

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 57



11-12'2012

Научно-практический журнал

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

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

«Antibiotics and Chemotherapy»
Published 12 times a year
Founded in 1956

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а.
ГНИЦА
Тел.: 8-499-611-20-77
Факс: 8-499-611-42-38
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Зав. редакцией Л. Б. Смирнова
Корректор: А. Н. Лобусева

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: 8-499-611-20-77
Факс: 8-499-611-42-38
E-mail: gncajournal@yandex.ru
Л. И. Гусак

Подписка по каталогу Роспечать:

- индекс **71404** — для индивидуальных подписчиков
- индекс **71405** — для предприятий и организаций

*Подписка через объединённый каталог
«Пресса России»:*

- индекс **10659** — для индивидуальных подписчиков
- индекс **10660** — для предприятий и организаций

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

Установочный тираж 5000 экз.

© ГНИЦА 2012

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

Том 57

11—12'2012

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
MONTHLY JOURNAL

Главный редактор
профессор, д. м. н. Сидоренко С. В.

Зам. главного редактора — к. м. н. Буданов С. В.
Отв. секретарь — к. м. н. Гучев И. А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Член-корр РАМН, проф., д. м. н. Белоусов Ю. Б.
Проф., д. м. н. Белобородов В. А.
Проф. Говорун В. М.
Проф. Гомберг М. А.
Д. б. н. Даниленко В. Н.
Проф. Климко Н. Н.
Акад. РАМН, проф., д. м. н. Лобзин Ю. В.
Проф., д. м. н. Никитин А. В.
Проф., д. х. н. Преображенская М. Н.
Проф. Руднов В. А.
Проф. Тишков В. Н.
Проф., д. б. н. Фирсов А. А.
Проф., д. м. н. Яковлев С. В.
Проф. Яроцкий С. В.

Научные редакторы

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беседнова Н. Н.	Клясова Г. А.
Бибикова М. В.	Ленёва И. А.
Васильев А. Н.	Митрохин С. Д.
Волжанин В. М.	Романцов М. Г.
Дмитриева Н. В.	Сычев Д. А.
Долгова Г. В.	Тец В. В.
Захарова Ю. А.	Цыбанев А. А.
Зуева Л. П.	Ших Е. В.
Ильина Е. Н.	

**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)**

Оригинальные статьи

Даниленко А. Н., М. В. Бибилова М. В., Спиридонова И. А.,
Грамматикова Н. Э., Катлинский А. В.
Физико-химические свойства и структурные
исследования олигомицина SC-II,
продуцируемого *Streptomyces virginiae* 17
Логинова С. Я., Борисевич С. В., Русинов В. Л.,
Уломский У. Н., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.
Оценка токсичности нового отечественного
противогриппозного химиопрепарата триазавирин
Илюхин В. И., Ротов К. А., Сенина Т. В., Снатенков Е. А.,
Тихонов С. Н., Плеханова Н. Г., Куликова А. С.,
Шубникова Е. В., Король Е. В., Нехезина М. О.
Химиотерапия острых форм сапа в эксперименте

В помощь практикующему врачу

Кибрик Б. С., Челнокова О. Г.,
Терехина Л. М., Соснина О. Ю.
Противотуберкулёзные свойства
метилдиоксотетрагидропиримидин
сульфонизоникотиноил гидразид
Морозов С. В., Полуэктов В. Л.,
Долгих В. Т., Рейс А. Б., Ершов А. В., Рейс Б. А.
Иммунные нарушения у больных
с постнекротическими кистами поджелудочной железы
Ляликов С. А., Романцов М. Г., Бедин П. Г., Ермак С. Ю.
Мониторинг побочных реакций
и оценка эффективности препарата циклоферон
у часто и длительно болеющих детей

Обзоры

Романцов М. Г., Петров А. Ю.,
Александрова Л. Н., Суханов Д. С., Коваленко А. Л.
Патогенетическая коррекция метаболических нарушений
при хроническом поражении печени

По страницам журналов

**Указатель авторов и статей,
опубликованных в 2012 году**

Original Papers

- 3** Danilenko A. N., Bibikova M. V., Spiridonova I. A.,
Grammatikova N. E., Katlinsky A. V.
Physico-Chemical Properties and Structure
of Oligomycin SC-II, Produced by *Streptomyces virginiae* 17
- 8** Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Rusinov V. L.,
Ulomsky U. N., Charushin V. N., Chupakhin O. N.
Toxicity of Triazavirin, a Novel Russian
Antiinfluenza Chemotherapeutic
- 11** Ilyukhin V. I., Rotov K. A., Senina T. V., Snatenkov E. A.,
Tikhonov S. N., Plekhanova N. G., Kulikova A.S.,
Shubnikova E. V., Korol E. V., Nekhezina M. O.
Experimental Study on Chemotherapy of Acute Glanders

Guidelines for Practitioners

- 16** Kibrik B. S., Chelnokova O. G.,
Terekhina L. M., Sosnina O. Yu.
Antituberculosis Properties
of Methylidioxotetrahydropyrimidine
Sulfonisonicotinoyl Hydrazide
- 22** Morozov S. V., Poluektov V. L., Dolgikh V. T.,
Reis A. B., Ershov A. V., Reis B. A.
Immune Disturbances in Patients
with Postnecrotic Pseudocysts of the Pancreas
- 26** Lyalikov S. A., Romantsov M. G., Bedin P. G., Ermak S. Yu.
Monitoring of Side Effects and Estimation
of Cycloferon Efficacy in Treatment of Children
with Frequent and Prolonged Diseases

Reviews

- 33** Romantsov M. G., Petrov A. Yu.,
Aleksandrova L. N., Sukhanov D. S., Kovalenko A. L.
Pathogenetic Correction of Metabolic Disturbances
in Chronic Liver Affections

Abstracts

49 **Index of Authors
and Papers Published in 2012**

* 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.

Физико-химические свойства и структурные исследования олигомицина SC-II, продуцируемого *Streptomyces virginiae* 17

А. Н. ДАНИЛЕНКО¹, М. В. БИБИКОВА², И. А. СПИРИДОНОВА², Н. Э. ГРАММАТИКОВА³, А. В. КАТЛИНСКИЙ⁴

¹ Институт биохимической физики им. Н. М. Эммануэля РАН, Москва

² ООО «Виорин», Москва

³ ООО «Олфарм», Москва

⁴ НПО «Микроген», Москва

Physico-Chemical Properties and Structure of Oligomycin SC-II, Produced by *Streptomyces virginiae* 17

A. N. DANILENKO, M. V. BIBIKOVA, I. A. SPIRIDONOVA, N. E. GRAMMATIKOVA, A. V. KATLINSKY

N. M. Emmanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow

Viorin Co., Moscow

Olfarm Co., Moscow

Microgen Co., Moscow

При выполнении программы поиска антибиотиков с антифунгальной и иммуносупрессивной активностью отобрана культура *Streptomyces virginiae* 17, которая образовывала комплекс антибиотиков олигомицинов. Разделение комплекса на индивидуальные компоненты методом ВЭЖХ показало, что он состоит из двух компонентов в соотношении 8:2. Были изучены физико-химические характеристики компонентов антибиотического комплекса. Методом ЯМР ¹³C и ¹H определена структура олигомицина.

Ключевые слова: *Streptomyces virginiae*, олигомицин SC-II, физико-химические свойства.

Under the screening programme for antibiotics with antifungal and immunosuppressive activities, *Streptomyces virginiae* 17 producing an oligomycin complex was isolated. Separation of the complex by HPLC showed that it contained two components at a ratio of 8:2. The physico-chemical characteristics of the components were investigated. The structure of oligomycin was assessed by ¹³C NMR and ¹H NMR.

Key words: *Streptomyces virginiae* 17, oligomycin SC-II, physico-chemical properties.

При выполнении программы поиска антибиотиков с гипополипидемической и антифунгальной активностью нами была отобрана культура *Streptomyces* sp.17, выделенная из почвенного образца Тувы [1]. Культура образовывала комплекс антибиотиков, близких по физико-химическим свойствам олигомицинам А, В и С [2, 3], но отличающихся от них временами удерживания при хроматографии на колонке С18 и антибиотической активностью. По своей химической природе олигомицины являются макролидными антибиотиками, содержащими 26-членный α , β -ненасыщенный лактон, соединенный с бициклической спирокетальной группировкой.

Выделение и очистка

Культуральную жидкость фильтровали на бумажном фильтре № 3 под вакуумом водоструйно-

го насоса. Фильтрат отбрасывали, а осадок помещали в химический стакан и экстрагировали антибиотик ацетоном дважды при массовом соотношении мицелий/ацетон 1:3 в течение 1 ч при перемешивании механической мешалкой. После каждой экстракции мицелий от жидкости отделяли на фильтре № 3. В полученных фильтратах определяли содержание антибиотика методом ВЭЖХ, используя в качестве стандарта для количественных расчётов препарат фирмы Sigma, содержащий 60% олигомицина А, 30% олигомицина В и 10% олигомицина С.

Количественное содержание антибиотика в культуральной жидкости составляло, по данным ВЭЖХ, 37 мг/л. Наилучшее разделение компонентов комплекса было достигнуто при следующих условиях: хроматографическая колонка Alltima C 18 (250×4,6 мм; 5 мкм); подвижная фаза — метанол/вода в соотношении 85:15; скорость потока — 0,8 мл/мин, детектирование — 225 нм; объём вводимой пробы — 20 мкл (с=240 мкг/мл). В этих условиях на хроматограмме получали два

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул, За. ООО «Олфарм»

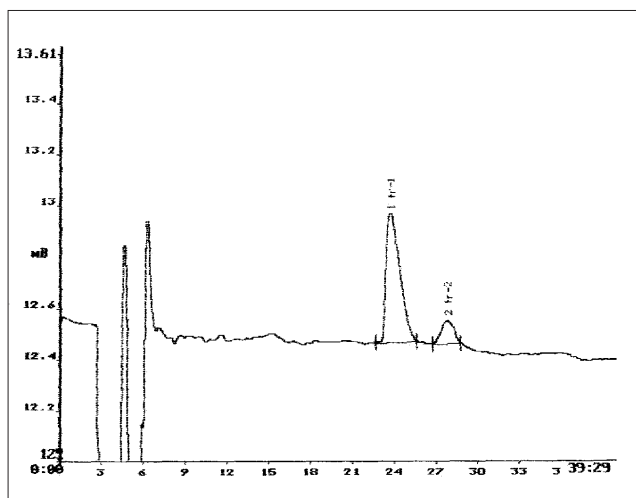


Рис. 1. Хроматограмма препаративного выделения олигомицина.

Условия: колонка — Zorbax C18 (250×22 мм; 5 мкм); подвижная фаза — метанол:вода в соотношении 85:15; скорость потока — 8 мл/мин; детектирование — рефрактометрия; объем вводимой пробы — 1 мл ($c = 30$ мг/мл).

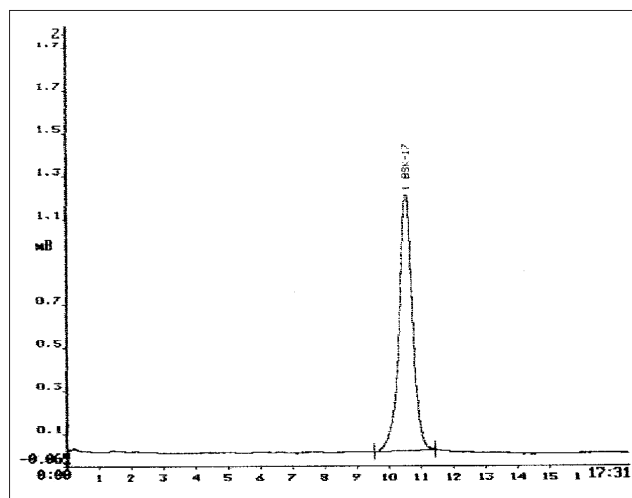


Рис. 2. Аналитическая хроматограмма хроматографически очищенного олигомицина.

Условия: колонка — Alltima C18 (250×4,6 мм; 5 мкм); подвижная фаза — метанол:вода в соотношении 85:15; скорость потока — 0,8 мл/мин.; детектирование УФ при 225 нм; объем вводимой пробы — 20 мкл ($c = 240$ мкг/мл).

пика с временами удерживания 11,5 и 13,2 мин и соотношением площадей под пиками 8:1. Методом ВЭЖХ показано, что хроматографический пик с временем удерживания на колонке 13,2 мин (минорный компонент) соответствует времени удерживания олигомицина А для стандартного образца. На этом основании можно считать, что минорный компонент олигомицинового комплекса является олигомицином А.

В первом ацетоновом экстракте, по данным ВЭЖХ, находилось 85% антибиотика от его содержания в культуральной жидкости, а во втором — ~15%. Следует отметить, что второй экстракт был сильно пигментирован и по этой причине для дальнейшей очистки антибиотика не использовался. Первый фильтрат упаривали на роторном испарителе под вакуумом водоструйного насоса при температуре 40°C до полного удаления ацетона. Образовавшуюся водную суспензию помещали в колбу с притертой пробкой, добавляли двукратный объем этилового эфира и экстрагировали антибиотик в течение 1 ч при перемешивании на магнитной мешалке. Смесь помещали на делительную воронку, выдерживали ее до полного разделения на две фазы. Верхнюю (эфирную) фазу, содержащую ~97% антибиотика от его содержания в ацетоновом экстракте (определено методом ВЭЖХ), собирали в круглодонную колбу и упаривали на роторном испарителе досуха при комнатной температуре. Сухой остаток растворяли в 100 мл 80%-ого водного метанола и приливали равный объем гексана. Экстракцию проводили при перемешивании на магнитной мешалке в течение часа. Смесь помещали на делительную

воронку и после разделения на фазы, нижнюю фазу (водно-метанольную) содержащую ~95% антибиотика от его содержания в эфирном экстракте (определено методом ВЭЖХ) собирали в круглодонную колбу и упаривали на роторном испарителе досуха. Сухой остаток в виде кристаллов растворяли в 4 мл метанола и использовали для дальнейшей очистки методом препаративной ВЭЖХ в обращенных фазах.

Хроматографическая колонка Zorbax C18 (250×22 мм, 5 мкм), подвижная фаза — метанол/вода при соотношении 85:15, скорость потока — 8 мл/мин, детектирование осуществляли рефрактометром, объем вводимой пробы — 1 мл при концентрации — 30 мг/мл. Хроматограмма при препаративной наработке основной фракции-1 приведена на рис. 1. Фракцию собирали в круглодонную колбу и упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный кристаллический препарат досушивали в эксикаторе над пятиокисью фосфора под вакуумом. На рис. 2 приведена аналитическая хроматограмма полученного препарата. Степень очистки по данным ВЭЖХ не менее 98%.

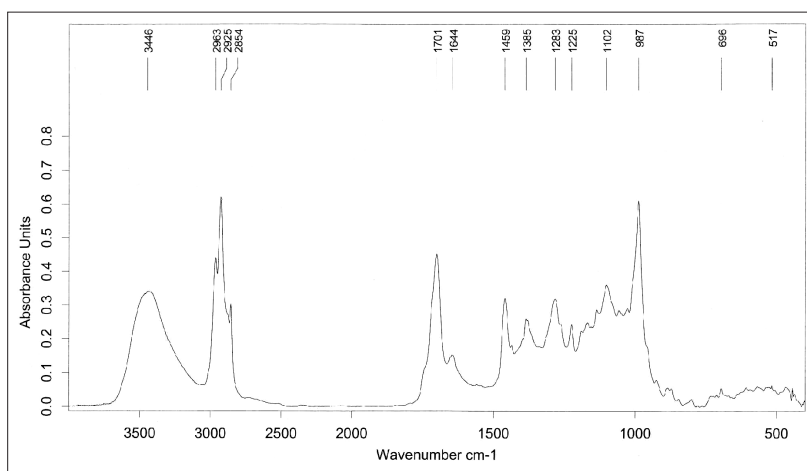
Физико-химические свойства

В табл. 1 приведены физико-химические свойства исследуемого компонента антибиотического комплекса (фракция 1), продуцируемого культурой *Streptomyces virginiae* 17.

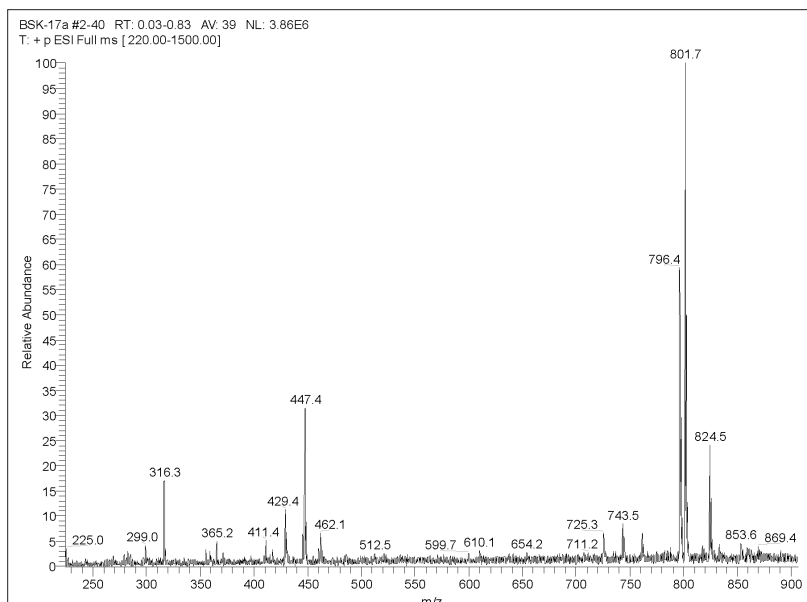
УФ-абсорбционные спектры получены на спектрофотометре Specord UV VIS (Karl Zeiss) при концентрации антибиотика в растворе мета-

Таблица 1. Физико-химические свойства олигомицина (фракция-1), выделенного из *Streptomyces virginiae* 17

Физико-химические свойства	Параметры
Молекулярная масса, d(MS)	778
Брутто формула (данные элементного анализа)	$C_{44}H_{74}O_{11}$
Брутто формула (данные ЯМР)	$C_{44}H_{74}O_{11}$
Удельное вращение, $[\alpha]_D^{20}$, в CH_3OH , °	-44,7 (c=0,36)
УФ-абсорбционный спектр, нм	220; 225; 233; 242
Удельная экстинция (E_{1cm}^{225} , CH_3OH)	450
ИК-спектр, ν_{max} (см ⁻¹)	3435, 2964, 2929, 1702, 1644, 1459, 1385, 1284, 1225, 1136, 987
Температура плавления кристаллов, °C	102-105

**Рис. 3. ИК-спектр исследуемого олигомицина.**

Спектр снят в таблетках KBr на ИК-спектрометре Bruker Logo, Type JFS113.

