механизмов, в состав лечебного обеспечения включали Ремаксол® (инозин+меглюмин+метионин+никотинамид+янтарная кислота). Введение осуществляли интраоперационно и в течение первых 4 сут периоперационного периода. В контрольной группе Ремаксол® не назначали. Идентифицировали структуру и тип ОНАР, характеризующих адаптационный статус, его системные взаимосвязи, уровень реактивности в количественном выражении, по морфологическому составу крови. **Результаты.** Определены основные типы общих адаптационных реакций и их структура у пациенток с РТМ. Проведён анализ развития ОНАР при включении в программу периоперационного лечения препарата Ремаксол®. Показано, что его включение в систему лечебных мероприятий позволяет снизить влияние хирургического стресса в периоперационном периоде. **Заключение.** Использование препарата Ремаксол® способствует устойчивому развитию достаточного количества антистрессорных реакций физиологической направленности и высокой резистентности с последующей стабилизацией адаптационного гомеостаза у пациенток с РТМ в периоперационном периоде.

Ключевые слова: рак тела матки; Ремаксол®; адаптационный гомеостаз; общие неспецифические адаптационные реакции

Для цитирования: Туманян С. В., Моисеенко Т. И., Франциянц Е. М., Непомнящая Е. М., Туманян С. С., Гречкая А. А., Екимовский К. А., Муртазалиева И. Х., Арцатбanova К. В., Багаутдинова М. А. Возможности коррекции нарушений процессов адаптации у пациенток с раком тела матки в периоперационном периоде. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (5–6): 34–40. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-34-40>. EDN: DLEZAM.

Possibilities of Adaptation Processes Disorders Correction in Patients with Uterine Cancer in the Perioperative Period

*SERGEY V. TUMANYAN^{1,2}, TATIANA I. MOISEENKO¹, ELENA M. FRANTSIVANTS¹, EVGENIA M. NEPOMNYASHCHAYA¹, SERGEY S. TUMANYAN², ANGELINA A. GRETSKAYA², KIRILL A. EKIMOVSKY², INDIRA KH. MURTAZALIEVA², KRISTINA V. ARTSATBANOVA², MARGARITA A. BAGAUTDINOVA²

¹ National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

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

Abstract

Background. It is well known that patients with uterine cancer (UC) experience disturbances in adaptation processes during the surgical stage of treatment, which are especially pronounced in the perioperative period. These phenomena have

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



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



almost never been studied, but they exist and require the use of therapeutic agents capable of influencing the systemic adaptive-regulatory control mechanisms involved in the pathological process. Such agents include the metabolic drug Remaxol®, one of the possible mechanisms of which is the formation of adaptive homeostasis by increasing the pool of general non-specific adaptive reactions (GNAR) of the physiological type. The aim of the study was to determine the effect of Remaxol® on the possibility of forming adaptive reactions and correcting adaptive homeostasis in patients with UC in the perioperative period. *Material and methods.* The prospective study included 72 patients with verified UC, aged 56–72 years. All patients were comparable by age, extent of the process, anthropometry, and were randomly distributed into the main ($N=39$) and control groups ($N=33$). In the main group, Remaxol® (inosine+meglumine+methionine+nicotinamide+succinic acid) was included in therapeutic support in order to compensate for regulatory-adaptive mechanisms. It was administered intraoperatively and during the first 4 days of the perioperative period. Remaxol® was not prescribed in the control group. The structure and type of GNAR characterizing the adaptation status, its systemic interrelations, the level of reactivity in quantitative terms, were identified based on the morphological composition of the blood. *Results.* The main types of general adaptive reactions and their structure in UC patients were determined. An analysis of GNAR development was carried out when Remaxol® was included in the perioperative treatment program. It was shown that its use in the system of therapeutic measures reduces the impact of surgical stress in the perioperative period. *Conclusion.* The use of Remaxol® promotes the sustainable development of a sufficient number of anti-stress reactions of physiological orientation, as well as high resistance with subsequent stabilization of adaptive homeostasis in UC patients in the perioperative period.

Keywords: uterine cancer, Remaxol®, adaptive homeostasis, general nonspecific adaptive reactions.

For citation: Tumanyan S. V., Moiseenko T. I., Frantsiyants E. M., Nepomnyashchaya E. M., Tumanyan S. S., Gretskaya A. A., Ekmovskiy K. A., Murtazalieva I. Kh., Artsalanova K. V., Bagautdinova M. A. Possibilities of adaptation processes disorders correction in patients with uterine cancer in the perioperative period. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (5–6): 34–40. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-34-40>. EDN: DLEZAM.

Введение

В современной структуре злокачественных опухолей репродуктивной системы рак тела матки (РТМ) на протяжении длительного времени не только не теряет своих позиций, но и приобретает более агрессивные формы по мере повышения заболеваемости и появления новых морфологических типов рака эндометрия. За 6 последних лет в России увеличение заболеваемости РТМ возросло почти на 16%. По частоте распространённости заболеваемости карцинома эндометрия составляет конкуренцию раку шейки матки среди женщин старше 55 лет. [1]. Прогноз лечения злокачественных новообразований зачастую зависит не только от стадии опухоли, её морфологической структуры и дифференцировки, но и ряда органных дисфункций, сопровождающий опухолевый процесс, в основе которых лежат совокупность изменений, таких как сбой окислительного фосфорилирования, оксидантный стресс, гипоксия [2]. Возникающие при этом деструктивные трансформации способствуют образованию достаточно токсичных веществ, развитию эндогенной интоксикации (ЭИ), что в высокой степени вероятности затрудняет разрешение проблемы по подбору оптимальных лечебных мероприятий [3].

Указанные трудности приобретают большую значимость ещё и потому, что уже в ближайший периоперационный период пациентки оказываются в эпицентре возникающих срывов адаптационных регуляторных механизмов метаболизма, приобретающих впоследствии системный характер [4]. Необходимо также отметить, что процессы адаптации, а тем более нарушение их работы, протекающие в организме этих пациенток,

не всегда заметны, особенно в периоперационном периоде.

Поэтому немаловажной задачей является использование терапевтических воздействий, способных оказать влияние на адаптационно-регуляторные механизмы, управляющие на системном уровне различными органами и, в частности, вовлечёнными в патологический процесс непосредственно сразу или во время хирургического этапа лечения [5]. К таким агентам влияния следует отнести препарат Ремаксол® (инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота), который обладает массой различных положительных свойств, давно известных в клинике. Ремаксол® — препарат метаболической направленности и традиционно назначается при заболеваниях печени. Однако его свойства, способствующие увеличению синтеза макроэргов, повышению устойчивости мембран к процессам перекисного окисления липидов, восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты, понижать действие ЭИ, послужили обоснованием для его включения в протокол клинического исследования. Также одним из возможных механизмов его влияния на организм пациенток с раком эндометрия следует предполагать стимуляцию развития общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) физиологического антистрессорного типа — тренировки, спокойной и повышенной активации с высоким уровнем резистентности [6].

Определение типа адаптационных реакций, периодичность повторяемости ОНАР на разных уровнях реактивности, а также их структуры, может способствовать индивидуализации неспецифического компонента лечебного воздействия препарата Ремаксол® в обеспечении фор-

мирования оптимального адаптационного гомеостаза у пациенток с РТМ в период операционном периоде.

Цель — определить влияние препарата Ремаксол® на возможность формирования адаптационных реакций и коррекции адаптационного гомеостаза у пациенток с РТМ в период операционном периоде.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 72 пациентки, в возрасте 56–72 лет с эндометриоидным РТМ 1–3 стадии по классификации FIGO. Исследование проведено в рамках государственного задания.

Критерии включения в исследование: пациентки с верифицированным РТМ с различными стадиями злокачественного процесса.

Критерии невключения: отказ пациенток от участия в исследовании, сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации.

Обследованные сопоставимы по возрасту, антропометрии и распределены в основную ($n=39$) и контрольную группу ($n=33$) случайным методом. В основной группе, с целью компенсации регуляторно-адаптационных механизмов, в состав лекарственного обеспечения включали Ремаксол®, детоксикационные, метаболические, антигипоксические свойства которого, прочно вошли в лечебный арсенал практикующих врачей. Суточная доза Ремаксола® — 400 мл. Введение осуществляли в течение первых 4 сут периоперационного периода, когда в большинстве случаев нивелировались явления интоксикации, связанные с тошнотой, рвотой, парезом кишечника и проч. В контрольной группе Ремаксол® не назначали.

Идентифицировали тип и структуру ОНАР по элементам морфологического состава крови по Шиллингу, характеризующих адаптационный статус и его системные взаимосвязи. Сигнальным признаком типа ОНАР служили лимфоциты, показателями напряжения и неполноценности ОНАР — эозинофилы, моноциты и общее число лейкоцитов. Подсчитывание элементов производили методом меандров с обеих сторон мазка по 100 клеток. Определяли уровень реактивности (очень низкий, низкий, средний и высокий) адаптационных реакций (тренировка, спокойная активация, повышенная активация, представляющих антистрессорные реакции, и стресс), на котором развивается конкретная реакция. Её количественное выражение в баллах, отражало состояние адаптационного гомеостаза [7].

Такому наиболее неблагоприятной интегральной реакции — стрессу очень низких уровней реактивности — соответствовали самые низкие величины балльной оценки — от 1 до 50 баллов. Стress реакции (СР) низких уровней реактивности — от 51 до 100 баллов. Напряжённым антистрессорным реакциям тренировки, спокойной и повышенной активации очень низких уровней реактивности — от 150 до 700 баллов.

Диапазон количественной оценки в 300–1600 баллов включал антистрессорные реакции низких уровней реактивности. Следом шли диапазоны средних и высоких уровней реактивности. Наиболее благоприятной интегральной реакцией, развивающейся в ответ на действие низкоинтенсивных факторов, являлась реакция повышенной активации высоких уровней реактивности, с максимальной оценкой в 6400 баллов.

Для оценки структуры ОНАР вычисляли коэффициент отношения антистрессорных и стрессорных реакций ($K_{AC/C}$). Исследование проведено до операции, на 2-е и 7-е сутки периoperационного периода.

Статистическая обработка материала — пакеты Excel, Statistica 10. Статистически значимые различия ($p<0,05$) — по критериям Манна–Уитни, Вилкоксона.

Результаты исследования

Проведённое исследование морфологического состава крови показало, что преобладающими типами ОНАР до хирургического лечения у 54% пациенток в обеих группах были антистрессорные реакции спокойной и повышенной активации. Тем не менее, количественная оценка этих реакций составляла от 1000 до 1200 баллов, указывая на то, что они находились на низких уровнях реактивности.

У остальных пациенток, в 46% случаев как в основной, так и в контрольной группах, формировалась реакция стресса. Количественный анализ развития реакций стресса также показал незначительный разброс результатов в исследуемых группах пациенток. Так, в основной и контрольной группах, при развитии реакции стресса, низкий уровень реактивности (от 80 до 100 баллов), был отмечен в 18 и 20% случаях соответственно. В диапазоне 32 и 30% случаев (от 200 — 300 баллов) идентифицировалась реакция средних уровней реактивности, в 50 и 49% случаев развивались стресс-реакции высоких уровней реактивности. Необходимо также отметить, что при этом развивались все варианты активности этой реакции, а хроническая её форма преобладала над острой в соотношении 60 на 40% ($p<0,05$), свидетельствуя о высоком уровне напряжённости. Повидимому, выявленные отличия адаптационного гомеостаза, скорее всего, могли быть обусловлены различной степенью распространённости и активностью злокачественного процесса у данной категории пациенток.

Исследование адаптационных реакций на вторые сутки периоперационного периода показало, что в контрольной группе у пациенток, регистрировали довольно значимые проявления хирургического стресса. Так, сопоставляя полученные результаты с дооперационными значениямификсировали повышение численности стресс-реакций, превышающее 67% в структуре ОНАР. Из них, более чем у 80% пациенток этой группы зафиксированы варианты стресс-реакций с низким и средним уровнем реактивности ($p<0,05$). Почти у 18% пациенток отмечено формирование архетипов — стресс-реакций с очень низкими уровнями реактивности, сопряжённых с лейкоцитозом и анэозинофилией. При этом содержание лимфоцитов не превышало 18–19% ($p<0,05$). В эти же сроки, в структуре ОНАР, у 33% пациенток регистрировалась реакция тренировки низких уровней реактивности, а максимальная количественная оценка, отражающая возможности регуляторно-адаптационных механизмов пациенток, не превышала 400 баллов ($p<0,05$). Коэффициент соотношения антистрессорных реакций и стресса ($K_{AC/C}$) составил 0,49% ($p<0,05$), так же свидетельствуя о торможении или частичном подавлении защитных регуляторных

механизмов процессов адаптации, несмотря на использование стандартного лекарственного сопровождения этих пациенток в периоперационном периоде (рис. 1).

На 7-е сутки периоперационного периода, по отношению к дооперационным значениям, фиксация реакций острого и хронического стресса уменьшалась в 2 раза, составляя более 23% ($p<0,05$) от исходных значений. В 47% случаев ($p<0,05$) в структуре антистрессорных ОНАР наблюдалось доминирование реакции тренировки средних уровней реактивности. В 28% случаев формировалась реакция активации низких уровней реактивности, в количественном выражении составляя от 1000 до 1200 баллов ($p<0,05$).

Обнаружено, что процентное содержание перехода из реакции стресса в состояние реакций антистрессорного типа к 7-м суткам составило 76% ($p<0,05$), а их повышение к дооперационным показателям, увеличивалось до 22% ($p<0,05$). Возросло соотношение $K_{AC/C}$ в 3,2 раза, также отражающее преобладание ОНАР антистрессорного характера.

Таким образом, через неделю после хирургического вмешательства суммарное увеличение антистрессорных ОНАР в количественном отношении значительно превышало процесс развития стресс-реакций различных уровней активности. Однако, несмотря на зафиксированный рост ОНАР и увеличение соотношения $K_{AC/C}$ у пациенток контрольной группы на последнем этапе исследования, качество данных реакций не возрастало (рис. 1). В связи с этим, необходимо отметить, что у пациенток контрольной группы в периоперационном периоде в 27% случаев отмечены осложнения воспалительного характера, что не позволяло завершить лечение в назначенные сроки и продлевало пребывание пациенток в стационаре.

Таким образом, применение традиционного лекарственного сопровождения у пациенток с РТМ не способствовало полному восстановлению и разблокировке защитных адаптационно-приспособительных регуляторных механизмов в периоперационном периоде и замедляло процессы восстановления и выписки из стационара.

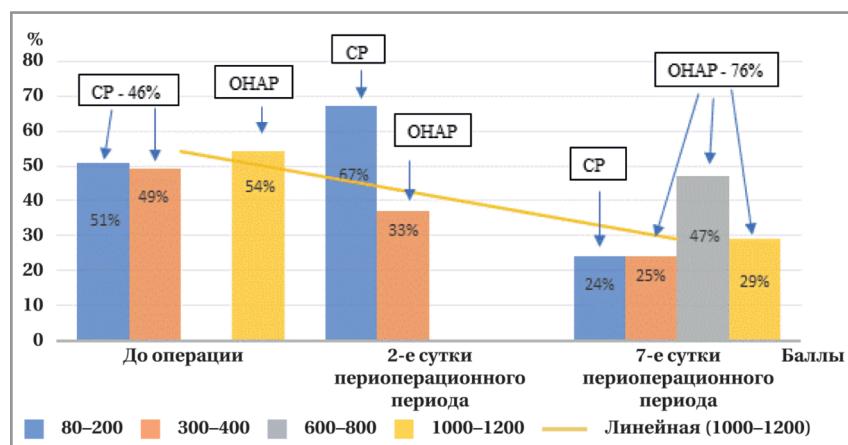


Рис. 1. Распределение значений балльной оценки характера и напряженности ОНАР в контрольной группе пациенток с раком тела матки на этапах исследования.

Fig. 1. Distribution of the score values for the nature and intensity of GNAR in the control group of patients with uterine cancer at different stages of the study.

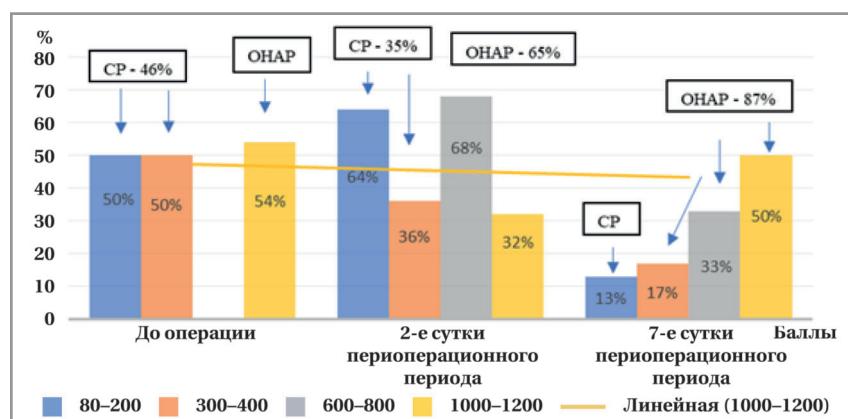


Рис. 2. Распределение балльной оценки характера и напряженности ОНАР в основной группе пациенток с раком тела матки на этапах исследования.

Fig. 2. Distribution of the scoring of the nature and intensity of GNAR in the main group of patients with uterine cancer at different stages of the study.

Исследование состояния регуляторных адаптационных систем в основной группе пациенток на втором этапе указывало, что фиксирование стресс-реакций, в сравнении с исходными данными, стало значительно меньше: в общем пуле ОНАР снижение реакций стресса отмечали у 11% обследованных ($p<0,05$). Из них, так же как и в контрольной группе, формирование реакций стресса на низких уровнях реактивности зарегистрированы у 64% пациенток основной группы, где количество баллов не превышало 200 ($p<0,05$), а у 36% стресс-реакция носила характер высоких уровней реактивности ($p<0,05$). Параллельно с этим, нами было отмечено, что количество реакций антистрессорного характера составило 65%. В тоже время структура ОНАР физиологического типа изменялась в сторону реакции тренировки средних уровней реактивности, зафик-

сированная у 68% пациенток ($p<0,05$). Число баллов на втором этапе исследования у них не превышало 800 (рис. 2).

У 32% обследованных отмечали формирование реакций спокойной активации низких уровней реактивности ($p<0,05$) (см. рис. 2). В эти же сроки $K_{AC/C}$ составил 1,86% ($p<0,05$), указывая, что под воздействием препарата Ремаксол®, включённого в программу лечебных мероприятий периоперационного периода, у пациенток основной группы начинал восстанавливаться и формироваться антистрессорный характер адаптационного гомеостаза и его регуляторных функций, контролирующих реабилитацию и восстановление организма.

Спустя неделю после хирургического лечения на третьем этапе исследования отмечены улучшения качественного и количественного состава лейкоцитарной формулы, а также и увеличение балльной оценки ОНАР. Количество стресс-реакций острого и хронического характера снижалось в 3,5 раза (до 13%) ($p<0,05$). В одном случае зафиксирована реакция переактивации. У 33% пациенток наблюдали преобладание реакции тренировки средних и высоких уровней реактивности. В 50% случаев отмечали развитие реакций спокойной и повышенной активации, средних уровней реактивности ($p<0,05$). Коэффициент $K_{AC/C}$, составил 6,7, характеризующий развитие ОНАР антистрессорного генеза (рис. 3). Следовательно, под влиянием препарата Ремаксол® организм пациенток, начинал восстанавливаться быстрее, что способствовало формированию эффективной регуляции адаптационных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза обследуемых после хирургического стресса. Необходимо также отметить, что общие колебания трансформаций количественной оценки ОНАР изменялись не существенно и определялись в пределах 1200–2400 баллов. Осложнения воспалительного характера в основной группе встречались в 13% случаев, против 26 — в контрольной ($p<0,05$).

Таким образом, включение препарата Ремаксол® в лекарственные мероприятия периоперационного периода способствовало достаточно эффективному восстановлению ОНАР антистрессорного характера, позволяя стимулировать адаптационный потенциал и его регуляторные механизмы, содействуя выздоровлению и своевременной выписке пациенток РТМ из стационара.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что в контрольной группе пациенток с РТМ стандартное лекарственное воздействие в периоперационном периоде не оказывало заметного влия-

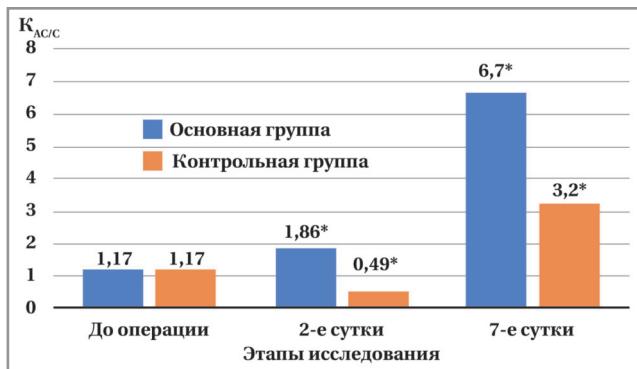


Рис. 3. Динамика $K_{AC/C}$ в основной и контрольной группах в периоперационном периоде.

Примечание. * — $p<0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Fig. 3. Dynamics of $C_{AS/C}$ in the main and control groups in the perioperative period.

Note. * — $P<0.05$ is significant relative to baseline data.

ния на адаптивный гомеостаз и не купировало последствия хирургического стресса в ближайшие двое суток периоперационного периода. По всей вероятности, это было связано с тем, что стандартная терапия не влияла должным образом на функции регуляторных механизмов форменных элементов крови в связи с нехваткой энергетического ресурса, дефицит которого скорее всего был обусловлен разной величиной распространённости злокачественного процесса. Также это могло быть определено и патологической трансформацией регуляции состояния соматических клеток, и процессов регенерации [8, 9]. Это в определённой степени могло обусловить развитие ряда локальных осложнений воспалительного характера у некоторых пациенток в периоперационном периоде.

Выявлено также, что в основной группе пациенток Ремаксол® был достаточно эффективен в восстановлении регуляторных механизмов адаптивного гомеостаза. Это выражалось в снижении частоты развития стресс-реакций уже в первые двое суток периоперационного периода, увеличении коэффициента соотношения антистрессорных и стрессорных реакций, доминированием реакции тренировки, с последующим пролонгированием активационных типов реакций на 7-е сутки периоперационного периода ($p<0,05$). Указанные результаты, вероятно, были обусловлены не только возможностью препарата участвовать в энергообеспечении, поддерживая продукцию энергии в клетке за счёт достаточного количества янтарной кислоты в митохондриях, купируя явления митохондриальной дисфункции, увеличивая содержание пула пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза макроэргов, но и его способностью улучшать интегральные состояния, содействовать развитию ар-

хетипов антистрессорных реакций тренировки, спокойной и повышенной активации, свидетельствуя о его системообразующем действии на уровне организма как целого.

Следовательно, препарат Ремаксол® может использоваться не только как гепатопротектор, но и в качестве универсального средства при нарушениях регуляторных механизмов адаптационного гомеостаза в периоперационном периоде, способствуя устойчивому развитию ОНАР физиологического типа.

Заключение

У пациенток с раком тела матки медикаментозная терапия в периоперационном периоде является важной и неотъемлемой частью комплекса лечебных мероприятий, направленных, в частности, и на предотвращение явлений, обусловленных хирургическим стрессом.

Использование препарата Ремаксол® является полезной составляющей в лечебном комплексе периоперационного периода, способствуя устойчивому развитию антистрессорных реакций физиологической направленности с высокой резистентностью и последующей стабилизацией адаптационного гомеостаза, что способствует в свою очередь повышению резуль-

Литература/References

1. Мoiseenko T. I., Shatalova S. V., Nepomnyashchaya E. M. Bandovkina V. A., Adamyan M. L. Патогенетические особенности эндометриоидной аденокарциномы матки на современном этапе. Медицинский алфавит. 2023; 36: 35–41. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-35-41>. [Moiseenko T. I., Shatalova S. V., Nepomnyashchaya E. M., Bandovkina V. A., Adamyan M. L. Pathogenetic characteristics of endometrioid adenocarcinoma of uterus at present stage. Medical Alphabet. 2023; 36: 35–41. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-35-41>. (in Russian)]
2. Ким О. И., Туманян С. В., Орос О. В., Иванова Л. Г., Нетыченко Н. В., Сугак Е. Ю. Коррекция энергoeffективных состояний, как возможность адаптации больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуodenальной зоны в периоперационный период. Анестезиология и реаниматология. 2016; 61 (3): 228–232. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-3-228-232>. [Kit O. I., Tumanyan S. V., Oros O. V., Ivanova L. G., Netychenko N. V., Sugak E. Y. Correction energy deficient states as possible perioperative adaptation of cancer hepatopancreatoduodenal zone patients. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2016; 61 (3): 228–232. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-3-228-232>. (in Russian.)]
3. Туманян С. В., Горошинская И. А., Каплиева И. В., Вереникина Е. В., Ушакова Н. Д., Альникин А. Б. Современные подходы к компонентам мультимодальной антиноцицептивной защиты у больных раком яичников. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2023; 9: 59–65. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202309159>. [Tumanyan S. V., Goroshinskaya I. A., Kaplieva I. V., Verenikina E. V., Ushakova N. D., Al'nikin A. B. Modern approaches to the components of multimodal antinociceptive protection in patients with ovarian cancer. Xirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2023; 9: 59–65. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202309159>. (in Russian)]
4. Ким О. И., Попова Н. Н., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Мoiseenko T. I., Меньшинина А. П., Жукова Г. В., Протасова Т. П., Арапова Ю. Ю. Развитие посткастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациенток молодого возраста с онкологией репродуктивных органов. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1 (3): 6–17. doi: <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>. [Kit O. I., Popova N. N., Shikhlyarova A. I., Franciyancz E. M., Moiseenko T. I., Men'shenina A. P.,
5. Туманян С. В., Верещак М. А., Горошинская И. А., Меньшинина А. П., Розенко Д. А., Орос О. В., Шепеленко А. В., Чекмезова С. А. Функциональное состояние печени и профилактика синдрома эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных, оперированных в условиях мультимодальной анестезии. Анестезиология и реаниматология. 2022; 5: 46–52. doi: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202205146>. [Tumanyan S. V., Vereshchak M. A., Goroshinskaya I. A., Men'shenina A. P., Rozenko D. A., Oros O. V., Shepelevko A. V., Chekmazova S. A. Liver functional status and prevention of endogenous intoxication in patients with gynecological cancers after surgery with multimodal analgesia. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anestesiologiya i Reanimatologiya. 2022; 5: 46–52. doi: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202205146>. (in Russian)]
6. Гаркави Л. Х., Уколова М. А., Квакина Е. Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма: Диплом на открытие №158 Комитета Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий. Открытия в СССР. М.: 1975; 3: 56–61. [Garkavi L. H., Ukolova M. A., Kvakinina E. B. The pattern of development of qualitatively different general nonspecific adaptive reactions of the body: Diploma for discovery No.158 of the Committee of the Council of Ministers of the USSR on Inventions and Discoveries. Discoveries in the USSR. Moscow: 1975; 3: 56–61 (in Russian)]
7. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С., Шихлярова А. И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы саморегуляции. — Екатеринбург: 2003. [Garkavi L. Kh., Kvakinina E. B., Kuz'menko T. S., Shikhlyarova A. I. Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya. Reaktsiya aktivatsii kak put' k zdorov'yu cherez protsessy samoregulyatsii. — Ekaterinburg: 2003. (in Russian)].
8. Тишевская Н. В., Головнева Е. С., Галлямутдинов Р. В., Позина А. А., Геворкян Н. М. Ксеноценная лимфоцитарная РНК стимулирует физиологическую регенерацию скелетных мышц. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021; 23 (3): 134–141. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-134-141>. [Tishhevskaya N. V.,

тативности лечения и его экономической эффективности за счёт своевременной выписки пациенток из стационара.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Участие авторов. С. В. Туманян — идея, дизайн исследования, Т. И. Моисеенко — написание статьи, Е. М. Франциянц — написание статьи, Е. М. Непомнящая — рецензирование, С. С. Туманян — рецензирование, А. А. Гречкая — сбор материала, К. А. Екимовский — сбор материала, И. Х. Муртазалиева — сбор материала, К. В. Арцатбанова — статистическая обработка материала, М. А. Багаутдинова — статистическая обработка материала.