**Рис. 4. Масс-спектр исследуемого олигомицина.**

Получен на масс-спектрометре LCQ deca XP при ионизирующем напряжении 3,2 кВ и температуре 200°C. Ион с $m/z = 801,7$ соответствует Na^+ форме олигомицина.

ноле 20 мкг/мл в 1 см кюветах. Удельные экстинкции определены при длине волны 225 нм. УФ-спектры для олигомицина А [3] и полученного нами антибиотика идентичны (табл. 1). Они

имеют максимумы поглощения при одной и той же длине волны и 3 «плеча», расположенные при одинаковых длинах волн. Удельная экстинция для нашего антибиотика равна 450 (см. табл. 1), что практически совпадает с величиной для олигомицина А ($\epsilon=436$) [3]. ИК-спектры получены в таблетках KBr на приборе Bruker Logo, Type JFS113 приведены на рис. 3 и значения ν_{max} в табл. 1. Значения ν_{max} для нашего антибиотика и олигомицина А приведённые в работе [4], практически полностью совпадают.

Полученные данные свидетельствуют о том, что выделенный нами антибиотик близок к известным антибиотикам группы олигомицинов, но отличается по времени удерживания на колонке C18 от олигомицинов А, В и С (данные не приводятся).

Молекулярная масса антибиотика была определена на масс-спектрометре LCQ deca XP при ионизирующем напряжении 3,2 кВ и температуре на капилляре 200°C (рис. 4). Значение молекулярной массы полученного антибиотика приведено в табл. 1. Она отличается от молекулярных масс для известных олигомицинов [2—4].

Элементный анализ, проведённый методом сжигания пробы и с учётом молекулярной массы антибиотика дал следующую брутто формулу — $C_{44}H_{74}O_{11}$.

Удельное вращение антибиотика в метаноле (c=0,36%) было определено на поляриметре Perkin-Elmer 141 при длине волны 589 нм в 1 дм кювете. Полученные данные приведены в табл. 1.

Температура плавления кристаллов была определена в капиллярах и методом дифференциальной сканирующей калориметрии на приборе DSM-3 при скорости сканирования 8

Таблица 2. Данные двумерного ЯМР антибиотика 17, выделенного из *Streptomyces virginiae* 17

C, No.	Группа	δ (C), ppm	δ (H), ppm
1	O=C-O	165,2644	—
2	CH sp ²	122,1339	5,80
3	CH sp ²	149,7556	6,70
4	CH	40,8888	2,48
5	CH-O	80,4529	3,66
6	CH	36,1898	1,86
7	CH-O	80,2614	3,88
8	CH	41,2706	1,48
9	CH-O	68,0141	4,04
10	CH ₂	31,6146	2,76
11	C=O	217,7442	—
12	C _{quart} -O(H)	82,5768	—
13	CH-O	71,5457	4,05
14	CH	33,3845	1,87
15	CH ₂	38,3599	2,12
16	CH sp ²	129,8501	5,24
17	CH sp ²	132,5892	6,07
18	CH sp ²	130,4746	5,97
19	CH sp ²	137,3733	5,27
20	CH	46,2310	1,86
21	CH ₂	31,5359	1,53/1,47
22	CH ₂	31,0173	1,65/1,04
23	CH-O	68,9108	3,80
24	CH	35,7796	2,15
25	CH-O	76,3116	4,90
26	CH	37,7609	1,82
27	O-C _{quart} -O	99,0818	—
28	CH ₂	26,0362	1,93/1,25
29	CH ₂	26,5444	2,13/1,42
30	CH	30,5374	1,58
31	CH-O	67,2142	4,01
32	CH ₂	42,6325	1,62/1,30
33	CH-O	64,6993	4,05
xxi	CH ₂	28,7336	1,40/1,30
xxxiii	CH ₃	24,7347	1,24
xii	CH ₃	20,9723	1,17
iv	CH ₃	17,9258	1,7
xiv	CH ₃	14,6784	1,02
xxii	CH ₃	12,0307	0,84
xxvi	CH ₃	11,8917	0,98
xxx	CH ₃	11,2475	0,92
viii	CH ₃	9,1791	1,03
xxiv	CH ₃	5,9346	0,86
vi	CH ₃	4,4784	0,86

град/мин в диапазоне температур от 50 до 170°C (см. табл. 1).

Используя физико-химические данные, приведенные в табл. 1, был проведён поиск по банку данных для антибиотиков (Berdy Berdy J. BNPD, data base for microbial metabolite research. Abstr of Intern Conf Microbial Secondary Metabolism. Interlaken, Suisse 1994: 2). Однако антибиотик с приведёнными физико-химическими характеристиками не был найден.

Спектры ЯМР ¹³C и ¹H получены на ЯМР-спектрометре Bruker DRX 500 (500/125 МГц ¹H/¹³C) в CDCl₃ при комнатной температуре (10 мг препарата антибиотика растворяли в 0,5 мл CDCl₃). Отнесение сигналов в спектрах выполнено при помощи двумерных экспериментов: COSY,

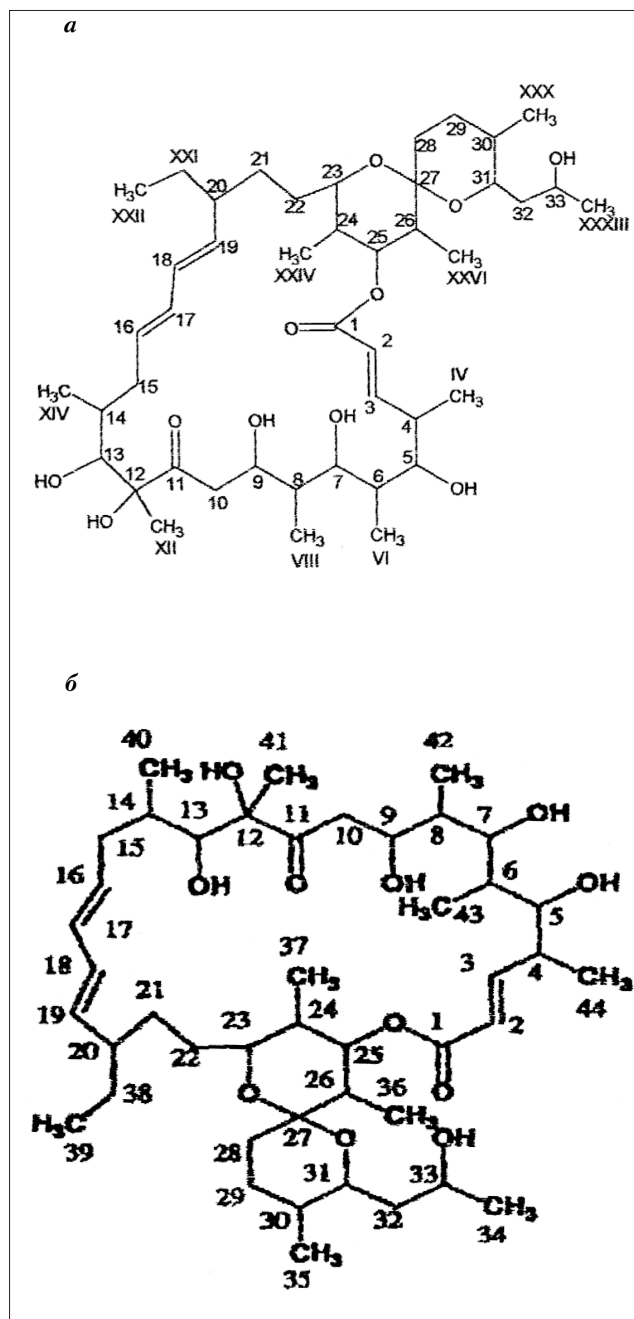


Рис. 5. Химическая формула олигомицина SC-II олигомицина SC-II полученного нами (а) и из японского патента (б).

TOCSY, ROESY, HSQC и HMBC. Химические сдвиги сигналов ¹³C и ¹H ЯМР антибиотика 17 представлены в табл. 2.

На основании этих данных была установлена химическая формула антибиотика, как аналога группы олигомицинов (рис. 5, а). При детальном анализе литературы найден японский патент [5], в котором приведены данные двумерного ЯМР и химическая формула олигомицина SC-II (рис. 5, б), соответствующая нашим данным. Однако в указанном патенте допущена ошибка, ЯМР данные ¹³C для углеродов C(38) и C(39) должны быть пронумерованы в противоположном порядке.

Следует так же отметить, что олигомицин SC- II запатентован в Японии на японском языке, а продуцентом антибиотика является грамотрицательная энтеробактерия *Pantotea aglomerans* [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бибикова М. В. Грамматикова Н. Э. и др. Штамм *Streptomyces* sp. 17 — продуцент антибиотика олигомицина SC-II. (характеристика продуцента, биологические свойства антибиотика). Антибиотики и химиотер 2012; 7—8; 3—6.
2. Smith R. A., Peterson W. H., Coy E. Oligomycin, a new antifungal antibiotic. Antibiot Chemother 1954; 4: 962—970.
3. Nakakita Y., Nakagawa M., Sakai H. Isolation of oligomycin A as a result of screening for antagonists of lipids. J Antibiot 1980; 33: 514—516.
4. Кабанов А. Е., Даниленко А. Н., Спиридонова И. А. и др. Определение структуры основного компонента антибиотического комплекса, образуемого *Streptomyces driseolus* 182. Антибиотики и химиотер 2003; 10: 16—20.
5. Daisuke K., Makato K., Yamada K. et. al. Oligomycin SC compounds of *Pantotea Aglomerans* as anticancer agents. J P Pat Appl 09,208,587 (C1.C07D493/20) aug.12,1997.

Таким образом установлена структура нового компонента комплекса антибиотика 17 (фракция 1), который отличается от олигомицинов А,В,С и соответствует олигомицину SC-II.

Оценка токсичности нового отечественного противогриппозного химиопрепарата триазаваирин

С. Я. ЛОГИНОВА¹, С. В. БОРИСЕВИЧ¹, В. Л. РУСИНОВ², У. Н. УЛОМСКИЙ², В. Н. ЧАРУШИН², О. Н. ЧУПАХИН²

¹ Научно-исследовательский центр ФБУ «33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт
Министерства обороны Российской Федерации», *Сергиев Посад*

² ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет — УПИ» имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, *Екатеринбург*

Toxicity of Triazavirin, a Novel Russian Antiinfluenza Chemotherapeutic

S. YA. LOGINOVA, S. V. BORISEVICH, V. L. RUSINOV, U. N. ULOMSKY, V. N. CHARUSHIN, O. N. CHUPAKHIN

Central Research and Experimental Institute No.33, Ministry of Defense of the Russian Federation, *Sergiev Posad*
B. N. Eltsin Urals State Technical University, *Ekaterinburg*

В ходе изучения токсичности нового противовирусного Триазаваирин установлено, что максимальная концентрация препарата, при которой не происходит визуально наблюдаемых под микроскопом изменений в структуре монослоя и в самих клетках, для культуры клеток MDCK составила 128 мкг/мл, для СПЭВ — 100 мкг/мл. Максимальная доза препарата при однократном внутрибрюшинном введении, при которой отсутствуют какие-либо признаки острой интоксикации белых мышей массой 10–12 г, составляет 1000 мг/кг массы животного. В ходе определения хронической токсичности триазаваирин установлено, что его пероральное введение (по 0,05 мл) белым мышам массой 10–12 г в дозе 200 мг/кг (максимально возможная по растворимости концентрация) ежедневно в течение 10 суток хорошо переносится лабораторными животными. Максимально переносимая доза триазаваирин для белых мышей составляет ≥ 200 мг/кг.

Ключевые слова: токсичность, мыши, триазаваирин.

The study of the toxicity of triazavirin, a new antiinfluenza agent, showed that the maximum concentration of the drug, inducing no microscopically visible changes in the structure of the monolayer and the cells of the MDCK and SKEV cell cultures, was 128 and 100 mcg/ml respectively. The maximum drug dose for single intraperitoneal administration inducing no signs of acute intoxication in albino mice weighing 10–12 g was 1000 mg/kg. In investigation of the chronic toxicity it was shown that oral administration of the drug (by 0.05 ml) to the albino mice in a dose of 200 mg/kg (maximum possible concentration by the solubility) daily for 10 days was well tolerated by the laboratory animals. The maximum tolerable dose of triazavirin for the albino mice was ≥ 200 mg/kg.

Key words: toxicity, mice, triazavirin.

К настоящему времени методология изучения токсичности существующих и вновь разрабатываемых химиопрепаратов в отношении возбудителей вирусных инфекций описана в руководстве по доклинической оценке фармакологических препаратов [1]. Подобные исследования уже проводились ранее специалистами филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России — ВЦ» в отношении различного класса неспецифических медицинских средств защиты, используемых для профилактики и лечения особо опасных и опасных инфекционных заболеваний вирусной природы [2].

Целью настоящей работы являлось изучение безопасности нового отечественного противогриппозного химиопрепарата Триазаваирин на белых мышах.

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 141306 Московская обл., Сергиев Посад-6.
33 Центральный НИИ испытательный институт МО РФ

Материал и методы

Культуры клеток. Использованы постоянные культуры клеток почек свиньи — СПЭВ и почек собаки — MDCK. В качестве ростовой среды и среды поддержания использовали полусинтетическую среду (ПС-4) на растворе Хенкса, содержащую 7,5 и 2 % сыворотки крупного рогатого скота соответственно.

Исследуемый препарат — Препарат триазаваирин синтезирован специалистами НИИ органического синтеза Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия. Препарат представляет собой синтетический аналог пуриновых нуклеотидов (гуанина). Обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Эффективен против 15 видов гриппа, включая вирус А/Н1N1 (свиного гриппа) и H5N1 (птичьего гриппа) на любой стадии болезни.

Лабораторные животные — для определения острой и хронической токсичности использовали беспородных белых мышей массой 10–12 г. При изучении острой токсичности срок наблюдения составлял 14 суток, а при изучении хронической токсичности — 30 суток.

Таблица 1. Оценка токсичности препарата триазавирина при внутрибрюшинном введении белым мышам массой 10—12 г

Исследуемое соединение	Частота гибели белых мышей при концентрации препарата, мг/кг массы животного							
	15,2	31,3	62,5	125	250	500	1000	2000
Триазабирин	0/20 ¹	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
Контроль (без препарата)	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20

Примечание. Здесь и далее представлено общее количество павших/взятых в опыт животных, шт.

Таблица 2. Результаты изучения влияния препарата триазавирина при внутрибрюшинном введении белым мышам на прирост массы тела

Доза препарата, мг/кг	Средняя масса мышей (г) на различные сроки (дни) после введения препарата										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
7,5	10,8±0,1	11,9±0,2	12,3±0,2	12,8±0,3	13,4±0,1	13,9±0,1	14,1±0,1	14,8±0,1	15,4±0,1	15,7±0,1	16,1±0,1
15	10,7±0,1	11,7±0,3	12,4±0,1	12,8±0,2	13,2±0,2	13,8±0,1	14,0±0,1	14,8±0,1	15,2±0,2	15,6±0,1	16,1±0,1
31	10,8±0,2	11,7±0,2	12,2±0,1	12,7±0,2	13,2±0,1	13,6±0,1	14,0±0,1	14,6±0,2	15,2±0,2	15,6±0,1	16,3±0,1
62	10,8±0,1	12,1±0,3	12,4±0,3	12,8±0,2	13,4±0,1	13,7±0,1	14,0±0,1	14,8±0,1	15,6±0,2	15,7±0,1	16,3±0,1
125	10,8±0,1	11,2±0,2	12,1±0,1	12,5±0,1	13,2±0,1	13,6±0,2	13,9±0,1	14,7±0,2	15,3±0,1	15,8±0,2	16,4±0,1
250	10,7±0,2	11,9±0,3	12,4±0,2	12,6±0,1	13,2±0,1	13,5±0,1	13,7±0,2	15,1±0,1	15,6±0,1	15,8±0,2	16,5±0,2
500	10,8±0,1	12,1±0,3	12,6±0,2	12,8±0,2	13,3±0,1	13,8±0,1	14,1±0,1	14,9±0,2	15,4±0,1	15,8±0,1	16,3±0,1
1000	10,7±0,2	12,0±0,3	12,4±0,2	12,7±0,2	13,2±0,1	13,8±0,1	14,2±0,1	15,0±0,2	15,5±0,1	15,9±0,2	16,2±0,1
2000	10,8±0,1	10,3±0,1	11,3±0,1	11,5±0,1	12,4±0,1	12,8±0,1	13,2±0,2	13,9±0,1	14,6±0,1	14,8±0,2	15,3±0,1
Контроль (без препарата)	10,8±0,1	11,4±0,1	12,2±0,2	12,5±0,1	13,3±0,1	13,7±0,2	14,0±0,1	14,8±0,1	15,5±0,1	15,7±0,2	16,2±0,2

Примечание. Представлены средние величины измерений массы 10 мышей в каждой группе.

Результаты и обсуждение

Токсичность препарата оценивали в отношении культур клеток MDCK и СПЭВ. Плотность суспензии клеток составляла 250 тыс/мл. Суспензию клеток по 1 мл вносили в стеклянные пробирки, в течение 48 ч инкубировали при (37,0±0,5)°C для формирования монослоя. Готовили исследуемые разведения препарата триазавирина на среде поддержания в концентрации от 2 мкг/мл до 300 мкг/мл и вносили в пробирки с монослоем культуры клеток. На каждую дозу препарата использовали по 10 пробирок. Визуальный учёт с помощью светового микроскопа проводили ежедневно в течение 5 дней. Результаты исследований выявили, что в концентрациях 2–100 мкг/мл триазабирин не вызывал визуально наблюдаемых изменений во всех использованных культурах клеток. В концентрации 300 мкг/мл препарат вызывал разрушение 80% монослоя клеток MDCK и 100% деструкцию клеток СПЭВ. В концентрации 200 мкг/мл препарат вызывал разрушение 50% монослоя клеток MDCK и 60% деструкцию клеток СПЭВ. Следовательно, максимальная концентрация препарата (МПК), при которой не происходит визуально наблюдаемых под микроскопом изменений в структуре монослоя и в самих клетках, для культуры клеток MDCK составила 128 мкг/мл, для СПЭВ — 100 мкг/мл.

Для определения острой токсичности *in vivo* разведения препарата триазавирина в диапазоне от 7,5 до 2000 мг/кг готовили на физиологическом растворе и вводили животным внутрибрю-

шинно по 0,5 мл однократно. На каждое разведение использовали по 20 животных. Ежедневно животных осматривали, взвешивали, наблюдали за поведением.

Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что триазабирин в используемых концентрациях не приводит к гибели белых мышей массой 10—12 г. Таким образом, рассчитать величину ЛД₅₀ препарата для белых мышей массой 10—12 г не представляется возможным. В более высоких концентрациях в малом объёме растворителя препарат не растворим, кашистая консистенция не позволяет использовать иглы шприцов для введения животным препарата в такой консистенции.

В таблице 2 представлены данные по изменению массы мышей (средняя величина) контрольной группы (плацебо) и опытных групп, в которых животным вводили препарат триазабирин в дозах от 7,5 мг/кг до 2000 мг/кг. Установлено, что препарат в исследованных дозах при однократном внутрибрюшинном введении нетоксичен для мышей массой 10—12 г. Животные нормально развивались, были активны, не теряли в массе. Исключение составила группа мышей, которым вводили препарат в дозе 2000 мг/кг. Животные, получавшие препарат триазабирин в дозе 2000 мг/кг, были менее подвижны и медленнее прибавляли в весе (в среднем масса тела была ниже приблизительно на 1,0 г), хотя, также как и в случае применения других доз препарата, другие признаки токсичности и летальность отсутствовали.

Таблица 3. Результаты изучения влияния препарата триазавирина при пероральном введении белым мышам на прирост массы тела

Доза препарата, мг/кг	Средняя масса мышей (г) на различные сроки (дни) после применения препарата										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	30
200	15,7±0,1	16,1±0,1	16,6±0,2	16,8±0,3	17,4±0,1	17,9±0,1	18,1±0,1	18,8±0,1	19,4±0,1	19,8±0,1	25,4±0,1
Контроль (без препарата)	15,7±0,2	16,2±0,2	16,5±0,2	16,9±0,1	17,3±0,1	17,7±0,2	18,0±0,1	18,8±0,1	19,5±0,1	19,9±0,1	25,0±0,1

Следовательно, максимальная доза триазавирина, при которой отсутствуют какие-либо признаки интоксикации белых мышей массой 10–12 г, составляет 1000 мг/кг массы животного.

Для определения хронической токсичности *in vivo* также использовали белых мышей массой 10–12 г. Препарат триазавирин в дозе 200 мг/кг (максимально возможная по растворимости концентрация) готовили на физиологическом растворе и вводили животным перорально по 0,05 мл (максимально возможный объём) ежедневно в течение 10 дней. Наблюдение за животными осуществляли в течение 30 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. М.: 2005.

Результаты исследований показали (табл. 3), что при пероральном применении триазавирина в дозе 200 мг/кг массы белых мышей в течение 10 дней препарат не оказывал токсического действия на животных (отсутствовали изменения поведения животных, масса тела соответствовала контрольной группе животных, которым не вводили препарат).

Таким образом, триазавирин в дозе 200 мг/кг хорошо переносится при длительном применении у белых мышей массой 10–12 г. МПД составляет ≥ 200 мг/кг.

2. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П. Оценка токсичности неспецифических медицинских противовирусных средств, предназначенных для профилактики и лечения опасных и особо опасных вирусных инфекций. Антибиотики и химиотер 2009; 54: 3–4: 11–14.

Химиотерапия острых форм сапа в эксперименте

В. И. ИЛЮХИН, К. А. РОТОВ, Т. В. СЕНИНА, Е. А. СНАТЕНКОВ, С. Н. ТИХОНОВ, Н. Г. ПЛЕХАНОВА,
А. С. КУЛИКОВА, Е. В. ШУБНИКОВА, Е. В. КОРОЛЬ, М. О. НЕХЕЗИНА

ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград

Experimental Study on Chemotherapy of Acute Glanders

V. I. ILYUKHIN, K. A. ROTOV, T. V. SENINA, E. A. SNATENKOV, S. N. TIKHONOV, N. G. PLEKHANOVA,
A. S. KULIKOVA, E. V. SHUBNIKOVA, E. V. KOROL, M. O. NEKHEZINA

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd

Сап относится к зоонозным инфекциям, вызывающим у человека и животных формирование при определённых условиях острых форм заболевания (пневмония, сепсис), которые даже при лечении современными средствами химиотерапии имеют неблагоприятный прогноз. Недостаточная эффективность антибиотиков (имеющих *in vitro* низкие уровни МПК в отношении планктонной бактериальной взвеси *Burkholderia mallei*) при химиотерапии сапной инфекции объясняется способностью возбудителя к внутриклеточному существованию и формированию биоплёнок. В этих условиях чувствительность *B.mallei* к антибиотикам снижается на несколько порядков. Лечение химиопрепаратами острых форм у животных, как правило, приводит лишь к увеличению продолжительности жизни павших, а среди выживших после химиотерапии наблюдается существенный уровень рецидивов. Более благоприятный исход наблюдался при использовании эффективных *in vitro* антибиотиков в виде клатратных соединений и особенно в липосомальной форме. В опытах на золотистых хомячках выживаемость достигала 100% при заражении 1000 Длм даже при начале лечения липосомальной формой меропенема через 48 ч после инфицирования. Химиопрепараты в липосомальной форме преодолевали резистентность *B.mallei* как при постановке опытов с планктонной взвесью микроорганизмов, так и в случае с бактериями, интернированными в эукариотические клетки (*Tetrahymena pyriformis*).

Ключевые слова: сап, *B.mallei*, химиотерапия, липосомы

Glanders is a zoonotic infection inducing acute forms of the disease (pneumonia, sepsis) in humans and animals under certain conditions, which even with the use of modern chemotherapy have unfavourable prognosis. Insufficient of efficacy of antibiotics with *in vitro* low MIC for planktonic bacterial suspension of *Burkholderia mallei* in chemotherapy of acute forms of glanders was due to the capacity of the pathogen for intracellular survival and formation of biofilms. Under such conditions the susceptibility of *B.mallei* to antibiotics lowered by several orders of magnitude. Chemotherapy of the glanders acute forms in animals usually provided only an increase of the lifespan, while among the survivors there was recorded a high relapse rate. More favourable outcomes were observed with the use of *in vitro* effective antibiotics in the form of clathrate compounds or especially liposomal forms. In the experiments with golden hamsters the survival rate reached 100% in 1000 Dlm infection even with the treatment onset by meropenem liposomal form 48 hours after the infection. Chemotherapeutics in the liposomal form significantly lowered resistance of *B.mallei* in both the experiments with a suspension of planktonic organisms and the use of bacteria interned in eukaryotic cells (*Tetrahymena pyriformis*).

Key words: glanders, *B.mallei*, chemotherapy, liposomes.

Сап — типичное зоонозное инфекционное заболевание, единственным резервуаром которого в природе являются непарнокопытные (лошади, ослы, мулы). Однако заболевание сапом регистрируют и у многих видов млекопитающих (верблюды, козы, овцы) при естественном контакте с больными или при поедании трупов инфицированных лошадей (львы, тигры и другие хищные млекопитающие). Коровы, свиньи, крысы и птицы считаются невосприимчивыми к заражению сапом [1, 2]. Сап у людей относят к профессиональным заболеваниям, которым болеют, как

правило, конюхи, ветеринары, кавалеристы, работники ветеринарных и медицинских лабораторий [2—4].

В настоящее время эпизоотии и спорадические заболевания сапа встречаются в Монголии, Иране, Ираке, Турции, Бразилии, Бахрейне [1—3]. Среди людей описаны только случаи внутрилабораторных заражений [5].

Клиническая картина заболевания у людей и животных широко варьирует от латентной формы до острой в виде сепсиса и пневмонии. Острые формы заболевания при позднем начале лечения, тем более при отсутствии такового, заканчиваются летальным исходом в течение нескольких дней от начала заболевания.

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 400131, г. Волгоград, Голубинская, 7.
Волгоградский НИ противочумный институт

Проблемы лечения сапа определены не только природной устойчивостью возбудителя к антибактериальным средствам, но и особенностями патогенеза заболевания: внутриклеточной локализацией возбудителя *in vivo*, капсулообразованием, формированием биоплёнок. Все эти факторы резко снижают эффективность препаратов, которые в условиях *in vitro* имеют обнадеживающие показатели МПК в отношении планктонных форм *Burkholderia mallei* [1, 6–8].

Высокая патогенность возбудителя сапа для людей и животных, проблемы с диагностикой и лечением заболевания, отсутствие специфической вакцины являются основанием для включения *B.mallei* в число вероятных агентов биотерроризма, относящихся к категории В по классификации Американского Центра по контролю заболеваний (CDC, США). В Российской Федерации этот возбудитель относится к микроорганизмам 2-й группы патогенности, требующим соблюдения специального режима при работе с ним [1, 3, 9].

В качестве модели для проведения исследований по лечению сапа используют различные виды животных, среди них: лошади, обезьяны, морские свинки, кошки, линейные мыши [1, 2, 10], однако наиболее адекватной и удобной моделью для изучения острых форм сапа является золотистый хомячок (*Mesocricetus auratus*), у которого заболевание протекает по типу «всё или ничего». ЛД₅₀ всех известных природных штаммов *B.mallei* составляет < 10¹ микр. кл., при подкожном введении летальных доз клинические проявления наступают уже в первые сутки после инфицирования, а гибель животных происходит в течение 1-й недели после заражения [10–12]. При этом очевидно, что препараты и схемы лечения, разработанные для химиотерапии сапа у золотистых хомячков, еще более эффективны при лечении животных, более резистентных к сапу, к которым, по мнению ряда авторов, относится и человек [1, 2, 7].

Целью проведённых исследований являлся отбор химиопрепаратов, эффективных для подавления роста *B.mallei*, и разработка схем и способов введения этих средств для лечения острых форм сапа.

Материал и методы

Штамм. В опытах использовали вирулентный штамм *B.mallei* Ц 5, предварительно пассированный 10-кратно на золотистых хомячках. Выделенная от павших животных последнего пассажа культура была лиофилизирована и в ампулах хранилась при 4°C. Перед опытом ампулы вскрывали, делали высев на Nutrient agar (Difco, США). После второго пересева готовили бактериальную суспензию для постановки опытов. В предварительных опытах минимальная смертельная доза (Dlm) этого штамма составляла ≤ 10¹ микр. клеток.

Экспериментальные животные. Опыты по лечению сапа проводили на золотистых хомячках обоего пола массой 90–110 г.

Заражение животных проводили подкожно в область правой паховой складки культурой *B.mallei* Ц 5 в дозе 10⁴ м. к., что составляло 10³ Dlm.

Химиопрепараты: ко-тримоксазол (бисептол, Польша), цефтазидим (фортум, Glaxowellcome), доксициклин (доксициклин, Польша), меропенем (меропенем, АстраЗенека).

Антибактериальную активность определяли методом серийных разведений в бульоне Мюллера-Хинтона (Hi Media, India), с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК).

Оценка резистентности *B.mallei* в интернированном в эукариотические клетки состоянии проведена на культуре *Tetrahymena pyriformis*, широко используемой в опытах по изучению фагоцитоза и патогенности бактерий [13, 14]. Культура *T.pyriformis* поддерживалась в бульоне с гидролизатом казеина при комнатной температуре [13], оценка эффективности антибиотиков проводилась в бульоне Мюллера-Хинтона в соотношении тетраимены/буркхольдерии 10²/10⁷ клеток/мл. МБК препаратов для микробных клеток, интернированных в простейшие, определяли по результатам роста *B.mallei* на Nutrient agar по данным высева на него осаждённых центрифугированием (2000 об/мин, 5 мин) тетраимен. При постановке опыта по оценке МБК разведения антибиотиков и экспозиция были стандартными, отличие состояло лишь в температуре, которая составляла 32°C. Ранее было показано, что антибиотикограмма *B.mallei* при таком уровне снижения температуры существенно не отличается от стандартной (37°C) [15].

Введение препаратов. Лечение начинали через 4 ч (экстренная профилактика) и через 24 и 48 ч после заражения. Химиопрепараты вводили *per os* в виде суспензии в подсолнечном масле и парентерально инъекциями в растворе 0,9% NaCl, или в виде клатратного соединения препаратов с 6% полиглюкином-декстраном с молекулярной массой 60000 (ОАО «Биохимик»). Кроме того, препараты вводили в составе липосом, которые готовили по методу Szoka [16, 17]. Липосомы имели размер 1,0–1,5 мкм и содержали в 1,0 мл 30 мг препарата.

Препараты вводили ежедневно, за исключением липосомальных форм, которые вводили внутрибрюшинно с 2-суточным интервалом, что определялось особенностью фармакокинетики липосомальных форм антибиотиков [17].

Длительность введения антибиотиков варьировала в зависимости от задач конкретного опыта. Доза вводимых препаратов определялась величиной максимально достигаемой концентрацией (МДК) в крови.

После завершения курса лечения животных наблюдали не менее 21 дня, затем забивали хлороформом и вскрывали с целью выявления хронических форм (производился высев отпечатками паренхиматозных органов и лимфоузлов на Nutrient agar).

Достоверность различия уровней выживаемости животных опытных и контрольных групп оценивалась по точному методу Фишера для групп наблюдений по качественным показателям [18].

Результаты и обсуждение

Отбор антибиотиков для лечения сапа прежде всего базировался на опубликованных результатах по определению чувствительности *B.mallei in vitro* к химиопрепаратам [3, 7, 19], а также в определённой мере на рекомендациях по лечению мелиоидоза — заболевания, вызываемого филогенетически и патогенетически близкой к *B.mallei* буркхольдерией — *B.pseudomallei* [7].

Наиболее эффективными препаратами для подавления роста *B.mallei* считаются цефтазидим, доксициклин, ко-тримоксазол и меропенем [2, 3, 7, 19]. Чувствительность бактериальной взвеси

Таблица 1. Показатели чувствительности *B.mallei* Ц 5 к химиопрепаратам (в мкг/мл)

Препарат	МПК	МБК	МБК/Т	МДК
Доксициклин	0,6	2,5	>100	4
Ко-тримоксазол	0,35	3,0	>100	80
Меропенем	0,6	0,6	25,0	100
Цефтазидим	5,0	5,0	>100	70

Примечание. МПК и МБК по отношению к планктонным взвесям клеток *B.mallei*; МБК/Т — минимальная бактерицидная концентрация препаратов для клеток *B.mallei*, интернированных в тетрахимены; МДК — максимальная достигаемая концентрация препаратов в плазме крови при введении их в терапевтических дозах.

Таблица 2. Эффективность лечения экспериментального сапа золотистых хомячков при подкожном заражении 10^3 Dlm культуры *B.mallei* Ц 5

Препарат	Суточная доза, мг	Лекарственная форма	Начало лечения, часы после заражения	Длительность введения, сутки	Уровень защиты, %	Срок жизни павших, сутки
Доксициклин	4	Эмульсия	4	15	50*	12
Цефтазидим	100	Эмульсия	4	10	20	8,5
Цефтазидим	100	Эмульсия	24	15	30	11,0
Ко-тримоксазол	120	Эмульсия	4	10	40	18,0
Ко-тримоксазол	120	Эмульсия	24	15	20	17,0
Контроль	—	—	—	—	0	5,0
Меропенем	5	0,9 % NaCl	4	10	0	7,0
Ко-тримоксазол	4	0,9 % NaCl	4	10	10	12,0
Доксициклин	120	0,9 % NaCl	4	10	10	11,5
Доксициклин	4	Клатрат	4	10	80*	21,0
Контроль	—	—	—	—	0	4,5
Меропенем	5	Липосомы	4	9	60*	17,5
Меропенем	5	Липосомы	4	15	100*	—
Меропенем	5	Липосомы	24	15	100*	—
Меропенем	5	Липосомы	48	15	100*	—
Контроль	—	—	—	—	0	4,5

Примечание. Эмульсия — препараты в подсолнечном масле вводили *per os*; 0,9% NaCl — «чистый» препарат вводили подкожно в виде раствора в 0,9% NaCl; клатрат — комплексное соединение антибиотика с полиглюкином, вводили подкожно; начало лечения начиналось через 4, 24 и 48 часов после заражения животных; * — достоверность уровня защиты по сравнению с контролем превышает 95%; материалы каждой строки таблицы получены для группы из 10 золотистых хомячков.

штамма *B.mallei* Ц 5 представлена в табл. 1. Очевидно, что в условиях *in vitro* планктонная взвесь микробов по показателям МПК и МБК по сравнению с известными данными о МДК антибиотиков в плазме крови предполагает их эффективность при лечении сапной инфекции.

Однако полученные нами данные по МБК этих же препаратов по отношению к клеткам буркхольдерий, интернированных в эукариотические клетки *T.pyriformis* (см. табл. 1), ставят под сомнение эффективность лечения острых форм сапа для всех препаратов, кроме меропенема, у которого МБК для внутриклеточных бактерий *B.mallei* оказывается ниже МДК. Эти различия между МПК клеток *B.mallei* в планктонном и интернированном состоянии и предполагают высокую вероятность рецидивов заболевания после прекращения химиотерапии, так как в этот период, несмотря на отсутствие жизнеспособных микробов в плазме крови, появляется высокая вероятность выхода возбудителя сапа из эукариотических клеток и появление симптомов реинфекции.

В наших опытах при концентрациях антибиотиков, в десятки раз превышающих исходную МДК для планктонной взвеси, бульон Мюллера-Хинтона остается прозрачным. При высеве через 24 ч осажённых центрифугированием клеток *T.pyriformis* на агар Мюллера-Хинтона появляется рост колоний *B.mallei* Ц 5. Таким образом, сапные микробы сохранили свою жизнеспособность в интернированном состоянии в эукариотических клетках, находившихся в среде, содержащей антибиотики в бактерицидной концентрации для внеклеточных бактерий *B.mallei*.

В дальнейших опытах такой же характер взаимодействия *in vivo* антибактериальных средств и расположенных вне- и внутриклеточно бактерий подтвердился и результатами лечения сапной инфекции у экспериментальных животных (табл. 2).

Острая форма сапа у золотистых хомячков, заражённых 10^3 Dlm, характеризовалась следующими признаками. Через 4 ч после инфицирования у хомячков температура тела была в пределах физиологической нормы: 37,6—38,2°C (Ме 37,8°C), поведение, аппетит и состояние внешних покровов

не отличались от контроля. У забитых хлороформом животных в эти сроки культура *B.mallei* выделялась только из места её введения и из регионарного лимфоузла; высевы из крови, лёгких и паренхиматозных органов были отрицательными.