Contribution of authors. S. V. Tumanyan — the idea, the design of the study, T. I. Moiseenko — writing an article, E. M. Frantsiyants — writing an article, E. M. Nepomnyashchaya — reviewing, S. S. Tumanyan — reviewing, A. A. Gretskaya — collecting material, K. A. Ekimovsky — collecting material, I. Kh. Murtazalieva — collecting material, K. V. Artsatbanova — statistical processing of the material, M. A. Bagautdinova — statistical processing of the material

Golovneva E. S., Gallyamutdinov R. V., Pozina A. A., Gevorkian N. M. Xenogeneic lymphocytic RNA stimulates the physiological regeneration of skeletal muscles. Vestnik transplantologii i iskusstvennyx organov. 2021; 23 (3): 134–141. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-134-141>. (in Russian)]

9. Донцов В.И. Системный анализ старения биосистем: общая причина и главные механизмы. XI международная научная конференция «Системный анализ в медицине»; Октябрь 19-20, 2017; Благовещенск. Доступно по: <https://cfpd.ru/nauchno-issledovatelskaya-deyatelnost/mezhdunarodnaya-nauchnaya-konferentsiya-sistemnyy-analiz-v-meditsine/>. Ссылка активна на 28.12.2024. (in Russian)]

Информация об авторах

Туманян Сергей Вартанович — д. м. н., профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. РИНЦ SPIN-код: 6741-6380. Author ID: 653775. ORCID ID: 0000-0002-1411-0433. Scopus Author ID: 6508283272

Моисеенко Татьяна Ивановна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. РИНЦ SPIN-код: 6341-0549. Author ID: 705829. ORCID ID: 0000-0002-9683-2164

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

Непомнящая Евгения Марковна — д. м. н., профессор, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. РИНЦ SPIN-код: 8930-9580. Scopus Author ID: 6603292428. ORCID ID: 0000-0003-0521-8837. Researcher ID (WOS): AAH-6917-2020

Туманян Сергей Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0009-0007-3893-0317. SPIN-код: 1079-1925. Author ID: 839671

Грецкая Ангелина Антоновна — студентка 5 курса ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0009-0003-2201-8471

Екимовский Кирилл Андреевич — студент 3 курса ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0009-0009-9855-3167

Муртазалиева Индира Хусаиновна — студентка 5 курса ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0009-0004-9769-5802

Арцатбанова Кристина Валерьевна — студентка 5 курса ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия ORCID ID: 0009-0001-7727-4355

Багаутдинова Маргарита Александровна — студентка 5 курса ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0009-0008-0804-5365

sine/. Ссылка активна на 28.12.2024. [Donцов В.И. Системный анализ старения биосистем: общая причина и главные механизмы. Conference proceedings) XI международная научная конференция «Системный анализ в медицине»; окт 19-20, 2017; Благовещенск. Доступно по: <https://cfpd.ru/nauchno-issledovatelskaya-deyatelnost/mezhdunarodnaya-nauchnaya-konferentsiya-sistemnyy-analiz-v-meditsine/>. Ссылка активна на 28.12.2024. (in Russian)]

Поступила / Received 16.05.2025
Принята в печать / Accepted 29.05.2025

About the authors

Sergey V. Tumanyan — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. RINTS SPIN-code: 6741-6380. Author ID: 653775. ORCID ID: 0000-0002-1411-0433. Scopus Author ID: 6508283272

Tatiana I. Moiseenko — D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Researcher, Department of Gynecology, National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. RINTS SPIN-code: 6341-0549. Author ID: 705829. ORCID ID: 0000-0002-9683-2164

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

Eugenia M. Nepomnyashchaya — D. Sc. in Medicine, Professor, Pathologist at the Pathological Anatomy Department, National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. RINTS SPIN-code: 8930-9580. Scopus Author ID: 6603292428. ORCID ID: 0000-0003-0521-8837. Researcher ID (WOS): AAH-6917-2020

Sergey S. Tumanyan — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0009-0007-3893-0317. SPIN-code: 1079-1925. Author ID: 839671

Angelina A. Gretskaya — 5th year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0009-0003-2201-8471

Kirill A. Ekimovsky — 3rd year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0009-0009-9855-3167

Indira Kh. Murtazalieva — 5th year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0009-0004-9769-5802

Kristina V. Artsatbanova — 5th year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0009-0001-7727-4355

Margarita A. Bagautdinova — 5th year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0009-0008-0804-5365

Частота и структура инсультов мозга и их факторов риска: меры профилактики повторных инсультов на амбулаторном этапе

Р. М. АРАМИСОВА, А. А. КАМБАЧОКОВА, *З. А. КАМБАЧОКОВА, И. С. ЖЕТИШЕВА,
А. М.-Г. КУНДЕТОВА, И. Х. ГАЗАЕВА, А. Р. КЕЙСИНОВА, Д. З. АБАЗОВА,
Р. К. АБДУРАХМАНОВА, К. Х. ДЖАФАРОВА

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

Резюме

Изучена частота и структура инсультов мозга среди населения, проживающего на территории обслуживания городской поликлиники. Половозрастной анализ показал превалирование женщин пожилого и старческого возраста, перенесших мозговой инсульт. Среди факторов риска наибольшее значение имели — артериальная гипертония, сахарный диабет, аритмии сердца. В большинстве случаев отмечался инсульт мозга по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии.

Ключевые слова: инсульты мозга, факторы риска, профилактика

Для цитирования: Арамисова Р. М., Камбачокова А. А., Камбачокова З. А., Жетишиева И. С., Кундетова А. М.-Г., Газаева И. Х., Кейсинова А. Р., Абазова Д. З., Абдурахманова Р. К., Джадарова К. Х. Частота и структура инсультов мозга и их факторов риска: меры профилактики повторных инсультов на амбулаторном этапе. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (5–6): 41–44. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-41-44>. EDN: HLSYPV.

Frequency and Structure of Cerebral Strokes and Their Risk Factors: Measures for the Prevention of Recurrent Strokes at the Outpatient Stage

RINA M. ARAMISOVA, AMINA A. KAMBACHOKOVA, *ZARETA A. KAMBACHOKOVA, IRINA S. ZHETISHEVA, ALENA M.-G.KUNDETOVA, IKLIMA KH. GAZAEVA, AKSANA R. KEISINOVA, DAYANA Z. ABAZOVA, RAMNAT K. ABDURAKHMANOVA, KAMILLA KH. DZHAFAROVA

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

Abstract

The frequency and structure of cerebral strokes among the population living in the service area of the city polyclinic were studied. The age-gender analysis showed the prevalence of elderly and old women who had suffered a cerebral stroke. Among the risk factors, the most important were: arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiac arrhythmia. In most cases, cerebral stroke was of the ischemic type in the basin of the right middle cerebral artery.

Keywords: cerebral stroke; risk factors; prevention

For citation: Aramisova R. M., Kambachokova A. A., Kambachokova Z. A., Zhetisheva I. S., Kundetova A. M.-G., Gazaeva I. Kh., Keisinova A. R., Abazova D. Z., Abdurakhmanova R. K., Dzhafarova K. Kh., Frequency and structure of cerebral strokes and their risk factors: measures for the prevention of recurrent strokes at the outpatient stage. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2025; 70 (5–6): 41–44. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-41-44>. EDN: HLSYPV.

Актуальность проблемы

Инсульт мозга (ИМ) на современном этапе остаётся одним из самых распространённых осложнений различных заболеваний с высокими показателями смертности, что определяет его медико-социальную значимость. Прогнозируется,

что смертность от инсульта в мире увеличится с 6,6 млн смертей в 2020 г. до 9,7 млн к 2050 г. [1].

В течение последних пяти лет в РФ регистрируется от 430 до 470 тыс. случаев инсульта в год. По данным Росстата, ИМ являются одной из основных причин смертности в стране, превышая

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



EDN: HLSYPV

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



смертность от инфаркта миокарда более чем в 2 раза [2, 3]. Изменить имеющуюся ситуацию можно только путём создания эффективной системы оказания лечебно-профилактической помощи населению с учётом региональных особенностей распространённости факторов риска ИМ. Как показали многочисленные популяционные исследования, снижение смертности от ИМ возможно только при совместном использовании лечебных и профилактических мероприятий. Эффективная вторичная профилактика инсульта сокращает риск новых случаев церебральных катастроф на 20–30% [4, 5].

Инсульты мозга развиваются на фоне других заболеваний и представляют собой их осложнения, а не являются самостоятельной патологией. К важнейшим факторам риска ИМ относятся: артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД), фибрillation предсердий (ФП), которые увеличивают вероятность развития инсульта в 3–5 раз [6]. Учитывая высокую распространённость среди населения указанных заболеваний, важная роль принадлежит первичному звену здравоохранения, обеспечивающему выполнение основного объёма лечебно-диагностических и профилактических мероприятий для предупреждения развития повторных мозговых событий.

Цель работы — изучение частоты, структуры ИМ и их факторов риска у больных, перенёсших первичный ИМ, для разработки эффективных мер профилактики повторных эпизодов в группах риска.

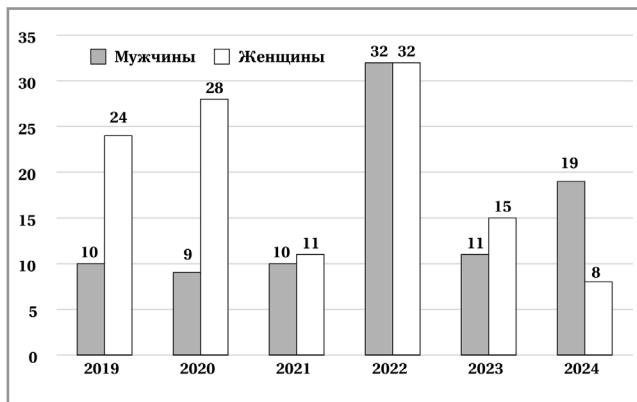
Материал и методы

Материалами для исследования послужили данные ретроспективного анализа 209 амбулаторных карт больных, впервые перенёсших ИМ с 2019 по 2024 гг., проживающих на территории обслуживания городской поликлиники. Изучались следующие параметры: пол, возраст, тип инсульта, факторы риска, уровень приверженности к приёму рекомендованных лекарственных средств.

Результаты

В структуре ИМ преобладал ишемический тип (60,8%). По локализации сосудистого поражения превалировала правая средняя мозговая артерия (64%). Регулярный приём липидоснижающих препаратов и антикоагулянтов зарегистрирован только в 36% случаев, что свидетельствует о низкой приверженности больных к лечебным и профилактическим мероприятиям.

Как видно из рисунка, динамика инсультов мозга с 2019 по 2024 гг. имеет волнобразный характер. Наибольшее число инсультов как среди мужчин, так и среди женщин отмечено в 2022 г., наименьшее — в 2021 г. Возможно, это связано с пандемией COVID-19 и её осложнениями. Было выявлено значительное снижение числа инсуль-



Динамика частоты ИМ за 6-летний период среди мужчин и женщин.

Dynamics of the frequency of cerebral stroke over a 6-year period among men and women.

Таблица 1. Половозрастная структура больных, перенесших инсульт мозга

Table 1. Age and gender structure of patients who suffered a stroke

	2019 г. м/ж	2020 г. м/ж	2021 г. м/ж, %	2022 г. м/ж, %	2023 г. м/ж, %	2024 г. м/ж, %
30–39	—	—	—	—	—	—
40–49	—	—	—	—	—	—
50–59	—	—	—/2	—	—	—
60–69	1/4	—/8	5/—	6/—	—/2	6/—
70–79	6/7	1/2	1/2	11/9	3/3	8/4
80>	3/13	8/18	4/9	15/23	8/11	5/4
Всего	10/24	9/28	10/11	32/32	11/16	19/8

тов в последующие 2023–2024 гг.

Как видно из табл. 1, наибольший удельный вес среди пациентов, перенёсших ИМ, составили лица в возрасте 80 лет и старше как среди мужчин, так и среди женщин. Однако среди женщин ИМ встречались в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. По данным исследований, ИМ встречается чаще среди лиц пенсионного возраста, чем среди трудоспособного возраста [6]. Результаты нашего исследования совпадают с данными авторов. В исследованной популяции ИМ среди лиц молодого и среднего возраста не зарегистрированы.

Результаты исследований, проведённых в России, свидетельствуют о более высоком риске ИМ у мужчин, чем у женщин [3]. Эпидемиологическое исследование, проведённое в Кабардино-Балкарской Республике (КБР) в 2007–2009 гг., показало, что ИМ наблюдались у мужчин примерно в 1,5 раза чаще, чем у женщин [7]. В нашем исследовании среди пациентов, перенёсших ИМ, преобладал женский пол.

Наиболее частыми фоновыми заболеваниями, предрасполагающими к ИМ, были: цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), АГ, СД и НРС. Отмечены гендерные различия: в 2024 г. среди мужчин наиболее частыми причинами развития ИМ являлись: ЦВБ (55% случаев), АГ и СД (35 и 20%

Таблица 2. Фоновые заболевания у пациентов инсультом мозга**Table 2. Background conditions in patients with cerebral stroke**

Фоновые заболевания у больных с ИМ	2019 г. м/ж	2020 г. м/ж	2021 г. м/ж	2022 г. м/ж	2023 г. м/ж	2024 г. м/ж
НРС	—/15	30/20	20/30	—	15/30	—
ХСН	35/30	20/40	30/	—	10/	—
АГ	40/50	50/50	—/40	/30	20/20	35/30
СД	20/5	20/—	20/15	—/40	40/20	20/20
ХОБЛ	—	—	—	—/30	20/30	—
ЦВБ	—	—	—	—	—	55/40
Длительная иммобилизация	—	—	—	—	10/—	—
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	—	—	30/—	—	10/—	—

Примечание. НРС — нарушения ритма сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертония; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

Note. НРС — heart rhythm disorders; ХСН — chronic heart failure; АГ — arterial hypertension; СД — diabetes mellitus; ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease; ЦВБ — cerebrovascular disease.

случаев соответственно). В 2023 г. структура фоновых заболеваний была представлена следующим образом: среди мужчин СД — 40%, ХСН — 40%, ХОБЛ — 20%, АГ — 20% случаев. У женщин: НРС — 30%, ХОБЛ — 30%, СД — 20%, АГ — 20% случаев. В 2024 г. среди женщин: ЦВБ — 40%, АГ — 30%, СД — 20%, ХСН — 10% случаев (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. В структуре больных с инсультом мозга преобладают лица пожилого и старческого возраста с преобладанием лиц женского пола.
2. Чаще наблюдались инсульты по ишеми-

Литература/References

1. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2023; 123 (8 2): 5 15. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>. [Ignat'eva V.I., Voznyuk I. A., Shamalov N. A. i dr. Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya insul'ta v Rossiijskoj Federatsii // Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2023; 123 (8 2): 5 15. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>. (in Russian)]
2. Карпова Е.Н., Муравьев К.А., Муравьева В.Н. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта. Современные проблемы науки и образования. 2021; 14: 441. [Karpova E. N., Murav'ev K. A., Murav'eva V.N. Epidemiologiya i faktory riska razvitiya ishemicheskogo insul'ta. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2021; 14: 441. (in Russian)]
3. Ключикhina O.A., Шпрах B.B., Стаковская L.B. Анализ долгосрочной заболеваемости и смертности от инсульта в регионах Российской Федерации, участвующих в Федеральной программе реорганизации медицинской помощи пациентам. Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. 2020; 120 (12-2): 37–41. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012237>. [Klochikhina O. A., Shprakh V. V., Stakhovskaya L. V. Analiz dolgosrochnoj zabolеваemosti i smertnosti ot insul'ta v regionakh Rossiijskoj Federatsii, uchastvuyushchikh v Federal'noj programme reorganizatsii meditsinskoy pomoshchi patsientam. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii Imeni S. S. Korsakova. 2020; 120 (12-2): 37–41. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012237>. (in Russian)]
4. Клинические рекомендации Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака Год утверждения: 2024. Klinicheskie rekomendatsii Ishemicheskij insul't i tranzitor'naya ishemicheskaya ataka God utverzhdeniya: 2024. (in Russian)]
5. Ключикhina O. A., Шпрах B. B., Стаковская L. B. и др. Показатели заболеваемости инсультом и смертности от инсульта в территориях, включенных в Федеральную программу по оказанию помощи пациентам с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. 2021; 121 (3-2): 22–28. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103222>. PMID: 33908228. [Klochikhina O. A., Shprakh V. V., Stakhovskaya L. V. i dr. Pokazateli zabolevaemosti insul'tom i smertnosti ot insul'ta v territoriyakh, vklyuchennykh v Federal'nyu programmu po okazaniyu pomoschi patsientam s insul'tom. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii Imeni S. S. Korsakova. 2021; (3-2): 22–28. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103222>. PMID: 33908228 (in Russian)]
6. Кулеш А. А., Сыромятникова Л. И. Диагностика и профилактика внутримозгового кровоизлияния: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 232. ISBN 978-5-9704-6401-4. Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента». URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970464014.html>. [Kulesh A. A., Syromyatnikova L. I. Diagnostika i profilaktika vnutrimozgovogo krovoizliyanija: rukovodstvo dlya vrachej. M.: GEOTAR-Media, 2021. 232. ISBN 978-5-9704-6401-4. Tekst: elektronnyy // EBS «Konsul'tant studenta». URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970464014.html>. (in Russian)]
7. Семенова И. Л., Инарокова А. М., Тлапшокова Л. Б. и др. Медико-социальная характеристика больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения в КБР и прошедших курс санаторно-курортной реабилитации. Фундаментальные исследования. 2014; 10–6: 1181–1184. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36012>. [Semenova I. L., Inarokova A. M., Tlapshokova L. B. i dr. Mediko-sotsial'naya kharakteristika bol'nykh, pereneshishikh narushenie mozgovogo krovoobrashcheniya v KBR i proshedshikh kurs sanatorno-kurortnoj rehabilitatsii. Fundamental'nye issledovaniya. 2014; 10–6: 1181–1184. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36012>. (in Russian)]

Поступила / Received 09.05.2025
Принята в печать / Accepted 19.05.2025

Информация об авторах

Арамисова Рина Мухамедовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Камбачокова Амина Аслановна — студентка 4 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Камбачокова Зарета А. — д. м. н., профессор, кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Жетишева Ирина Салиховна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

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

Газаева Иклима 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

Абазова Даюна Зауровна — студентка 2 курса специальности «Педиатрия» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Абдурахманова Рамнат Казбековна — студентка 5 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Джафорова Камилла Халидовна — студентка 5 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

About the authors

Rina M. Aramisova — MD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Amina A. Kambachokova — 4th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Zareta A. Kambachokova — MD, Professor, Department of Hospital Therapy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Irina S. Zhetisheva — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Academy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov», Nalchik, Russia

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

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

Aksana R. Keysinova — postgraduate student of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology of the Medical Academy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov», Nalchik, Russia

Dayana Z. Abazova — 2nd year student of the specialty «Pediatrics» of the Medical Academy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov», Nalchik, Russia

Ramnat K. Abdurakhmanova — 5th year student of the specialty «General Medicine» of the Medical Academy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov», Nalchik, Russia

Kamilla Kh. Dzhaforova — 5th year student of the specialty «General Medicine» of the Medical Academy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekova», Nalchik, Russia

Влияние резистентной флоры на затраты и их структуру при проведении панкреатодуоденальной резекции

*О. Ю. ГАСИЕВА¹, И. Е. ХАТЬКОВ^{1,2}, М. Ю. ДРОКОВ³, А. Л. ВЕРТКИН², Г. Ю. КНОРРИНГ²

¹ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва

² ФГБОУ ВО Российской университет медицины Министерства здравоохранения РФ, Москва

³ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель. Анализ экономических затрат на лечение пациентов, перенёсших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), с учётом наличия или отсутствия резистентной микрофлоры в желчи. **Материал и методы.** В данное ретроспективное исследование были включены пациенты старше 18 лет, которым выполнялась ПДР в МКНЦ им. А. С. Логинова в период с января 2019 г. по май 2023 г., разделённые на две группы: пациенты без резистентных штаммов в желчи (группа 1) и пациенты с резистентной микрофлорой (группа 2). В дальнейшем была проведена оценка течения послеоперационного периода: частота развития инфекций области хирургического вмешательства, длительность госпитализации, оценка затрат на диагностику и лечение, а также лекарственное обеспечение. Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета R 3.4.2. **Результаты.** Затраты на лабораторную диагностику составили 41895 руб. в группе 1, а в группе 2 — 56180 руб. ($p=0,21$); на инструментальную диагностику 13000 руб. в группе 1, в группе 2 — 23500 руб. ($p=0,084$); на антибактериальную терапию в группе 1 — 1500 руб., в группе 2 — 18000 ($p=0,39$); на сопроводительную терапию 76 011 руб. в группе 1, в группе 2 — 113012 руб. ($p=0,013$). Анализ затрат в группах выявил значимую разницу — 157407 руб. в группе 1 против 282276 руб. в группе пациентов с резистентной флорой ($p=0,1$). **Заключение.** Наличие резистентной флоры у пациентов, которым выполняется ПДР, существенно увеличивает затраты на лечение. Основными факторами роста расходов являются высокая частота инфекционных осложнений, необходимость применения антибиотиков резерва, длительная госпитализация и продолжительная сопроводительная терапия. Результаты подчёркивают важность оптимизации perioperative антибиотикопрофилактики для снижения затрат и повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, инфекции области хирургического вмешательства, резистентная микрофлора, множественная лекарственная устойчивость, антибиотикорезистентность, профилактика инфекций области хирургического вмешательства, perioperative антибиотикопрофилактика, фармакоэкономика инфекционных осложнений, затраты на инфекционные осложнения в хирургии

Для цитирования: Гасиева О. Ю., Хатьков И. Е., Дроков М. Ю., Верткин А. Л., Кнорринг Г. Ю. Влияние резистентной флоры на затраты и их структуру при проведении панкреатодуоденальной резекции. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (5–6): 45–51. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-45-51>. EDN: IVQAAG.

The Influence of Resistant Flora on Costs and Their Structure During Pancreaticoduodenectomy

*OLGA YU. GASIEVA¹, IGOR E. KHATKOV^{1,2}, MIKHAIL YU. DROKOV³,
ARKADIY L. VERTKIN², GERMAN YU. KNORRING²

¹ Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

² Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³ National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Analysis of the economic costs of treating patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PDE), depending on the resistance of the microflora in the bile. **Materials and methods.** This retrospective study included patients over the age of 18 who underwent PDE at the Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov from January 2019 to May 2023. The patients were divided into two groups: patients without resistant strains in bile (group 1) and patients with resistant microflora (group 2). Subsequently, an assessment of the course of the postoperative period was carried out: the frequency of surgical site infections, the duration of hospitalization, the cost of diagnosis and treatment, as well as drug provision. The statistical analysis of the data was carried out using the R 3.4.2 statistical package. **Results.** The cost of laboratory diagnostics amounted to 41,895 rubles in group 1 and 56,180 rubles in group 2 ($P=0.21$); 13,000 rubles for instrumental diagnostics in group 1 and 23,500 rubles in group 2 ($P=0.084$); 1,500 rubles for antibacterial therapy in group 1 and 18,000 rubles in group 2 ($P=0.39$); 76,011 rubles for concomitant therapy in group 1 and 113,012 rubles in group 2 ($P=0.013$). Cost analysis in the

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: O.gasieva@mknc.ru



EDN: IVQAAG

*Correspondence to:
E-mail: O.gasieva@mknc.ru



groups revealed a significant difference — 157,407 rubles in group 1 versus 282,276 rubles in the group of patients with resistant flora ($P=0.1$). Conclusion. The presence of resistant flora in patients undergoing PDE significantly increases treatment costs. The main cost-increasing factors are the high rate of infectious complications, the need to use reserve antibiotics, prolonged hospitalization, and prolonged concomitant therapy. The results highlight the importance of optimizing perioperative antibiotic prophylaxis in order to reduce costs and improve treatment effectiveness.

Keywords: *pancreaticoduodenectomy; surgical site infections; resistant microflora; multidrug resistance; antibiotic resistance; prevention of surgical site infections; perioperative antibiotic prophylaxis; pharmacoeconomics of infectious complications; costs of infectious complications in surgery*

For citation: Gasieva O. Yu., Khatkov I. E., Drokov M. Yu., Vertkin A. L., Knorring G. Yu. The influence of resistant flora on costs and their structure during pancreaticoduodenectomy. *Antibiotiki i Khimoter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (5–6): 45–51. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-45-51>. EDN: IVQAAG.

Введение

Антибиотикорезистентность в последнее время становится одной из самых серьёзных угроз современной медицины и экономики здравоохранения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодные расходы на лечение инфекций, вызванных резистентными штаммами, превышают 100 млрд долларов США [1]. Увеличение стоимости лечения данной когорты пациентов связано с расходами на антибиотики широкого спектра, лечение осложнений и длительность стационарного лечения [2–4].

Особое внимание привлекают пациенты — носители резистентной флоры (РФ), которым выполняются плановые хирургические вмешательства, ассоциирующиеся с высоким процентом развития послеоперационных инфекционных осложнений. Несмотря на сокращение общей летальности, частота развития послеоперационных инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) по-прежнему остаётся на достаточно высоком уровне и достигает 30% [4–10]. Одной из причин столь высоких показателей развития инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) при данном виде хирургического лечения является бактериобилия, к развитию которой приводят механическая желтуха и необходимость проведения предоперационной билиарной декомпрессии. Исследования показывают, что бактериобилия оказывает значительное влияние на развитие послеоперационных инфекционных осложнений, увеличение частоты панкреатических свищей, кровотечений и повторных операций [11].

Согласно ряду исследований, среди микрорганизмов, выделяемых из желчи, высок процент штаммов, которые обладают резистентностью в отношении рекомендуемых к периоперационному применению цефалоспоринов I и II поколения, а также ингибиторозащищённым полусинтетическим пенициллином [10, 12–14]. Столь высокое распространение резистентных штаммов у данной когорты пациентов отчасти обуславливает сохраняющийся высокий уровень инфекционных осложнений, что приводит к увеличению расходов на медицинскую помощь в связи с продлением сроков госпитализации, увеличением объёма ме-

дикаментозной терапии и процедур, а также частотой повторных хирургических вмешательств. Показано, что инфекции, вызванные метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), увеличивают продолжительность госпитализации на 4,65 дня по сравнению с инфекциями, вызванными чувствительными к метициллину штаммами, что приводит к значительному росту затрат на лечение [15]. Это также подтверждается другими исследованиями, где резистентные инфекции приводят к увеличению продолжительности госпитализации и расходов на лечение [16].

Приведённые факты подчёркивают важность детального изучения влияния полирезистентной флоры на фармакоэкономику лечения пациентов с инфекционными осложнениями после ПДР. Особенно важно учитывать местную антибиотикорезистентность при выборе антибиотиков для профилактики и лечения инфекций у таких пациентов. Резистентность к антибиотикам существенно влияет на эффективность стандартных схем антибиотикопрофилактики, что может способствовать развитию инфекционных осложнений, удлинению сроков лечения и увеличению затрат на медицинскую помощь.

Цель исследования — анализ экономических затрат на лечение пациентов, перенёсших ПДР, с учётом наличия или отсутствия полирезистентной микрофлоры.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, которым в МКНЦ им. А. С. Логинова была выполнена ПДР в период с января 2019 г. по май 2023 г. Из 249 прооперированных пациентов критериями включения соответствовало 57 пациентов, из которых 43 относились к группе РФ+ и 14 к группе РФ-. Медиана возраста пациентов составила 63 года (межквартильный размах: 56–68 лет), половой состав распределился следующим образом: 50,9% ($n=29$) мужчин и 49,1% ($n=28$) женщин. Детально характеристики пациентов указаны в табл. 1.

Всем пациентам было выполнено бактериологическое исследование желчи. Бактериологические исследования включали определение чувствительности выделенных штаммов к основным антибиотикам в соответствии с рекомендациями EUCAST (версия 2023 г.). Выделение и идентификацию культур возбудителей проводили с использованием анализатора VITEK 2 и VITEK MS Compact 30 (Франция). Антибиотикорезистентные бактерии классифицировали согласно рекомендациям Европейского центра по профилактике и контролю

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включённых в исследование
Table 1. General characteristics of patients included in the study

Показатель	n=57
Средний возраст, Median (IQR)	63 (56–68)
Пол, n (%)	
жен.	28,0 (49,1)
муж.	29,0 (50,9)
Индекс массы тела, Median (IQR)	25,3 (22,3–28,6)
Время до установления диагноза в днях, Median (IQR)	33 (15–66)
Группа заболеваний, n (%)	
рак головки ПЖ	32,0 (56,1)
рак БСДК	17,0 (29,8)
рак холедоха	4,0 (7,0)
нейроэндокринная опухоль ПЖ	3,0 (5,3)
рак двенадцатиперстной кишки	1,0 (1,8)
ECOG, n (%)	
0	35,0 (61,4)
1	22,0 (38,6)
Полихимиотерапия	
не проводилась	43,0 (75,4)
проводилась	14,0 (24,6)
Диаметр главного панкреатического протока > 4 мм	39,0 (68,4)
Плотность паренхимы поджелудочной железы, n (%)	
плотная	36,0 (63,2)
мягкая	21,0 (36,8)
Вид декомпрессии, n (%)	
без декомпрессии	9,0 (15,8)
стентирование	22,0 (38,6)
дренирование	26,0 (45,6)
Хирургический доступ	
лапароскопия	54,0 (94,7)
лапаротомия	3,0 (5,3)
Интраоперационная кровопотеря, Median (IQR)	100 (50–200)
Длительность операции в минутах, Median (IQR)	450 (370–500)

заболеваний [17–18]. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия микрофлоры с множественной и расширенной лекарственной устойчивостью и пациентов без резистентной флоры (РФ+ и РФ−). Пациенты с выделенной РФ (определенной как устойчивость к 3 и более группам антибиотиков) включались в группу РФ+. Пациенты без устойчивых штаммов или с минимальной резистентностью относились к группе РФ−.

По частоте распространённости ИОХВ были получены следующие данные: поверхностные инфекционные осложнения у пациентов с нерезистентной микрофлорой (группа 1) отсутствовали, в группе пациентов с резистентной микрофлорой (группа 2) их частота составила 2%. ИОХВ органа/полости наблюдались также с большей частотой в группе 2 и составили 44 против 19% в группе 1. Данные представлены в табл. 2.

Далее всем пациентам, включённым в исследование на основании медицинской документации, был проведён анализ стоимости болезни на основании реальной клинической практики. При анализе учитывались лишь прямые затраты [19]. Основным источником данных о стоимости медицинских диагностических и терапевтических процедур явился прейскурант МКНЦ им. А. С. Логинова в 2023 г. Источником сведений о лекарственных препаратах послужил Государственный реестр предельно отпускных цен производителей, включённых в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Таблица 2. Частота выявления инфекционных осложнений
Table 2. Frequency of infectious complications

Характеристика	Группа 1, Группа 2, p<0,75	
	n=14	n=43
Без развития ИОХВ	10 (81%)	23 (54%)
Поверхностная ИОХВ	0 (0)	1 (2%)
ИОХВ органа/полости	4 (19%)	19 (44%)

Статистический анализ данных проводился с использованием программного пакета R 4.2.3. Для сравнения групп применяли U-критерий Манна–Уитни для числовых данных, критерий χ^2 и точный тест Фишера для категориальных переменных. Оценка экономического влияния проводилась с использованием многофакторного анализа. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Частота предоперационной билиарной декомпрессии была значительно выше в группе РФ+ (90,7%) по сравнению с РФ− (9,3%, $p<0,032$). В группе РФ+ наблюдалось более высокая частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (46,5 против 28,6%, $p=0,75$). Индекс массы тела (ИМТ) не имел статистически значимых различий между группами ($p>0,99$).

Затраты на лечение. Затраты на госпитализацию в хирургическое отделение составили 31 500 руб. (9 000–180 000) в группе 1 против 18 000 руб. (9 000–72 000) в группе 2 ($p=0,39$), рис. 1.

Затраты на антибактериальную терапию в группе 1 составили 1 500 руб. (9 000–180 000) против 18 000 (9 000–72 000) в группе 2 ($p=0,39$), рис. 2.

Затраты на сопроводительную терапию составили 76 011 руб. (5 572–224 203) в группе 1, а в группе 2 — 113 012 руб. (22 594–357 601) ($p=0,013$). рис. 3.

Затраты на лабораторную диагностику составили 41 895 руб. (16 880–204 240) в группе 1, а в

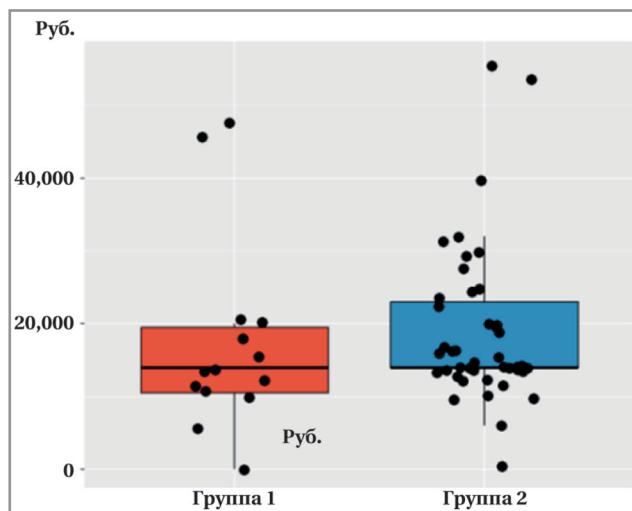


Рис. 1. Сравнение затрат на госпитализацию в хирургическое отделение.

Fig. 1. Comparison of hospitalization costs in the surgical department.

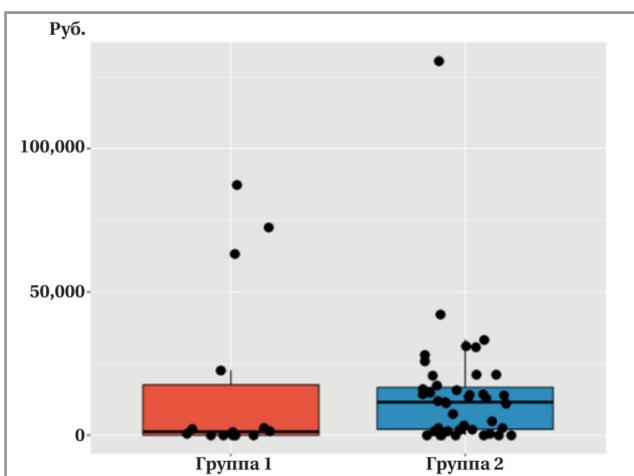


Рис. 2. Сравнение затрат на антибактериальную терапию.

Fig. 2. Comparison of antibacterial therapy costs.

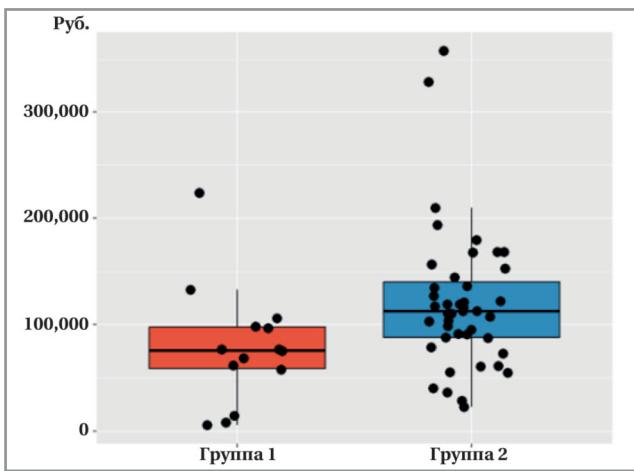


Рис. 3. Сравнение затрат на сопроводительную терапию.

Fig. 3. Comparison of accompanying therapy costs.

группе 2 — 56 180 руб. (23 920–126 730) ($p=0,21$), рис. 4.

Затраты на инструментальную диагностику составили 13 000 руб. (0–129 400) в группе 1, а в группе 2 — 23 500 руб. (7 600–65 600) ($p=0,084$), рис. 5.

Медиана стоимости лечения у пациентов в группе 1 составила 157 407 руб. (59 822–844 891), а пациенты из группы 2, имевшие РФ, имели значительно более высокие средние затраты на лечение — 282 276 руб. (98 240–605 709) ($p=0,1$), рис. 6.

Обсуждение

Данные нашего исследования подтверждают значительные экономические затраты, ассоциированные с резистентной флорой. Характерной особенностью данной работы является наличие

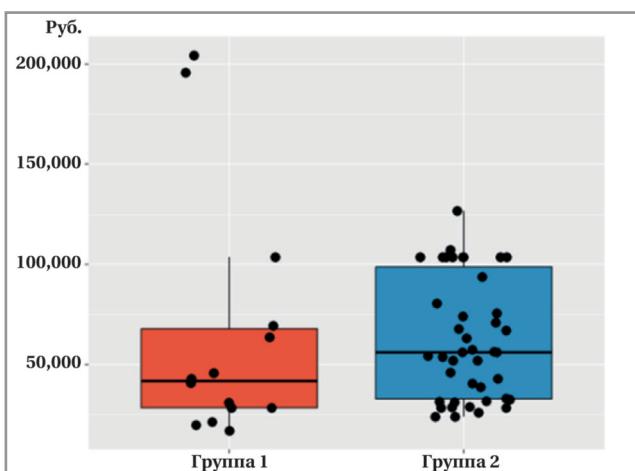


Рис. 4. Сравнение затрат на лабораторную диагностику.

Fig. 4. Comparison of laboratory diagnostics costs.

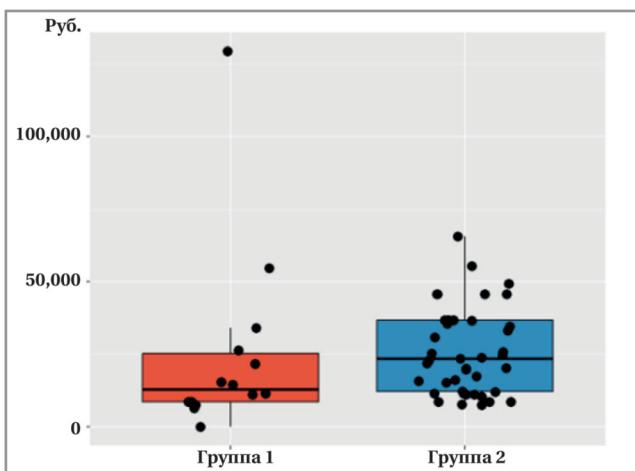


Рис. 5. Сравнение затрат на инструментальную диагностику.

Fig. 5. Comparison of instrumental diagnostics costs.

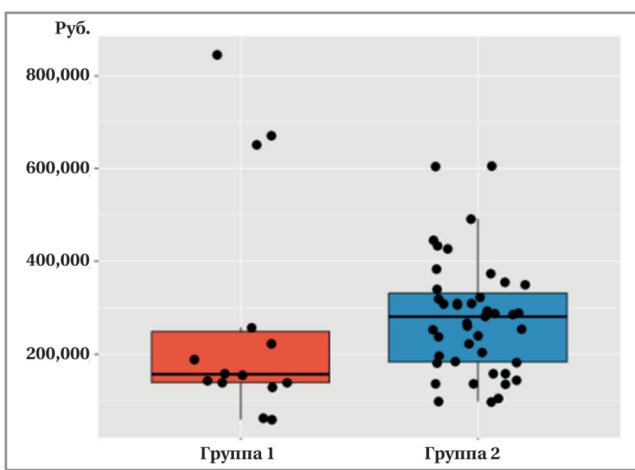


Рис. 6. Сравнение всех затрат за госпитализацию.

Fig. 6. Comparison of all hospitalization costs.

РФ у пациентов, которым была выполнена ПДР. Несмотря на то, что различия в затратах на лечение между группами РФ+ и РФ– не были статистически

значимыми, данные о тенденции повышения расходов в группе с РФ подтверждают существующие научные данные. Факторами увеличения затрат являлись назначение дорогостоящей сопроводительной терапии, необходимость использования антибиотиков резерва и высокая частота повторных хирургических вмешательств.

Наши результаты частично согласуются с данными других исследований, подчёркивающих растущее экономическое бремя инфекций, ассоциированных с полирезистентной флорой в хирургии [20]. Например, исследование A. Gasser и соавт. [21] показало, что экономические затраты на лечение пациентов с инфекциями, ассоциированными с РФ, достигают 1,5 миллиарда евро ежегодно в странах Европейского Союза. Причинами этого увеличения затрат авторы называют не только высокую стоимость антибактериальной терапии, но и длительное пребывание пациентов в стационаре, а также потребность в повторных хирургических вмешательствах. В нашем исследовании мы получили данные о значительном превышении затрат на сопроводительную терапию в группе с РФ+ — 113 012 руб. (22 594–357 601) против 76 011 руб. (5 572–224 203) в группе без РФ ($p=0,013$).

Аналогичные выводы делают E. Tacconelli и соавт. [22], которые указывают на то, что пациенты с инфекциями, вызванными полирезистентными микроорганизмами, имеют значительно более высокие показатели смертности и длительности госпитализации. Затраты на лечение таких пациентов увеличиваются на 35–50%, особенно, если инфекционные осложнения вызваны такими патогенами, как *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, для которых требуется использование антибиотиков резерва (карбапенемы).

Схожие данные были выявлены и в работе D. Kim и соавт. [23], в которой исследовали экономические затраты на лечение пациентов с инфекциями, вызванными устойчивыми к карбапенемам штаммами *K. pneumoniae*. Согласно их данным, расходы на лечение таких пациентов были на 80% выше, чем у пациентов, не имеющих резистентных патогенов, что связано с высокой частотой хирургических осложнений (несостоятельность анастомозов) и необходимостью повторных операций. В нашем исследовании частота повторных вмешательств в группе с РФ была в два раза выше (28 против 14%) в группе без РФ.

Длительная госпитализация является одним из ключевых факторов, увеличивающих затраты на лечение. В исследовании C. G. Giske и соавт. [24] показано, что пациенты с инфекциями, вызванными РФ, проводят в стационаре на 50–60% больше времени по сравнению с пациентами без резистентной флоры. Эти данные подтверждаются нашим исследованием, где продолжи-

тельность госпитализации в группе пациентов с РФ была увеличена на 50% относительно группы без резистентной флоры. В литературе также отмечается, что продлённая госпитализация в стационаре повышает риск новых инфекционных осложнений, что может приводить к дополнительным затратам на диагностику и лечение.

Антибиотикотерапия занимает центральное место в структуре расходов на лечение пациентов с инфекциями, вызванным РФ. В систематическом обзоре и метаанализе A. N. Poudel и соавт. [25] отмечается, что стоимость лечения резистентных инфекций может значительно варьировать, и она оказывает значительное влияние на экономику здравоохранения. Согласно их данным, дополнительные расходы на лечение инфекций, вызванных устойчивыми микроорганизмами, составляют от 2 371 до 29 289 долларов США на пациента в зависимости от типа инфекции и уровня медицинского учреждения. Также исследование показывает, что средняя продолжительность госпитализации увеличивается на 7,4 дня. Наши данные поддерживают эти выводы, поскольку затраты на антибиотикотерапию в группе с ПРФ были значительно выше, что связано с необходимостью применения комбинированных схем лечения, включающих дорогостоящие препараты резерва.

Особое внимание стоит уделить вопросам бактериобилии, которая была значительно более выражена в группе с РФ, что подтверждается высокой частотой предоперационной билиарной декомпрессии (90,7 против 9,3%). Исследование I. Mintziras и соавт. [12] показало, что длительное использование билиарных стентов на фоне механической желтухи увеличивает риск колонизации желчи полирезистентной микрофлорой, что напрямую связано с частотой инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. В нашем исследовании эти данные были подтверждены: пациенты с РФ продемонстрировали значительно более высокую частоту инфекционных осложнений и потребность в длительной антибиотикотерапии. Бактериобилия в сочетании с иммунодепрессией у пациентов после ПДР создаёт условия для развития тяжёлых инфекций, что требует применения интенсивной антибактериальной терапии.

Так же исследования P. D. Tamма и соавт. [26] показали, что инфекции, вызванные Enterobacteriaceae, устойчивыми к цефалоспоринам и карбапенемам, приводят к самым высоким экономическим затратам. Особенно дорогостоящим оказалось лечение инфекций, вызванных *A. baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, которые обладают множественной устойчивостью к антибиотикам. Эти возбудители часто выделяются у пациентов с длительной госпитализацией и множественными инвазивными вмешательст-

ствами, что соответствует характеристикам группы с ПРФ в нашем исследовании.

В свете наших результатов очевидна необходимость внедрения программ антимикробного надзора. Исследование D. Baur и соавт. [27] показало, что применение программ контроля антибиотикотерапии снижает затраты на лечение инфекций, ассоциированных с РФ, на 20–30% за счёт оптимизации схем лечения и сокращения сроков госпитализации. Это подчёркивает важность внедрения в клиническую практику более строгих протоколов для предотвращения и лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, в том числе усовершенствования протоколов periоперационной антибиотикопрофилактики.

Заключение

Наше исследование показало, что наличие резистентной флоры у пациентов, которым выполняется панкреатодуоденальная резекция, существенно увеличивает экономические затраты на лечение. Основными факторами роста расходов являются высокая частота инфекционных

осложнений, необходимость применения антибиотиков резерва и длительная госпитализация.

Наши результаты подчёркивают важность оптимизации periоперационной антибиотикопрофилактики в сторону её целенаправленности для снижения затрат и повышения эффективности лечения. Дополнительные исследования в области профилактики инфекций, вызванных РФ, являются перспективным направлением для улучшения клинических и экономических исходов.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. О. Ю. Гасиева — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; И. Е. Хатьков — разработка дизайна статьи, финальное утверждение рукописи; М. Ю. Дроков — статистическая обработка данных, финальное утверждение рукописи; А. Л. Верткин — редактирование, финальное утверждение рукописи; Г. Ю. Кнорринг — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Литература/References

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12; 399 (10325): 629–655. doi: 10.1016/S0140-6736 (21)02724-0.
2. Верткин А. Л., Прохорович Е. А., Намазова Л. С., Алексанян Л. А., Шамуилова М. М. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста. РМЖ. 2002; 16: 708–712. [Vertkin A. L., Prokhorovich E. A., Namazova L. S., Aleksanyan L. A., Shamilova M. M. Optimization of empiric therapy for community-acquired pneumonia in elderly and senile patients. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal. 2002; 16: 708–712. (in Russian)]
3. Кнорринг Г. Ю., Стернин Ю. И., Минаев С. В., Новоожилов А. А. Интенсификация антибактериальной терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях. Военно-медицинский журнал. 2008; 329 (10): 35–41. [Knorring G. Yu., Sternin Yu. I., Minaev S. V., Novozhilov A. A. Intensification of antibiotic therapy for pyoinflammatory diseases. Voenno-meditsinskii zhurnal. 2008; 329 (10): 35–41. (in Russian)]
4. Griffen J. F., Poruk K. E., Wolfgang C. L. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin J Cancer Res*. 2015 Aug; 27 (4): 332–348. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07.
5. Cameron J. L., Riall T. S., Coleman J., Belcher K. A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006 Jul; 244 (1): 10–15. doi: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
6. Crist D. W., Sitzmann J. V., Cameron J. L. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg*. 1987 Sep; 206 (3): 358–365. doi: 10.1097/00000658-198709000-00014.
7. Sohn T. A., Yeo C. J., Cameron J. L., Koniaris L., Kaushal S., Abrams R. A., Sauter P. K. et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas—616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. 2000 Nov-Dec; 4 (6): 567–579. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80105-5.
8. Amini N., Spolverato G., Kim Y., Pawlik T. M. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2015 Sep; 19 (9): 1581–92. doi: 10.1007/s11605-015-2800-9.
9. Poruk K. E., Lin J. A., Cooper M. A., He J., Makary M. A., Hirose K. et al. A novel, validated risk score to predict surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2016 Nov; 18 (11): 893–899. doi: 10.1016/j.hpb.2016.07.011.
10. Morikane K. Epidemiology and risk factors associated with surgical site infection after different types of hepatobiliary and pancreatic surgery. *Surg Today*. 2017 Oct; 47 (10): 1208–1214. doi: 10.1007/s00595-017-1503-0.
11. Yang F., Jin C., Li J., Di Y., Zhang J., Fu D. Clinical significance of drain fluid culture after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Nov; 25 (11): 508–517. doi: 10.1002/jhbp.589.
12. Mintziris I., Maurer E., Kanngiesser V., Lohoff M., Bartsch D. K. Preoperative Bacteremia Is an Independent Risk Factor of SSIs after Partial PD. *Dig Surg*. 2020; 37 (5): 428–435. doi: 10.1159/000508127.
13. Fathi A. H., Jackson T., Barati M., Eghbalieh B., Siegel K. A., Siegel C. T. Extended Perioperative Antibiotic Coverage in Conjunction with Intraoperative Bile Cultures Decreases Infectious Complications after Pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg*. 2016; 2016: 3031749. doi: 10.1155/2016/3031749.
14. Bratzler D. W., Dellinger E. P., Olsen K. M., Perl T. M., Auwaerter P. G., Bolon M. K. et al.; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Feb 1; 70 (3): 195–283. doi: 10.2146/ajhp120568.
15. Гомон Ю. М., Светличная Ю. С., Колбин А. С., Сидоренко С. В., Дарьина М. Г., Зуева Л. П. и др. Бремя реизиентности бактериальных инфекций, вызванных резистентными штаммами *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (4): 310–318. [Gomon Yu. M., Svetlichnaya Yu. S., Kolbin A. S., Sidorenko S. V., Daryina M. G., Zueva L. P., Kurylyov A. A., Ivanov I. G., Strizheletskiy V. V. Burden of resistant infections caused by *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* in Russian Federation. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2018; 20 (4): 310–318. doi: https://doi.org/10.36488/cmac.2018.4.310-318. (in Russian)]
16. Паршин Д. С., Топчиев М. А., Астахин В. А., Чечухина О. Б., Смирнягина Е. О., Равский Е. Н. Инфекции области хирургического вмешательства: факторы риска множественной антибиотикорезистентности в абдоминальной хирургии. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2024 13 (3): 410–418. doi: https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-3-410-418. [Parshin D. S., Topchiev M. A., Astakhin V. A., Chechuhina O. B., Smirnyagina E. O., Rayevsky E. N. Infections in the field of surgical intervention: risk factors for multiple antibiotic resistance in abdominal surgery. N. V. Sklifosovsky's journal «Emergency Medical care». 2024 13 (3): 410–418. doi: https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-3-410-418. (in Russian)]
17. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B., Carmeli Y., Falagas M. E., Giske C. G. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim

- standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar; 18 (3): 268–281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
18. Idris F. N., Nadzir M. M. Multi-drug resistant ESKAPE pathogens and the uses of plants as their antimicrobial agents. *Arch Microbiol.* 2023 Mar 14; 205 (4): 115. doi: 10.1007/s00203-023-03455-6.
 19. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Литвиненко М.М. Анализ «Стоимости болезни: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 5 (1): 4–9. [Yagudina R. I., Zinchuk I. Yu., Litvinenko M. M. The analysis of the «Cost of the disease»: types, methodology, features of implementation in the Russian Federation. Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2012; 5 (1): 4–9. (in Russian)]
 20. Cassini A., Plachouras D., Eckmanns T., Abu Sin M., Blank H. P., Ducomble T. et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 2016 Oct 18; 13 (10): e1002150. doi: 10.1371/journal.pmed.1002150.
 21. Gasser M., Cassini A., Lo Fo Wong D., Gelormini M., Nahrgang S. A., Zingg W., Kronenberg A. O. Associated deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in Switzerland, 2010 to 2019. *Euro Surveill.* 2023 May; 28 (20): 2200532. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.20.2200532.
 22. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D. L. et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018 Mar; 18 (3): 318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
 23. Kim D., Park B. Y., Choi M. H., Yoon E. J., Lee H., Lee K. J. et al. Antimicrobial resistance and virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* affecting 30 day mortality in patients with bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jan 1; 74 (1): 190–199. doi: 10.1093/jac/dky397.
 24. Giske C. G., Monnet D. L., Cars O., Carmeli Y.; ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Mar; 52 (3): 813–821. doi: 10.1128/AAC.01169-07.
 25. Poudel A. N., Zhu S., Cooper N., Little P., Tarrant C., Hickman M., Yao G. The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023 May 8; 18 (5): e0285170. doi: 10.1371/journal.pone.0285170.
 26. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A., Mathers A. J., van Duin D., Clancy C. J. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacteriales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis.* 2021 Apr 8; 72 (7): 1109–1116. doi: 10.1093/cid/ciab295.
 27. Baur D., Gladstone B. P., Burkert F., Carrara E., Foschi F., Döbele S., Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 Sep; 17 (9): 990–1001. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0.

Поступила / Received 06.03.2025

Принята в печать / Accepted 12.04.2025

Информация об авторах

Гасиева Ольга Юрьевна — зав. отделением клинической фармакологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия. SPIN-код: 8031-6102. ORCID ID: 0009-0002-8881-0499

Хатыков Игорь Евгеньевич — д. м. н., профессор, академик РАН, директор ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва; заведующий кафедрой факультетской хирургии N2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. SPIN-код: 5128-5820. ORCID ID: 0000-0002-4088-8118

Дроков Михаил Юрьевич — д. м. н., профессор, руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. SPIN-код: 6524-8009. ORCID ID: 0000-0001-9431-8316

Верткин Аркадий Львович — д. м. н., профессор, зав. кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. SPIN-код: 9605-9117. ORCID ID: 0000-0001-8975-8608

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Россия. SPIN-код: 9605-9117. ORCID ID: 0000-0003-4391-2889

About the authors

Olga Yu. Gasieva — Head of the Department of Clinical Pharmacology, Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. SPIN-code: 8031-6102. ORCID ID: 0009-0002-8881-0499

Igor E. Khatkov — D. Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov of the Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. SPIN-code: 5128-5820. ORCID ID: 0000-0002-4088-8118

Mikhail Yu. Drokov — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Sector for Scientific Research on Chemotherapy of Hemoblastoses, Hematopoiesis Depressions, and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. SPIN-code: 6524-8009. ORCID ID: 0000-0001-9431-8316

Arkadiy L. Vertkin — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology, and Emergency Medical Care, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. SPIN-code: 9605-9117. ORCID ID: 0000-0001-8975-8608

German Yu. Knorring — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology, and Emergency Medical Care, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. SPIN-code: 9605-9117. ORCID ID: 0000-0003-4391-2889

Влияние патологий печени на развитие и прогрессирование рака молочной железы: патофизиологические механизмы, терапевтические стратегии и профилактика

А. А. КАМБАЧОКОВА, А. С. ВОЛОГИРОВ, Л. А. ТЕММОЕВА,

*З. А. КАМБАЧОКОВА, З. Х. МАХИЕВА, Р. А. МАМЕДОВ,

А. Х. БЕТУГАНОВА, А. А. ЖАКОВА, З. Х. ГАДИЕВА

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

Резюме

Статья посвящена анализу взаимосвязи между патологиями печени и раком молочной железы (РМЖ). Мы рассматриваем патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, включая влияние неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), лекарственного поражения печени (ЛПП) и нарушений метаболизма эстрогенов. Особое внимание уделяется молекулярным путям, способствующим развитию РМЖ на фоне патологий печени. Представлен обзор современных терапевтических и профилактических стратегий для женщин с выявленными патологиями печени, а также для женщин с патологиями печени и первыми признаками РМЖ. В статье описаны препараты с подтверждённой эффективностью на основе международных исследований, а также представлены рекомендации по диете и режиму, способствующие улучшению прогноза выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы; патология печени; терапевтические стратегии

Для цитирования: Камбачокова А. А., Вологиров А. С., Теммоева Л. А., Камбачокова З. А., Махиева З. Х., Мамедов Р. А., Бетуганова А. Х., Жакова А. А., Гадиева З. Х. Влияние патологий печени на развитие и прогрессирование рака молочной железы: патофизиологические механизмы, терапевтические стратегии и профилактика. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (5–6): 52–57. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-52-57>. EDN: QYTJLE.