Через 24 ч у заражённых животных ректальная температура повышалась до 38,8—40,2°C (Ме 39,4°C) и сохранялась на этом уровне до терминального состояния (за 15—20 ч до гибели), когда она снижалась ниже нормы, достигая в агональном состоянии 35,0°C. Животные становились апатичными, шерсть взъерошена, глаза слипались от обильной слизи. Гибель в контрольной группе наступала в среднем через 4,5 дня (из 30 животных контроля одно погибло через 48 ч и два на 6-й день после заражения).

На вскрытии у павших хомячков обнаружены многочисленные абсцессы в селезёнке, печени и лёгких, из крови и мочи выделялась культура *B.mallei*.

Лечение животных эмульсией в подсолнечном масле *per os* и инъекционными препаратами, эффективными по данным МПК *in vitro*, приводило в большинстве своём лишь к удлинению продолжительности жизни павших животных (см. табл. 2). При этом отмечается 2 пика падежа золотистых хомячков: 1-й в ходе лечения, на 5—6 сутки, и второй — через 6—7 дней после прекращения лечения. Второй пик объясняется реинфекцией, наступающей вследствие выхода из внутриклеточного состояния бактерий *B.mallei*.

Очевидное усиление эффективности антибиотиков происходило при введении их в клатратной форме (комплексное соединение с высокомолекулярным декстраном) и особенно в липосомальной форме.

Клатраты обеспечивают не только длительное поддержание высокой концентрации антибиотика в плазме крови, но и проникновение препаратов в лимфатическую систему (как известно в патогенезе сапа лимфангоиты и лимфадениты играют едва ли не ведущую роль [1—3]).

Липосомальные формы меропенема оказались наиболее эффективным средством экстренной профилактики и лечения острых форм сапа у золотистых хомячков. Длительность введения препарата должна обеспечивать минимум 15-суточную циркуляцию антибиотика в крови, в то время как при 9-суточном воздействии даже при введении липосом в режиме экстренной профилактики не обеспечивается 100% защита. К моменту окончания лечения все 10 хомячков были

живы, однако через 6—11 дней последующего наблюдения 4 (40 %) погибли со специфическими морфологическими проявлениями типичного сапа и выделением культуры из крови, лёгких и абсцессов печени и селезёнки.

Увеличение сроков введения липосомального меропенема до 15 сут обеспечило 100% выживаемость и санацию организма от сапного микроба даже при начале лечения через 48 ч после инфицирования. У вскрытых через 22 сут выживших животных культура *B.mallei* не выделялась ни из крови, ни из внутренних органов. Таким образом, липосомальная форма меропенема является весьма эффективным средством лечения, обеспечивающим не только выживание животных при острой форме сапа, но и санацию организма от интернированных в эукариотические клетки микробов *B.mallei*, устраняя возможность формирования рецидивов сапной инфекции.

При световой микроскопии (×900) уже через 2—3 ч экспозиции планктонной взвеси микробов и липосом в бульоне с тетрациклинами, в последних наблюдается скопление липосом и микробов в вакуолях, что обеспечивает длительное воздействие на микробы антибиотиков, выделяющихся из липосом [17]. Это также подтверждается и результатами ряда авторов на других видах инфекций [16, 20].

Выводы

1. Парентеральное введение золотистым хомячкам взвеси культуры *B.mallei* Ц 5 в дозе 10³ Dlm формирует острую форму сапа, характеризующуюся бактериемией, пневмонией и многочисленными абсцессами во внутренних органах. Гибель животных происходит в течение 3—5 сут после инфицирования.

2. Пероральное и инъекционное введение высокоактивных *in vitro* препаратов не гарантирует достаточно эффективную защиту от сапной инфекции, при этом хотя и удлиняет жизнь павших животных, но не обеспечивает выживших от рецидивов заболевания.

3. Клатраты и в особенности липосомальные формы химиопрепаратов наиболее эффективны для лечения острых форм сапа. При этом использование липосом обеспечивает санацию животных и от интернированных в эукариотические клетки макроорганизма бактерий возбудителя сапа, тем самым предупреждая возможность формирования рецидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dvorak G. D., Spickler A. R. Glanders. JAMA. 2008; 233: 4: 570—577.
2. Waag D. M., Deshazer D. Glanders. New insights into an old disease. In: Infectious Disease: Biological Weapons Defense / Ed. by L. E. Lindler, F. J. Lebeda, G. W. Korch, NJ. 2004; 209—237.
3. Илюхин В. И., Алексеев В. В., Королев Ю. С. Буркхолдерии — возбудители сапа и мелиоидоза. В кн.: Руководство по медицинской микробиологии / Под ред. А. С. Лабинской. М.: 2010; 2: 755—787.
4. Howe C., Miller W. R. Human glanders: report of six cases. Ann Intern Med 1947; 26: 93—115.
5. Srinivasan A., Kraus C. N., Deshazer D. Glanders in a military research microbiology. N Engl J Med 2001; 345: 256—258.
6. Ebert L. Quorum sensing in the genus *Burkholderia*. Int J Med Microbiol 2006; 296: 103—110.

7. Estes D. M., Dow S. W., Schweizer H. P., Torres A. G. Present and future therapeutic strategies for melioidosis and glanders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 3: 325—338.
8. Tunpiboonsak S., Monkolroob R., Kitudomsab K. et al. Role of a *Burkholderia pseudomallei* polyphosphate kinase in an oxidative stress response, motilities and biofilm formation. *J Microbiol* 2010; 48: 63-70.
9. Lehavi O., Aizenstein O., Katz L. H., Hourvitz A. Glanders — a potential disease for biological warfare in humans and animals. *Harefuah* 2002; 88—91: 119.
10. Miller W. R., Pannell L., Gravitz L. et al. Studies on certain biological characteristics of *Malleomyces mallei* and *Malleomyces pseudomallei* II. Virulence and infectivity for animals. *J Bact* 1948; 55: 1: 127—135.
11. Fritz D. L., Vogel P., Brown D. R., Waag D. M. The hamster model of intraperitoneal *Burkholderia mallei* (Glanders). *Vet Pathol* 1999; 36: 276—291.
12. Russell P., Eley S. M., Ellis J. et al. Comparison of efficacy of ciprofloxacin and doxycycline against experimental melioidosis and glanders. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 813—818.
13. Bozzone D. An investigative approach to the study of phagocytosis in *Tetrahymena*. In: *Tested Studies for Laboratory Teaching* / ed. S. Karcher. 1998; 19: 347—350.
14. Panq M-D., Lin X-Q., Hu M. et al. *Tetrahymena*: an alternative model host for evaluating virulence of *Aeromonas* strains. *PLoS* 2012, ONE 7: 11: e 48922.
15. Илюхин В. И., Батманов В. П. Влияние температуры и pH среды на чувствительность патогенных псевдомонад к химиопрепаратам. *Антибиотики и химиотер* 1997; 4: 21—23.
16. Halwani M., Mugabe C., Azghani A. O. et al. Bactericidal efficacy of liposomal aminoglycosides against *Burkholderia cenocepacia*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 760—769.
17. Rotov K. A., Tikhonov S. N., Alekseev V. V., Snatenkov E. A. Pharmacokinetics of liposomal gentamicin. *Bull Exper Biol Med* 2012; 4: 464—466.
18. Генес В. С. Таблицы достоверных различий между группами наблюдений по качественным показателям. М.: 1964; 71.
19. Thibault F. M., Hernandez E., Vidal D. R. et al. Antibiotic susceptibility of 65 isolates of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* to 35 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1134—1138.
20. Drulis-Kawa Z., Gubernator J., Doratkiewicz-Jach A. et al. *In vitro* antimicrobial activity of liposomal meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Intern J Pharm* 2006; 315: 1—2: 59—66.

Противотуберкулёзные свойства метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида

Б. С. КИБРИК, О. Г. ЧЕЛНОКОВА, Л. М. ТЕРЕХИНА, О. Ю. СОСНИНА

Ярославская государственная медицинская академия,
Ярославская областная клиническая туберкулёзная больница, Ярославль

Antituberculosis Properties of Methyldioxotetrahydropyrimidine Sulfonisonicotinoyl Hydrazide

B. S. KIBRIK, O. G. CHELNOKOVA, L. M. TEREKHINA, O. YU. SOSNINA

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl
Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Yaroslavl

Изучены противотуберкулёзные свойства метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида (МСГ), зарегистрированного в России как тубосан в классе иммуотропных препаратов, на 78 клинических штаммах *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Установлено, что препарат обладает выраженной противотуберкулёзной активностью в концентрации 60 и 80 мкг/мл. В отношении чувствительных штаммов микобактерий МСГ оказывал бактерицидное действие. Исследуемый препарат оказывал бактерицидное действие на лекарственно-устойчивые штаммы МБТ (при МПК изониазида 1 мкг/мл) в 75% случаев и бактериостатическое — в 25% случаев. При устойчивости микобактерий туберкулёза к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл наблюдалось противотуберкулёзное действие МСГ в 47% случаев. Применение препарата в комплексном лечении 102 больных с деструктивными формами туберкулёза в суточной дозе 800—1200 мг в течение 2—5 месяцев у 75% больных привело к выраженной клинико-рентгенологической положительной динамике процесса. Наблюдалось закрытие полостей распада у 30% больных и уменьшение размеров деструкций до 0,5—2 см у 45% больных. В контрольной группе из 40 больных только у 40% была получена незначительная динамика деструктивных процессов. Отмечена хорошая переносимость больными применённого препарата. Наблюдалось улучшение показателей иммунного статуса с увеличением общего количества Т-лимфоцитов и показателей фагоцитоза. Результаты исследования выявили эффективность применения МСГ в комплексном лечении больных туберкулёзом на фоне роста числа случаев лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Ключевые слова: метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид, противотуберкулёзные свойства, иммуностимулирующее действие, лечение лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Antituberculosis properties of methyldioxotetrahydropyrimidine sulfonisonicotinoyl hydrazide (MSH) registered in Russia under the name of tubosan of the class of immunotropic agents were investigated with the use of 78 clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). In concentration of 60 or 80 mcg/ml the drug showed significant antituberculosis activity. The effect of MSH on drug susceptible MBT was bactericidal. The effect of MSH on the drug resistant MBT (with the isoniazid MIC of 1 mcg/ml) was bactericidal in 75% of the cases and bacteriostatic in 25% of the cases. With the use of MBT resistant to isoniazid in a concentration of 10 mcg/ml the antituberculosis effect was observed in 47% of the cases. The complex treatment of 102 patients with destructive forms of tuberculosis in a daily dose of 800—1200 mg for 2—5 months provided significant clinicoröntgenologic positive dynamics of the process in 75% of the patients. The destructive cavities closed up in 30% of the patients and reduction of the destruction dimensions up to 0.5—2 cm was stated in 45% of the patients. In the control group of 40 patients insignificant dynamics of the destructive processes was observed only in 40% of the patients. Satisfactory tolerability of the drug was registered. The immunity status parameters improved with increase of the total number of T-lymphocytes and phagocytosis indices. The study showed that MSH was efficient in complex therapy of tuberculosis patients allow for increased number of cases with drug resistant tuberculosis.

Key words: methyldioxotetrahydropyrimidine sulfonisonicotinoyl hydrazide, antituberculosis properties, immunostimulating action, therapy of drug resistant tuberculosis.

В XXI веке продолжает расти число больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких,

приобретая угрозу эпидемического распространения. Противотуберкулёзные препараты, применяемые с 40—60 гг. XX века, сегодня являются неэффективными при лечении более чем у 30—50% впервые выявленных больных и более чем 70% больных, ранее получавших лечение [1—3]. По-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 150000 Ярославль, Волжская набережная 37/2, 19. Кафедра фтизиатрии Ярославской государственной медицинской академии

следние в группе препаратов для лечения туберкулёза — фторхинолоны были созданы и применяются с 80-х гг. XX столетия [2]. Прошло более 30 лет, однако других препаратов для этиотропного лечения резистентных форм туберкулёза не предложено. В это время появилась и нарастает проблема тотальной лекарственной устойчивости микобактерий, включая устойчивость к фторхинолонам [2, 3].

В сложившихся условиях особого внимания заслуживает разработка отечественными учеными (Н. М. Голощаповым и соавт. [4,5]) препарата метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид (МСГ). Препарат был успешно использован Н. М. Голощаповым и соавт. для лечения лепры и туберкулёза в качестве антимикобактериального и иммуностимулирующего средства [4,5]. Наши клинические исследования показали высокую эффективность МСГ в лечении больных с остропрогрессирующими деструктивными формами туберкулёза лёгких, в том числе у 80% из них с лекарственной устойчивостью микобактерий [6, 7]. МСГ лишь ограниченно использовался во фтизиатрии и его противотуберкулёзные свойства остаются недостаточно изученными. Препарат был синтезирован по новой технологии в 2003 г. [8] и зарегистрирован в России в фармакологической группе иммуностимуляторов как Тубосан (ЛСР 006593/08 — 140808, Код АТХ L03).

Нами была поставлена цель изучить противотуберкулёзную активность МСГ *in vitro* и оценить клиническую эффективность его применения в комплексном лечении больных туберкулёзом.

Материал и методы исследования

В исследовании использован метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид, представляющий собой препарат Тубосан в капсулах по 200 мг производства ЗАО «Биофарм Право-Альфа». Изучение противотуберкулёзной активности МСГ проведено на 78 клинических штаммах микобактерий туберкулёза (МБТ). Исследование проводили в соответствии с методикой, описанной в руководстве по доклиническому изучению противотуберкулёзных препаратов [9]. В исследовании *in vitro* использована среда Левенштейна-Йенсена. Подсчёт колоний на среде проводили через 21 день. Оценку массивности роста МБТ или его отсутствие на среде подтверждали с помощью простой микроскопии при окраске препаратов по Цилю — Нильсену. Использована следующая шкала оценки массивности роста МБТ на средах:

«-» — отсутствие роста МБТ на средах и отрицательный результат при микроскопии с окраской по Цилю — Нильсену;
«+» — при росте МБТ от единичных колоний до 20 колоний;

«++» — при росте МБТ от 20 до 100 колоний;

«+++» — при росте более 100 колоний [9, 10].

Эффективность препарата оценивали как бактерицидную активность при полном подавлении роста МБТ по сравнению с контролем. При уменьшении массивности роста МБТ в соотношении контроль/опыт +++/++, ++/+ и +++/+ действие препарата оценивали как бактериостатическое.

Обращали внимание на изменение характеристики колоний при сравнении контроля и опыта. Изменение культуральных свойств в виде формирования влажных гладких колоний

с изменением цвета оценивали как формирование S-колоний, что интерпретировалось как дополнительное проявление бактериостатического действия препарата при наличии характерных R-колоний на средах с контролем [10].

Изучены следующие концентрации МСГ: 20, 60, 80 и 100 мкг/мл. Контролем служили образцы тех же культур МБТ на средах без препаратов. Противотуберкулёзную активность исследуемого препарата сравнивали с изониазидом в концентрациях 1 и 10 мкг/мл.

Клиническая эффективность применения тубосана в комплексном лечении изучена у 102 больных туберкулёзом лёгких с деструктивными процессами и бактериовыделением (основная группа). Из них у 82 больных выявлена устойчивость микобактерий к изониазиду, ещё у 20 больных наблюдалась непереносимость изониазида. Контрольную группу составили 40 больных деструктивными формами туберкулёза с бактериовыделением, из них у 20 больных наблюдалась устойчивость микобактерий к изониазиду, а у 20 больных наблюдалась непереносимость изониазида. Тубосан был включён в комплексное лечение в сочетании с 3—4 противотуберкулёзными препаратами согласно спектру чувствительности микобактерий у наиболее тяжёлой категории впервые выявленных больных с деструктивным туберкулёзом лёгких. Препарат использовали в суточной дозе 800 мг у 82 больных и в дозе 1200 мг у 20 больных, начиная со 2—3 недели лечения. Курс лечения исследуемым препаратом составил 2 месяца у 50 больных и 3—5 месяцев у 30 больных. Изучены показатели иммунного статуса у 30 больных до начала курса лечения тубосаном и по его завершению. Определялись показатели клеточного иммунитета CD3, CD4, CD8, CD26 и CD19. Оценивался фагоцитоз по фагоцитарному числу и фагоцитарной активности, спонтанной и индуцированной хемилюминесценции.

Результаты и обсуждение

В первой серии исследований изучена активность МСГ в диапазоне концентраций 20, 60, 80 и 100 мкг/мл в отношении 17 клинических штаммов МБТ (табл. 1). Установлено, что при лекарственной чувствительности МБТ к изониазиду на всех средах с МСГ отсутствовал рост колоний возбудителя (рис. 1). В последующей серии экспериментов на 20 клинических штаммах МБТ с сохранением чувствительности ко всем препаратам мы подтвердили эффективность действия исследуемого препарата по подавлению роста МБТ (табл. 2), что наглядно демонстрирует выраженную противотуберкулёзную активность МСГ.

При устойчивости штаммов МБТ к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл, но при сохранении чувствительности к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл уменьшение массивности роста колоний и их отсутствие стабильно наблюдалось на средах с МСГ в концентрации 60 и 80 мкг/мл (см. табл. 1). При устойчивости МБТ к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл отмечена наименьшая активность исследуемого препарата в виде бактериостатического и в одном случае бактерицидного действия (см. рис 2). Корреляции эффективности действия МСГ с другими препаратами, кроме изониазида, к которым были устойчивы штаммы МБТ, не наблюдалось (см. табл. 1).

По результатам первой серии экспериментов установлено, что противотуберкулёзная активность МСГ наиболее выражена в концентрациях

Таблица 1. Оценка роста клинических штаммов МБТ с разной лекарственной устойчивостью на средах с МСГ в концентрации 20, 60, 80 и 100 мкг/мл в сравнении с контролем (без препаратов) и на средах с и изониазидом в концентрации 1 и 10 мкг/мл

№ п/п	№ культуры	ЛУ МБТ	Оценка массивности роста МБТ на средах						
			контроль	изониазид, мкг/мл		МСГ, мкг/мл			
				1	10	20	60	80	100
1	2871	ЛЧ МБТ	+++	—	—	—	—	—	—
2	4787	ЛЧ МБТ	+++	—	—	—	—	—	—
3	4564	ЛЧ МБТ	+++	—	—	—	—	—	—
4	4513	SHROfPAS	+++	+++	—	+++	+	+	—
5	4701	SHRKC _{ap}	+++	+++	—	+	+	+	++
6	5032	SHREb	+++	+++	—	+++	+	+	++
7	5170	SHRKEtEbOf	+++	+++	—	+++	—	—	+
8	5245	SH	+++	+++	—	+++	—	—	+++
9	5033	SHRKC _s	+++	+	—	++	—	—	—
10	2904	SHRKC _{ap}	+++	+++	—	+++	+	+	+++
11	5090	SHRKEtCapPAS	+++	+++	—	+++	++	++	+++
12	5166	SHR	+++	+++	—	+++	+	+	+++
13	4326	SHR	+++	+++	—	+++	+	+	++
14	4455	SHRPAS	+++	+++	—	+++	+	+	++
15	4546	SHRKEtEbCapPAS	+++	+++	+++	+++	++	++	+++
16	5007	SHREbPAS	+++	+++	+++	+++	+	+	+++
17	4737	SH	+++	+++	+++	+++	—	—	—

Примечание. ЛЧ МБТ — лекарственно-чувствительные штаммы МБТ; ЛУ МБТ — лекарственно-устойчивые МБТ; Контроль — рост МБТ на среде без препаратов. Н — изониазид; S — стрептомицин; R — рифампицин; K — канамицин; Et — этионамид; Eb — этамбутол; Cap — капреомидин; PAS — ПАСК; Cs — циклосерин; Of — офлоксацин.