Influence of Liver Pathologies on the Development and Progression of Breast Cancer: Pathophysiological Mechanisms, Therapeutic Strategies and Prevention

AMINA A. KAMBACHOKOVA, ASLAN S. VOLOGIROV, LEILA A. TEMMOEVA,

*ZARETA A. KAMBACHOKOVA, ZUHRA KH. MAKHIEVA, RINAT A. MAMEDOV,

ALINA KH. BETUGANOVA, ADELINA A. ZHAKOVA, ZULFIYA KH. GADIEVA

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

Abstract

This article analyzes the relationship between liver pathologies and breast cancer (BC). We consider the pathophysiological mechanisms underlying this relationship, including the influence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), drug-induced liver injury (DILI), and estrogen metabolism disorders. Particular attention is paid to the molecular pathways that contribute to the development of BC against the background of liver pathologies. An overview of modern therapeutic and preventive strategies for women with identified liver pathologies, as well as for women with liver pathologies and the first signs of BC is presented. The article describes drugs with confirmed efficacy based on international studies, and also provides recommendations on diet and regimen that help improve the prognosis of survival.

Keywords: breast cancer; liver pathology; therapeutic strategies

For citation: Kambachokova A. A., Vologirov A. S., Temmoeva L. A., Kambachokova Z. A., Makhieva Z. Kh., Mamedov R. A., Betuganova A. Kh., Zhakova A. A., Gadieva Z. Kh. Influence of liver pathologies on the development and progression of breast cancer: pathophysiological mechanisms, therapeutic strategies and prevention. *Antibiotiki i Khimioter* = Antibiotics and Chemotherapy. 2025; 70 (5–6): 52–57. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-52-57>. EDN: QYTJLE.

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



EDN: QYTJLE

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остаётся основной причиной смертности от рака у женщин. В последние годы большое внимание уделяется роли сопутствующих заболеваний в развитии и прогрессировании РМЖ. Заболевания печени, такие как НАЖБП, ЛПП и нарушения метabolизма эстрогенов, рассматриваются как важные факторы риска, способные влиять на течение и прогноз РМЖ.

Цели исследования

1. Изучение патофизиологических механизмов:

- Выявить и подробно описать молекулярные и клеточные механизмы, посредством которых неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), лекарственное поражение печени (ЛПП) и нарушения метаболизма эстрогенов способствуют развитию и прогрессированию РМЖ.
- Проанализировать роль инсулинерезистентности, хронического воспаления, окислительного стресса и других ключевых процессов в этой взаимосвязи.

2. Анализ диагностических подходов:

- Определить наиболее эффективные лабораторные и инструментальные методы выявления патологий печени у пациенток с РМЖ или риском его развития.
- Разработать алгоритм диагностики, включающий раннее выявление тревожных признаков на основе результатов анализов крови и инструментальных исследований.

3. Оценка терапевтических стратегий:

- Оценить эффективность современных методов лечения РМЖ у пациенток с сопутствующими заболеваниями печени, включая химиотерапию, гормональную терапию, таргетную терапию и иммунотерапию.
- Проанализировать роль гепатопротекторных препаратов в предотвращении лекарственного поражения печени, вызванного химиотерапией.
- Рассмотреть возможность применения препаратов, направленных на снижение инсулинерезистентности, воспаления и других ключевых механизмов взаимосвязи между заболеваниями печени и РМЖ.

4. Разработка профилактических мер:

- Сформулировать чёткие рекомендации по профилактике РМЖ у женщин с патологиями печени, основанные на изменении образа жизни, коррекции питания и метаболических нарушений.
- Разработать алгоритм наблюдения за пациентками, включающий мониторинг функции печени и состояния молочных желёз, для своевременного выявления РМЖ на ранних стадиях.

5. Оценка влияния патологий печени на прогноз РМЖ:

- Оценить влияние различных патологий печени (НАЖБП, ЛПП, цирроз и др.) на выживаемость и качество жизни пациенток с РМЖ.
- Определить прогностические факторы, связанные с заболеваниями печени, которые могут влиять на течение рака молочной железы.

6. Интеграция полученных данных:

- Интегрировать полученные результаты в единую систему, предоставляющую практические рекомендации для специалистов в области онкологии и гепатологии.
- Способствовать формированию мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток с РМЖ и сопутствующими патологиями печени.

Методология

Был проведён систематический обзор литературы в базах данных PubMed, Embase, Scopus и Cochrane Library с использованием ключевых слов: «рак молочной железы», «неалкогольная жировая болезнь печени», «лекарственное поражение печени», «метаболизм эстрогенов», «выживаемость». Данные из отобранных исследований проанализированы и проведёнmetaанализ.

Результаты

Патофизиологические механизмы взаимосвязи печени и РМЖ

НАЖБП и РМЖ

Инсулинерезистентность: НАЖБП характеризуется инсулинерезистентностью, которая приводит к гиперинсулинемии. Инсулин стимулирует пролиферацию клеток, что может способствовать росту опухолевых клеток РМЖ.

Хроническое воспаление: НАЖБП вызывает хроническое системное воспаление, сопровождающееся высвобождением провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , IL-6). Эти цитокины могут способствовать ангиогенезу, метастазированию и росту опухоли.

Оксидативный стресс: НАЖБП связана с окислительным стрессом, который повреждает ДНК и способствует мутациям, что может инициировать канцерогенез.

Нарушение липидного обмена: дисбаланс липидов при НАЖБП способствует синтезу липопротеинов, которые могут влиять на пролиферацию клеток РМЖ.

ЛПП и РМЖ

Токсическое воздействие химиотерапевтических препаратов: химиотерапевтические препараты могут вызывать повреждение гепатоцитов, что приводит к некрозу клеток, воспалению и активации фиброгенеза [1].

Нарушение детоксикационной функции печени: повреждённая печень хуже справляется с выведением токсинов и метаболитов, что может способствовать системному воспалению и росту опухоли.

Иммунные нарушения: ЛПП может влиять на работу иммунной системы, снижая противоопухолевый иммунный ответ.

Нарушение метаболизма эстрогенов

Печень как ключевой орган метаболизма эстрогенов: печень играет ключевую роль в метаболизме эстрогенов, превращая их в более водорастворимые и менее активные метabolиты.

Дисбаланс эстрогенов: нарушение функции печени может привести к дисбалансу эстрогенов, повышению уровня эстрадиола, что способствует росту гормонозависимых форм РМЖ.

Повышение уровня провоспалительных цитокинов: дисбаланс эстрогенов может усиливать воспалительные процессы, создавая благоприятную для роста опухоли микросреду.

Клинические проявления и диагностика

Клинические проявления

- **НАЖБП:** часто бессимптомное течение, но может проявляться усталостью, дискомфортом в правом подреберье.

- **ЛПП:** повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), желтуха, тошнота, слабость.

- **Рак молочной железы:** пальпируемое образование, выделения из соска, изменение формы груди, увеличение подмыщечных лимфоузлов.

Диагностические методы

Печёночные пробы:

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ): повышение уровня АЛТ и АСТ указывает на повреждение гепатоцитов. Значительное повышение (в несколько раз выше нормы) должно насторожить, особенно если оно сопровождается другими признаками.

Щелочная фосфатаза (ЩФ): повышение уровня может указывать на холестаз (застой желчи) или поражение желчных протоков. Изолированное повышение ЩФ должно насторожить в сочетании с другими отклонениями.

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ): повышение уровня ГГТ часто сопровождается повышением уровня ЩФ и может указывать на проблемы с желчевыводящей системой. Насторожить должно сочетание повышенных уровней ГГТ и ЩФ.

Билирубин (общий, прямой и непрямой): повышение уровня билирубина (особенно прямого) может указывать на желтуху, которая является признаком нарушения функции печени. Повышение уровня общего билирубина должно насторожить, особенно если есть видимые признаки желтухи.

Альбумин: снижение уровня альбумина может свидетельствовать о нарушении синтетической функции печени. Сниженный уровень альбумина должен насторожить, особенно в сочетании с другими отклонениями.

Глобулины: изменения уровня глобулинов (например, повышение при воспалении) могут указы-

вать на поражение печени. Насторожить должны нетипичные изменения уровня глобулинов.

Липидограмма

- **Общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды:** отклонения в липидном профиле, особенно повышенный уровень триглицеридов и общего холестерина, могут указывать на дислипидемию, которая часто сопровождает НАЖБП. Повышенный уровень триглицеридов и холестерина должен насторожить.

Уровень глюкозы: повышение уровня глюкозы в крови натощак может указывать на резистентность к инсулину и диабет 2-го типа, которые часто связаны с НАЖБП. Повышенный уровень глюкозы должен насторожить.

Инсулин: повышенный уровень инсулина натощак может указывать на инсулинорезистентность. Гиперинсулинемия должна насторожить.

Общий анализ крови

Лейкоциты: повышение уровня лейкоцитов может указывать на воспаление или инфекцию. Значительное повышение уровня лейкоцитов должно насторожить.

Тромбоциты: снижение уровня тромбоцитов может указывать на фиброз или цирроз печени. Тромбоцитопения должна вызывать беспокойство.

Эритроциты и гемоглобин: анемия может сопровождать хронические заболевания печени. Снижение уровня эритроцитов и гемоглобина должно насторожить.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени

Жировая инфильтрация: обнаружение гиперэхогенности (повышенной плотности) паренхимы печени, характерной для стеатоза. Выраженная гиперэхогенность должна насторожить.

Увеличение размеров печени: гепатомегалия может свидетельствовать о различных заболеваниях печени. Увеличенная печень должна насторожить.

Неоднородность структуры печени: выявление очаговых изменений или неоднородности структуры может указывать на наличие опухолей, фиброза или цирроза. Наличие очаговых изменений или неоднородности структуры должно насторожить.

Изменения желчных протоков: расширение или деформация желчных протоков может указывать на холестаз. Расширенные желчные протоки должны вызывать беспокойство.

Наличие узлов и новообразований: обнаружение объёмных образований в печени требует дальнейшего обследования. Обнаруженные узлы и новообразования должны насторожить.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желёз

Обнаружение образований: выявление кист, фиброаденом и подозрительных образований,

которые требуют дальнейшей дифференциальной диагностики. Обнаруженные образования должны вызывать беспокойство.

Изменения в структуре ткани: наличие очагов уплотнения или изменений в структуре ткани. Обнаруженные изменения в структуре ткани должны насторожить.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) печени и молочных желёз

Детальная визуализация: МРТ позволяет получить более детальное изображение структуры органов, что важно для диагностики и определения стадии заболеваний. Выявление патологических изменений с помощью МРТ должно насторожить.

Дифференциация доброкачественных и злокачественных образований: МРТ помогает отличить доброкачественные образования от злокачественных, что важно для определения тактики лечения. Подозрение на злокачественные изменения должно насторожить.

Биопсия печени

Гистологическое исследование: позволяет точно оценить степень фиброза, воспаления и наличие опухолевых клеток в ткани печени. Результаты биопсии печени, указывающие на фиброз, цирроз или опухоль, должны насторожить.

Биопсия молочной железы

Гистологическое исследование: позволяет установить диагноз РМЖ, определить его тип и стадию. Результаты биопсии, подтверждающие наличие злокачественного новообразования, должны насторожить.

Маммография

Выявление микрокальцинатов, опухолевых образований: маммография позволяет выявить ранние признаки рака молочной железы, которые могут быть не обнаружены при пальпации. Обнаруженные микрокальцинаты и опухоли должны насторожить.

Определение плотности ткани молочных желёз: высокая плотность может затруднять диагностику и требует дополнительных методов обследования. Высокая плотность ткани должна насторожить и требует проведения дополнительных методов обследования.

Генетическое тестирование для выявления наследственных факторов риска РМЖ.

Лечение и профилактика у женщин с выявленной патологией печени (различной степени) и у женщин с патологией печени и первыми признаками РМЖ

Общие принципы [2–4]

- Комплексный подход, включающий медикаментозную терапию, коррекцию образа жизни и диетические рекомендации.
- Индивидуальный подход к лечению на основе стадии заболевания печени и РМЖ, сопутствующих патологий.

- Мультидисциплинарный подход с участием онкологов, гепатологов, эндокринологов и диетологов.

Медикаментозное лечение

НАЖБП и НАСГ [5]

- Метформин (снижает инсулинерезистентность).

- Пиоглитазон (улучшает чувствительность к инсулину).

- Витамин Е (антиоксидантное действие).

- Обетихолевая кислота (стимулирует выработку желчных кислот, которые важны для липидного обмена)

- Силимарин (гепатопротекторное действие).

ЛПП

- Эссенциальные фосфолипиды (восстанавливают клеточные мембранны гепатоцитов).

- Адеметионин (улучшает метаболические процессы в печени) [6–8].

- Урсодезоксихолевая кислота (гепатопротекторное и желчегонное действие).

РМЖ

- Химиотерапия (в зависимости от стадии и типа РМЖ).

- Гормональная терапия (тамоксифен, ингибиторы ароматазы).

- Таргетная терапия (ингибиторы HER2, ингибиторы CDK4/6).

- Иммунотерапия (ингибиторы PD-1, PD-L1).

Лечение, основанное на международных рекомендациях с доказательной эффективностью

Для лечения НАЖБП:

- **Метформин:** улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровень глюкозы и может способствовать уменьшению жировых отложений в печени.

- **Пиоглитазон:** является препаратом для лечения диабета 2-го типа, может повышать чувствительность к инсулину и снижать воспаление в печени.

- **Обетихолевая кислота:** является агонистом фарнезоидного X-рецептора (FXR) и может улучшать биохимические показатели и гистологию печени при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ), более продвинутой форме НАЖБП.

- **Эссенциальные фосфолипиды** (ЭФЛ) могут использоваться в качестве гепатопротектора, особенно при химиотерапии, хотя их эффект при НАЖБП может быть не таким сильным, как при других видах гепатопатий.

Для лечения РМЖ

- **Ингибиторы CDK4/6** (например, палбокиклиб, рибоциклиб, абемациклиб) показали высокую эффективность в сочетании с гормональной терапией при гормонозависимом распространённом раке молочной железы.

- **Трастузумаб** (Герцептин) является моноклональным антителом, которое связывается с ре-

цептором HER2 и показано для применения при HER2-положительном раке молочной железы.

- *Пембролизумаб (Кейтруда) и атезолизумаб (Тецентртик)*: являются ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и могут использоваться для лечения определённых подтипов РМЖ.

Коррекция образа жизни и диетические рекомендации:

Снижение массы тела: постепенное снижение массы тела на 5–10% может улучшить состояние печени и снизить риск развития РМЖ.

Диета:

- Ограничение потребления насыщенных жиров, трансжиров и простых углеводов.
- Увеличение потребления ненасыщенных жирных кислот (омега-3, омега-6).
- Питание, богатое клетчаткой, с большим количеством овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов.
- Употребление продуктов с антиоксидантными свойствами (ягоды, зелёный чай, куркума).
- Ограничение потребления алкоголя и переработанных продуктов.

Физическая активность: регулярные аэробные нагрузки (не менее 150 мин в неделю) и силовые тренировки.

Соблюдение режима дня: достаточный сон (7–8 ч), снижение стресса.

Прогноз выживаемости

- *Шкала оценки риска:* использование прогностических шкал, таких как индекс APRI (индекс соотношения аспартатаминотрансферазы и тромбоцитов) и FIB-4 (индекс фиброза-4), для оценки стадии фиброза печени.

- *Прогностические факторы:* раннее выявление и лечение заболеваний печени, своевременное начало лечения РМЖ, соблюдение рекомендаций по образу жизни, отсутствие сопутствующих патологий, генетическая предрасположенность.

- *Повышение выживаемости:* комплексный подход к лечению и профилактике, включающий медикаментозную терапию, диету, физическую активность и мониторинг состояния печени, может повысить выживаемость пациенток с заболеваниями печени и РМЖ.

Заключение

Исследование продемонстрировало сложную и многогранную взаимосвязь между заболеваниями печени и РМЖ. Анализ накопленных данных, включающий обширную литературу и результаты последних исследований, позволил выявить ряд ключевых патофизиологических механизмов, объясняющих эту взаимосвязь. НАЖБП характеризующаяся инсулинерезистентностью, хроническим воспалением и окислительным стрессом, повышает риск развития РМЖ. Механизмы этого влияния включают повреждение ДНК, активацию проонко-

генных сигнальных путей, стимуляцию ангиогенеза и метастазирования, а также нарушение межклеточных взаимодействий и снижение эффективности апоптоза. Кроме того, НАЖБП влияет на метаболизм эстрогенов, что может способствовать развитию гормонозависимых форм РМЖ.

Лекарственное поражение печени (ЛПП), часто возникающее как осложнение химиотерапии РМЖ, также негативно влияет на прогноз заболевания. Повреждение гепатоцитов, нарушение детоксикационной функции печени и иммунные нарушения, вызванные ЛПП, создают благоприятную микроокружющую среду для роста и метастазирования опухолевых клеток.

Диагностика взаимосвязи между заболеваниями печени и РМЖ требует комплексного подхода. Особое внимание следует уделить результатам биохимического анализа крови (печёночные пробы, липидограмма, глюкоза, инсулин), а также данным инструментальных методов исследования (УЗИ, МРТ печени и молочных желёз, маммография). Необходимо учитывать не только отдельные отклонения, но и их сочетание, а также динамику изменений во времени. Наличие определённых симптомов со стороны печени и молочной железы, таких как усталость, боль в правом подреберье, пальпируемые образования в груди, также должно вызывать настороженность. При обнаружении тревожных признаков необходимо провести более тщательное обследование, включая биопсию печени и/или молочной железы.

Терапевтическая стратегия должна быть направлена на одновременное лечение РМЖ и патологии печени. Это требует междисциплинарного подхода, в котором онкологи, гепатологи, эндокринологи и диетологи работают сообща. Лечение должно быть индивидуальным с учётом стадии РМЖ и тяжести поражения печени. Необходимо применение препаратов с доказанной эффективностью, таких как ингибиторы CDK4/6, моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, а также гепатопротекторные средства (ЭФЛ, урсодезоксихолевая кислота и др.). Важной составляющей лечения являются коррекция образа жизни и диетические рекомендации, направленные на снижение массы тела, нормализацию метаболических показателей и уменьшение воспаления.

Профилактика РМЖ у женщин с патологиями печени требует активного выявления и лечения факторов риска, таких как НАЖБП и инсулинерезистентность. Это включает в себя правильное питание, регулярные физические нагрузки, поддержание нормальной массы тела, а также мониторинг уровня глюкозы и липидов в крови.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение конкретных молекулярных механизмов взаимодействия между заболеваниями

печени и РМЖ, поиск новых биомаркеров для ранней диагностики и разработку более эффективных

Литература/References

- Альяева А. А., Никитин И. Г. Лекарственное поражение печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы и медикаментозные подходы к его коррекции. Лечебное дело. 2023; 1: 52–60. [Alyeava A. A., Nikitin I. G. Lekarstvennoe porazhenie pecheni na fone khimioterapevticheskogo lecheniya u patientok s rakom molochnoj zhelezы i medikamentoznye podkhody k ego korrektsii. Lechebnoe Delo. 2023; 1: 52–60. (in Russian)]
- Рекомендации NCCN (Национальной комплексной онкологической сети). [Rekomendatsii NCCN (Natsional'noj kompleksnoj onkologicheskoy seti)].
- Рекомендации EASL (Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени). [Rekomendatsii EASL (Evropejskoj assotsiatsii po izucheniyu zabolevanij pecheni)].
- Руководство AASLD (Американской ассоциации по изучению заболеваний печени). [Rukovodstvo AASLD (Amerikanskoy assotsiatsii po izucheniyu zabolevanij pecheni)].
- Liu Y, Zhong G. C., Tan H. Y., Hao F. B., Hu J. J. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. Sci Rep. 2019; 9 (1): 11124. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47687-3>.

Информация об авторах

Камбачокова Амина Аслановна — студентка 4 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Вологиров Аслан Сафарбиеевич — доцент кафедры нормальной и патологической анатомии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

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

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

Махиева Зухра Хусеиновна — студентка 6 курса «Специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Мамедов Ринат Агаширович — студент 6 курса «Специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Бетуганова Алина Хусеновна — студентка 6 курса «Специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Жакова Аделина Аслановна — студентка 6 курса «Специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Гадиева Зульфия Хасановна — ординатор 1 года по специальности «Анастезиология-реанимация», Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

терапевтических стратегий, учитывающих как онкологические, так и гепатологические аспекты.

- Mahrous M. A., El-Azab G. A., Tawfik H. A. Evaluation of clinical outcomes and efficacy of palonosetron and granisetron in combination with dexamethasone in Egyptian patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2021; 88 (1): 121–129. doi: 10.1007/s00280-021-04257-7.
- Чагай Н. Б., Mkrtumyan A. M. Метаболизм эстрогенов, прижизненные нарушения процессов метилирования и рак молочной железы. Проблемы эндокринологии. 2019; 65 (3): 161–173. doi: 10.14341/probl10070. [Chagay N. B., Mkrtumyan A. M. Estrogen metabolism, lifetime methylation disorders, and breast cancer. Probl Endocrinol. 2019; 65 (3): 161–173. doi: 10.14341/probl10070. (in Russian)]
- Huang Yu.-R., Chiu S.-C., Tseng J.-S., Chen J.-M. M., Wei T.-Y. W., Chen C.-Yu., Kao H.-T. E., Yang C.-Yu. O., Shih Y.-C. E., Yang T.-Y., Chiu K.-Yu., Teng C.-L. J., Yu C.-T. R. The J. M. JD6/HURP axis promotes cell migration via NF-κB-dependent centrosome repositioning and Cdc42-mediated Golgi repositioning. J Cell Physiol. 2022; 237 (12): 4517–4530. doi: 10.1002/jcp.30900.

Поступила / Received 20.04.2025
Принята в печать / Accepted 04.05.2025

About the authors

Amina A. Kambachokova — 4th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Aslan S. Vologirov — Associate Professor, Department of Normal and Pathological Anatomy, Medical Academy of Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

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

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

Zukhra Kh. Makhieva — 6th-year student, Specialty «General Medicine», Medical Academy of Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekova, Nalchik, Russia

Rinat A. Mamedov — 6th-year student of the «General Medicine» specialty, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Alina Kh. Betuganova — 6th year student of the «General Medicine» specialty, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Adelina A. Zhakova — 6th year student of the «General Medicine» specialty, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Zulfiya Kh. Gadieva — 1st year resident in the specialty «Anesthesiology-resuscitation», Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Нетуберкулёзные микобактерии: основные свойства и особенности их культивирования

Г. Н. ГЕНАТУЛЛИНА, *А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ, М. А. САМОТРУЕВА, О. В. РУБАЛЬСКИЙ

ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Резюме

В последние годы отмечается рост заболеваемости микобактериозами. Диагностика микобактериозов остаётся крайне затруднительной, в первую очередь из-за сходства клинико-рентгенологической картины с таковой при туберкулёзе. Культивирование микобактерий требует индивидуального подхода в зависимости от типа микобактерий и условий их культивирования. Освещение и внедрение методов культивирования способствуют повышению эффективности диагностики и лечения заболеваний, вызываемых микобактериями. Распространённость микобактериозов, представляющих на сегодняшний день серьёзную проблему как для врачей-клиницистов, так и для специалистов лабораторной службы требует разработки новой стратегии их микробиологической диагностики, позволяющей быстро детектировать лекарственную устойчивость к ним, выявлять нетуберкулёзные микобактерии и назначать адекватный режим химиотерапии, повышая эффективность лечения и предотвращая распространение лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий.

Ключевые слова: нетуберкулёзные микобактерии, микобактериозы, культуральные методы, питательные среды

Для цитирования: Генатуллина Г. Н., Ясеняевская А. Л., Самотруева М. А., Рубальский О. В. Нетуберкулёзные микобактерии: основные свойства и особенности их культивирования. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (5–6): 58–63. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-58-63>. EDN: CGGRHI.

Non-tuberculous Mycobacteria: Basic Properties and Methods of Their Cultivation

GUZEL N. GENATULLINA, *ANNA L. YASENYAVSKAYA,
MARINA A. SAMOTRUEVA, OLEG V. RUBALSKY

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Astrakhan, Russia

Abstract

In recent years, an increase in the incidence of mycobacteriosis was observed. Diagnosis of mycobacteriosis remains extremely difficult, primarily due to the similarity of the clinical and radiological picture with that of tuberculosis. Cultivation of mycobacteria requires an individual approach depending on the type of mycobacteria and the conditions of their cultivation. Coverage and implementation of cultivation methods contribute to increasing the efficiency of diagnosis and treatment of diseases caused by mycobacteria. The prevalence of mycobacteriosis, which today represents a serious problem for both clinicians and laboratory specialists, requires the development of a new strategy for their microbiological diagnostics, allowing for rapid detection of drug resistance, identification of non-tuberculous mycobacteria, and the prescription of an adequate chemotherapy regimen, as well as increasing the effectiveness of treatment and preventing the spread of drug-resistant strains of mycobacteria.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis, cultural methods, nutrient media

For citation: Genatullina G. N., Yasenyavskaya A. L., Samotrueva M. A., Rubalsky O. V. Non-tuberculous mycobacteria: basic properties and methods of their cultivation. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2025; 70 (5–6): 58–63. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-58-63>. EDN: CGGRHI.

Введение

На сегодняшний день отмечается активный рост заболеваний, которые связывают с потенциально патогенными представителями рода *Mycobacterium*, отличающимися по своим характеристикам от микобактерий туберкулёза, в связи с чем получившими название атипичные или нетубер-

кулёзные микобактерии (НТМБ). Микобактерии представляют собой уникальную группу микроорганизмов, обладающих значительным биологическим и медицинским потенциалом, что обусловлено их кислотоустойчивостью и наличием патогенных видов, вызывающих серьёзные заболевания у миллионов людей. Вследствие этого они

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: yasen_9@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: yasen_9@mail.ru



являются одними из наиболее значимых объектов исследования в современной микробиологии и клинической медицине. Атипичный микобактериоз, вызываемый нетуберкулёзными микобактериями, представляет собой серьёзную медицинскую проблему, требующую особого подхода к диагностике и лечению. Эти микроорганизмы способны поражать практически все органы и системы человека, особенно у иммунокомпрометированных пациентов. Важно отметить, что НТМБ могут бессимптомно присутствовать в организме, что усложняет раннюю диагностику [1, 2].

История изучения микобактерий берёт своё начало в середине XX века, когда впервые были описаны НТМБ, способные вызывать заболевания у человека. В 1954 г. А. Timre и Е. Runyon опубликовали работу, ставшую основополагающей для систематического изучения этой группы микроорганизмов. В результате данной работы была введена новая нозологическая единица — микобактериоз, которая кодируется в Международной классификации болезней (МКБ-10) как A31 (для пациентов без ВИЧ-инфекции) и B20.0 (для ВИЧ-инфицированных) [3].

На сегодняшний день описано более 200 видов НТМБ, из которых около 50 являются патогенными и способны вызывать микобактериозы различной локализации, поражая не только лёгкие, но и кожу, лимфатические узлы, костную систему и другие органы, что существенно усложняет их диагностику и лечение [4]. За последние десятилетия частота микобактериозов значительно возросла, что связано с увеличением числа иммунокомпрометированных пациентов, имеющих различные коморбидные состояния, а также с совершенствованием методов диагностики. Иммуносупрессивная терапия, применяемая в лечении тяжёлых гипериммунных заболеваний, при трансплантации органов и лечении аутоиммунных состояний, а также первичные и вторичные иммунодефициты неинфекционной этиологии, существенно повышают риск инфицирования НТМБ [5].

Антибиотикорезистентность также представляет собой одну из наиболее острых и глобальных проблем для современной медицины. Бактериальные инфекции, включая нетуберкулёзные микобактериальные заболевания, характеризуются стремительным ростом устойчивости к широкому спектру лекарственных препаратов [6]. Этот феномен не только усложняет лечение, но и значительно увеличивает риск развития хронических форм инфекций и летальных исходов. В условиях нарастающей антибиотикорезистентности, культивирование микобактерий и изучение механизмов их устойчивости становятся ключевыми задачами для разработки новых терапевтических стратегий и предотвращения дальнейшего распространения резистентных штаммов.

Одной из ключевых проблем в борьбе с НТМБ является сложность их идентификации. В России окончательная идентификация этих микроорганизмов возможна только в специализированных лабораториях, что существенно ограничивает доступ к качественной диагностике в большинстве медицинских учреждений. Недостаточная осведомлённость врачей и бактериологов о возможности атипичного микобактериоза, а также ограниченные лабораторные ресурсы значительно затрудняют своевременную постановку диагноза [7]. Лабораторная диагностика НТМБ сталкивается с дополнительными вызовами из-за необходимости дифференцировать их от других оппортунистических инфекций, таких как туберкулёз и цитомегаловирусная инфекция. Сходство клинических симптомов и результатов лабораторных исследований часто приводит к неправильной интерпретации данных, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов [8].