Таблица 2. Сравнение массивности роста МБТ на средах с МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл, средах с изониазидом и контрольных средах (без препаратов) в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ

Характеристика штаммов МБТ	Массивность роста МБТ на различных средах						Всего штаммов МБТ абс. ч.
	отсутствие роста МБТ на средах с МСГ		уменьшение массивности роста МБТ на средах с МСГ		массивность роста МБТ на средах с МСГ, аналогичная росту МБТ на средах с изониазидом и на контрольных средах		
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Чувствительность МБТ к изониазиду сохранена	20	100	—	—	—	—	20
Устойчивость МБТ к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл	30	75	10	25	—	—	40
Устойчивость МБТ к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл	5	29	3	18	9	53	17

60 и 80 мкг/мл, что можно определить «рабочей» активностью препарата. В более низкой — 20 мкг/мл и высокой — 100 мкг/мл концентрациях исследуемый препарат проявляет бактериостатическое действие.

Во второй серии экспериментов была изучена противотуберкулёзная активность МСГ в концентрации 60 и 80 мкг/мл на 40 клинических штаммах МБТ, обладающих устойчивостью к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл и сохранённой чувствительностью к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл (см. табл. 2). На средах с МСГ регистрировалось отсутствие роста колоний в 30 из 40 случаев (75%) (рис. 3) и значительное уменьшение массивности роста колоний в 10 из 40 случаев (25%).

В третьей серии экспериментов изучено действие МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл на 17 устойчивых к изониазиду (в концентрации 10 мкг/мл) штаммах МБТ, из них 15 штаммов с разной лекарственной устойчивостью и 2 штамма с множественной лекарственной устойчивостью. На средах с исследуемым препаратом в концентрациях 60 и 80 мкг/мл наблюдалось отсутствие роста колоний в 5 из 17 случаев (29%), уменьшение роста колоний в 3 из 17 случаев (18%) с изменением типа колоний (рис. 4). Сохранялся массивный рост МБТ в 9 из 17 случаев (53%). При сохранении массивного роста колоний на средах с МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл в 5 из 17 случаев регистрировалось изме-

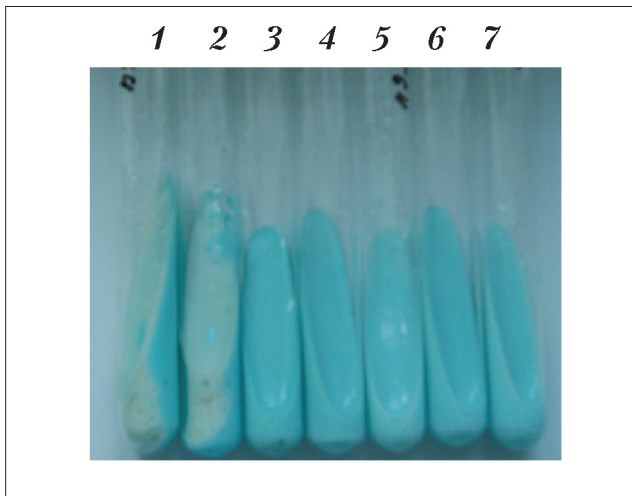


Рис. 1. Бактерицидное действие МСГ на лекарственно-чувствительные штаммы МБТ в концентрации 20, 60, 80 мкг/мл в сравнении с контролем (без препаратов) и на средах с изониазидом в концентрации 1 и 10 мкг/мл.

1 и 2 пробирки — контроль (среды без препаратов): массивный рост колоний МБТ; 3 и 4 пробирки — среды с изониазидом в концентрациях 1 и 10 мкг/мл: отсутствие роста колоний МБТ; 5, 6 и 7 пробирки — среды с МСГ в концентрациях 20, 60 и 80 мкг/мл: отсутствие роста колоний МБТ.

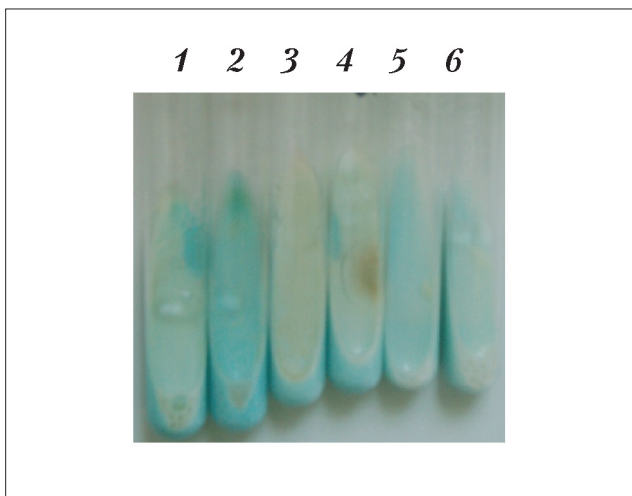


Рис. 2. Бактериостатическое действие МСГ на лекарственно-устойчивые штаммы МБТ в концентрации 60 и 80 мкг/мл в сравнении с контролем (без препаратов) и на средах с изониазидом в концентрации 1 и 10 мкг/мл.

1 и 2 пробирки — контроль (среды без препаратов): массивный рост колоний МБТ; 3 и 4 пробирки — среды с изониазидом в концентрациях 1 и 10 мкг/мл: массивный рост колоний МБТ; 5 и 6 пробирки — среды с МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл: наблюдается меньшее число колоний МБТ, по сравнению с другими пробирками с изониазидом и контролем (без препаратов).

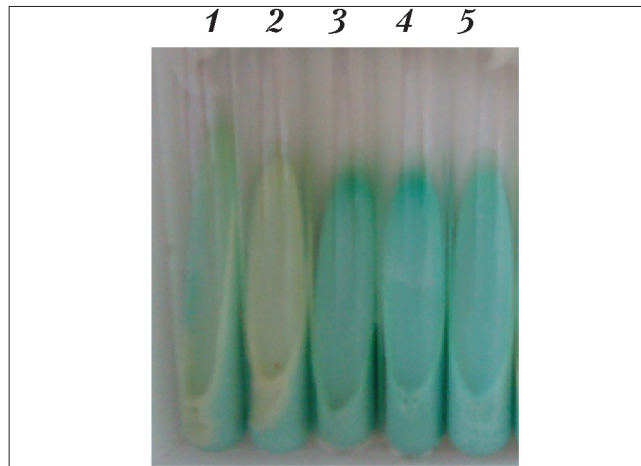


Рис. 3. Бактерицидное действие МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/кг на штаммы МБТ, устойчивые к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл, но при сохранении чувствительности к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл.

1 пробирка — контроль (среда без препаратов): массивный рост колоний МБТ; 2 пробирка — среда с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл: массивный рост колоний МБТ; 3 пробирка — среда с изониазидом в концентрации 10 мкг/мл: отсутствие роста колоний МБТ; 4 и 5 пробирки — среды с МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл: отсутствие роста колоний МБТ.

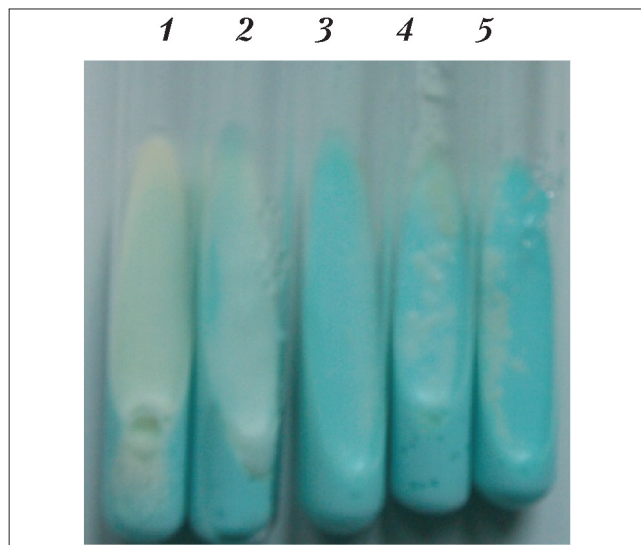


Рис. 4. Бактериостатическое действие МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл на штаммы МБТ, устойчивые к изониазиду в концентрации 10 мкг/мл.

1 пробирка — контроль (среда без препаратов): массивный рост колоний МБТ; 2 пробирка — среда с изониазидом в концентрации 10 мкг/мл: массивный рост колоний МБТ шероховатых, сухих, серо-жёлтого цвета; 3 и 4 пробирки — среды с МСГ в концентрации 60 мкг/мл: наблюдается меньшее количество колоний МБТ и изменение типа колоний на влажные, слизистые; 5 пробирка — среда с МСГ в концентрации 80 мкг/мл: наблюдается наименьшее количество колоний МБТ (влажных, слизистых).

Таблица 3. Влияние лечения тубосаном в течение месяца на иммунологические показатели у больных туберкулёзом

Иммунологические показатели	Контроль (здоровые доноры, n=33)	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)
CD3 лимфоциты, %	73±6	65±4	68±4
CD4 лимфоциты, %	41±4	39±4	40±4
CD8 лимфоциты, %	26±5	31±3	31±4
CD16 лимфоциты, %	14±2	16±3	15±3
CD19 лимфоциты, %	7±2	16±3	17±3
CD4/CD8 иммунорегуляторный индекс	1,62±0,5	1,25±0,22	1,29±0,24
Фагоцитарное число	6±1,1	5±2	9±3
Фагоцитарная активность	72±4	35±9	47±10
Спонтанная хемилюминесценция ×10 ⁴ имп./мин	1,4±1,1	1,5±2,04	3,6±7,6
Индукцированная хемилюминесценция ×10 ⁴ имп./мин	3,1±2,2	0,74±1,02	0,8±1,3
Коэффициент активации нейтрофилов	2,2±1,9	1,04±1,63	1,34±2,28

нение типа колоний (29%), что отмечали как дополнительный признак бактериостатического действия препарата.

Таким образом, результаты исследования *in vitro* показали наличие у МСГ выраженной противотуберкулёзной активности, в том числе на резистентные к изониазиду штаммы МБТ, обладающие множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

При изучении клинической эффективности применения тубосана у больных наблюдалось ускоренное на 2—3 недели, по сравнению с контрольной группой, значительное уменьшение и купирование симптомов интоксикации в течение 2 месяцев. Через 3—4 недели лечения с включением исследуемого препарата интоксикация сохранялась на прежнем уровне лишь у 36% больных, а в группе сравнения в 2 раза чаще — у 72% больных. Отмечена хорошая переносимость тубосана в суточных дозах 800 и 1200 мг, в том числе у 20 больных с непереносимостью изониазида. Побочных реакций при приёме исследуемого препарата не наблюдалось.

При исследовании иммунного статуса у больных деструктивным туберкулёзом до начала лечения тубосаном были констатированы серьёзные нарушения в клеточном звене иммунитета в виде достоверного снижения общего числа Т-клеток (CD3) на фоне уменьшения Т-хелперов (CD4), увеличения цитотоксических клеток (CD8), уменьшения иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) (табл. 3). У пациентов существенно были снижены фагоцитарная активность, кислородзависимый метаболизм нейтрофилов (по данным индуцированной хемилюминесценции) с соответствующим достоверным уменьшением резервного потенциала фагоцитов. В результате проведённого лечения достоверно ($p<0,05$) увеличилось содержание общего количества Т-клеток (CD3) и улучшились показатели фагоцитоза — по результатам определения фагоцитарного числа и фагоцитарной активности (см. табл. 3). Отмечена тенденция к увеличению кислородзависимого метаболизма нейтрофилов



Рис. 5. Динамика изменений рентгенологической картины у больных основной группы с включением тубосана и контрольной группы при наблюдении в течение 8—12 месяцев, %.

По оси абсцисс: рентгенологическая динамика процесса; по оси ординат: % больных с динамикой процесса в основной и контрольной группе

(по данным спонтанной хемилюминесценции) с нарастанием резервных функций клеток. Проведённая терапия с включением тубосана способствовала улучшению показателей клеточного иммунитета, существенно нарушенных до начала лечения.

Положительная клиничко-рентгенологическая динамика заболевания с прекращением бактериовыделения наблюдалась у 90% больных основной группы по сравнению с контрольной группой, в которой положительная динамика отмечена всего у 52% больных. Прогрессирование процесса происходило в 4,8 раза реже при использовании МСГ: у 10% больных по сравнению с контрольной группой, в которой прогрессирование отмечалось у 48% больных.

Наблюдение за клинико-рентгенологической динамикой продолжалось в течение 8—12 месяцев после завершения курса тубосана. У 30 больных при торпидной положительной динамике и распространённых инфильтративно-альтеративных процессах курс исследуемого препарата продолжили в течение 3—4 месяцев с положительным эффектом. Это позволило сравнить степень инволюции рентгенологических изменений в основной группе при использовании тубосана и контрольной как наиболее объективного критерия по оценке эффективности лечения больных деструктивным туберкулёзом (рис. 5). Закрытие полостей распада в течение 3—6 месяцев наблюдалось у 30% больных с использованием тубосана и у 5% больных контрольной группы. Значительное рассасывание инфильтративных изменений и уменьшение полостей распада до 0,5—2 см с тенденцией к закрытию прослеживалось у 45% больных основной группы и всего у 7% больных контрольной группы. Среди больных контрольной группы у 40% преобладала незначительная динамика процесса с сохранением полостей и формированием хронических деструктивных форм. В группе с использованием в лечении тубосана у 15% больных казеозной пневмонией и фиброзно-кавернозным туберкулёзом, благодаря отграничению процесса и значительному уменьшению очагово-инфильтративных изменений, появилась возможность излечения оперативным методом. Таким образом, по клинической эффективности схемы лечения с применением тубосана явились более эффективными при лечении

больных с лекарственно-устойчивым деструктивным туберкулёзом.

Выводы

1. Метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид обладает выраженной противотуберкулёзной активностью. Наиболее эффективны концентрации 60 и 80 мкг/мл, что можно определить «рабочей» активностью препарата. В более низкой (20 мкг/мл) и высокой (100 мкг/мл) концентрациях препарат проявляет бактериостатическое действие.

2. Наблюдается корреляция между противотуберкулёзными свойствами МСГ и изониазида с более широким спектром у исследуемого препарата. МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл оказывает бактерицидное действие на чувствительные к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл штаммы МБТ в 100% случаев.

3. МСГ в концентрациях 60 и 80 мкг/мл оказывает бактерицидное действие на резистентные к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл штаммы в 75% случаев и в 25% случаев — бактериостатическое действие.

4. МСГ оказывает противотуберкулёзное действие на 47% штаммов с широкой лекарственной устойчивостью, проявляя бактерицидное и бактериостатическое действие при отсутствии эффекта от изониазида в концентрации 10 мкг/мл.

5. МСГ является эффективным противотуберкулёзным препаратом в комплексном лечении туберкулёза в современных условиях роста лекарственно-устойчивого туберкулёза и обладает доказанным иммуностимулирующим действием. Препарат хорошо переносится больными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кибрик Б. С., Устюжанина Е. С., Соснина О. Ю. Критически нарастающая химиорезистентность микобактерий туберкулёза и возможные перспективы повышения эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулёзом лёгких. Туб бол лёгких 2011; 5: 196—197.
2. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. и др. Туберкулёз лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М.: 2009; 208.
3. Шилов М. В. туберкулёз в России в 2010 году. М.: 2012; 224.
4. Голощапов Н. М., Филиппских Т. П., Костюк Л. Е., Заика Г. Ф. Производные 6-метилурацила, обладающие противолепрозной, противотуберкулёзной и иммуностимулирующей активностью. Авторское свидетельство № 968989-1996.
5. Голощапов Н. М., Голощапова Е. Н., Филиппских Т. П., Мичурина Е. А., Костюк Л. Е., Хаитов Р. М., Цыпкина Г. И., Гришин В. К., Стукалов Н. А., Решетов А. Л. Патент РФ № 2141322 от 20.11.1999 Иммуномодулятор с антимикобактериальной активностью «Изофон». Способ его получения и применения.
6. Майстат Р. В., Кибрик Б. С., Челнокова О. Г. Применение тубосана в лечении больных деструктивным туберкулёзом лёгких Туб бол лёгких 2011; 5: 37—38.
7. Челнокова О. Г., Кибрик Б. С. Применение изофона в комплексном лечении больных остро прогрессирующими формами туберкулёза. Пробл туб 2003; 9: 12—14.
8. Патент РФ № 2235723 от 21.09.2003 г. Способ получения N-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинсульфон)-N'-изоникотиноилгидразида.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. 2-е изд. М.: 2005.
10. Культуральные методы диагностики туберкулёза / Под ред. В. В. Ерохина. М.: 2008; 208.

Иммунные нарушения у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы

С. В. МОРОЗОВ, В. Л. ПОЛУЭКТОВ, В. Т. ДОЛГИХ, А. Б. РЕЙС, А. В. ЕРШОВ, Б. А. РЕЙС

Клинический медико-хирургический центр Минздрава Омской области,
Омская государственная медицинская академия, Омск

Immune Disturbances in Patients with Postnecrotic Pseudocysts of the Pancreas

S. V. MOROZOV, V. L. POLUEKTOV, V. T. DOLGIKH, A. B. REIS, A. V. ERSHOV, B. A. REIS

Clinical Medical Surgical Centre, Omsk State Medical Academy, Omsk

Целью исследования было изучение роли иммунных нарушений в развитии постнекротических псевдокист поджелудочной железы. Было обследовано 94 пациента, из них 74 — с постнекротическим панкреатитом и псевдокистами поджелудочной железы. Исследовали адаптивные реакции, субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. В содержимом кист определяли процент клеток, находящихся в состоянии апоптоза. Установлено, что одними из ведущих патогенетических факторов формирования постнекротических осложнений панкреатита являются нарушение субпопуляционного состава лимфоцитов и стрессовые адаптивные реакции системы крови. Полученные данные исследований могут быть использованы для дифференциальной диагностики псевдокист и выбора правильной тактики оперативного лечения больных.

Ключевые слова: постнекротический панкреатит, псевдокисты поджелудочной железы, иммунологические нарушения.

The aim of the study was to investigate the role of immune disturbances in development of postnecrotic pseudocysts of the pancreas. 94 patients including 74 with postnecrotic pancreatitis and pseudocysts of the pancreas were observed. The adaptive reactions and subpopulation composition of the peripheral blood lymphocytes were assayed. The percentage of the cells in the state of apoptosis in the cyst content was estimated. The disturbances in the subpopulation composition of the lymphocytes and stress adaptive reactions of the blood system were shown to be some of the main pathogenetic factors in development of postnecrotic complications of pancreatitis. The data are useful in differential diagnosis of pseudocysts and choice of the optimal tactics in the operative treatment of such patients.

Key words: postnecrotic pancreatitis, pancreas pseudocysts, immune disturbances.

С увеличением заболеваемости панкреатитом в последние два десятилетия наблюдается рост числа его осложнений, в том числе ложных кист поджелудочной железы [1, 2]. Псевдокисты поджелудочной железы являются наиболее частым вариантом локальных осложнений острого панкреатита, достигая при деструктивных формах 50—92% [3—5]. В 81% наблюдений псевдокисты имеют осложнённое течение [4], летальность при этом может достигать 12%, а при инфицировании увеличиваться до 41% [6].

Ложные кисты поджелудочной железы представляют собой осумкованные скопления жидкости, образующиеся в самой ткани или вокруг поджелудочной железы за счёт сращений брюшины сальниковой сумки с окружающими тканями [3]. Принимая во внимание частоту развития послеоперационных осложнений острого панкреатита и снижение качества жизни пациентов в ближай-

шие и отдалённые сроки после оперативных вмешательств, становится очевидной необходимость совершенствования диагностики.

Анализ отечественных и зарубежных публикаций свидетельствует о том, что заслуживает внимания более углублённое изучение роли иммунных нарушений, в частности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, апоптоза, адаптационных реакций системы крови в развитии псевдокист поджелудочной железы, поскольку затрудняет возможность прогнозирования их развития, профилактики гнойных осложнений и патогенетически обоснованного лечения.

Изучение этих вопросов и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Проведён анализ результатов обследования 94 пациентов, которые были разделены на 5 групп. Группа I включала 20 практически здоровых лиц, группу II составили 15 больных хроническим постнекротическим панкреатитом, группу III — 25 больных с несформированными постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы, группу IV — 21 больной со сформированными постнекротическими псевдокистами под-

Таблица 1. Содержание лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n=20$)	Хронический постнекротический панкреатит ($n=15$)	Несформированная киста ($n=25$)	Сформированная киста ($n=21$)	Нагноение кисты ($n=13$)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,10 \pm 0,25$	$6,80 \pm 0,33^*$	$7,59 \pm 0,24^{*,\#}$	$7,23 \pm 0,31^*$	$9,62 \pm 0,64^{*,\#\#,**}$
Нейтрофилы, %	$59,48 \pm 1,63$	$69,00 \pm 2,16^*$	$73,32 \pm 2,08^{*,\#}$	$70,41 \pm 1,96^*$	$77,12 \pm 4,53^{*,**}$
Лимфоциты, %	$30,12 \pm 1,24$	$20,71 \pm 1,63^*$	$18,50 \pm 0,96^{*,\#}$	$23,94 \pm 0,95^{*,\#\#}$	$14,25 \pm 2,41^{*,\#\#,**}$
Моноциты, %	$5,25 \pm 0,24$	$5,91 \pm 0,33$	$6,75 \pm 0,26^{\#}$	$4,24 \pm 0,16^{*,\#\#}$	$7,12 \pm 0,58^{*,**}$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$3,62 \pm 0,13$	$4,69 \pm 0,21^*$	$5,50 \pm 0,24^{*,\#}$	$5,06 \pm 0,08^*$	$7,40 \pm 0,56^{*,\#\#,**}$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,93 \pm 0,13$	$1,41 \pm 0,17^*$	$1,39 \pm 0,09^*$	$1,73 \pm 0,12^{\#\#}$	$1,36 \pm 0,10^{*,**}$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,30 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,04$	$0,50 \pm 0,05^*$	$0,30 \pm 0,03^{\#\#}$	$0,68 \pm 0,10^{*,**}$

Примечание. * — достоверно относительно p_1 ; # — достоверно относительно p_2 ; ## — достоверно относительно p_3 ; ** — достоверно относительно p_4 (U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Таблица 2. Адаптивные реакции (в %) системы крови у больных с постнекротическими кистами исследуемых групп

Показатель	Контроль ($n=20$)	Хронический постнекротический панкреатит ($n=15$)	Несформированная киста ($n=25$)	Сформированная киста ($n=21$)	Нагноение кисты ($n=13$)
Типы реакций	РТ — 45,3 РА — 54,7	РС-РТ — 32,6 РТ — 67,4	РС-РТ — 58,2 РТ — 1,8	РС-РТ — 41,0 РТ — 59,0	РС — 19 РС-РТ — 45,8 РТ — 35,2

желудочной железы и в группу V вошли 13 больных с псевдокистами поджелудочной железы, осложнёнными нагноением. Все группы больных были сопоставимы по возрастному и половому составу, частоте сопутствующих заболеваний.

Общий анализ крови проводили в автоматическом режиме на гематологическом анализаторе «EXCELL-22», определяя лейкоцитарную формулу. Согласно способу интегральной оценки лейкограммы [7], выделяли реакции стресса (РС), тренировки (РТ) и активации (РА). Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли с помощью проточной цитометрии на приборе FC-500 (Bekman Coulter, США), в частности: CD3⁺-Т-лимфоциты; CD3⁺4⁺-Т-хелперы/индукторы; CD3⁺8⁺-Т-цитотоксические лимфоциты; CD19⁺-В-лимфоциты; CD19⁺5⁺-В1-лимфоциты; CD16⁺56⁺ — натуральные киллеры (NK) общая популяция; CD3⁺CD16⁺56⁺ — натуральные киллеры; CD3⁺16⁺56⁺-Т-натуральные киллеры. Степень ранней активации лимфоцитов определяли по экспрессии ими CD25 (рецептор интерлейкина-2). Возможный исход лимфоцитов в апоптоз оценивали по экспрессии на их поверхности CD95 (Fas-антиген, опосредующий апоптоз). Определяли также: HLA-DR — позднюю активацию лимфоцитов и CD3⁺HLA-DR — позднюю активацию Т-лимфоцитов; IRI — иммунорегуляторный индекс как соотношение Т-хелперов/индукторов (CD3⁺CD4⁺) к цитотоксическим (CD3⁺CD8⁺). В содержимом кист определяли процент клеток, находящихся в состоянии апоптоза. Результаты обработаны статистически с помощью непараметрических методов W-критерия Вилкоксона и U Вилкоксона-Манна-Уитни [8].

Результаты и обсуждение

У всех больных выявлено достоверное увеличение уровня лейкоцитов (табл. 1), особенно в группе больных с несформированными кистами, при нагноении псевдокисты — в основном за счёт нейтрофилов. При исследовании периферической крови у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы отмечалось снижение содержания лимфоцитов и повышение (за исключением группы IV) содер-

жания моноцитов ($p < 0,05$). При этом прослеживаются статистически значимые различия между сформированными и несформированными псевдокистами поджелудочной железы и её осложнениями в виде нагноения.

У больных хроническим постнекротическим панкреатитом патологические стрессовые реакции наблюдались у 32,6% (табл. 2). У пациентов с несформированными кистами поджелудочной железы они отмечались значительно чаще — в 58,2% случаев. Патологические адаптационные реакции системы крови у больных со сформированными кистами поджелудочной железы наблюдались реже — у 41% больных. Для нагноения псевдокисты характерен высокий уровень стрессовых реакций системы крови: реакции стресса — 19%, реакции стресса-тревоги — 45,8%.

Процесс развития иммунного ответа на инфекцию, стрессовые воздействия сопровождались изменениями субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (табл. 3). У больных выявлялась относительная лимфопения, более выраженная у пациентов с псевдокистами поджелудочной железы и особенно при их нагноении. При определении доли Т-хелперов-индукторов (CD3⁺4⁺) отмечено снижение их содержания во всех группах больных (на 23,2, 33,7, 28,9 и 39,9% от уровня контроля, $p < 0,05$), особенно при несформированных кистах и их нагноении. Наблюдалось повышение относительного содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺8⁺) у больных с несформированными псевдокистами и, особенно, при их нагноении ($p < 0,05$).

Таблица 3. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n=20$)	Хронический постнекротический панкреатит ($n=10$)	Несформированная киста ($n=12$)	Сформированная киста ($n=10$)	Нагноение кисты ($n=9$)
CD3 ⁺ , %	70,51±3,25	59,43±4,39*	50,20±3,71*,#	53,75±4,00*	45,85±3,41*,##,**
CD3 ⁺ 4 ⁺ , %	40,32±1,87	31,53±2,19*	26,72±1,90*,#	28,66±2,04*	24,25±1,73*,##,**
CD3 ⁺ 8 ⁺ , %	24,50±1,33	24,63±1,62	29,36±2,07*,#	23,88±1,68##	40,42±2,85*,##,##,**
CD19 ⁺ , %	9,24±0,48	8,00±0,51	6,91±0,31*	7,55±0,37*	6,10±0,24*,##,##,**
CD19 ⁺ /5 ⁺ , %	1,06±0,05	1,10±0,06	0,83±0,06*,#	0,95±0,05#	0,72±0,07*,##,**
CD16 ⁺ /56 ⁺ , %	12,12±0,56	15,73±0,91*	20,42±0,93*,#	16,40±0,76*,##	23,63±1,09*,##,##,**
CD3-CD16 ⁺ /56 ⁺ , %	13,00±0,84	14,21±0,88	16,18±1,03*,#	15,34±0,98	19,80±1,28*,##,**
CD3 ⁺ 16 ⁺ /56 ⁺ , %	3,17±0,23	3,48±0,25	4,15±0,30*,#	3,75±0,27	5,34±0,39*,##,##,**
CD3 ⁺ 25 ⁺ , %	3,06±0,21	2,47±0,16*	2,06±0,14*	2,21±0,15*	1,70±0,12*,##,##,**
HLA-DR, %	11,53±0,62	10,33±0,50	6,72±0,36*,#	8,54±0,75*,##	4,90±0,26*,##,##,**
CD3 ⁺ HLA-DR, %	4,80±0,34	4,09±0,29*	3,34±0,24*,#	3,85±0,27*,##	2,46±0,21*,##,**
IRI, ед.	1,75±0,08	1,28±0,06*	0,91±0,04*,#	1,20±0,05*,##	0,60±0,03*,##,##,**
CD3 ⁺ 95 ⁺ , %	3,45±0,15	2,50±0,11*	1,66±0,07*,#	2,14±0,09*,##	1,35±0,06*,##,##,**

Примечание. * — достоверно относительно группы I; # — достоверно относительно группы II; ## — достоверно относительно группы III; ** — достоверно относительно группы IV (U критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Таблица 4. Количество клеток, находящихся в состоянии апоптоза, в содержимом постнекротических кист поджелудочной железы ($M \pm m$)

Показатель	Несформированная киста ($n=9$)	Сформированная киста ($n=9$)	W	p
Клетки, находящиеся в состоянии апоптоза, %	52,50±2,44	69,32±4,38	231,0	$p < 0,001$

Примечание. W-критерий Вилкоксона для двух связанных выборок.

У больных с хроническим постнекротическим панкреатитом содержание В-лимфоцитов (CD19⁺), В-1-лимфоцитов (CD19⁺/5⁺) не отличалось от уровня контроля. У больных с его осложнениями характерным было его достоверное снижение по сравнению с данными контрольной группы и группы II. Наиболее существенные различия были в группе больных с нагноившимися кистами, где отмечалось значительное повышение общей популяции натуральных киллеров (CD16⁺/56⁺) — на 29,8, 65,5, 35,3 и 94,97% по отношению к уровню контроля, ($p < 0,05$), с достоверными различиями между группами больных с несформированными, сформированными кистами и их нагноением. Аналогичные закономерности были выявлены и в отношении фракции CD3-CD16⁺/56⁺, фракции Т-натуральных киллеров (CD3⁺CD16⁺/56⁺), где наблюдалось повышение их уровня по отношению к контролю ($p < 0,05$), с сохранением достоверности различий между группами больных с несформированными кистами и при их нагноении. Снижался уровень фракции ранней активации лимфоцитов (CD3⁺25⁺), индуцирующей апоптоз (CD3⁺95⁺) по отношению к контролю ($p < 0,05$). Эти различия достоверны также между всеми группами больных. Процент клеток поздней активации лимфоцитов

(HLA-DR) в группе больных с хроническим постнекротическим панкреатитом не различался с группой контроля. В группе больных с осложнениями наблюдалось снижение его уровня по сравнению с данными здоровых лиц, группы II, особенно при несформированных кистах и их нагноении. Те же закономерности отмечались в отношении динамики изменений поздней активации Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR).

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) также достоверно существенно снижался как в отношении здоровых лиц, так и между группами больных, особенно у пациентов с «незрелыми» кистами и при их нагноении. Процент клеток, находившихся в состоянии апоптоза при несформированных кистах, был значительно ниже (табл. 4), чем при сформированных.

Заключение

К ряду из ведущих факторов формирования постнекротических осложнений панкреатита относятся нарушения гематологических показателей, субпопуляционного состава лимфоцитов, стрессовые адаптационные реакции системы крови. Эти показатели могут быть использованы для дифференциальной диагностики осложнений псевдокист поджелудочной железы и определения тактики оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарелик П. В., Довнар И. С., Полинский А. А., Пакульневич Ю. Ф. Современные технологии в лечении острых кист поджелудочной железы. *Анналы хирург гепатол* 2007; 12: 3: 174—176.
2. Шабунин А. В. Панкреатоскопия в диагностике кистозных образований поджелудочной железы. *Мед визуал* 2001; 1: 18—22.
3. Вилевин Г. Д., Кочиашвили В. И., Калтаев К. К. Кисты и свищи поджелудочной железы. М.: 1977.
4. Гостищев В. К., Афанасьев А. Н., Устищенко А. В. Диагностика и лечение постнекротических кист поджелудочной железы. *Хирургия* 2006; 6: 4—7.
5. Flautner L. E. New techniques in the management of pancreatic pseudocysts. *Surg Today* 1996; 26: 7: 552—555.
6. Баранов Е. В., Федорчук А. М., Третьяк С. И. Чрезкожное дренирование псевдокист поджелудочной железы под контролем УЗИ. *Анналы хирург гепатол* 1999; 4: 2: 145—148.
7. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону; 1979.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: 1999.

Мониторирование побочных реакций и оценка эффективности препарата циклоферон у часто и длительно болеющих детей

С. А. ЛЯЛИКОВ¹, М. Г. РОМАНЦОВ², П. Г. БЕДИН³, С. Ю. ЕРМАК³

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

³ УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница», Гродно, Республика Беларусь

Monitoring of Side Effects and Estimation of Cycloferon Efficacy in Treatment of Children with Frequent and Prolonged Diseases

S. A. LYALIKOV, M. G. ROMANTSOV, P. G. BEDIN, S. YU. ERMAK

Grodno State Medical University, Belarus Republic, Grodno

I. I. Mechnikov North-Western Medical University, Russia, St. Petersburg

Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Belarus Republic, Grodno

Под наблюдением находилось 250 человек, в том числе 100 часто и длительно болеющих детей (ЧДБ) в возрасте от 4 до 7 лет, 76 — в возрасте 7—18 лет и 74 человека — в возрасте от 22 до 57 лет, получавших циклоферон двумя курсами с 2-недельным перерывом по схеме, рекомендованной инструкцией по медицинскому применению препарата. У детей, получавших препарат, определена микрофлора поверхности миндалин и её чувствительность к антибиотикам. Циклоферон снижал титр *Staphylococcus aureus*, повышал его чувствительность к бензилпенициллину, оксациллину, рифампицину, эритромицину, уменьшая разнообразие непатогенной микрофлоры зева. Приём циклоферона в 94,8% случаев не сопровождался появлением каких-либо нежелательных (патологических) реакций. В 4,4% случаев у детей дошкольного возраста выявлены нежелательные реакции транзиторного характера, не требующие отмены препарата. Непредвиденные реакции зарегистрированы у 0,8% детей, потребовавшие отмены препарата. Циклоферон (двумя курсами с 2-недельным перерывом между курсами, по схеме, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата) для профилактики ОРЗ в эпидемически неблагоприятный период показан детям из группы ЧДБ, а также рекомендуется в комплексной терапии инфекционных заболеваний носоглотки в качестве средства, повышающего эффективность антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: часто и длительно болеющие дети, циклоферон, антибиотики, нежелательные реакции, ОРЗ, утрата трудоспособности по уходу за ребенком.

Two hundred fifty patients, including 100 children with frequent and prolonged diseases at the age of 4 to 7 years, 76 children at the age of 7 to 18 years and 74 subjects at the age of 22 to 57 years were observed. The patients were treated with cycloferon in two courses with a 2-week interval according to the standard scheme. The tonsil surface microflora and its susceptibility to antibiotics were determined. Cycloferon lowered the *Staphylococcus aureus* titre and increased the culture susceptibility to benzylpenicillin, oxacillin, rifampicin, and erythromycin, reducing the variety of the fauces nonpathogenic microflora. The use of cycloferon induced no adverse (pathologic) reactions in 94.8% of the cases. In 4.4% of the children under school age the adverse reactions were transitory and did not require discontinuation of the drug use. Unforeseen reactions were recorded in 0.8% of the children and the use of the drug in them was discontinued. The use of cycloferon in two courses with a 2-week interval according to the standard scheme is recommended for prophylaxis of acute respiratory diseases in the group of children with frequent and prolonged diseases during epidemiologically unfavourable periods and for complex therapy of rhinopharynx infections as an agent increasing efficacy of other antibacterials.

Key words: children with frequent and prolonged diseases, antibiotics, adverse reactions, cycloferon, acute respiratory diseases.

Введение

Проблема частых респираторных заболеваний является актуальной в педиатрии [1, 2]. К часто болеющим детям (ЧБД) относят детей, страдающих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) более чем 6 раз в год, в группу ЧБД входят на том или ином возрастном этапе от 15 до 65% детской популяции [3, 4].