Диагностика микобактериозов представляет собой сложную задачу из-за неоднородности группы НТМБ. Существует общепринятая классификация НТМБ, основанная на скорости роста на питательных средах и способности образовывать пигмент. Эта классификация играет ключевую роль в систематизации и идентификации микобактерий, что важно для выбора эффективных методов лечения и профилактики. В публикациях отечественных авторов основное внимание уделяется медленнорастущим НТМБ, идентифицированным с помощью молекуллярно-генетических методов. Медленнорастущие НТМБ трудно культивировать в лабораторных условиях, что требует длительного времени и специальных условий. Молекуллярно-генетические методы позволяют ускорить процесс идентификации и повысить точность диагностики, что особенно важно в условиях ограниченного времени и ресурсов [9, 10]. Быстрорастущие НТМБ представляют меньшую клиническую значимость и считаются контаминирующей микрофлорой. Эти микроорганизмы способны расти на плотных и жидких питательных средах менее чем за три дня, что позволяет быстро их обнаружить и исключить из дальнейшего исследования [7, 10]. Однако в некоторых случаях быстрорастущие НТМБ могут вызывать инфекции, особенно у иммунокомпрометированных пациентов, поэтому их идентификация также важна.

НТМБ можно классифицировать не только по скорости роста и способности образовывать пигмент, но и по их филогенетическим свойствам [11]. Наиболее чётко описаны три комплекса НТМБ, каждый из которых включает несколько видов:

— *M. avium complex* включает виды *M. avium*, *M. intracellulare* и *M. scrofulaceum*. Эти микобак-

терии часто вызывают инфекции дыхательных путей и лимфатической системы.

— *M. fortuitum complex* включает виды *M. fortuitum* и *M. cheloneae*. Эти микроорганизмы чаще всего вызывают инфекции кожи и мягких тканей, а также могут быть связаны с внутрибольничными инфекциями.

— *M. terrae complex* включает виды *M. terrae*, *M. triviale* и *M. nonchromogenicum*. Эти микобактерии обычно вызывают хронические инфекции кожи и мягких тканей [12].

За последние годы появились данные о выделении ещё двух комплексов НТМБ:

— *M. tuscogenicum-phocaicum complex*, включающий виды *M. tuscogenicum*, *M. phocaicum* и вызывающий инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей;

M. intracellulare-chimaera complex, включающий вид *M. intracellulare* и химерный штамм *M. intracellulare-chimaera*, вызывающий хронические инфекции дыхательных путей и лимфатической системы [13].

Важно в зависимости от вида использовать оптимальные методы их идентификации. Культуральные методы исследования НТМБ имеют высокую специфичность, но низкая чувствительность может приводить к ложноотрицательным результатам. Кроме того, положительный результат может быть обусловлен как патогенным процессом, так и загрязнением образца из окружающей среды или бессимптомным носительством. Это требует строгого соблюдения противоэпидемического режима в бактериологических лабораториях и проведения микробиологического мониторинга объектов окружающей среды [5, 8, 10].

На сегодняшний день диагностика микобактериозов стала более эффективной благодаря внедрению современных методов, таких как культивирование в автоматизированных системах с использованием жидких питательных сред (например, BACTEC MGIT), молекулярно-генетические методы (ПЦР), высокопроизводительная жидкостная хроматография миколовых кислот (HPLC) и MALDI-TOF-масс-спектрометрия. Эти технологии не только ускоряют процесс диагностики, но и повышают точность выявления микобактерий, что способствует более раннему началу терапии и снижению риска развития осложнений [14].

В России диагностика микобактериозов проводится на основе классификации НТМБ по скорости роста на питательных средах и способности к пигментообразованию. Особое внимание уделяется медленнорастущим НТМБ, идентификация которых чаще всего осуществляется молекулярно-генетическими методами. Быстрорастущие НТМБ, имеющие скорость роста менее 3 сут., обычно рассматриваются как контаминирующая

микрофлора, что может приводить к недооценке их патогенной роли [15].

Таким образом, освещение и внедрение современных методов культивирования и молекулярной диагностики микобактерий играют ключевую роль в своевременном и точном выявлении атипичных микобактериозов. Эти меры способствуют повышению эффективности лечения, снижению заболеваемости и улучшению качества жизни пациентов. Комплексный подход, включающий междисциплинарное взаимодействие, модернизацию лабораторной базы и повышение квалификации специалистов, является необходимым условием для успешной борьбы с этой серьёзной медицинской проблемой.

Культивирование микобактерий, включая НТМБ, является ключевым этапом в диагностике и изучении инфекционных заболеваний. Этот процесс требует тщательного подбора питательных сред, оптимальных условий и методов, а также предварительной обработки образцов для деконтаминации. Этот этап предотвращает контаминацию культур и обеспечивает достоверность результатов. В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 «Об улучшении противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» описаны основные методы обеззараживания и разжижения мокроты, которые применяются в лабораторной диагностике туберкулёза. Эти методы включают обработку материала 10% раствором трёхосновного фосфата натрия (Na_3PO_4), 3% серной кислотой (H_2SO_4) и 4% раствором гидроксида натрия (NaOH).

Обработка материала 10% раствором трёхосновного фосфата натрия (Na_3PO_4) является одним из наиболее эффективных методов для подавления сопутствующей микрофлоры, что позволяет сохранить жизнеспособность микобактерий туберкулёза. Он действует как буферный раствор, поддерживая оптимальный уровень pH, что препятствует размножению большинства патогенных микроорганизмов. При температуре +4°C микобактерии могут сохранять свою жизнеспособность в течение 2–3 дней. Однако его влияние на быстрорастущие НТМБ требует дополнительного изучения, так как они могут иметь отличия в структуре клеточной стенки. Гидроксид натрия и серная кислота являются высокотоксичными веществами, которые эффективно уничтожают контаминирующую микрофлору и микобактерии. Предварительная обработка образцов этими веществами требует строгого соблюдения времени экспозиции, так как превышение рекомендованных параметров может привести к полному уничтожению микобактерий. Однако они не полностью подавляют рост НТМБ, что может затруднить их последующую идентификацию.

В связи с недостаточной эффективностью и токсичностью некоторых методов, нормативные документы предлагают альтернативные способы обеззараживания, такие как использование N-ацетил-L-цистеина (NALC) в сочетании с гидроксидом натрия (NaOH), 5% щавелевой кислоты ($H_2C_2O_4$) или 4% серной кислоты (H_2SO_4). NALC является муколитическим агентом, который эффективно разжижает биоматериал, облегчая его транспортировку и обработку. Этот метод позволяет значительно снизить концентрацию гидроксида натрия (NaOH), используемого для обеззараживания, до 1%. Это снижает негативное влияние на микобактерии и минимизирует риск их гибели. Однако NALC является более трудоёмким и дорогостоящим методом, что ограничивает его применение в рутинной практике. При высокой степени загрязнения биоматериала контаминирующими микроорганизмами, особенно у пациентов с муковисцидозом, рекомендуется использовать более агрессивные методы обеззараживания. Щавелевая и серная кислоты обладают высокой бактерицидной активностью и эффективно уничтожают неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы и энтеробактерии. Эти методы особенно полезны при работе с образцами, содержащими значительное количество посторонних микроорганизмов, которые могут затруднить выделение микобактерий.

Проблема качественной дезинфекции биообразцов является одной из основных причин низкой чувствительности культурального метода исследования микобактерий, которая составляет около 80–90% [7, 16]. Деконтаминация мокроты перед посевом на питательные среды критически важна для обеспечения точности диагностики. Однако даже при строгом соблюдении всех этапов обработки, доаналитические ошибки, связанные с условиями хранения и подготовки проб, могут составлять от 50 до 68% всех ошибок в диагностике туберкулёза [4, 17]. Эти ошибки могут быть связаны с размножением контаминирующей микрофлоры, что приводит к искажению результатов посева.

Ключевую роль в сохранении жизнеспособности микобактерий играют и условия хранения биообразцов. Наиболее предпочтительным вариантом является быстрая доставка образцов в лабораторию, что позволяет минимизировать риск размножения контаминирующей микрофлоры. В случае невозможности немедленной доставки, образцы могут быть охлаждены в холодильнике при температуре +5–10°C. Однако хранение без консерванта при таких условиях не исключает возможности размножения психрофильной условно-патогенной микрофлоры, что может повлиять на качество результатов. При работе с образцами, содержащими НТМБ, необходимо учитывать влияние дезинфицирующих средств на

рост микобактерий. Некоторые из них могут уничтожить до 90% микобактерий [18], что существенно снижает вероятность их успешного выделения. Поэтому при подготовке проб следует использовать методы, которые минимально влияют на жизнеспособность микобактерий при сохранении эффективности обеззараживания. Выбор метода обеззараживания биоматериала является ключевым фактором в обеспечении точности и чувствительности диагностики возбудителя микобактериозов. Необходимо продолжать исследования и разработку новых, более щадящих методов обработки, которые позволяют подавить быстрорастущие условно-патогенные микроорганизмы при сохранении жизнеспособности микобактерий. Такие методы должны учитывать особенности клеточной стенки микобактерий и минимизировать их гибель на всех этапах обработки, что позволит улучшить качество лабораторных исследований и повысить эффективность противомикобактериозных мероприятий.

После этапа качественной пробоподготовки материала наступает непосредственное культивирование микобактерий, которое является ключевым методом диагностики микобактериозов, включая туберкулёз и НТМБ. Этот процесс требует тщательного подхода, так как от выбора питательных сред, добавок и условий инкубации зависит эффективность и чувствительность метода. Широко используются в специализированных микробиологических лабораториях многокомпонентные питательные среды. В состав таких сред входят неорганические соли, альбумин, глицерин, декстроза и Tween 80. Эти компоненты обеспечивают необходимые метаболические процессы и поддерживают рост микобактерий.

Для культивирования микобактерий используются как плотные, так и жидкие питательные среды. Среди плотных сред наиболее популярны среды Финн-II и Левенштейна–Йенсена, которые обеспечивают оптимальные условия для роста большинства микобактерий, включая медленно-растущие виды [4, 7]. Они содержат яичный желток и вещества, которые ингибируют рост контаминаントов, обеспечивая чистоту культуры. Например, среда Левенштейна–Йенсена рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для первичного выделения микобактерий. Микобактерии относятся к аэробам и предпочитают температуру 37–38°C и pH 6,8–7,2. Однако микроаэрофильные условия с 5–10% CO₂ могут значительно ускорить рост микобактерий [11]. Медленный рост является характерной чертой этих микроорганизмов: колонии появляются только через 15–40 дней [19]. Плотные среды применяются для первичного выделения и идентификации, а жидкие среды, например Middlebrook 7H9, используются в системах типа BACTEC MGIT.

Эти системы значительно сокращают время культивирования до 2–12 нед. и позволяют быстрее выявлять патогены, что особенно важно для клинической диагностики. Автоматические и полуавтоматические системы, работающие с жидкими средами, значительно сокращают время диагностики и уменьшают риск контаминации. Эти системы используют современные технологии, такие как флуоресцентные детекторы, для быстрого обнаружения роста микобактерий.

Культивирование НТМБ представляет собой более сложную задачу по сравнению с культивированием микобактерий туберкулезногого комплекса, так как НТМБ являются неоднородной группой микроорганизмов. Некоторые виды НТМБ растут быстро, другие — медленно, а некоторые могут проявлять уникальные метаболические особенности, затрудняющие их выделение. Оптимальная стратегия культивирования НТМБ включает использование комбинации плотных и жидких сред. Плотные среды, такие как Финн-II, обеспечивают надёжное выделение медленнорастущих видов, которые могут быть упущены при использовании только жидких сред из-за их медленного метabolизма. Жидкие среды, в свою очередь, ускоряют процесс и позволяют быстрее обнаруживать быстрорастущие виды, снижая риск ложноположительных результатов из-за контаминации. Даже при использовании современных автоматических систем, важно проводить визуальную проверку всех отрицательных результатов. Это можно сделать с помощью прямой микроскопии или пересева на плотные среды. Такой подход позволяет исключить ложноотрицательные результаты и обеспечить более точную диагностику.

Литература/References

1. Петрова Ф. С., Петров И. В., Амирова Т.Х., Петрова Л. В. Микобактериоз: обзор доказанных клинических проявлений у человека. Вестник Авиценны. 2020; 22 (3): 484–490. doi: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-484-490>. [Petrova F S., Petrov I. V., Amirova T. H., Petrova L. V. Mikobakterioz: obzor dokazannyh klinicheskikh proyavlenij u cheloveka. Vestnik Avicenny. 2020; 22 (3): 484–490. doi: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-484-490> (in Russian)].
2. Daley C. L., Griffith D. E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2010; 14 (6): 665–671.
3. Герасимова Е. Н., Исматуллин Д. Д., Лямин А. В., Жестков А. В. Общая характеристика, особенности культивирования и антибиотикорезистентности представителей *Mycobacterium fortuitum* групп (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66 (4): 223–228. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-223-228>. [Gerasimova E. N., Ismatullin D. D., Lyamin A. V., Zhestkov A. V. Obschchaya harakteristika, osobennosti kul'tivirovaniya i antibiotikorezistentnosti predstavitelej *Mycobacterium fortuitum* group (obzor literaturej). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2021; 66 (4): 223–228. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-223-228> (in Russian)]
4. Лямин А. В., Жестков А. В., Исматуллин Д. Д., Ковалев А. М. Лабораторная диагностика микобактериозов. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10 (1): 29–35. doi: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10 \(1\).29-35](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(1).29-35) (in Russian)]
5. Nogueira L. B., Garcia C. N., Costa M. S. C., Moraes M. B., Kurizky P. Sh., Gomes C. M. Non-tuberculous cutaneous mycobacterioses. An. Bras. Dermatol. 2021; 96 (05): 527–538. doi: 10.1016/j.abd.2021.04.005
6. Sprenger M., Fukuda K. New mechanisms, new worries. Science. 2016; 351: 1263–1264. doi: 10.1126/science.aad9450
7. Лямин А. В., Исматуллин Д. Д., Жестков А. В., Кондратенко О. В. Лабораторная диагностика микобактериозов у пациентов с муковисцидозом (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (5): 315–320. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-315-320>. [Lyamin A. V., Ismatullin D. D., Zhestkov A. V., Kondratenko O. V. Laboratornaya diagnostika mikobakteriozov u pacientov s mukoviscidozom (obzor literaturej). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2018; 63 (5): 315–320. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-315-320> (in Russian)]
8. Петров И. В., Амирова Т. Х., Петрова Л. В., Петрова Ф. С. Проблемы эпидемиологии и диагностики микобактериоза среди иммунокомпрометированных пациентов (на примере ВИЧ-инфекции). Вестник ЦНИИТ. 2019; 1: 43–44. [Petrov I. V., Amirova T. H., Petrova L. V., Petrova F. S. Problemy epidemiologii i diagnostiki mikobakterioza sledi immunokomprometirovanniy pacientov (na primere VICh-infekciij). Vestnik CNIIT. 2019; 1: 43–44 (in Russian)].
9. Макарова М. В., Гунтурова Л. Д. Нетуберкулезные микобактерии. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020; 20 (2): 97–102. doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-97-102>. [Makarova M. V., Guntupova L. D. Netuberkuleznye mikobakterii. BIOpreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie. 2020; 20 (2): 97–102. doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-97-102> (in Russian)].

Таким образом, культивирование микобактерий — это сложный и многогранный процесс, требующий индивидуального подхода в зависимости от типа микобактерий и условий их культивирования. Использование комбинации плотных и жидких питательных сред, а также визуальная проверка результатов, позволяет значительно повысить эффективность диагностики микобактериозов и обеспечить более точные результаты.

Заключение

Освещение и внедрение современных методов культивирования способствуют повышению эффективности диагностики и лечения заболеваний, вызываемых микобактериями. Распространённость микобактериозов, представляющих на сегодняшний день серьёзную проблему как для врачей-клиницистов, так и для специалистов лабораторной службы требует разработки новой стратегии их микробиологической диагностики, позволяющей быстро детектировать лекарственную устойчивость к ним, выявлять НТМБ и назначать адекватный режим химиотерапии повышая эффективность лечения и предотвращая распространение лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Разработка тест-систем для скрининговой ПЦР-диагностики, мониторинга течения микобактериозов и видовой ПЦР-идентификации микобактерий».

10. Эргешов А.Э., Шмелёв Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). Пульмонология. 2016; 26 (3): 303–308. [Ergeshov A. E., Shmelev E. I., Kovalevskaya M. N. i dr. Netuberkuleznye mikobakterii u pacientov s zabolevaniyami organov dyhaniya (kliniko-laboratornoe issledovanie). Pul'monologiya. 2016; 26 (3): 303–308. (in Russian)].
11. Долгова В.В., Меньшикова В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Т. II., 808 с. [Dolgova V. V., Men'shikova V. V. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: nacional'noe rukovodstvo: v 2 t. M.: GEOTAR-Media, 2013. T. II., 808 s (in Russian)].
12. Tortoli E., Rindi L., Garcia M. J. et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium complex*, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. Int. J. Syst. Evol. Micr. 2004; 54: 1277–1285.
13. Adekambi T., Berger P., Raoult D., Drancourt M. RpoB gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. Int. J. Syst. Evol. Micr. 2006; 56: 133–143.
14. Petrov I. V., Novikova M. O., Petrova L. V. et al. Prevention of healthcare associated infections in the tuberculosis health center. Helix Int. J. 2017; 8 (1): 2958–2963.
15. Бурова П. О. Современные методы диагностики микобактериозов. FORCIPE. 2019; приложение, 595–596. [Buрова P. O. Sovremennye metody diagnostiki mikobakteriozov. FORCIPE. 2019; prilozhenie, 595–596 (in Russian)].
16. Голышевская В. И., Севастьянова Э. В. Современное состояние микробиологической диагностики туберкулёза в России. Актуальные проблемы туберкулёза и болезней лёгких: материалы научной сессии, посвящённой 85-летию ЦНИИТ РАМН. 2006; 17–18. [Golysheskaya V. I., Sevast'yanova E. V. Sovremennoe sostoyanie mikrobiologicheskoi diagnostiki tuberkuleza v Rossii. Aktual'nye problemy tuberkuleza i boleznei legkih: materialy nauchnoj sessii, posvyashchennoj 85-letiyu CNIIT RAMN. 2006; 17–18. (in Russian)].
17. Лопаков К. В., Сабгайды Т. П., Попов С. А. Новый интегральный показатель «эпидемиологический потенциал туберкулёза». Социальные аспекты здоровья населения. 2009; 1, 4. [Lopakov K. V., Sabgajda T. P., Popov S. A. Novyj integral'nyj pokazatel' «epidemiologicheskij potencial tuberkuleza». Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2009; 1, 4 (in Russian)].
18. Голышевская В.И., Севастьянова Э.В., Иртуганова О.А., Ерохин В. В. Современное состояние лабораторной службы России по диагностике туберкулёза: основные проблемы и пути их преодоления. Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. 2006; 12: 36–42. [Golysheskaya V. I., Sevast'yanova E. V., Irtuganova O. A., Erohin V. V. Sovremennoe sostoyanie laboratornoj sluzhby Rossii po diagnostike tuberkuleza: osnovnye problemy i puti ih preodoleniya. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2006; 12: 36–42 (in Russian)].
19. Springer B., Stockman L., Tescher K. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic method. J. Clin. Microbiol. 1996; 34: 296–303.

Поступила / Received 20.04.2025
Принята в печать / Accepted 04.05.2025

Информация об авторах

Генатуллина Гузель Наильевна — к. б. н., доцент, заместитель руководителя Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-5417-4477

Ясенявская Анна Леонидовна — д. м. н., доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, профессор кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864

Самотруева Марина Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455

Рубальский Олег Васильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

About the authors

Guzel N. Genatullina — Ph. D. in Biology, Associate Professor, Deputy Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5417-4477

Anna L. Yasenyavskaya — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Research Center, Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Marina A. Samottrueva — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Chief Researcher of the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.

Oleg V. Rubalsky — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Chief Researcher of the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276.

Современные представления о биосинтезе пептидного антибиотика грамицидина S

*Е. Р. МИТИНА¹, А. Б. ПШЕНИЧНИКОВА¹, О. В. ЕФРЕМЕНКОВА²

¹ ФГБУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет», Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Резюме

Грамицидин S — циклический декапептидный антибиотик, продуцируемый почвенной бактерией *Aneurinibacillus migulanus* (ранее *Bacillus brevis*, *Brevibacillus brevis*), один из первых открытых антибиотиков. В последние годы наблюдается возрождение интереса исследователей к грамицидину S, поскольку к нему не вырабатывается антибиотикорезистентность, и он высоко активен в отношении биоплёнок. В обзоре рассмотрены современные представления о структуре, биологической роли и antimикробном действии грамицидина S, а также о путях его биосинтеза и влиянии на биосинтез параметров культивирования и компонентов питательной среды.

Ключевые слова: грамицидин S; *Aneurinibacillus migulanus*; *Bacillus brevis*; нерибосомные пептиды; пептидные антибиотики

Для цитирования: Митина Е. Р., Пшеничникова А. Б., Ефременкова О. В. Современные представления о биосинтезе пептидного антибиотика грамицидина S. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (5–6): 64–71. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-64-71>. EDN: KPGFFW.

Current Concepts of the Peptide Antibiotic Gramicidin S Biosynthesis

*EKATERINA R. MITINA, ANNA B. PSHENICHNIKOVA, OLGA V. EFREMENKOVA

¹ MIREA — Russian technological university, Moscow, Russia

² Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Abstract

Gramicidin S is a cyclic decapeptide antibiotic produced by the soil bacterium *Aneurinibacillus migulanus* (formerly *Bacillus brevis*, *Brevibacillus brevis*), one of the first antibiotics ever discovered. In recent years, a revival of research interest was observed towards gramicidin S due to its unique properties: it does not cause the development of antibiotic resistance and has high efficacy against biofilms. This review examines current understanding of the structure, biological role, and antimicrobial mechanisms of gramicidin S. It also explores the biosynthetic pathways of gramicidin S, as well as the influence of cultivation parameters and nutrient medium components on its biosynthesis.

Keywords: gramicidin S; *Aneurinibacillus migulanus*; *Bacillus brevis*; nonribosomal peptides; peptide antibiotics

For citation: Mitina E. R., Pshenichnikova A. B., Efremenkova O. V. Current concepts of the peptide antibiotic gramicidin S biosynthesis. Antibiotiki i Khimioter. = Antibiotics and Chemotherapy. 2025; 70 (5–6): 64–71. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-64-71>. EDN: KPGFW.

Введение

Почвенные бактерии производят множество антибиотиков, в том числе клинически значимых. Одним из первых выделенных и описанных антибиотиков был тиротрицин, выделенный из *Bacillus brevis* R. J. Dubos в 1939 г. в США [1]. Позже R. D. Hotchkiss и R. J. Dubos [2] было показано, что тиротрицин представляет собой смесь пептидных антибиотиков: циклического тироцидина и линейных грамицидинов А, В и С, совместно называемых

граммидином D, по фамилии первого открывателя. В то же время работы с *Bacillus brevis* велись и в СССР. В 1942 г. Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой в ходе активной работы по выделению и анализу почвенных штаммов *Bacillus brevis* удалось выделить новый антибиотик, продуцируемый данной бактерией [3]. Антибиотик был назван грамицидном S (т. е. советским) и сразу нашел свое применение в военных госпиталях, где спиртовые растворы грамицидина S использовали для профилактики и лечения раневых инфекций, что

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: mitinakaterina@bk.ru



EDN: KPGFFW

*Correspondence to:
E-mail: mitinakaterina@bk.ru



значительно сократило число ампутаций во время Великой Отечественной войны. В 1944 г. в сотрудничестве с британским биохимиком Р. Сингом было показано, что грамицидин S — циклический декапептид. Применение грамицидина S в клинической практике ограничено из-за его гемолитической активности [4, 5], однако он применяется местно для лечения инфекций мягких тканей, остеомиелита, инфекций тканей глаза и уха.

Грамицидины, как и многие другие пептидные антибиотики, были открыты в середине XX века, в числе первых антибиотиков, но всё также вызывают интерес исследователей [6–9]. Проблема антибиотикорезистентности становится острее с каждым годом, а ко многим пептидным антибиотикам резистентность бактерий развивается медленно или не развивается вовсе. Грамицидин S сохраняет клиническую значимость благодаря своей способности эффективно уничтожать устойчивые бактериальные патогены, включая патогены группы ESKAPE [4, 10–14]. Мембранотропные пептидные антибиотики имеют множественные механизмы действия [14], независимые от классических мишней (рибосом, клеточной стенки или ДНК), что препятствует развитию большинства механизмов резистентности к антибиотикам [15]. Так, за много десятилетий применения грамицидина S практически не было отмечено развития к нему резистентности.

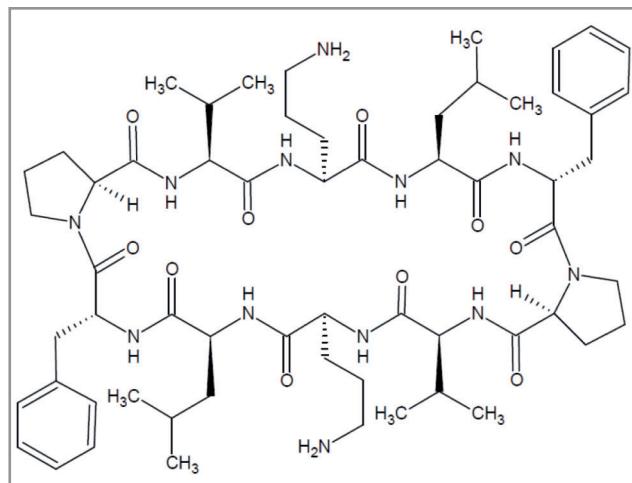
Еще одно важнейшее преимущество грамицидина S — активность в отношении бактериальных биоплёнок. Тогда как многие классические антибиотики стимулируют образование биоплёнок патогенными микроорганизмами [16], грамицидин S проявляет высокую активность против биоплёнок, в том числе, образованных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [14, 17, 18].

Основной недостаток грамицидина S — его системная токсичность, проявляющаяся, главным образом, в гемолитическом эффекте. Однако в последние годы активно ведутся работы по получению его аналогов, селективных к бактериальным мембранам [10–13, 19] и современных форм доставки со сниженной токсичностью, но сохраняющих терапевтический эффект [20–24].

Грамицидин S остаётся незаменимым инструментом в борьбе с устойчивыми инфекциями, особенно сейчас, когда разработка новых антибиотиков замедлилась. В настоящем обзоре мы предпринимаем попытку рассмотреть современные представления о биосинтезе грамицидина S и его регуляции.

Структура и биологическая роль грамицидина S

Грамицидин S — циклический декапептид цикло-(Val-Orn-Leu-d-Phe-Pro)₂ (рисунок), син-



Грамицидин S.

Gramicidin S.

тезируемый почвенной грамположительной бактерией *Aneurinibacillus migulanus* (ранее *Bacillus brevis*, *Brevibacillus brevis*). Трипептидные последовательности Val-Orn-Leu образуют антипараллельный β -слой, а участки d-Phe-Pro образуют β -повороты. Структура стабилизируется четырьмя водородными связями между остатками лейцина и валина. Молекула грамицидина S амфи菲尔на и проявляет высокое сродство к биологическим мембранам. С одной стороны цикла выступают остатки D-фенилаланина и положительно заряженные остатки орнитина, а с другой стороны гидрофобные остатки лейцина и валина. Образующаяся структура довольно стабильна и сохраняется как в фосфолипидных бислоях, так и в растворителях.