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 230009 Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80. Гродненский ГМУ

Частые ОРЗ у детей обусловлены анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, незрелостью иммунной системы в сочетании с низкой продукцией иммуноглобулинов и γ -интерферона на фоне повышенной активности клеточного иммунного ответа, что свидетельствует о неполноценности адаптивного звена, делая детей дошкольного возраста особенно уязвимыми для респираторных инфекций [5, 6].

Вирусы являются этиологическими агентами более чем в 80% случаев ОРЗ. После перенесён-

ного эпизода ОРЗ дисбиотические изменения микрофлоры зева сохраняются до 1,5 месяцев. Гибель резидентной микрофлоры приводит к заселению биотопа условно-патогенными микроорганизмами; 35% детей, относящихся к группе ЧБД, имеют хроническую ЛОР патологию, а в 30% случаев ЧБД являются носителями β -гемолитического стрептококка группы А и не менее 50% детей являются носителями золотистого стафилококка [7–10].

В экспериментальных исследованиях [11] продемонстрировано, что введение циклоферона сокращало сроки персистенции золотистого стафилококка и количество персистирующих бактерий, способствуя нормализации показателей иммунного статуса и повышению выживаемости при стафилококковой инфекции. Иммуномодулирующий эффект циклоферона обеспечивает переключение иммунного ответа с гуморального на клеточный тип (Th2/Th1) [5, 12]. Поэтому стимуляция продукции интерферона интерферонагенами смешанного типа, к которым относится циклоферон, целесообразна при ОРЗ любой этиологии [6, 13, 14].

Респираторные вирусные инфекции нарушают созревание иммунной системы, способствуя формированию хронической патологии бронхолегочной системы, ЛОР органов, развитию аллергических заболеваний. Экономические затраты ввиду массовости и частоты ОРЗ весьма существенны. Проведение сезонной вакцинации против вируса гриппа, гемофильной и пневмококковой инфекции уменьшает количество осложнений, тяжесть течения и длительность лихорадочного периода. Доказана экономическая эффективность применения вакцин. Вакцинация проводится лишь от перечисленных инфекций, не захватывая других частых возбудителей ОРЗ, поэтому целесообразно использовать дополнительные неспецифические средства, защищающие организм от ОРВИ и/или минимизирующие эффект вторжения вирусов [6, 14–16].

Целью работы явилось проведение мониторинга нежелательных реакций на индуктор интерферона смешанного типа — циклоферон, а также оценка эффективности его применения у часто и длительно болеющих детей (ЧДБ). Задачи исследования включали изучение частоты и характера нежелательных побочных реакций (НПР) на циклоферон с оценкой эффективности циклоферона у детей из группы ЧДБ и разработка рекомендаций по его применению.

Материал и методы

Для изучения частоты и характера НПР на циклоферон под наблюдением находилось 250 человек (176 лиц в возрасте от 4 до 18 лет и 74 — свыше 18 лет).

Первая группа включала 100 детей (47 девочек и 53 мальчика) в возрасте от 4 до 7 лет, медиана (Me) — 5,1 лет, нижняя

квартиль (Q25) — 4,5 года, верхняя квартиль (Q75) — 5,8 лет, посещающих специализированные детские сады для ЧБД.

Вторая группа состояла из 76 детей (36 девочек и 40 мальчиков) в возрасте от 7 до 18 лет, Me — 12,9 лет, Q25 — 10,0 лет, Q75 — 15,3 года.

Третью группу составили 74 человека (14 мужского и 60 — женского пола) в возрасте от 22 до 57 лет, Me — 39,5 лет, Q25 — 34,0 года, Q75 — 46,0 лет.

Критерии, по которым проводился отбор детей для оценки эффективности циклоферона: наличие в анамнезе 6 и более эпизодов острых инфекционных заболеваний, перенесённых в течение предшествующих 12 месяцев. Критерием оценки терапевтической эффективности препарата явились динамика сроков временной нетрудоспособности по уходу за больным ребенком, при использовании циклоферона, характеристика микрофлоры, выделяемой из зева у детей до и после приёма препарата.

Представители 3 наблюдаемых групп принимали циклоферон двумя курсами в дозе, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата с 2-недельным перерывом между курсами. Действующим веществом препарата циклоферон является меглюмина акридонатацетат, низкомолекулярный индуктор интерферона с противовирусным, иммуностимулирующим и противовоспалительным действием [12].

Сроки приёма циклоферона совпали с периодом, в котором регистрируется наиболее высокая заболеваемость острыми респираторными инфекциями.

Клинический осмотр включал сбор жалоб, анамнеза жизни, измерение массы и длины тела, оценку физического развития, состояния кожного покрова и видимых слизистых, результаты физикальных методов обследования в динамике наблюдения.

Выкопировка информации из амбулаторной карты (форма №112-у) и истории развития ребенка о причинах, количестве и продолжительности случаев временной утраты трудоспособности по уходу за больным ребенком в наблюдаемых группах проводилась в течение 3 месяцев от начала приёма препарата.

Клинический анализ крови выполняли общепринятыми в лабораторной практике методами до начала приёма препарата циклоферон и через 2 недели после окончания приёма.

Посев микрофлоры с поверхности миндалин выполняли до начала приёма препарата циклоферон и через 2 недели после окончания приёма. Материал — слизь с поверхности миндалин брали стерильными ватными тампонами натошак и помещали в универсальную транспортную среду Стюарта. В течение 2 часов полученный материал доставлялся в лабораторию. Для идентификации микрофлоры и определения её чувствительности к антибактериальным препаратам была использована автоматизированная система VITEC фирмы BioMerieux (Франция).

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica for Windows, версия 6.0. При сравнении двух независимых групп изучаемой переменной использовали тест Манна-Уитни (U), в случае зависимости групп — тест Вилкоксона (Z). При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера (Fisher Exact Test). Нулевая гипотеза об отсутствии различий между переменными отвергалась на уровне значимости $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) для каждого из использованных тестов. Для представления результатов статистической обработки использовали величины медианы (Me), верхней (Q75) и нижней квартилей (Q25) в формате Me (Q25-Q75).

Результаты и обсуждение

При анализе эффективности циклоферона у ЧДБ детей установлено, что число случаев заболеваний за 3 месяца (на фоне приёма препарата и в течение одного месяца после его окончания) суще-

Таблица 1. Длительность периода утраты трудоспособности по уходу за больным ребенком (сумма дней нетрудоспособности за три месяца на 1 болевшего ребенка) в зависимости от возраста

Возраст	Группа 2			Группа 1			p
	Q25	Median	Q75	Q25	Median	Q75	
<5 лет	7,00	10,00	13,00	6,00	7,50	10,00	0,05
≥5 лет	4,00	9,00	11,00	6,00	8,00	12,00	—

Примечание. Количество детей в возрасте <5 лет в основной группе — 51, в группе сравнения — 123, в возрасте ≥5 лет в основной группе — 49, в группе сравнения — 112. В этой и последующих таблицах «—» — отсутствие достоверности.

Таблица 2. Динамика показателей клинического анализа крови у детей <5 лет, принимавших циклоферон

Показатели	До лечения			После лечения			p
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,82	4,00	4,20	4,10	4,30	4,50	0,001
Hb, г/л	119,00	123,00	128,00	120,00	124,00	129,00	—
HCT	0,34	0,36	0,38	0,35	0,37	0,38	—
MCV, фл	77,80	79,55	82,20	78,20	80,20	83,60	0,01
MCH, пг	26,50	27,20	27,90	26,40	27,30	28,10	0,06
MCHC, г/100 мл	33,00	34,20	35,00	32,70	33,40	34,40	0,02
RDW, %	12,50	12,90	13,00	12,30	12,70	12,90	—
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	255,00	300,50	349,00	234,00	251,00	276,00	0,03
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,23	7,40	9,27	6,30	7,00	8,22	—
Эозинофилы, %	2,00	2,50	5,00	2,00	2,00	4,00	—
Базофилы, %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	—
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,00	3,50	5,00	3,00	4,00	5,00	—
Сегментоядерные нейтрофилы, %	33,00	40,50	48,00	35,00	42,00	52,00	—
Лимфоциты, %	40,00	47,50	54,00	35,00	47,00	53,00	—
Моноциты, %	4,00	5,50	8,00	4,00	5,00	6,00	0,04
СОЭ, мм/час	4,00	5,00	9,00	4,00	6,00	9,00	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: HCT — (hematocrit) — гематокрит; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW — «ширина распределения эритроцитов» (показатель гетерогенности эритроцитов).

ственно не различается с заболеваемостью за этот же срок в наблюдаемых группах. Ни разу не болели 44,68% детей из 2-й и 46,0% из 1-й группы ($p>0,05$).

Длительность периода утраты трудоспособности по уходу за больным ребенком в основной группе составила 8,0 (5,0—11,0) дней, что несколько ниже, чем в группе сравнения — 9,0 (7,0—13,0) дней ($p=0,07$) (табл. 1), при этом младшие дети, получавшие циклоферон, пропустили по болезни достоверно меньше дней.

У детей в возрасте <5 лет (табл. 2) показатели клинического анализа крови находились в пределах доверительных границ нормальных возрастных значений. При приеме циклоферона наблюдалась тенденция снижения количества тромбоцитов и моноцитов за счет вирус-индуцированного воздействия, связанного с иммунным ответом, провоцируемым вирусной инфекцией. У детей в возрасте 5 и более лет (табл. 3) после курса циклоферона, как и у младших детей, в крови наблюдались однонаправленные изменения показателей, не выходявшие за пределы доверительных интервалов нормы, выявлен перераспределительный умеренный гранулоцитоз (снижение количе-

ства эозинофилов и повышение палочкоядерных нейтрофилов) (см. табл. 3) [17].

Микрофлора миндалин до приема циклоферона была определена у 68 детей 1-й группы. В мазках из зева у обследованных выделены 26 представителей различных семейств, родов и видов микроорганизмов (табл. 4). Наиболее частой находкой был золотистый стафилококк (*S.aureus*), он обнаруживался практически у половины обследованных в титре 5 (4—6). У 44 детей (64,71%) была идентифицирована 1 культура, у 14 (20,58%) — 2, у 9 (13,24%) — 3, у 1 (1,47%) — 4 культуры бактерий.

Выделенные микроорганизмы распространены повсеместно, часто входят в состав нормальной микрофлоры человека, колонизируют носовые ходы, желудочно-кишечный тракт, их выделяют у 15—30% здоровых лиц, включая и детей, даже раннего возраста.

При повторном обследовании спектр микроорганизмов значительно сузился. В мазках с поверхности миндалин у детей были обнаружены 16 представителей различных семейств, родов и видов микроорганизмов (табл. 5). Золотистый ста-

Таблица 3. Динамика показателей клинического анализа крови у детей в возрасте ≥ 5 лет, принимавших циклоферон

Показатели	До лечения			После лечения			p
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,13	4,22	4,40	4,35	4,50	4,80	0,003
Hb, г/л	125,00	130,50	138,00	120,00	125,00	132,00	—
HCT	0,37	0,39	0,41	0,35	0,37	0,38	0,08
MCV, фл	79,30	82,00	83,60	78,70	80,65	82,30	—
MCH, пг	26,90	27,50	28,10	26,60	27,35	28,00	—
MCHC, г/100 мл	33,00	33,70	34,20	33,30	33,85	34,50	—
RDW, %	12,50	13,10	13,30	12,80	13,00	13,40	—
Тромбоциты $\times 10^9/л$	232,00	285,00	317,00	232,00	274,50	323,00	0,01
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,08	7,09	8,70	5,70	7,15	8,00	—
Эозинофилы, %	2,00	3,00	5,00	1,00	2,00	3,00	0,02
Базофилы, %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	—
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,00	3,00	4,00	4,00	4,50	6,00	0,03
Сегментоядерные нейтрофилы, %	34,00	40,50	45,00	36,00	42,00	49,00	—
Лимфоциты, %	40,00	45,50	54,00	38,00	44,50	50,00	—
Моноциты, %	5,00	6,00	8,00	5,00	5,00	7,00	—
СОЭ, мм/час	5,00	7,00	10,00	4,00	6,00	9,50	—

Таблица 4. Микрофлора, выделенная при первом обследовании с поверхности миндалин у детей 1-й группы

№	Микроорганизмы	Количество культур	Количество носителей, %
1.	<i>Aerococcus viridans</i>	1	1,47
2.	<i>Candida famata</i>	3	4,41
3.	<i>Demacoccus nishinomiyaensis</i>	1	1,47
4.	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	4	5,88
5.	<i>Fackmalia hominis</i>	1	1,47
6.	<i>Granulicatella adiacens</i>	3	4,41
7.	<i>Granulicatella elegans</i>	1	1,47
8.	<i>Kocuria kristinae</i>	1	1,47
9.	<i>Kocuria rosea</i>	4	5,88
10.	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	1	1,47
11.	<i>Leuconostoc mesenteroides cremoris</i>	3	4,41
12.	<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	1,47
13.	<i>Staphylococcus aureus</i>	33	48,53
14.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1,47
15.	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1,47
16.	<i>Staphylococcus hominis</i>	7	10,29
17.	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3	4,41
18.	<i>Staphylococcus vitulinus</i>	1	1,47
19.	<i>Serratia marcescens</i>	1	1,47
20.	<i>Sphingomonas thalpophilum</i>	1	1,47
21.	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	2	2,94
22.	<i>Streptococcus oralis</i>	10	14,71
23.	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	2	2,94
24.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11	16,18
25.	<i>Streptococcus salivarius</i>	2	2,94
26.	<i>Streptococcus spp.</i>	4	5,88

филококк выявлялся практически у половины обследованных, но в более низком титре 4 (3—5) по сравнению с исходным, $p=0,04$ (рис. 1).

У 11 детей (25,58%) рост бактерий отсутствовал или титр их был ниже диагностически значимого. У 24 детей (55,81%) была идентифицирована 1 культура, у 6 (13,96%) — 2, у 2 (13,96%) — 3 культуры бактерий.

При анализе чувствительности к антибиотикам золотистого стафилококка, высеянного с поверхности миндалин ЧДБ детей, при повторном исследовании установлено уменьшение доли ме-

тициллинорезистентных *S.aureus* (MRSA) в 1,9 раза, оксациллино- (в 3,4 раза), рифампицино- (в 4 раза), эритромицино- (в 1,2 раза), тетрациллинорезистентных штаммов (в 6 раз) при снижении в 1,3 раза штаммов устойчивых к бензилпенициллину, по сравнению с исходными показателями (табл. 6).

Первые описания MRSA относятся к 1961 году, через 2 года после внедрения метициллина в клиническую практику. Резистентность определяется комплексом факторов. Механизм действия бета-лактамов антибиотиков заключается

Таблица 5. Микрофлора, выделенная с поверхности миндалин у детей 1-й группы при повторном обследовании

№	Микроорганизмы	Количество культур	Количество носителей, %
	Нет роста	11	25,58
1.	<i>Acinetobacter ursingii</i>	1	2,32
2.	<i>Candida</i> sp.	3	6,98
3.	<i>Escherichia coli</i>	1	2,32
4.	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	4,65
5.	<i>Kocuria rosea</i>	1	2,32
6.	<i>Micrococcus luteus</i>	1	2,32
7.	<i>Pantotae</i> spp.	1	2,32
8.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,32
9.	<i>Staphylococcus aureus</i>	19	44,19
10.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2,32
11.	<i>Staphylococcus warneri</i>	1	2,32
12.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,32
13.	<i>Streptococcus oralis</i>	3	6,98
14.	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1	2,32
15.	<i>Streptococcus sanguinis</i>	2	4,65
16.	<i>Streptococcus</i> spp.	3	6,98

Таблица 6. Доля резистентных к антибиотикам штаммов *S.aureus* у детей, получавших циклоферон (в %)

Профиль резистентности к соответствующему антибиотику	До приёма циклоферона	После приёма циклоферона	<i>p</i>
MRSA	10,00	5,26	—
Бензилпенициллин	84,09	63,64	0,05
Линезолид	0,0	0,0	—
Моксифлоксацин	0,0	0,0	—
Оксациллин	15,56	4,55	—
Рифампицин	4,44	0,0	—
Эритромицин	11,11	9,09	—
Гентамицин	0,0	0,0	—
Ципрофлоксацин	0,0	0,0	—
Левифлоксацин	0,0	0,0	—
Тетрациклин	6,67	0,0	—
Нитрофурантоин	0,0	0,0	—
Бисептол	0,0	0,0	—

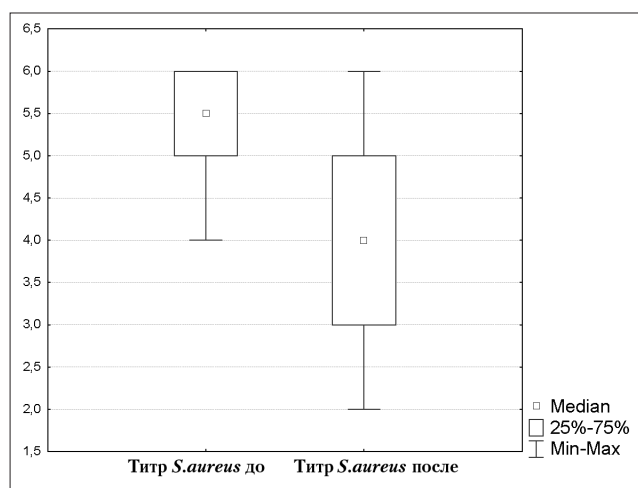


Рис. 1. Динамика титра *S.aureus* у ЧДБ детей, принимавших циклоферон.