Антибиотики, продуцируемые бактериями, обычно рассматриваются как фактор выживания в конкурентной среде. Для грамицидина S, помимо его участия в борьбе с конкурирующими видами, показано, что он участвует в прорастании спор и повышает выживаемость спор в условиях высокой температуры. Так, авторы [25] получили ряд мутантов, не продуцирующих грамицидин S. Большинство из них сохранили способность к спорообразованию на уровне, сопоставимом с исходным штаммом, однако споры мутантов оказались более чувствительными к нагреванию по сравнению со спорами дикого типа. При этом у мутантных спор наблюдалось пониженное содержание дипиколиновой кислоты — компонента, обеспечивающего устойчивость спор к неблагоприятным условиям. Время прорастания спор мутантов и дикого типа было схожим (80–110 мин), однако у мутантов отсутствовала задержка перед началом роста, тогда как у спор дикого типа наблюдалась лаг-фаза продолжительностью 9–10 ч. Добавление грамицидина S в среду, где происходило спорообразование мутантов, восстанавливало термостойкость спор, нормализовывало содержание дипиколиновой

кислоты и возвращало характерную для дикого типа задержку перед началом роста.

В работе [26] показано, что синтез грамицидина S осуществляется на внутренней стороне цитоплазматической мембраны, где по периферии локализуются NRPS-синтетазы GrsA и GrsB, обеспечивая секрецию продукта. После синтеза пептид не выделяется в среду, а формирует гранулы, аккумулирующиеся в вакуолях. Гранулы содержат нековалентные комплексы грамицидина S с фосфагенами — высокоэнергетическими фосфорсодержащими соединениями. Это позволяет защищать фосфаты от гидролиза. Комpartmentализация и связывание с фосфатами предотвращают токсичность накапленного грамицидина S, позволяя клеткам накапливать высокие внутриклеточные концентрации антибиотика.

Таким образом, грамицидин S — не только антибиотик, а мультифункциональная молекула: он играет важную роль в обеспечении устойчивости спор к тепловому воздействию и в регулировании времени их выхода из состояния покоя, участвует в формировании энергетических резервов клетки и обеспечивает конкурентное преимущество штаммам-продуцентам, подавляя рост чувствительных бактерий.

Антимикробная активность и механизм действия

Грамицидин S — пептидный антибиотик, активный и против грамположительных, и против грамотрицательных бактерий, применяемый наружно из-за выраженного гемолитического действия. Этот антибиотик высокоэффективен, его средняя минимальная ингибирующая концентрация составляет около 3–11 мкМ [27, 28]. Основным механизмом действия грамицидина S является нарушение упаковки липидов билипидного слоя, что приводит к нарушению целостности клеточной мембрани. Молекула грамицидина S имеет сродство к мемbrane клетки за счёт амфи菲尔ной природы: с одной стороны дискообразной молекулы расположены гидрофильные положительно заряженные остатки орнитина, а с другой — четыре гидрофобных остатка лейцина и валина. И такая амфи菲尔ность имеет решающее значение для антимикробной активности грамицидина S [29]: замена аминокислот, которая снижает амфи菲尔ные свойства молекулы, также снижает и антимикробную активность.

Детальный механизм действия грамицидина S остаётся неясен, однако предполагаются следующие гипотезы: детергентоподобное действие грамицидина S, формирование пор в мемbrane и ингибирование внутриклеточных ферментов. Традиционно механизм действия грамицидина S

трактовался как детергентоподобный, что обусловлено амфи菲尔ной природой молекулы: гидрофобные боковые цепи взаимодействуют с липидными хвостами, а гидрофильные участки остаются обращёнными к водной фазе [30, 31]. В результате такого взаимодействия происходит дестабилизация мембраны, утечка ионов, главным образом калия и протонов, разрушение протонного градиента и гибель клетки [29]. Эта модель объясняет высокую активность грамицидина S в отношении грамположительных бактерий и низкую вероятность развития устойчивости к нему.

Несмотря на классическую трактовку, современные данные указывают на возможность более специфичного взаимодействия грамицидина S с мембранами. Ряд биофизических исследований, включая твердотельную ЯМР-спектроскопию, ИК-спектроскопию и дифракцию рентгеновских лучей, демонстрируют, что грамицидин S может образовывать пороподобные структуры в липидных бислоях [32, 33]. В экспериментах с липосомами и моделями искусственных мембран установлено, что грамицидин S способен индуцировать проницаемость мембраны для ионов и малых молекул, что соответствует модели червоточины [29]. Предполагается, что димеризация молекул грамицидина S с последующим внедрением в бислой может приводить к образованию каналов, в которых участвуют как пептидные молекулы, так и липидные компоненты. Не все экспериментальные данные согласуются с этой моделью [34, 35], но потенциально она может объяснить избирательность действия пептида в отношении определённых типов мембран.

Помимо воздействия на липиды мембран грамицидин S проявляет активность также в отношении мембранных белков [35] и внутриклеточных мишней. Так, продемонстрировано его ингибирующее действие на активность NADH-дегидрогеназы, цитохромоксидазы и других ключевых ферментов энергетического метаболизма бактерий [28]. Детально многогранный механизм действия грамицидина S рассмотрен в работах [14, 35].

Таким образом, грамицидин S реализует комбинированный механизм действия, включающий как деструкцию мембраны, так и специфическое ингибирование жизненно важных клеточных функций.

Генетика и метаболические пути биосинтеза грамицидина S

Грамицидин S — циклический декапептид, синтезируемый *A. migulanus* посредством неривосомного механизма, характерного для синтеза многих биологически активных пептидов.

Биосинтез грамицидина S осуществляется нерибосомными пептидсингтетазами (NRPS), гигантскими мультидоменными ферментами, кодируемыми генами, локализованными в специализированном опероне биосинтеза грамицидина S (grs-опероне) [36, 37].

Grs-оперон у *A. migulanus* состоит из трёх генов: *grsT*, *grsA* и *grsB*. Гены *grsA* и *grsB* кодируют две NRPS-сингтазы, ответственные за сборку пентапептида Val-Orn-Leu-d-Phe-Pro. Два таких пептида затем циклизируются, что приводит к образованию симметричного декапептида. Транскрипция grs-оперона начинается в поздней экспоненциальной фазе и инициируется промотором, располагающимся на позиции -81 п. н. от гена *grsT*. Ген *grsA* кодирует фермент массой 126 кДа, содержащий один модуль с тремя доменами, обеспечивающими активацию и эпимеризацию первой аминокислоты d-Phe. *GrsB* (~570 кДа) состоит из четырёх модулей, каждый из которых содержит три домена, необходимые для формирования пептидных связей между четырьмя оставшимися аминокислотами, и терминальный домен на последнем модуле, циклизующий пептид. Помимо генов структурных белков в составе оперона присутствует *grsT* — ген, гомологичный тиоэстеразе II жирных кислот, кодирующий белок с неизвестной функцией [37].

Нерибосомные пептидсингтетазы (NRPS) работают по принципу «сборочного конвейера» (assembly line), где каждый модуль NRPS отвечает за включение одной аминокислоты в растущий пептид [38]. Основные структурные элементы каждого модуля NRPS включают следующие домены [39, 40]:

- А-домен (аденилационный) — активирует аминокислоту, превращая её в аминоацил-AMP;
- РСР-домен (пептидилпереносящий, или тиоловый) — временно удерживает активированную аминокислоту, ковалентно связав её через тиоэфирную связь с фосфопантеновой группой;
- С-домен (конденсационный) — катализирует образование пептидной связи между аминокислотами;
- Е-домен (эпимеразный) — изомеризует L-аминокислоты;
- ТЕ-домен (тиоэстеразный) — завершает цикл, катализируя отщепление и циклизацию пептида.

Биосинтез грамицидина S в *A. migulanus* осуществляется двумя крупными NRPS-ферментами — GrsA и GrsB [40], общая молекулярная масса которых превышает 700 кДа. GrsA содержит 1 модуль, который катализирует активацию L-Phe и его эпимеризацию до D-Phe, с последующим переносом на РСР-домен белка GrsB. GrsB содержит 4 модуля, которые последовательно активируют L-Pro, L-Val, L-Orn и L-Leu. Каждый модуль со-

держит домены А, С и РСР. Последний модуль имеет также ТЕ-домен, обеспечивающий циклизацию и отщепление готового продукта от фермента [41]. После завершения первого круга синтеза декапептид циклизуется и высвобождается, при этом NRPS-система может инициировать новый раунд синтеза.

Нерибосомный синтез грамицидина S происходит с высокой точностью благодаря координации доменов внутри каждого модуля. Современные данные показывают, что NRPS-ферменты обладают гибкой архитектурой, позволяющей доменам менять ориентацию и перемещаться по отношению друг к другу в зависимости от стадии сборки пептида [42]. Это обеспечивает как модульность, так и возможность инженерного дизайна ферментов для создания новых аналогов антибиотика.

Регуляция биосинтеза грамицидина S

Продуцентами грамицидина S являются бактерии, которые исторически известны как *Bacillus brevis*. К продуцирующим штаммам относятся *Bacillus brevis* var. G.-В., штамм 101, ATCC 9999. Позднее, в ходе таксономических исследований, штаммы, продуцирующие грамицидин S, были реклассифицированы и теперь относятся к виду *Aneurinibacillus migulanus* [43].

Важной характеристикой этих бактерий является фенотипическая изменчивость, известная как бактериальная диссоциация. Фенотипическая нестабильность может создавать значительные проблемы в биотехнологических процессах, поскольку ценные свойства, такие как продукция грамицидина S, могут быть потеряны при переходе одного фенотипа в другой. Изначально для *B. brevis* var. G.-В. было описано спонтанное расщепление продуктивной формы с шероховатой (R) морфологией колоний на непродуктивную форму с гладкой (S) морфологией колоний [44, 45]. Дальнейшие исследования выявили, что различные штаммы и даже одна и та же культура из разных коллекций могут проявлять несколько вариантов фенотипов. В частности, типовой штамм *A. migulanus* ATCC 9999 содержит шесть различных морфологических вариантов колоний: R, RC, RP, RT, SC и SP, которые были выделены в чистые культуры и охарактеризованы. Была установлена корреляция между морфологией колоний и продуктивностью по грамицидину S. Оригинальная R форма является наилучшим продуцентом, за ней следуют RC, RP и RT с заметно более низкими выходами. Варианты SC и SP практически не продуцируют грамицидин S даже в средах, оптимизированных для сверхпродукции [46].

Диссоциация является обратимым процессом, и генотип бактерии при диссоциации остаётся неизменным. Экспрессия фенотипа сильно зависит от условий окружающей среды. Было показано, что различные факторы могут способствовать диссоциации или стабилизировать определённые фенотипы. Например, УФ-облучение или добавление определённых аминокислот, таких как β -аланин, фенилаланин, пролин, тирозин, метионин и треонин, в жидкую среду стабилизирует R форму, а гистидин и аргинин облегчают диссоциацию из R в S форму. Температура и состав среды являются наиболее важными факторами для культивирования и стабилизации продуктивности. Оптимальная температура для роста продуктивной R формы составляет 40–42°C, тогда как при температуре ниже 32°C продукция грамицидина S прекращается даже у R-штаммов [45–47].

В связи с частой диссоциацией штаммов *A. migulanus* особое значение имеет способ подготовки инокулята. Используются инокуляция суспензией спор [48], культурой, выращенной в жидкой среде [49], либо суспензией клеток, полученной из бактериальных колоний [46, 50]. Только инокуляция суспензией клеток, полученной из бактериальных колоний, напрямую позволяет контролировать фенотип культуры и представляется оптимальным способом [46].

Как вторичный метаболит грамицидин S начинает накапливаться при достижении высокой плотности популяции. Нерисомонные пептидсингтетазы GrsA и GrsB начинают экспрессироваться синхронно к концу экспоненциальной фазы роста, с началом стационарной фазы и споруляции их активность быстро падает [51]. В работе [52] продемонстрировано, что кривая зависимости накопления грамицидина S от времени повторяет форму кривой роста, но со сдвигом примерно в 7 ч. Общая продолжительность культивирования *A. migulanus* для получения грамицидина S зависит от способа культивирования, обычно процесс останавливают через 2–5 ч после наступления стационарной фазы роста [49, 50, 53].

При культивировании *A. migulanus* важно контролировать интенсивность аэрации. Исследования показывают, что существует обратная зависимость между высокой аэрацией и выходом грамицидина S. Так, в комплексной YP-среде высокий уровень аэрации приводит к получению высокой концентрации биомассы (до 11,5 г/л) [54]. Однако при таких условиях продукция грамицидина S остается очень низкой (0,17 г/л). Подобные результаты наблюдались и в химически определённых средах [54]. Снижение скорости аэрации приводит к значительному увеличению образования грамицидина S. Например, в YP-среде снижение аэрации привело к 12-кратному увеличению продукции грамицидина S (2,1 г/л), хотя скорость роста упала. В промышлен-

ных условиях культивирования *A. migulanus* 101 для получения грамицидина S рекомендуется поддерживать парциальное давление растворённого кислорода в культуре низким (0–10%). Это достигается путём постепенного увеличения скорости перемешивания (например, с 200 до 500 об/мин) по мере роста культуры, обеспечивая скорость массопередачи кислорода в диапазоне от $0,25 \times 10^{-3}$ до $1,0 \times 10^{-3}$ моль $O_2/\text{л} \cdot \text{мин}$ [50]. Авторы [54] отмечают следующие возможные причины влияния аэрации на синтез грамицидина S: инактивация грамицидин-синтетаз кислородом возможна путём окисления тиоловых групп в активных центрах этих ферментов; снижение экспрессии синтетаз при высокой скорости роста; переход от аэробного к «анаэробному» метabolизму при низкой аэрации, что сопровождается замедлением роста и быстрым увеличением концентрации антибиотика.

A. migulanus — гетеротрофная бактерия и способна расти на широком спектре источников углерода. Глицерин является одним из часто используемых углеродных субстратов [48, 49, 55], однако, он может ингибировать образование грамицидина S в комплексных средах [55]. В средах для промышленного культивирования используется молочная кислота [49, 50], которая способствует хорошему росту и продукции грамицидина S, но при высоких концентрациях (10,5 г/л) может способствовать накоплению непродуктивных клонов [50]. Углеводы обычно не используют для культивирования *A. migulanus*, хотя в работе [56] отмечено положительное влияние d-фруктозы на рост бактерии и продуктивность по грамицидину S. Другие сахара не поддерживают рост *A. migulanus* в связи отсутствием систем транспорта этих углеводов в клетку [56].

В среды для *A. migulanus* включают как комплексные, так и химически определённые источники азота. Дрожжевой экстракт или автолизат и пептон являются одними из наиболее эффективных компонентов питательных сред. В питательной среде Гаузе–Бражниковой [57] использовался дрожжевой автолизат в концентрации 10%, что позволяло получать до 0,5 г/л грамицидина S. YP-среда, содержащая 50 г/л пептона и 50 г/л дрожжевого экстракта, была признана наиболее эффективной комплексной средой для биосинтеза грамицидина S [46, 48, 54, 55], обеспечивая до 2,5 г/л грамицидина S. Высокое содержание аминного азота (до 500 мг/л) в комплексных средах является ключевым фактором для высокой продуктивности грамицидина S.

В химически определённых средах как источники азота часто используются соли аммония. Сульфат аммония является наиболее эффективным индивидуальным источником азота [48, 55]. Также в состав определённых сред могут включаться хлорид аммония [49, 50, 58], фосфат [50] и оксалат [49] аммония. Другие соединения аммо-

ния (сукцинат, лактат, мочевина) поддерживают рост *A. migulanus* значительно хуже [55]. Значительный эффект на рост и продукцию грамицидина S оказывают аминокислоты как единственные источники азота или добавки к основному источнику. Аминокислоты L-аргинин и L-глутамин могут выступать индивидуальными источниками азота, однако комбинация пяти аминокислот L-глутамина, L-метионина, L-пролина, L-аргинина и L-гистидина оказалась очень эффективной для роста и продукции грамицидина S [55]. Также используются аминокислоты, входящие в состав грамицидина S (лейцин, фенилаланин, пролин, валин, орнитин). Изотопные эксперименты показали, что все пять аминокислот легко включаются в циклический полипептид при добавлении их в среду [53]. Наиболее значительный эффект на продуктивность по грамицидину S оказывают добавки орнитина [59], аргинина [59, 60] как предшественника орнитина и фенилаланина [60, 61] в среду.

Культивирование *A. migulanus* проводят как в комплексных, так и в определённых средах. В ряде работ показано, что комплексная среда YР с высокой концентрацией аминного азота способствует наибольшему накоплению грамицидина S [48, 52]. Продуктивность по биомассе может достигать 12,5 г/л. Рост начинается с короткой лаг-фазы, затем переходит в экспоненциальную фазу (3–4 ч), после чего замедляется, достигая максимальной плотности клеток через 24 ч [48]. Выход грамицидина S может достигать приблизительно 2,5 г/л за 24 ч ферmentationи. Образование грамицидина S начинается в конце экспоненциальной фазы роста и быстро происходит на протяжении перехода в стационарную фазу. Высокая общая активность грамицидин-синтетаз в этой среде обусловлена большей плотностью клеток и более медленным исчезновением ферментов по сравнению с химически определёнными средами [48]. Также имеются данные, что YР-среда может способствовать переходу непродуктивных фенотипов *A. migulanus* в продуктивный фенотип R при культивировании без перемешивания, что способствует образованию биоплёнки [52].

Хотя комплексные среды обеспечивают хороший рост и продуктивность *A. migulanus*, их использование связано со сложностями, типичными для сред, включающих природные компоненты: нестабильность результатов из-за вариабельности партий компонентов; сложность контроля состава сред и оценки влияния на ростовые параметры индивидуальных компонентов среды; более сложный процесс выделения и очистки продукта. В ряде работ были предложены составы определённых сред, поддерживающие рост *A. migulanus* и продукцию грамицидина S, сравнимые с ферmentationью на комплексных средах. На ранних этапах изучения биосинтеза грамицидина S в СССР пред-

ложены определённые среды с глицерином, обеспечивающие уровни грамицидина S 0,1–0,2 г/л [62] и 1–2,5 г/л [63]. Затем часто использовались модификации среды G с сульфатом аммония и глицерином. Наилучших результатов по продуктивности удалось добиться при увеличении концентраций сульфата аммония и глицерина и использовании добавок аминокислот [48, 55, 58, 60].

Заключение

Грамицидин S представляет собой уникальный циклический декапептид — ценный объект исследований в области микробиологии, биохимии и биотехнологии. Его амфи菲尔ная природа обеспечивает высокое средство к биологическим мембранам, что лежит в основе его антимикробной активности. Однако грамицидин S — это не только антибиотик, а молекула с широким спектром биологических функций. Он играет ключевую роль в жизненном цикле *Aneurinibacillus migulanus*, участвуя в регуляции прорастания спор и формировании энергетических резервов клетки.

Механизм действия грамицидина S сочетает в себе как мембранотропные эффекты, так и влияние на внутриклеточные процессы, включая ингибирование ключевых ферментов метаболизма. Это делает его эффективным против широкого спектра бактерий, включая устойчивые к другим антибиотикам штаммы. Несмотря на токсичность, ограничивающую системное применение, грамицидин S остаётся важным инструментом в местной терапии инфекций, особенно в борьбе с биоплёнками.

Биосинтез грамицидина S, осуществляемый нерибосомными пептидсингтетазами, в значительной степени зависит от условий культивирования, состава среды и фенотипической стабильности продуцента. Оптимизация этих факторов принципиально важна для развития промышленного производства.

Таким образом, грамицидин S является не только классическим антибиотиком, но и многофункциональной молекулой, изучение которой продолжает раскрывать новые аспекты её биологической роли и потенциала для применения в медицине и биотехнологии. Дальнейшие исследования в области генетической инженерии, нанобиотехнологий и комбинированной терапии могут расширить возможности его использования в борьбе с антибиотикорезистентностью и сложными инфекциями.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов. В работе не содержится исследований с участием людей или животных.

Литература/References

1. Dubos R. J., Cattaneo C. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. *J Exp Med.* 1939; 70 (3): 249–256. doi: 10.1084/jem.70.3.249.
2. Hotchkiss R. D., Dubos R. J. Bactericidal fractions from an aerobic spore-forming bacillus. *J Biol Chem.* 1940; 136 (3): 803–804. doi: 10.1016/S0021-9258 (18)73041-X.
3. Gause G. F., Brazhnikova M. G. Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds. *Nature.* 1944; 154 (3918): 703–703. doi: 10.1038/154703a0.
4. Pavithra G., Rajasekaran R. Gramicidin peptide to combat antibiotic resistance: a review. *Int J Pept Res Ther.* 2020; 26 (1): 191–199. doi: 10.1007/s10989-019-09828-0
5. Guan Q., Huang S., Jin Y., Campagne R., Alezra V., Wan Y. Recent advances in the exploration of therapeutic analogues of gramicidin S, an old but still potent antimicrobial peptide. *J Med Chem.* 2019; 62 (17): 7603–7617. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00156
6. Moravej H., Moravej Z., Yazdanparast M., Heiat M., Mirhosseini A., Moosazadeh Moghaddam M., Mirnejad R. Antimicrobial peptides: features, action, and their resistance mechanisms in bacteria. *Microb Drug Resist.* 2018; 24 (6): 747–767. doi: 10.1089/mdr.2017.0392.
7. Mogi T., Kita K. Gramicidin S and polymyxins: the revival of cationic cyclic peptide antibiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66 (23): 3821–3826. doi: 10.1007/s00018-009-0129-9.
8. Guan Q., Huang S., Jin Y., Campagne R., Alezra V., Wan Y. Recent advances in the exploration of therapeutic analogues of gramicidin S, an old but still potent antimicrobial peptide. *J Med Chem.* 2019; 62 (17): 7603–7617. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00156
9. Andryukov B. G., Besednova N. N., Zaporozhets T. S. To the 80th anniversary of gramicidin C creation: from the study of the asymmetry of bacterial molecules to the discovery of antimicrobial peptides. *Antibiot Chemoth.* 2022; 67 (3–4): 85–92. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-85-92
10. Kalyvas J. T., Wang Y., Toronjo-Urquiza L., Stachura D. L., Yu J., Horsley J. R., Abell A. D. A new gramicidin S analogue with potent antibacterial activity and negligible hemolytic toxicity. *J Med Chem.* 2024; 67 (13): 10774–10782. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c00261.
11. Wang Y., Kalyvas J. T., Evans J. D., Toronjo-Urquiza L., Horsley J. R., Abell A. D. Expanding the therapeutic window of gramicidin S towards a safe and effective systemic treatment of methicillin-resistant *S. aureus* infections. *Eur J Med Chem.* 2025; 283: 117128. doi: 10.1016/j.ejmch.2024.117128.
12. Kalyvas J. T., Wang Y., Romeo O., Horsley J. R., Abell A. D. Broad-spectrum gramicidin S derivatives with potent activity against multidrug-resistant gram-negative ESKAPE Pathogens. *Antibiotics.* 2025; 14 (5): 423. doi: 10.3390/antibiotics14050423.
13. Swierstra J., Kapoorchan V., Knijnenburg A., Van Belkum A., Overhand M. Structure, toxicity and antibiotic activity of gramicidin S and derivatives. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016; 35 (5): 763–769. doi: 10.1007/s10096-016-2595-y.
14. Berditsch M., Afonin S., Reuster J., Lux H., Schkolin K., Babii O., Radchenko D. S., Abdullah I., William N., Middel V., Strähle U., Nelson A., Valko K., Ulrich A. S. Supreme activity of gramicidin S against resistant, persistent and biofilm cells of staphylococci and enterococci. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 17938. doi: 10.1038/s41598-019-54212-z.
15. Stauss-Grabo M., Atiye S., Le T., Kretschmar M. Decade-long use of the antimicrobial peptide combination tyrothricin does not pose a major risk of acquired resistance with gram-positive bacteria and *Candida* spp. *Pharm.* 2014; 69 (11): 838–841. doi: 10.1691/ph.2014.4686.
16. Kaplan J. B. Antibiotic-induced biofilm formation. *Int J Artif Organs.* 2011; 34 (9): 737–751. doi: 10.5301/jao.5000027.
17. Berditsch M., Jäger T., Stremmel N., Schwartz T., Overhage J., Ulrich A. S. Synergistic effect of membrane-active peptides polymyxin b and gramicidin S on multidrug-resistant strains and biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59 (9): 5288–5296. doi: 10.1128/aac.00682-15.
18. Berditsch M., Lux H., Babii O., Afonin S., Ulrich A. Therapeutic potential of gramicidin S in the treatment of root canal infections. *Pharmaceutics.* 2016; 9 (3): 56. doi: 10.3390/ph9030056.
19. Dubkara H., Lal J., Saxena D., Akhir A., Maitra R., Chopra S., Reddy D. N. Discovery of a potent ornithine-modified gramicidin S analogue against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* with minimal red blood cell toxicity. *Eur J Med Chem.* 2025; 292: 117654. doi: 10.1016/j.ejmch.2025.117654.
20. Riool M., Patrulea V., Monteiro C. Antimicrobial peptide–polymer conjugates. *Pharmaceutics.* 2022; 14 (10): 2171. doi: 10.3390/pharmaceutics14102171.
21. Pérez-Betancourt Y., Zaia R., Evangelista M. F., Ribeiro R. T., Roncoleta B. M., Mathiazzi B. I., Carmona-Ribeiro A. M. Characterization and differential cytotoxicity of gramicidin nanoparticles combined with cationic polymer or lipid bilayer. *Pharmaceutics.* 2022; 14 (10): 2053. doi: 10.3390/pharmaceutics14102053.
22. Li W., Separovic F., O'Brien-Simpson N. M., Wade J. D. Chemically modified and conjugated antimicrobial peptides against superbugs. *Chem Soc Rev.* 2021; 50 (8): 4932–4973. doi: 10.1039/d0cs01026j.
23. Vaschenko O. V., Berest V. P., Svietchnikova L. V., Kutsevol N. V., Kasian N. A., Sofronov D. S., Skorokhod O. Modifying membranotropic action of antimicrobial peptide gramicidin S by star-like polyacrylamide and lipid composition of nanocontainers. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (16): 8691. doi: 10.3390/ijms25168691.
24. Antezana P. E., Munico S., Bellino M. G., Martini M. F., Desimone M. F. Nanodelivery of the gramicidin peptide for enhancing antimicrobial activity. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2021; 123 (8). doi: 10.1002/ejlt.202000389.
25. Marahiel M. A., Danders W., Krause M., Kleinkauf H. Biological role of gramicidin S in spore functions: studies on gramicidin-S-negative mutants of *Bacillus brevis* ATCC9999. *Eur J Biochem.* 1979; 99 (1): 49–55. doi: 10.1111/j.1432-1033.1979.tb13229.x.
26. Berditsch M., Trapp M., Afonin S., Weber C., Misiewicz J., Turkson J., Ulrich A. S. Antimicrobial peptide gramicidin S is accumulated in granules of producer cells for storage of bacterial phosphagens. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 44324. doi: 10.1038/srep44324.
27. Kondejewski L. H., Farmer S. W., Wishart D. S., Kay C. M., Hancock R. W., Hodges R. S. Modulation of structure and antibacterial and hemolytic activity by ring size in cyclic gramicidin S analogs. *J Biol Chem.* 1996; 271 (41): 25261–25268. doi: 10.1074/jbc.271.41.25261.
28. Mogi T., Kita K. Gramicidin S and polymyxins: the revival of cationic cyclic peptide antibiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66 (23): 3821–3826. doi: 10.1007/s00018-009-0129-9.
29. Prenner E. J., Lewis R. N. A. H., McElhaney R. N. The interaction of the antimicrobial peptide gramicidin S with lipid bilayer model and biological membranes. *Biochim Biophys Acta BBA — Biomembr.* 1999; 1462 (1–2): 201–221. doi: 10.1016/S0005-2736(99)00207-2.
30. Strøm M. B., Rekdal Ø., Svendsen J. S. Antimicrobial activity of short arginine- and tryptophan-rich peptides. *J Pept Sci.* 2002; 8 (8): 431–437. doi: 10.1002/psc.398.
31. Капрельянц А. С., Никифоров В. В., Мирошников А. И., Снегжкова Л. Г., Еремин В. А., Островский Д. Н. Мембранные бактерий и механизм действия антибиотика грамицидина S. *Биохимия.* 1977; 42 (2): 329–337. [Kaprelyants A. S., Nikiforov V. V., Miroshnikov A. I., Snejzhkova L. G., Eremin V. A., Ostrouksii D. N. Membranes of bacteria and mechanism of action of the antibiotic gramicidin S. *Biokhimia.* 1977; 42 (2): 329–337. (in Russian)]
32. Llamas-Saiz A. L., Grotenbreg G. M., Overhand M., Van Raaij M. J. Double-stranded helical twisted β-sheet channels in crystals of gramicidin S grown in the presence of trifluoroacetic and hydrochloric acids. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2007; 63 (3): 401–407. doi: 10.1107/S0907449606056435.
33. Afonin S., Dürr U. H. N., Wadhwania P., Salgado J., Ulrich A. S. Solid state NMR structure analysis of the antimicrobial peptide gramicidin S in lipid membranes: concentration-dependent re-alignment and self-assembly as β-barrel. *Top Curr Chem.* 2008; 273: 139–154. doi: 10.1007/128_2007_20.
34. Ashrafuzzaman Md., Andersen O. S., McElhaney R. N. The antimicrobial peptide gramicidin S permeabilizes phospholipid bilayer membranes without forming discrete ion channels. *Biochim Biophys Acta BBA — Biomembr.* 2008; 1778 (12): 2814–2822. doi: 10.1016/j.bbamem.2008.08.017.
35. Wenzel M., Rautenbach M., Vosloo J. A., Siervsma T., Aisenbrey C. H. M., Zaitseva E., Laubscher W. E., Van Rensburg W., Behrends J. C., Bechinger B., Hamoen L. W. The multifaceted antibacterial mechanisms of the pioneering peptide antibiotics tyrocidine and gramicidin S. *Haagsman H. P., Kline K. A., eds. mBio.* 2018; 9 (5): e00802–18. doi: 10.1128/mbio.00802-18.
36. Krause M., Marahiel M. A. Organization of the biosynthesis genes for the peptide antibiotic gramicidin S. *J Bacteriol.* 1988; 170 (10): 4669–4674. doi: 10.1128/jb.170.10.4669-4674.1988.
37. Krätzschmar J., Krause M., Marahiel M. A. Gramicidin S biosynthesis operon containing the structural genes *grsA* and *grsB* has an open reading frame encoding a protein homologous to fatty acid thioesterases. *J Bacteriol.* 1989; 171 (10): 5422–5429. doi: 10.1128/jb.171.10.5422-5429.1989.
38. Weissman K. J. The structural biology of biosynthetic megaenzymes. *Nat Chem Biol.* 2015; 11 (9): 660–670. doi: 10.1038/nchembio.1883.
39. Marahiel M. A., Essen L.-O. Chapter 13. Nonribosomal peptide synthetases in: methods in enzymology. Vol. 458. Elsevier; 2009: 337–351. doi: 10.1016/S0076-6879(09)04813-7.
40. Vater J., Stein T. H. Structure, function, and biosynthesis of gramicidin S synthetase. In: Comprehensive natural products chemistry. Elsevier; 1999: 319–352. doi: 10.1016/B978-0-08-091283-7.00128-4.

41. Hoyer K. M., Mahlert C., Marahiel M. A. The iterative gramicidin S thioesterase catalyzes peptide ligation and cyclization. *Chem Biol.* 2007; 14 (1): 13–22. doi: 10.1016/j.chembiol.2006.10.011.
42. Bonhomme S., Dessen A., Macheboeuf P. The inherent flexibility of type I non-ribosomal peptide synthetase multienzymes drives their catalytic activities. *Open Biol.* 2021; 11 (5): 200386. doi: 10.1098/rsob.200386.
43. Goto K., Fujita R., Kato Y., Asahara M., Yokota A. Reclassification of *Brevibacillus brevis* strains NCIMB 13288 and DSM 6472 (= NRRL NRS-887) as *Aneurinibacillus danicus* sp. nov. and *Brevibacillus limnophilus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004; 54 (2): 419–427. doi: 10.1099/ijss.0.02906-0.
44. Жарикова Г.Г., Ковязин Н.В., Лукин А.А., Митронова Т.Н., Савченко Г.В. К вопросу о диссоциации *Bac. brevis* var. G.-B. Антибиотики. 1963; 8 (4): 327–332. [Zharikova G. G., Koviazin N. V., Lukin A. A., Mitronova T. N., Savchenko G. V. On the problem of the dissociation of *Bac. Brevis* var. G.-B. Antibiotiki. 1963; 8: 327–332. (in Russian)]
45. Жарикова Г.Г., Катрухова Г.С., Силаев А.Б., Раджапов Р.А. Образование антибиотиков полипептидов различными вариантами *Bac. brevis* var. G.-B. В сб. Биология *Bacillus brevis* var G.-B. М.: Изд-во Московского университета 1968; 45–61. [Zharikova G. G., Katrukhova G. S., Silaev A. B., Radzhanov R. A. Obrazovanie antibiotikov polipeptidov razlichnymi variantami *Bac. brevis* var. G.-B. V sb. Biologiya *Bacillus brevis* var G.-B. Moscow: Izd-vo Moskovskogo Universiteta. 1968; 45–61. (in Russian)]
46. Berditsch M., Afonin S., Ulrich A. S. The ability of *Aneurinibacillus migulanus* (*Bacillus brevis*) to produce the antibiotic gramicidin S is correlated with phenotype variation. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73 (20): 6620–6628. doi: 10.1128/AEM.00881-07.
47. Жарикова Г.Г., Макарова Г.Я., Поглазова М.Н., Зарубина А.П. Формирование и развитие колоний диссоциированных форм *Bacillus brevis* var. G.-B. Микробиология. 1966; 35 (4): 647–650. [Zharikova G. G., Makarova G. Y., Poglazova M. N., Zarubina A. P. Formirovaniye i razvitiye kolonii dissotsiirovannykh form *Bacillus brevis* var. G.-B. Mikrobiologiya. 1966; 35 (4): 647–650. (in Russian)]
48. Matteo C. C., Glade M., Tanaka A., Piret J., Demain A. L. Microbiological studies on the formation of gramicidin S synthetases. *Biotechnol Bioeng.* 1975; 17 (1): 129–142. doi: 10.1002/bit.260170111.
49. Nesteruk V. V., Syrov K. K. Method for producing and purification of gramicidin S. European Patent EP3660141A1. 2020 Jun. 3.
50. Патент РФ на изобретение № 2447143C2/ 10.04.2012. Бюл. № 10. В. В. Дербышев, С. П. Клыков, Кураков В. Способ глубинного культивирования *Bacillus brevis* для получения грамицидина С. <https://patents.google.com/patent/RU2447143C2/ru>. [Patent RUS № 2447143C2/ 10.04.2012. Byul. № 10. Derbyshev V. V., Klykov S. P., Kurakov V. V. Sposob glubinnogo kul'tivirovaniya *Bacillus brevis* dlya po-lucheniya gramitsidina S. <https://patents.google.com/patent/RU2447143C2/ru>. (in Russian)]
51. Matteo C. C., Cooney C. L., Demain A. L. Production of gramicidin S synthetases by *Bacillus brevis* in continuous culture. *J Gen Microbiol.* 1976; 96 (2): 415–422. doi: 10.1099/00221287-96-2-415.
52. Berditsch M., Afonin S., Ulrich A. S. The ability of *Aneurinibacillus migulanus* (*Bacillus brevis*) to produce the antibiotic gramicidin S is correlated with phenotype variation. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73 (20): 6620–6628. doi: 10.1128/AEM.00881-07.
53. Winnick R. E., Lis H., Winnick T. Biosynthesis of gramicidin S I. General characteristics of the process in growing cultures of *Bacillus brevis*. *Biochim Biophys Acta.* 1961; 49 (3): 451–462. doi: 10.1016/0006-3002(61)90242-6.
54. Vandamme E. J., Leyman D., De Visscher P., De Buyser D., Vansteenkiste G. Effect of aeration and pH on gramicidin S production by *Bacillus brevis*. *J Chem Technol Biotechnol.* 1981; 31 (1): 247–257. doi: 10.1002/jctb.5033 10134.
55. Vandamme E. J., Demain A. L. Nutrition of *Bacillus brevis* ATCC 9999, the producer of gramicidin S. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976; 10 (2): 265–273. doi: 10.1128/AAC.10.2.265.
56. Asatani M., Kurahashi K. Carbohydrate metabolism in *Bacillus brevis* ATCC 99991. *J Biochem (Tokyo).* 1977; 81 (4): 813–822. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a131545.
57. Cause G. E., Brazhnikova M. G. Gramicidin S origin and mode of action. *The Lancet.* 1944; 244 (6327): 715–716. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)88377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)88377-4).
58. Vogt T. C. B., Schinzel S., Bechinger B. Biosynthesis of isotopically labeled gramicidins and tyrocidins by *Bacillus brevis*. *J Biomol NMR.* 2003; 26 (1): 1–11. doi: 10.1023/A:1023074911861.
59. Nimi O., Kubota H., Sugiyama M. Effect of arginine on gramicidin S biosynthesis by *Bacillus brevis*. *J Antibiot (Tokyo).* 1982; 35 (5): 615–621. doi: 10.7164/antibiotics.35.615.
60. Berditsch M., Afonin S., Steineker A., Orel N., Jakovkin I., Weber C., Ulrich A. S. Fermentation and cost-effective 13 C/15 N labeling of the nonribosomal peptide gramicidin S for nuclear magnetic resonance structure analysis. *Parales R. E., ed. Appl Environ Microbiol.* 2015; 81 (11): 3593–3603. doi: 10.1128/AEM.00229-15.
61. Demain A. L., Matteo C. C. Phenylalanine stimulation of gramicidin S formation. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976; 9 (6): 1000–1003. doi: 10.1128/AAC.9.6.1000.
62. Удалова Т.П., Федорова Р.И. Влияние различных питательных веществ на образование грамицидина S *Bacillus brevis* var. G.-B. Микробиология. 1965; 34 (4): 631–635. [Udalova T. P., Fedorova R. I. The effect of various nutrient compounds upon gramicidin formation in *Bacillus brevis* var. G.-B. Mikrobiologija. 1965; 34 (4): 631–635. (in Russian)]
63. Коршунов В.В., Егоров Н.С. Синтетическая среда для развития *Bacillus brevis* var G.-B. и образования им грамицидина S. Микробиология. 1962; 31 (3): 515–519. [Korshunov V. V., Egorov N. S. A synthetic medium for the development of *Bac. brevis* var G.-B. and production of gramicidin S. Mikrobiologija. 1962; 31: 515–519. (in Russian)]

Поступила / Received 31.05.2025

Принята в печать / Accepted 08.06.2025

About the authors

Mitina Ekaterina Romanovna — ассистент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий, РГУ МИРЭА, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0007-9143-4224

Pshenichnikova Anna Borisovna — к. х. н., доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий, РГУ МИРЭА, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2602-9349

Efremenkova Ol'ga Vladimirovna — к. б. н., зав. сектором поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3131-1031

Ekaterina R. Mitina — Assistant at the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0007-9143-4224

Anna B. Pshenichnikova — Ph. D. in Chemistry, Associate Professor at the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2602-9349

Olga V. Efremenkova — Ph. D. in Biology, Head of the Resistance-Overcoming Natural Compounds Search Sector, Gause Institute of New Antibiotics Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3131-1031

Информация об авторах

Митина Екатерина Романовна — ассистент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий, РГУ МИРЭА, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0007-9143-4224

Пшеничникова Анна Борисовна — к. х. н., доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий, РГУ МИРЭА, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2602-9349

Ефременкова Ольга Владимировна — к. б. н., зав. сектором поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3131-1031

Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой: современные аспекты

*Б. С. БЕЛОВ, Г. М. ТАРАСОВА, Н. В. МУРАВЬЕВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме

Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой (ИЭОГ) представляет собой важную клиническую проблему, поскольку идентификация возбудителя и его чувствительность к антиинфекционным препаратам имеет решающее значение для обеспечения оптимальной терапии данного заболевания. Наиболее частыми причинами ИЭОГ являются назначение антибиотиков до взятия крови на исследование или инфицирование микроорганизмами, требующими для их идентификации особых методик и специального оборудования. Признавая чрезвычайную актуальность данной проблемы, Американская кардиологическая ассоциация опубликовала специальное заявление, ведущим побудительным моментом к разработке которого послужил ряд внедрённых в практику за последние годы ключевых достижений в области молекулярной диагностики, а также разнообразных методик визуализации, способствующих выявлению кардиальных и внесердечных очагов поражения. В настоящей статье прокомментированы основные положения указанного документа.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой; эпидемиологические факторы; молекулярно-биологическая диагностика; методы визуализации; антибактериальная терапия

Для цитирования: Белов Б. С., Тарасова Г. М., Муравьева Н. В. Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой: современные аспекты. Антибиотики и химиотер. 2025; 70 (5–6): 72–80. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-72-80>. EDN: XSDNPT.

Blood Culture-Negative Endocarditis: Modern Aspects

*BORIS S. BELOV, GALINA M. TARASOVA, NATALIA V. MURAVYEVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Blood culture-negative endocarditis (BCNE) is an important clinical problem, since the identification of the pathogen and its sensitivity to anti-infective drugs is crucial to ensure optimal treatment of this disease. The most common causes of BCNE are the administration of antibiotics before blood culture for examination or infection with microorganisms that require special techniques and special equipment to identify them. Recognizing the extreme urgency of this problem, the American Heart Association issued a special statement, with a number of key achievements in the field of molecular diagnostics introduced into practice in recent years, as well as a variety of imaging techniques that help identify cardiac and extracardiac lesions as the leading source of motivation. This article comments on the main provisions of this document.

Keywords: Blood culture-negative endocarditis; epidemiological factors; molecular biological diagnostics; imaging methods; antibacterial therapy

For citation: Belov B. S., Tarasova G. M., Muravyeva N. V. Blood culture-negative endocarditis: modern aspects. Antibiotiki i Khimioter - Antibiotics and Chemotherapy. 2025; 70 (5–6): 72–80. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-72-80>. EDN: XSDNPT.

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) характеризуется инфекционно-воспалительным поражением эндокарда клапанных структур, пристеночного эндокарда, а также искусственных внутрисердечных устройств (ВУ), которое обусловлено инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами). В современных условиях проблема ИЭ сохраняет своё

значение для клиницистов разных специальностей. Заболеваемость ИЭ варьируется от 46,3 до 150 человек на 1 млн жителей в год, увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет — 150 случаев, а у лиц старше 80 лет — 220 случаев на 1 млн) [1–3].

Рост заболеваемости ИЭ вызван увеличением числа кардиохирургических вмешательств по поводу пороков сердца, установки внутрисердечных устройств (ВУ), в частности электрокардиостиму-

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



EDN: XSDNPT

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



ляторов (ЭКС), имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), а также ЭКС/ИКД, используемых для сердечной ресинхронизирующей терапии, аортокоронарного шунтирования и других инвазивных медицинских процедур (установка сосудистых катетеров или лечебные/диагностические манипуляции).

В этих условиях особое диагностическое значение приобретает исследование крови на гемокульттуру, положительный результат которого является основным клиническим критерием для верификации ИЭ, а также первым признаком того, что данную нозологическую форму следует рассматривать в процессе разграничения с другими заболеваниями. Кроме того, идентификация возбудителя и его чувствительность к антиинфекционным препаратам имеет решающее значение для обеспечения оптимальной терапии в случаях ИЭ.

К сожалению, до сих пор в 30% случаев ИЭ результаты исследований на гемокульттуру остаются отрицательными, большей частью из-за назначения антибиотиков до взятия крови на исследование или инфицирования микроорганизмами, требующими для их идентификации особых методик и специального оборудования. В данных случаях речь идёт об ИЭ с отрицательной гемокульттурой (ИЭОГ). При этом невозможность провести патоген-специфическое антимикробное лечение часто обуславливает необходимость назначения антибиотиков широкого спектра действия, что потенциально повышает для конкретного пациента риск развития инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, а также *Candida spp.* и *Clostridioides difficile*.

Признавая чрезвычайную актуальность проблемы ИЭОГ, который «на протяжении десятилетий был проклятием для клинической практики», в апреле 2025 г. на сайте журнала «Journal of American Heart Association» Американская кардиологическая ассоциация (АКА) и Международное общество сердечно-сосудистых инфекционных заболеваний опубликовали в online-режиме специальное заявление (Scientific statement) [4], основные положения которого прокомментированы в настоящей статье.

Ведущим побудительным моментом к разработке рассматриваемого документа явился ряд внедрённых в практику в последние годы ключевых достижений в области молекулярной диагностики, позволяющей обнаруживать возбудителей ИЭ в крови и других биологических жидкостях/тканях пациентов, а также разнообразных методик визуализации, способствующих выявлению кардиальных и внесердечных очагов поражения, в частности компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтор-18-фтордезоксиглюкозой (18 F-ФДГ)/КТ и одно-

фотонной эмиссионной томографии (ОФЭТ)/КТ с меченными лейкоцитами. Однако, несмотря на непрерывный технологический прогресс, многие медицинские центры по всему миру не имеют доступа к подобным сложным молекулярным и визуальным методам. Это накладывает существенные ограничения на формирование оптимальной стратегии ведения больных ИЭОГ. Признавая разнообразие доступных ресурсов, авторы настоящего документа поставили своей целью представить всеобъемлющую перспективу с учётом ограничений, с которыми сталкиваются многие медицинские учреждения, и тем самым оптимизировать понимание процессов диагностики и лечения ИЭОГ. В то же время клинический полиморфизм и сложности в диагностике и терапии ИЭОГ диктуют необходимость использования этого документа только для информации, но не для подмены решений, принимаемых врачом при ведении индивидуального пациента.

С клинической точки зрения, как указывалось выше, выделяют два сценария развития ИЭОГ:

1. Назначение антибиотиков до взятия крови для исследования на гемокульттуру. У таких пациентов наиболее распространёнными патогенами являются те, которые наблюдаются в большинстве случаев ИЭ, а именно метициллиночувствительные стафилококки, стрептококки и энтерококки. При этом острота клинической симптоматики будет зависеть от микроорганизма-патогена.

2. Отсутствие предшествующего воздействия антибиотиков. В этих случаях более вероятными возбудителями будут такие, которые не растут в обычных гемокульттурах, а для детекции требуют особых условий культивирования либо определённых молекулярно-биологических или серологических методик. При этом чаще развивается стёртая клиническая симптоматика со слабо выраженным стигматами инфекционного процесса.

При отсутствии чётко выраженной клинической симптоматики, указывающей на инфекцию, следует проводить разграничение с небактериальным тромботическим эндокардитом (НБТЭ). В недавно представленных двух сериях случаев, включавших пациентов с НБТЭ, преобладали женщины, средний возраст которых составлял 54 и 60 лет соответственно. Чаще всего ассоциировались с НБТЭ злокачественные новообразования и воспалительные заболевания соединительной ткани, при этом наиболее распространённым проявлением был инсульт (54,2 и 59,5% соответственно). Чреспицедвальная эхокардиография (ЧП-Эхо-КГ) была более информативной, по сравнению с трансторакальной Эхо-КГ, в выявлении клапанных аномалий, чаще всего вегетаций (97,1 и 45,2% соответственно) [5, 6]. Недавнее исследование, включавшее пациентов с марантическим эндокардитом

в рамках онкопатологии, продемонстрировало важность мультимодальной визуализации (КТ и ПЭТ/КТ с 18 F-ФДГ) в диагностике как онкопротерапии, так и НБТЭ [7]. Систематический обзор и метаанализ, которые охватывали почти 6 десятилетий, подтвердили выводы вышеупомянутой работы, свидетельствующей о том, что общая выживаемость в случаях НБТЭ, связанных с онкологическим процессом, была низкой, но улучшилась в последние годы [8].

Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ИЭОГ

Лабораторные исследования

У больного с предполагаемым диагнозом ИЭОГ эмпирическая антибактериальная терапия может быть назначена после взятия по крайней мере 2 (в идеале 3) проб крови для исследования на гемокульттуру. Образцы крови (8–10 мл) следует взять из периферической вены, но не из центрального венозного катетера (из-за риска контаминации и ошибочной интерпретации результатов), с посевом на транспортные среды для дальнейшего исследования на аэробную и анаэробную микрофлору в условиях тщательного выполнения требований асептики и антисептики. Крайне важно провести всесторонний анализ недавнего использования антибиотиков, учитывая их тип, время начала и продолжительность применения, путь введения и дозировку. При наличии определённых эпидемиологических факторов (включая путешествия), особенностей профессионального и социального анамнеза и соответствующих клинических данных, а также отрицательных результатах стандартных посевов крови в течение 72 ч, спектр лабораторных исследований может быть расширен с учётом некультивируемых и «привередливых» (fastidious) микроорганизмов и включать длительную инкубацию уже отобранных образцов крови, серологическое тестирование на *C. burnetii* и *Bartonella* spp. (плюс *Brucella* spp., если пациент проживает или проживал в эндемичном регионе), иммуногистохимические исследования, выполнение ПЦР (таргетное и мультиплексное) и метагеномное секвенирование плазмы или цельной крови.

ИЭОГ при Ку-лихорадке

Возбудитель Ку-лихорадки — *Coxiella burnetii* — облигатный внутриклеточный бактериальный патоген, морфологически сходный с риккетсиами, относится к микроорганизмам, необычно устойчивым к окружающей среде в течение многих лет. Основной источник инфекции для человека — сельскохозяйственные животные. По повышенному риску развития ИЭ вследствие хронической Ку-лихорадки подвергаются паци-

енты с врождёнными пороками сердца, дефектами сердечных клапанов, сердечными или сосудистыми имплантатами, а также лица с ослабленным иммунитетом. Большинство пациентов заражаются *C. burnetii* через вдыхание заражённой пыли или других аэрозолей [9]. Несмотря на то, что проживание в радиусе 5 км от сельскохозяйственных очагов инфекции связано с повышенным риском развития Ку-лихорадки из-за длительной персистенции возбудителя в окружающей среде, риск заражения людей сохраняется после разрешения эпизоотии [10].

Бартонеллёзный ИЭОГ

Бартонеллез рассматривается как одна из основных причин ИЭОГ [11]. Двумя наиболее распространёнными видами *Bartonella*, вызывающими заболевание у человека, являются *Bartonella henselae* и *Bartonella quintana*. *B. henselae* передаётся через инфицированные фекалии блох, чаще всего через кошачьи царапины. *B. quintana* передаётся через платяную вошь. Пациенты с непостоянным доступом к выполнению гигиенических процедур (т. е. люди, не имеющие постоянного места жительства [12] или проживающие в отдалённых районах без водопровода [13]) подвергаются повышенному риску заражения платяными вшами и инфицирования *B. quintana*. Опрос всех пациентов о контактах с животными, а также о текущем и предыдущем жилищном статусе имеет решающее значение для получения информации о риске бартонеллёза.

Бруцеллёзный ИЭОГ

Бруцеллёз — зоонозная инфекция, передающаяся от больных животных, которая характеризуется множественным поражением органов и систем организма человека. Ведущими методами диагностики инфекции являются серологические исследования (реакции Райта и Хеддльсона). Следует иметь в виду, что основным иммунодетерминантным и вирулентным фактором *Brucella* spp. является гладкий липополисахарид, расположенный на внешней клеточной мембране, который имеет антигенное сходство с липополисахаридами, обнаруженными у других грамотрицательных палочек [14, 15]. Поэтому вследствие перекрёстной реакции антител с *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis*, *Moraxella phenylpyruvica*, *Yersinia enterocolitica*, определёнными серотипами *Salmonella* и у лиц, вакцинированных против *Vibrio cholerae*, возможны ложноположительные результаты теста на *Brucella* [16, 17], что может повлечь за собой необоснованное назначение терапии по поводу бруцеллёза. Тем не менее, хотя серологические тесты не обладают специфичностью, они играют ведущую диагностическую роль в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения [18].

ИЭОГ в рамках болезни Уиппла

По мере развития молекулярных методов диагностики возбудитель болезни Уиппла — *Trop-*

heryma whipplei всё чаще распознаётся как значимая причина ИЭОГ. Отсутствие серологических методов идентификации *T. whipplei* усложняет диагностику ИЭ, подчёркивая важность новых молекулярных тестов при доступности последних. Критерии Duke-ISCVID 2023 года [19] теперь включают идентификацию *T. whipplei* с использованием ПЦР или ампликонного и метагеномного секвенирования образцов крови в качестве основного критерия ИЭ. Эти же молекулярные тесты могут выполняться на биоптатах, полученных из других стерильных участков тела (наряду с сердечными), в качестве дополнительного критерия ИЭ. С учётом признания значимости молекулярной биологии в критериях Duke-ISCVID 2023 г. вполне вероятно, что во всём мире будет выявлено больше случаев ИЭ, вызванного *T. whipplei*.

Микобактериальный ИЭОГ

Микобактериальный ИЭ встречается редко. Однако у пациентов с отсроченным началом ИЭОГ протезного клапана необходимо исключить *Mycobacterium chimaera*, нетуберкулёзную микобактерию из комплекса *Mycobacterium avium* [20]. Описана крупная мультиконтинентальная вспышка кардиоваскулярных инфекций с предполагаемой заболеваемостью от 156 до 282 случаев на 100 000 пациентов в год, которая до внедрения профилактических мер была связана с контаминированными *M. chimaera* нагревательно-охладительными устройствами, используемыми при сердечно — лёгочном шунтировании [21]. Обсуждается роль быстро размножающихся нетуберкулёзных микобактерий в качестве этиологических факторов кардиоваскулярных инфекций. *M. cheloneae* в прошлом ассоциировалась с ИЭ биопротезного клапана [22]. Точное происхождение и пути передачи этой инфекции остаются неопределенными. В качестве вероятных факторов называют колонизацию животных-доноров, контаминацию во время забора образцов тканей или инфицирование на производственном этапе. Обращается внимание на значимую гиподиагностику биопротезного ИЭ, вызванного нетуберкулёзными микобактериями, поскольку в подобных случаях изменения напоминают картину дегисценции (механического расхождения) протеза, в связи с чем операционный материал не отправляют на гистологическое и бактериологическое исследование.

Грибковый ИЭОГ

Грибковый ИЭ относится к числу наиболее трудно поддающихся лечению и имеет неблагоприятный прогноз. Важное значение приобретают комплексные исследования для обеспечения надёжной микробиологической верификации посредством длительной инкубации культур крови с использованием специфических сред, а также дополнительные диагностические исследования, включая целевую амплификацию нуклеиновых

кислот и биомаркеров (например, 1,3- β -D-глюкана и галактоманнана). Обнаружение нуклеиновых кислот *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. методом ПЦР оказалось как чувствительным, так и специфичным для выявления инвазивной кандидемии и аспергиллоза соответственно [23, 24]. Определения 1,3- β -D-глюкана и галактоманнана в ряде случаев могут предоставить полезную диагностическую и прогностическую информацию [25, 26], но их значимость в подтверждении или исключении инвазивной грибковой инфекции ограничена низкими (субоптимальными) показателями чувствительности и специфичности.

Дробное метагеномное секвенирование

В случаях подозрения на ИЭОГ, развившегося по причине предшествующей антибиотикотерапии, применение метагеномного секвенирования может оказаться полезным из-за более длительной возможности обнаружения микробной ДНК по сравнению с традиционными методами культивирования. Ранняя идентификация организма позволяет проводить целевую терапию ИЭ, которая не только минимизирует нежелательные явления от лечения антибиотиками широкого спектра, но и эффективно снижает бактериальную нагрузку, если необходимо кардиохирургическое вмешательство. Однако под действием эффективных антибиотиков количество микробной ДНК в сыворотке снижается, что может привести к отрицательному результату исследования. Кроме того, возможны задержки в получении результатов, обусловленные временем для обработки образцов, транспортировки материала в лабораторию и выполнения исследования. В связи с этим группа экспертов АКА выступает за упреждающий подход, заключающийся во взятии биоматериала для дробного метагеномного секвенирования, как только возникает подозрение на ИЭОГ. Образцы хранят в соответствующих условиях в локальной клинической лаборатории и отправляют на секвенирование, если рутинная работа по диагностике ИЭОГ даёт отрицательные результаты в течение первых 72 ч.

Принимая во внимание риск ложноположительных результатов или выявления контаминантов, интерпретация данных секвенирования требует междисциплинарного подхода с участием экспертов по инфекционным заболеваниям и микробиологии. Согласно критериям Duke-ISCVID 2023 г., только 3 патогена (*C. burnetii*, *Bartonella* spp. и *T. whipplei*), идентифицированные с помощью технологии секвенирования, соответствуют большому критерию ИЭ. Положительный результат ПЦР-тестирования внесердечной ткани для иных возбудителей теперь является малым критерием. Авторская группа полагает, что если микроб, который вряд ли является комменсалом крови или контаминантом (например, *Brucella* spp. или *N. gonorrhoeae*),

будет идентифицирован с помощью метагеномного секвенирования цельной крови/плазмы у пациентов с симптомами, совместными с ИЭОГ, то эти результаты, вероятно, следует рассматривать как заслуживающие доверия, что потребует незамедлительного обсуждения лечения, направленного против обнаруженного микроорганизма.

Если с помощью указанных методов обнаруживают несколько микроорганизмов, разумно отдавать приоритет патогенам, которые являются известными возбудителями ИЭ. Важно подчеркнуть, что не существует универсального согласованного порогового значения количественной оценки микробной ДНК, которое считалось бы релевантным в клинической практике. Интерпретация распространённости микробной ДНК может быть сложной и зависеть от нескольких факторов, включая специфику патогена, недавнее воздействие эффективных антибиотиков и чувствительность технологии секвенирования. Поэтому полагаться исключительно на выявленное количество микробной нуклеиновой кислоты с целью определения клинической значимости микроорганизма считают недостаточным для диагноза.

Значимым ограничением применения указанных технологий является высокая и часто непомерная их стоимость для многих систем здравоохранения.

Инструментальные исследования

Значимость Эхо-КГ в диагностике ИЭ хорошо известна. В последние годы существенно возросла роль расширенной визуализации как вспомогательного средства для повышения чувствительности и специфичности в диагностике ИЭ, особенно при недостаточно убедительных данных Эхо-КГ. При пересмотре клинических рекомендаций данные расширенной визуализации, включая кардиосинхронизированную КТ, ПЭТ/КТ с 18 F-ФДГ и результаты ОФЭТ/КТ с меченными лейкоцитами, были включены в состав как больших, так и малых диагностических критериев ИЭ [19, 27, 28].

Каждый из этих методов визуализации имеет свои преимущества и недостатки по сравнению с Эхо-КГ при диагностике ИЭ. КТ сердца имеет схожую с ЧП-Эхо-КГ чувствительность при выявлении крупных вегетаций, перфорации клапана, аневризмы клапана, периклапанного абсцесса, свища, псевдоаневризмы и дегисценции протезированного клапана. По данным метаанализа M. Mahmood и соавт. [29], объединённая чувствительность ПЭТ/КТ с 18 F-ФДГ составила 76,8%, специфичность — 77,9% для ИЭ нативного клапана и 80,5 и 73,1% — для ИЭ протезированного клапана соответственно. Однако более позднее исследование показало, что чувствительность

ПЭТ/КТ с 18 F-ФДГ составила всего 22% у пациентов с ИЭ нативного клапана (по сравнению с 93% при ИЭ протезированного клапана) [30]. ОФЭТ/КТ также имеет высокую специфичность, но ограниченную чувствительность для инфекции, особенно при ИЭ нативного клапана [29]. Как ПЭТ/КТ с 18 F-ФДГ, так и ОФЭТ/КТ предоставляют возможность выявить экстракардиальные поражения, что может помочь в диагностике ИЭ.

Однако данные по использованию расширенной визуализации в диагностике ИЭОГ крайне скучны. Более того, эти методы визуализации отсутствуют во многих центрах. Тем не менее, подход экспертов АКА к пациентам по крайней мере с возможным ИЭОГ, у которых ЧП-Эхо-КГ-данные были диагностически неубедительными, заключается в продолжении расширенной визуализации. Наличие протезного материала, недавняя операция, периклапанное поражение и экстракардиальные очаги инфекции определяют необходимость выполнения КТ сердца, ПЭТ/КТ с 18 F-ФДГ или ОФЭТ/КТ с меченными лейкоцитами. В некоторых случаях может потребоваться >1 метода визуализации.

В будущем синергический подход, объединяющий методы диагностической визуализации, может не только ускорить диагностику ИЭОГ, но и усовершенствовать стратегии лечения, обеспечивая более благоприятные результаты для пациентов. Благодаря улучшенной диагностике медицинское сообщество ожидает смены парадигмы в лечении ИЭОГ, что будет способствовать более тонкому и эффективному подходу к этому сложному состоянию.

«Хирургические доказательства» ИЭ

Если у пациентов с подозрением на ИЭ развиваются признаки сердечной недостаточности, тяжёлая дисфункция клапана, параклапанный абсцесс / сердечные свищи, рецидивирующая лёгочная или системная эмболия, большие подвижные вегетации или персистирующий сепсис, несмотря на адекватную антибактериальную терапию в течение >7 дней [27], необходим осмотр кардиохирурга. Ранний консилиум с кардиохирургической бригадой имеет решающее значение для достижения оптимальных сроков хирургического вмешательства. При этом чрезвычайно важны результаты интраоперационного хирургического осмотра имеющейся кардиальной патологии (особенно если отсутствует возможность выполнения дальнейших морфологического / микробиологического исследований). Исследование иссечённых образцов ткани сердечного клапана или протезного материала даёт важную информацию для окончательной диагностики ИЭ с наличием пато-

морфологических данных и обнаружением патогенов путём культивирования или молекулярной диагностики. Обследование может включать иммуногистохимический анализ на *T. whipplei*, *Bartonella* spp., *C. burnetii* и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (если таковая доступна) [31], что также даёт информацию для выявления неинфекционных причин эндокардита. По возможности проводится ПЦР на «привередливые» микроорганизмы, в т. ч. ПЦР широкого диапазона/секвенирование [32]. Как и в случае со всеми диагностическими тестами, могут иметь место ложноположительные данные, поэтому полученные результаты необходимо интерпретировать в клиническом контексте у конкретного пациента.

Подходы к эмпирическому лечению ИЭОГ

В настоящее время отсутствует консенсус относительно оптимального эмпирического режима антибиотикотерапии для случаев ИЭОГ, что подчёркивает важность консультации со специалистом по инфекционным заболеваниям. Схемы антибиотикотерапии, используемые в Соединённых Штатах и Европе, варьируют в зависимости от доступности антибиотиков, распространённости резистентных микроорганизмов, а также типа поражённого клапана и характера течения. Требуется провести чёткое различие между ИЭОГ у пациентов, которые получили антибиотики до взятия образцов крови на посевы, когда эмпирическое лечение должно в первую очередь быть нацелено на метициллиночувствительные стафилококки, стрептококки и энтерококки, и ИЭОГ у пациентов, ранее не получавших антибиотико-

терапию, когда оправдано лечение, активное в отношении «привередливых» организмов, таких как *Bartonella* spp., *C. burnetii* и *T. whipplei*. В табл. 1 и 2 представлены ранее опубликованные схемы эмпирической антибиотикотерапии для ИЭОГ.

После идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам в схему лечения, при необходимости, вносят соответствующие корректировки. Эксперты Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology — ESC) отмечают, что эмпирическое лечение следует заменить этиотропной терапией в течение 24–48 ч после выявления микроорганизма.

Необходимо отметить, что в случаях ИЭОГ, когда не удается выделить патоген даже с применением доступных современных методов диагностики, эмпирическую терапию целесообразно продолжать как минимум 5–7 дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры тела, исчезновение озноба, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) является основанием для продолжения лечения до завершения полного курса (4–6 нед.). Отсутствие положительной динамики требует изменения схемы антимикробной терапии.

В отдельных случаях ИЭОГ, когда верифицированными возбудителями являются метициллиночувствительный стафилококк, стрептококк или энтерококк, при достижении стабильного состояния возможен перевод пациента на терапию пероральными антибиотиками с высокой биодоступностью, в соответствии с рекомендациями ESC. Однако в подобных ситуациях пациенты должны удовлетворять целому ряду требований, подробно прокомментированных нами на страницах настоящего журнала ранее [33].

Таблица 1. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭОГ (Североамериканский вариант) [27]
Table 1. Empirical regimens of antibacterial therapy for BCNE (North American version) [27]

Антибиотик	Доза и путь введения	Острый и подострый ИЭНК
Ванкомицин плюс цефтриаксон	30–60 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения до достижения AUC ₂₄ /МПК 400–600 мг × ч/л	
	4 г/сут в/в в 2 введения	
Ранний ИЭПК (<12 мес. после операции)		
Ванкомицин плюс рифампицин	30–60 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения до достижения AUC ₂₄ /МПК 400–600 мг × ч/л	
	900 мг/сут в/в или внутрь в 3 приёма	
гентамицин плюс цефепим	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2–3 введения	
	6 г/сут в 3 введения	
Поздний ИЭПК (>12 мес. после операции)		
Ванкомицин плюс цефтриаксон	30–60 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения до достижения AUC ₂₄ /МПК 400–600 мг × ч/л	
	4 г/сут в/в в 2 введения	

Примечание. Здесь и табл. 2, 3: ИЭНК — ИЭ нативного клапана; ИЭПК — ИЭ протезированного клапана.
Note. Here and in Tables 2 and 3: ИЭНК — native valve IE; ИЭПК — prosthetic valve IE.

Таблица 2. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭОГ (Европейский вариант) [28]
Table 2. Empirical regimens of antibacterial therapy for BCNE (European version) [28]

Антибиотик	Доза и путь введения
Внебольничный ИЭНК или поздний (>12 мес.) ИЭПК	
Ампициллин плюс	12 г/сут в/в в 4–6 введений
цефтриаксон или оксациллин плюс	4 г/сут в/в или в/м в 2 введения
гентамицин	12 г/сут в/в в 4–6 введений
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение
При непереносимости бета-лактамов	
Ванкомицин плюс	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2 введения
гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение
Ранний ИЭПК (<12 мес. после операции) или нозокомиальный и ненозокомиальный, ассоциированный с оказанием медицинской помощи ИЭ	
Ванкомицин или даптомицин плюс	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2 введения
гентамицин плюс	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение
рифампицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение
	900–1200 мг в/в или внутрь в 2–3 приёма

Основные принципы лечения ИЭОГ, ассоциированного с редкими возбудителями (после верификации патогена) представлены в табл. 3.

Необходимо заметить, что при подозрении на грибковый ИЭ эмпирическую терапию обычно не проводят, поскольку в этих случаях первостепенное значение придаётся оптимальному противогрибковому лечению, адаптированному к конкретным возбудителям, и тестированию на чувствительность к антимикотическим препаратам. Однако, учитывая высокую смертность без раннего эффективного лечения, противогрибковые препараты должны быть назначены, как только появятся косвенные признаки грибкового ИЭ (например, повышенные уровни 1,3-β-D-глюкана или галактоманнана). В большинстве случаев осуществляют раннее оперативное лечение с заменой сердечных клапанов и иссечением всех инфицированных тканей. Однако в отдельных случаях *Candida*-ИЭ, когда операция на сердце представляется слишком рискованной, индивидуально подобранное противогрибковое лечение, включающее эхинокандин в высоких дозах в течение как минимум 6 нед. с последующим пероральным приёмом азолов в течение как минимум 2 лет, может быть успешным более чем в 50% случаев. Грибковый ИЭ, вызванный плесневыми грибами, в первую очередь *Aspergillus* spp., встречается редко, однако уровень смертности при этом превышает 80% (при отсутствии операции на сердце >95%) [34].

Заключение

Эпидемиологический профиль ИЭ отражает множество факторов, и это в равной степени от-

носится к ИЭОГ. Поскольку преобладающей причиной последнего является недавний приём антибиотиков до взятия крови на культуру, «ИЭОГ скорее всего продолжит преследовать как пациентов, так и врачей, если антибиотики не будут назначаться более продуманно» [4]. Важно информировать пациентов с высоким риском развития ИЭ о необходимости проконсультироваться с лечащим врачом и сдать как минимум 2 пробы крови на гемокульттуру перед началом приёма антибиотиков. В регионах с ограниченными ресурсами, где лабораторное обследование и визуализация в значительной степени затруднены, крайне важно оценивать эпидемиологические факторы, которые могут быть ключевыми при выборе эмпирической антибактериальной терапии. Рост доступности и снижение стоимости молекулярных методов исследования несомненно позволяет улучшить диагностику и осуществлять раннее эффективное лечение пациентов с ИЭОГ.

Дополнительная информация

Финансирование. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268-4. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. 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.

Таблица 3. Антибиотикотерапия ИЭОГ, вызванного редкими возбудителями (сводные данные)
Table 3. Antibiotic therapy for BCNE caused by rare pathogens (summary data)

Возбудитель	Терапия ^a	Комментарии
<i>Coxiella burnetti</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут плюс гидроксихлорохин ^b , 600 мг/сут внутрь или доксициклин 200 мг/сут плюс фторхинолон ^c (курс лечения >18 мес.)	Лечение является успешным при титре IgG I фазы <1:400, а титров IgA и IgM <1:50. При ИЭКП может потребоваться повторная операция, при невозможности которой решается вопрос о длительной или пожизненной терапии
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут плюс ко-тритомаксазол 960 мг/12 ч плюс рифампицин 300–600 мг/сут внутрь в течение ≥3–6 мес.	Лечение является успешным при достижении титра антител >1:60. Некоторые авторы рекомендуют добавить гентамицин в течение первых 3 нед.
<i>Bartonella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение 4 нед. ^d плюс гентамицин 3 мг/кг/сут в/в в течение 2 нед.	Ожидаемый успех лечения составляет ≥90%
<i>Legionella</i> spp.	Левофлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или внутрь в течение ≥6 нед. или кларитромицин 500 мг/12 ч в/в в течение 2 нед., затем внутрь в течение 4 нед. плюс рифампицин 300–1200 мг/сут	Оптимальное лечение не известно
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левофлоксацин ^e 500 мг/12 ч) в/в или внутрь в течение ≥6 мес.	Оптимальное лечение не известно
<i>Tropheryma whipplei</i> ^f (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут плюс гидроксихлорохин 200–600 мг/сут внутрь в течение ≥18 мес.	Длительная терапия, оптимальная продолжительность неизвестна

Примечание. ^a — ввиду отсутствия крупных исследований, оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, не известна. Представленные сроки лечения основаны на отдельных сообщениях. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным болезням. ^b — сочетание доксициклина с гидроксихлорохином (при мониторировании сывороточной концентрации последнего) по эффективности значимо превосходит монотерапию доксициклином. ^c — ципрофлоксацин 1000 мг/сут в 2 приёма внутрь или левофлоксацин 1000 мг/сут в 2 приёма внутрь или моксифлоксацин 400 м/сут в 1 приём в день внутрь. ^d — в Североамериканских рекомендациях фигурирует схема: доксициклин — 12 нед. плюс рифампицин — 6 нед. ^e — фторхинолоны 2-го поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин в отношении внутриклеточных возбудителей — *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., и *Chlamydia* spp. ^f — лечение ИЭ Уиппла остаётся только эмпирическим. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут в 4 приёма внутрь. Альтернативная терапия — цефтриаксон 2 г/сут или пенициллин G 12 млн ЕД в 6 введений в сочетании со стрептомицином 1 г/сут в/в в течение 2–4 нед. с последующим приёмом ко-тритомаксазола 1600 мг/сут в 2 приёма. Триметоприм не активен против *T. whipplei*. Сообщают об успешном длительном (>1 года) лечении ко-тритомаксазолом.

Note. ^a — In the absence of large studies, the optimal duration of treatment for IE caused by these pathogens is unknown. The treatment durations presented are based on anecdotal reports. Consultation with an infectious disease specialist is recommended. ^b — The combination of doxycycline and hydroxychloroquine (with monitoring of serum hydroxychloroquine concentrations) is significantly more effective than doxycycline alone. ^c — Ciprofloxacin 1000 mg/day in 2 oral doses or levofloxacin 1000 mg/day in 2 oral doses or moxifloxacin 400 mg/day in 1 oral dose. ^d — The North American recommendations include the following regimen: doxycycline for 12 weeks plus rifampin for 6 weeks. ^e — Second-generation fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin) are more effective than ciprofloxacin against intracellular pathogens — *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., and *Chlamydia* spp. ^f — Treatment of Whipple's endocarditis remains empirical only. When the central nervous system is affected, doxycycline is combined with sulfadiazine 6 g/day in 4 doses orally. Alternative therapy is ceftriaxone 2 g/day or penicillin G 12 million IU in 6 doses in combination with streptomycin 1 g/day intravenously for 2–4 weeks, followed by co-trimoxazole 1600 mg/day in 2 doses. Trimethoprim is not active against *T. whipplei*. Successful long-term (>1 year) treatment with co-trimoxazole has been reported.

Литература/References

1. Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012; 368. [Tyurin V P Infektsionnye endokardity [Infective endocarditis]. Moscow: GEOTAR-Media: 2012. 368. (in Russian)]
2. Шевченко Ю. Л. Инфекционный эндокардит. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы (II). М.: Практика; 2014; 976. [Shevchenko Yu. L. Infektsionnyi endokardit. Rukovodstvo po kardiologii v chetyrekh tomakh. Tom 4: Zabolevaniya serdechno-sosudistoi sistemy (II) [Infective endocarditis. Cardiology guidelines in four volumes. Volume 4: Diseases of the cardiovascular system (II)]. Moscow: Praktika; 2014; 976. (in Russian)]
3. Ambroisoni J., Hernandez-Meneses M., Tellez A., Pericas J., Falces C., Tolosana J. M. et al. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century. Curr Infect Dis Rep. 2017; 19 (5): 21. doi: 10.1007/s11908-017-0574-9.
4. DeSimone D. C., Garrigos Z. E., Marx G. E., Tattevin P., Hasse B., McCormick D. W. et al. Blood culture-negative endocarditis: a scientific statement from the american heart association: endorsed by the international society for cardiovascular infectious diseases. J Am Heart Assoc. 2025; 14 (8): e040218. doi: 10.1161/JAHA.124.040218.
5. Quintero-Martinez J. A., Hindy J. R., El Zein S., Michelena H. I., Nkomo V. T., DeSimone D. C., Baddour L. M. Contemporary demographics, diagnostics and outcomes in non-bacterial thrombotic endocarditis. Heart. 2022 May 9; heartjnl-2022-320970. doi: 10.1136/heartjnl-2022-320970.
6. Zmaili M. A., Alzubi J. M., Kocyigit D., Bansal A., Samra G. S., Grimm R. et al. A contemporary 20-year cleveland clinic experience of nonbacterial thrombotic endocarditis: etiology, echocardiographic imaging, management, and outcomes. Am J Med. 2021; 134 (3): 361–369. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.06.047.
7. Deharo E., Arregle E., Bohbot Y., Tribouilloy C., Cosyns B., Donal E. et al. Multimodality imaging in marantic endocarditis associated with cancer:

- a multicentric cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023; 24 (12): 1620–1626. doi: 10.1093/ehjci/jead139.
8. Alhuarrat M. A. D., Garg V., Borkowski P., Nazarenko N., Alhuarrat M. R., Abushairah A. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of marantic endocarditis: a systematic review and meta-analysis of 416 reports. *Curr Probl Cardiol*. 2024; 49 (1 Pt A): 102027. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102027.
 9. Anderson A., Bijlmer H., Fournier P. E., Graves S., Hartzell J., Kersh G. J., et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2013; 62 (RR-03): 1–30.
 10. van der Hoek W., Dijkstra E., Schimmer B., Schneeberger P. M., Vellema P., Wijkmans C. et al. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill*. 2010; 15 (12): 19520.
 11. Okaro U., Addisu A., Casanas B., Anderson B. Bartonella species, an emerging cause of blood-culture-negative endocarditis. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30 (3): 709–746. doi: 10.1128/CMR.00013-17.
 12. Shepard Z., Vargas Barahona L., Montalbano G., Rowan S. E., Franco-Paredes C., Madinger N. Bartonella quintana infection in people experiencing homelessness in the Denver Metropolitan Area. *J Infect Dis*. 2022; 226 (Suppl 3): S315–S321. doi: 10.1093/infdis/jiac238.
 13. Boodman C., MacDougall W., Hawkes M., Tyrrell G., Fanella S. Bartonella quintana endocarditis in a child from Northern Manitoba, Canada. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022; 16 (5): e0010399. doi: 10.1371/journal.pntd.0010399.
 14. Mancilla M. Smooth to rough dissociation in *Brucella*: the missing link to virulence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 5: 98. doi: 10.3389/fcimb.2015.00098.
 15. Rittig M. G., Kaufmann A., Robins A., Shaw B., Sprenger H., Gemsa D. et al. Smooth and rough lipopolysaccharide phenotypes of *Brucella induce* different intracellular trafficking and cytokine/chemokine release in human monocytes. *J Leukoc Biol*. 2003; 74 (6): 1045–55. doi: 10.1189/jlb.0103015.
 16. Bonifini B., Chiarenza G., Paci V., Sacchini F., Salini R., Vesco G. et al. Cross-reactivity in serological tests for brucellosis: a comparison of immune response of *Escherichia coli* O157: H7 and *Yersinia enterocolitica* O: 9 vs *Brucella* spp. *Vet Ital*. 2018; 54 (2): 107–114. doi: 10.12834/vetit.1176.6539.2.
 17. Maurin M. *Francisella tularensis*, tularemia and serological diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 512090. doi: 10.3389/fcimb.2020.512090.
 18. Hanci H., Igan H., Uyanik M. H. Evaluation of a new and rapid serologic test for detecting brucellosis: brucella coombs gel test. *Pak J Biol Sci*. 2017; 20 (2): 108–112. doi: 10.3923/pjbs.2017.108.112.
 19. Fowler V. G., Durack D. T., Selton-Suty C., Athan E., Bayer A. S., Chamis A. L. et al. The 2023 Duke international society for cardiovascular infectious diseases criteria for infective endocarditis: updating the modified duke criteria. *Clin Infect Dis*. 2023; 77 (4): 518–526. doi: 10.1093/cid/ciad271.
 20. Kasperbauer S. H., Daley C. L. *Mycobacterium chimaera* infections related to the heater-cooler unit outbreaks: guide to diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 2019; 68 (7): 1244–1250. doi: 10.1093/cid/ciy789.
 21. Schreiber P. W., Sax H. *Mycobacterium chimaera* infections associated with heater-cooler units in cardiac surgery. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30 (4): 388–394. doi: 10.1097/QCO.0000000000000385.
 22. Büchler A. C., Lazarevic V., Gaia N., Girard M., Eckstein F., Egli A. et al. *Mycobacterium cheloneae* infection identified by metagenomic next-generation sequencing as the probable cause of acute contained rupture of a biological composite graft—a case report. *Int J Mol Sci*. 2021; 23 (1): 381. doi: 10.3390/ijms23010381.
 23. Thompson G. R. 3rd, Boulware D. R., Bahr N. C., Clancy C. J., Harrison T. S., Kauffman C. A. et al. Noninvasive testing and surrogate markers in invasive fungal diseases. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9 (6): ofac112. doi: 10.1093/ofid/ofac112.
 24. Meena D. S., Kumar D., Agarwal M., Bohra G. K., Choudhary R., Samantaray S. et al. Clinical features, diagnosis and treatment outcome of fungal endocarditis: a systematic review of reported cases. *Mycoses*. 2022; 65: 294–302. doi: 10.1111/myc.13398.
 25. García-Rodríguez J., García-Guerra L., De Pablos M., Burgueros M., Borches D. Galactomannan detection as a tool for the diagnosis and management of cardiac aspergillosis in 2 immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (11): e90–2. doi: 10.1086/592977.
 26. Mohr J. E., Sims C., Paetznick V., Rodriguez J., Finkelman M. A., Rex J. H., Ostrosky-Zeichner L. Prospective survey of (1→3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol*. 2011; 49 (1): 58–61. doi: 10.1128/JCM.01240-10.
 27. Baddour L. M., Wilson W. R., Bayer A. S., Fowler V. G. Jr., Tleyjeh I. M., Rybak M. J. et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132 (15): 1435–86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
 28. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S., Bonaros N., Brida M., Burri H. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023; 44 (39): 3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
 29. Mahmood M., Kendi A. T., Ajmal S., Farid S., O'Horo J. C., Chareonthaitawee P. et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2019; 26 (3): 922–935. doi: 10.1007/s12350-017-1092-8.
 30. de Camargo R. A., Sommer Bitencourt M., Meneghetti J. C., Soares J., Gonçalves L. F. T., Buchpiguel C. A. et al. The Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of left-sided endocarditis: native vs prosthetic valves endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2020; 70 (4): 583–594. doi: 10.1093/cid/ciz267.
 31. Oumarou Hama H., Aboudharam G., Barbieri R., Lepidi H., Drancourt M. Immunohistochemical diagnosis of human infectious diseases: a review. *Diagn Pathol*. 2022; 17 (1): 17. doi: 10.1186/s13000-022-01197-5.
 32. Miller R. J., Chow B., Pillai D., Church D. Development and evaluation of a novel fast broad-range 16S ribosomal DNA PCR and sequencing assay for diagnosis of bacterial infective endocarditis: multi-year experience in a large Canadian healthcare zone and a literature review. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 146. doi: 10.1186/s12879-016-1476-4.
 33. Белов Б. С., Тарасова Г. М., Муравьева Н. В. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита: современных условиях. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (5–6): 72–84. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-72-84>. [Belov B. S., Tarasova G. M., Muravyeva N. V Antibacterial therapy and prevention of infectious endocarditis in modern conditions. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 72–84. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-72-84>. (in Russian)]
 34. Tattevin P., Revest M., Lefort A., Michelet C., Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 44 (4): 290–294. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003.

Поступила / Received 02.05.2025

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. Researcher ID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Галина Маркелаевна Тарасова – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9933-5350. Researcher ID: AAF-3477-2021. eLIBRARY SPIN-code: 8145-6124. Scopus Author ID: 7005497817

Наталья Валерьевна Муравьева – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706.

Информация об авторах

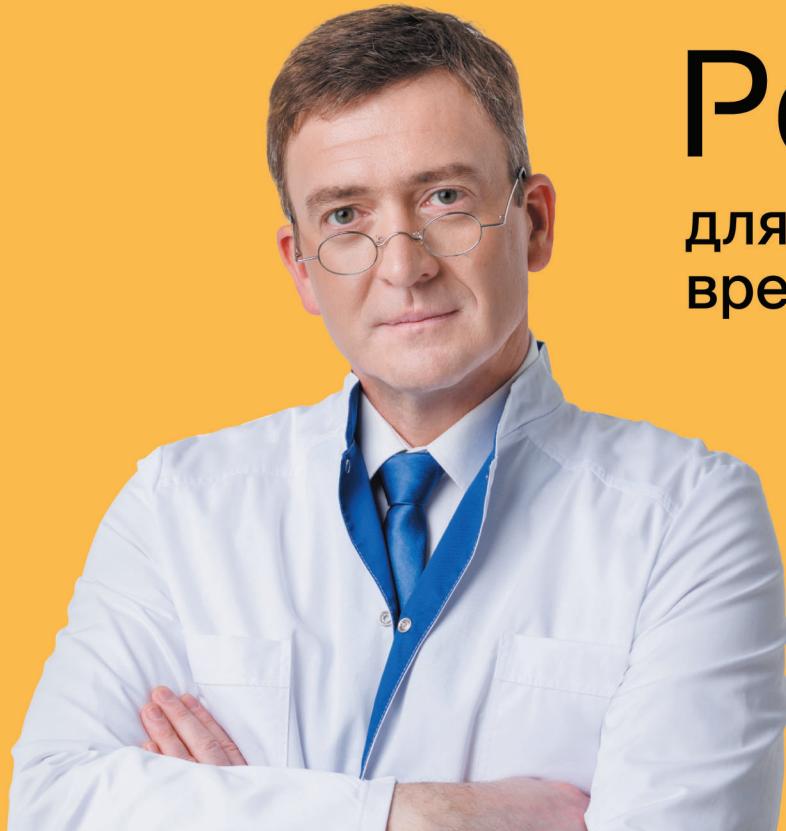
Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7091-2054. Researcher ID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Тарасова Галина Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9933-5350. Researcher ID: AAF-3477-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8145-6124. Scopus Author ID: 7005497817

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: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706.

Ремаксол®

для печени –
время для жизни



— Дает такое ценное время

Инфузионный гепатотропный препарат
для терапии нарушений функций
печени различного генеза



Оригинальные
препараты «ПОЛИСАН»

 Циклоферон

 Цитофлавин

 Реамберин

 Ремаксол

+
Оригинальные
и воспроизведенные
препараты

+
Собственное производство
фармацевтических
субстанций

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



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



Новый препарат



Унифузол