в создании комплекса с пенициллинсвязывающими белками, что приводит к ингибированию стадии биосинтеза пептидогликана бактериальной стенки. Резистентность стафилококков к метициллину объясняется появлением пенициллинсвязывающего белка (PBP2a) с низкой аффинностью к β -лактамам. В хромосоме *S.aureus*

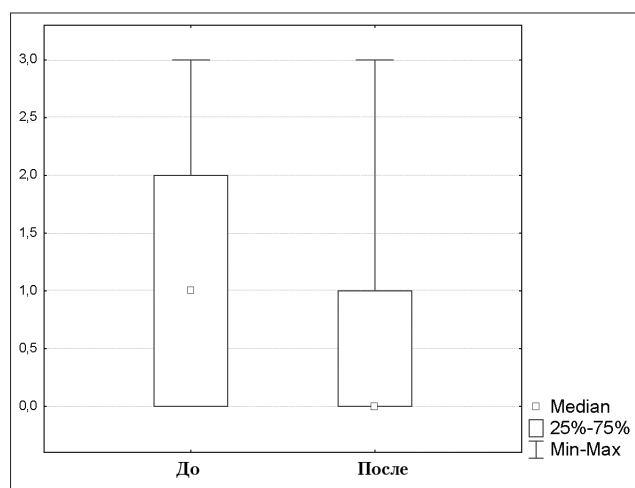


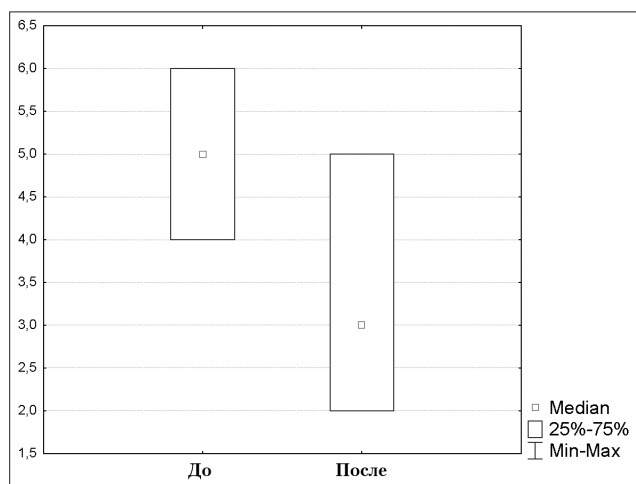
Рис. 2. Динамика количества непатогенных видов микроорганизмов в мазках из зева у ЧДБ детей, принимавших циклоферон.

идентифицирован ген *fem* (фактор для развития резистентности к метициллину), инаktivация которого восстанавливает чувствительность штаммов MRSA [18—19].

На фоне приёма циклоферона изменилась не только обсеменённость поверхности миндалин золотистым стафилококком, но и непатогенной

Таблица 7. Нежелательные реакции, выявленные во время приёма циклоферона, у представителей различных возрастных групп

Клинические проявления	1-я группа (n=100)	2-я группа (n=76)	3-я группа (n=74)	Всего (n=250)
Высыпания на коже	1	0	0	1
Головная боль	3	0	0	3
Боли в животе	7	1	1	9
Тошнота	1	0	1	2
Запоры	2	0	0	2
Диарея	0	0	1	1
Отсутствие нежелательных реакций на препарат	89	75	73	237

**Рис. 3.** Динамика титра непатогенной микрофлоры у ЧДБ детей, принимавших циклоферон.

микрофлорой. При повторном обследовании среднее количество обнаруженных непатогенных видов бактерий и их титры были достоверно ниже (в обоих случаях $p < 0,05$), чем до приёма циклоферона (рис. 2, 3).

Изучение частоты и характера НПР при приёме циклоферона проведено у всех 250 человек (100 ЧДБ детей в возрасте от 4 до 7 лет, 76 детей 7—18 лет и 74 взрослых в возрасте от 22 до 57 лет).

При анализе данных индивидуальных анкет-дневников установлено, что переносился циклоферон хорошо, без появления каких-либо жалоб и объективных проявлений у 237 (94,8%) человек. Нежелательные реакции на фоне приёма препарата выявлены у 18 человек (7,2%). Наиболее часто предъявлялись жалобы на боли в животе — у 9 (3,6%). У отдельных лиц, принимавших циклоферон, зафиксированы клинические проявления в виде экзантемы — у 1, отмечалась головная боль — у 3 человек. Жалобы на диспептические расстройства в виде тошноты, запоров, диареи, предъявляли 5 человек (2%) (табл. 7).

Приводим описание клинических случаев с выявленными нежелательными реакциями (симптомами).

1. У мальчика Р., 4 лет, относящегося к категории ЧДБ, страдающего атопическим дерматитом (период неполной ремиссии), во время первого курса циклоферона отмечено уси-

ление высыпаний полиморфного характера на лице, сопровождающихся зудом. Ребенку были назначены топический глюкокортикостероид и антигистаминный препарат. Приём циклоферона был продолжен. На фоне противоаллергического лечения симптомы исчезли. Во время второго курса побочные реакции зарегистрированы не были (ребенок продолжал приём блокатора H1-гистаминовых рецепторов).

2—3. Мальчик И. 4 лет и мальчик П. 5 лет, относящиеся к категории ЧДБ, во время второго курса циклоферона в течение 2 дней (в обоих случаях) предъявляли жалобы на немотивированную головную боль. Приём циклоферона не прекращался. Боли прошли самостоятельно.

4. Мальчик К. 5 лет, относящийся к ЧДБ, страдающий хроническим тонзиллитом, во время первого курса циклоферона предъявлял жалобы на головную боль, боли в животе, отсутствие стула в течение 2 суток. Использованы для купирования проявлений симптоматические средства. Приём циклоферона не прекращался. Во время второго курса побочные реакции зарегистрированы не были.

5—9. Девочка Б. Е. 4 лет (ЧДБ), мальчик Г. А. 5 лет (ЧДБ, хронический тонзиллит), девочка Г. М. 4 лет (ЧДБ, пищевая аллергия), мальчик Ф. 4 лет (ЧДБ, аденоиды), мальчик П. 4 лет (ЧДБ, пищевая аллергия) во время первого и/или второго курса циклоферона в течение 1—2 дней предъявляли жалобы на немотивированную боль в животе (у П. на фоне задержки стула в течение 2 суток). Во всех случаях приём циклоферона не прекращался. Боли прошли самостоятельно.

10. Девочка Г. З. 4 лет (ЧДБ, пищевая аллергия) во время второго курса циклоферона в течение 8 дней предъявляла жалобы на немотивированную боль в животе. Жалобы прекратились после отмены циклоферона.

11. Девочка С. 15 лет, страдающая синдромом вегетативной дисфункции, во время первого курса циклоферона в течение 6 дней предъявляла жалобы на боль в животе. Жалобы прекратились после отмены циклоферона.

12. Женщина М. 49 лет во время первого курса циклоферона в течение 3 дней предъявляла жалобы на боль в животе, тошноту, жидкий стул. Эти симптомы появились на фоне проявлений ОРЗ. Приём циклоферона не прекращался. Симптомы исчезли самостоятельно. Во время второго курса побочные реакции зарегистрированы не были.

13. Девочка Б. Д. 5 лет (ЧДБ, атопический дерматит, период неполной ремиссии) во время первого курса циклоферона в течение 1 дня предъявляла жалобы на тошноту. Приём циклоферона не прекращался. Тошнота прошла самостоятельно. Во время второго курса побочные реакции зарегистрированы не были.

Нежелательные реакции на циклоферон из 250 наблюдаемых были выявлены у 18 (7,2%) человек. Отнести их к непредвиденным реакциям можно только в описанных примерах 10 и 11 (боли в животе, возникшие во время приёма препарата, сохраняющиеся длительное время и прекра-

тившиеся после его отмены). В остальных примерах чётко прослеживаются выявленные реакции как проявления основного заболевания.

Заключение

Таким образом, приём циклоферона в 94,8% случаев не сопровождался появлением каких-либо нежелательных реакций, лишь в 0,8% случаев, выявленные реакции можно расценивать как непредвиденные нежелательные реакции на препарат. В 4,4% случаев симптомы имели транзиторный характер и исчезали самопроизвольно, без отмены препарата. Немотивированные жалобы на боли в животе, тошноту, головные боли, возникающие на фоне приёма циклоферона, длящиеся 1–2 дня и исчезающие самопроизвольно, не являются показанием для отмены препарата. Пациентам с atopическими состояниями и аллергическими заболева-

ниями для профилактики обострения основного заболевания при назначении циклоферона необходим приём антигистаминных препаратов.

Таким образом, снижение сроков временной утраты трудоспособности по уходу за ЧДБ ребенком может быть достигнуто посредством назначения в эпидемически неблагоприятный период профилактического курса циклоферона.

Циклоферон снижал титр *S.aureus*, повысив его чувствительность к бензилпенициллину, оксациллину, рифампицину и эритромицину, уменьшая спектр непатогенной микрофлоры зева.

Приём циклоферона (двумя курсами с 2-недельным перерывом между курсами, по схеме, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата) для профилактики ОРЗ в эпидемически неблагоприятный период показан часто болеющим детям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова Т. П., Чувиров Д. Г. Длительно и часто болеющие дети. Ремедиум 2010; 6: 26–28.
2. Василевский И. В. Часто болеющие дети: практические подходы к иммунокорригирующей терапии. М.: 2008; 2: 93–99.
3. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986; 165.
4. Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2010; 89: 2: 137–145.
5. Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. Лечащий врач 2009; 1: 34–36.
6. Романцов М. Г., Еришов Ф. И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: 2009; 349.
7. Бойцов А. Г. и др. Введение в клиническую микробиологию. СПб.: 1999; 115.
8. Лутовина О. В. Состояние микробиоценозов кишечника и ротоглотки у часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей раннего возраста. Вест новых мед технол 2008; 15: 3: 56–60.
9. Феклисова Л. В. и др. Микробиоценоз ротоглотки и кишечника у детей, посещающих дошкольные учреждения. Эпидемиол инфекц бол 2007; 4: 14–18.
10. Gonzales R. et al. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. Clin Infect Dis 2001; 33: 757–762.
11. Спивак И. Я. и др. Влияние интерферона I типа на персистенцию стафилококка и некоторые показатели иммунореактивности организма. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол 1984; 11: 74–77.
12. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. СПб.: 2008; 119.
13. Краснов В. В. Инфекционные болезни в практике педиатра. Нижний Новгород. 2008; 352.
14. Романцов М. Г., Мельникова И. Ю. Возможности использования циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей. Интерферон 2011. М.: 2012; 232–251.
15. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей: пособие для врачей / Под ред. Л. С. Балевой, Н. А. Коровиной, В. К. Таточенко. М.: 2006; 56.
16. Заплатников А. Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей. Леч врач. 2006; 9: 50–56.
17. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Механизмы развития болезней и синдромов. СПб.: 2005; 507.
18. Карпов И. А., Качанко Е. Ф. Внебольничные инфекции, обусловленные метициллинорезистентным стафилококком (MRSA): подходы к антибактериальной терапии. Мед нов 2006; 10: 13–22.
19. Белобородов В. Б. Резистентные грамположительные микроорганизмы: современные возможности и перспективы терапии Cons med 2004; 6: 32–39.

Патогенетическая коррекция метаболических нарушений при хроническом поражении печени

М. Г. РОМАНЦОВ¹, А. Ю. ПЕТРОВ², Л. Н. АЛЕКСАНДРОВА², Д. С. СУХАНОВ¹, А. Л. КОВАЛЕНКО²

¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

² ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

Pathogenetic Correction of Metabolic Disturbances in Chronic Liver Affections

M. G. ROMANTSOV, A. YU. PETROV, L. N. ALEKSANDROVA, D. S. SUKHANOV, A. L. KOVALENKO

I. I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg,

POLYSAN Co., St. Petersburg

Арсенал лекарственных средств, ориентированных на лечение хронических поражений печени (адекватной моделью является хронический гепатит С), включает средства метаболической терапии, эффективность которых не всегда достаточна, что обусловило разработку оригинальных митохондриальных субстратов на основе сукцината, выделенных в фармацевтическую группу, названную «субстратами энергетического обмена» или «субстратными антигипоксантами». В обзоре описаны фармакологические эффекты ремаксола и цитофлавина, проявляющиеся уменьшением уровня активных метаболитов кислорода, что повышает клиническую эффективность терапии. Их роль в метаболических реакциях при хронических поражениях печени исключительна и весьма актуальна.

Ключевые слова: хронические поражения печени, метаболическая терапия, цитофлавин, ремаксол, фармакологические эффекты, субстраты энергетического обмена.

The available drugs for the treatment of chronic liver affections (the adequate model is chronic hepatitis C) include agents of metabolic therapy, whose efficacy is not always enough, that required the search for original mitochondrial substrates on the basis of succinate. Such agents were composed as a pharmaceutical group named «Substrates of Energetic Metabolism» or «Substrate Antihypoxants». The review presents the description of the pharmacological effects of remaxole and cytoflavin, evident from lower levels of active metabolites of oxygen that increases the clinical efficacy of the therapy. Their role in the metabolic reactions in chronic liver affections is exclusive and rather actual.

Key words: chronic liver affections, metabolic therapy, cytoflavin, remaxole, pharmacological effects, energetic metabolism substrates.

Патогенетические механизмы повреждения печени многообразны, для них характерно развитие цитолиза, воспалительной реакции с последующим прогрессированием фиброза. Подобный сценарий развития патологического процесса, с разным инициирующим агентом, формирует хронические заболевания печени [1, 2]. В патогенезе повреждения гепатоцитов тканевая гипоксия приводит к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ, активирует свободнорадикальные процессы [3–6], а вирус гепатита С (HCV), вызывая оксидативный стресс, снижает активность ферментных комплексов дыхательной цепи. Гипоксическое повреждение печени обусловлено активными кислородными метаболитами (АКМ), синтезируемыми клетками Купфера. Подавляя антиоксидантную защиту,

АКМ способствуют развитию внепечёночных осложнений [7–11]. Повреждение гепатоцитов способствует накоплению свободных радикалов, которые способствуют злокачественной трансформации клеточной ДНК [12].

Повреждение печени с нарушением метаболизма, вызывая дисфункцию митохондрий, окислительный стресс, не зависящий от выраженности цитолитического синдрома и репликативности вируса, требует адекватной патогенетической терапии [2, 13].

Острая HCV-инфекция в 66,5–85% случаев переходит в хроническую форму, являясь одной из причин высокой частоты осложнений и летальности. У 3–20% больных хроническим гепатитом С в течение 20 лет развивается цирроз печени, с увеличением риска развития печеночно-клеточного рака, уносящего ежегодно около миллиона человеческих жизней [14–17].

Эпидемиологический процесс гепатита С (ГС) поддерживается огромным числом хрониче-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 195067, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова

ских источников инфекции — больных хроническим гепатитом (ХГ). По Российской Федерации соотношение показателей заболеваемости ОГС и ХГС составляет 1:9, а в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) — 1:8,1. Предполагается, что к 2015—2020 гг. число инфицированных лиц вирусом удвоится [18, 19].

Клиническая характеристика хронической HCV-инфекции складывается из признаков поражения печени, соответствующих различным этапам её прогрессирования: хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и/или признаков поражения других органов и систем [20]. Клинические симптомы не специфичны и могут наблюдаться при хронических заболеваниях печени любой этиологии. Односторонние метаболические изменения в печени независимы от инициирующего агента, приводящего к тканевой гипоксии и свободнорадикальному некробиозу [2].

Особенностью течения ХГ является скудная клиническая симптоматика. Ведущими клиническими признаками являются астеновегетативный, диспептический синдромы и гепатомегалия [21—24]. Заболевание имеет персистирующее течение за счёт высокой скорости мутаций вируса, способности HCV к внепечёночной репликации в моноцитах-макрофагах [3, 25]. В течение нескольких лет регистрируется латентная фаза болезни, при которой биохимическая активность ферментов остается в пределах нормы или минимально повышена, тогда как морфологические изменения свидетельствуют о воспалительном процессе. У таких больных минимальное повышение трансаминаз (более 2—3 норм) указывает на активацию процесса, хотя по оценке ферментемии называть это «обострением заболевания» не совсем корректно [13, 26].

Хроническая HCV-инфекция сопровождается стойким повышением сывороточной активности АЛТ у 25% пациентов. При ХВГ умеренной или высокой репликативной активности уровень АЛТ соответствует интенсивности воспалительно-некротического процесса в печени, являясь показателем динамики патологического процесса [27—30].

Эпизодическое повышение аминотрансфераз наблюдается у каждого второго пациента, выраженный фиброз отмечается у каждого четвёртого больного, умеренный — у 70%, а минимальный или отсутствие фиброза — всего лишь у 5% [31, 32]. К основным энзимным биохимическим пробам относятся внутриклеточные ферменты (АЛТ, АСТ) — маркёры цитолиза; мембранозависимые ферменты — гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ) — маркёры холестаза. Нарастание активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) является чувствительным индикатором по-

вреждения клеток печени. Синдром цитолиза у больных с выраженной степенью интоксикации свидетельствует о глубоком поражении печени, а повышенный уровень ГГТП является косвенным фактором повреждения жёлчных протоков [33].

Поражённая печень не в состоянии полноценно осуществить антитоксическую функцию, в связи с чем создаются условия для циркуляции в жидких средах организма различных токсических веществ. Нарушение детоксицирующей функции печени обуславливает повышение содержания билирубина в крови, подавляющего внутриклеточные процессы биологического окисления, в основе которых лежит угнетение тканевого дыхания митохондрий и сопряжённого с ним окислительного фосфорилирования.

Тропность HCV к эпителиальным клеткам жёлчных протоков приводит к развитию холестатического синдрома. В 1/3 случаев обнаруживается синдром билиарной дисфункции (периодические боли в животе или чувство тяжести в правом подреберье, в сочетании с горечью во рту, тошнотой, рвотой с примесью жёлчи, непереносимость жирной пищи), связанный с функциональными расстройствами жёлчного пузыря, желчевыводящих путей и с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны [34, 35]. Холестаз и высокие сывороточные значения ГГТП негативно влияют на проведение противовирусной терапии, обеспечивая низкую эффективность устойчивого вирусологического ответа [36].

В современной международной клинической практике для комплексной оценки состояния больного используется метод оценки качества жизни, позволяющий провести многоплановый анализ важных составляющих здоровья больного человека (физических, психических и социальных) [24, 37, 38].

У пациентов с хроническим гепатитом нарушаются социальные и личностные параметры жизни, отмечается появление эмоциональных реакций, нарушение сна, снижение жизненной активности и работоспособности. Патопсихологические изменения личности пациентов, больных ХГС, развиваются на фоне персистирования HCV. Доминируют тревожно-депрессивный и астеноипохондрический симптомы, усиление психомоторной дисфункции сопровождается закономерным регрессом показателей качества жизни. Установлена и взаимосвязь выраженности клинических, биохимических параметров и изменением показателей качества жизни, что является стимулирующим фактором прогрессирования заболевания при отсутствии приверженности к терапии пациентов, страдающих ХГС [26, 39—41].

Оценивая психосоматические аспекты, следует выделять нервно-психическую неустойчивость больных ХВГ, высокую тревожность и недоста-

точное развитие адаптационных способностей личности, что требует комплексного подхода для оказания помощи таким больным [20, 42—44].

Повреждение плазматической мембраны, дисфункция митохондрий, утрата внутриклеточного ионного гомеостаза, окислительный стресс являются механизмами, ведущими к гибели клеток [9, 10, 45—49]. Истощение компенсаторных возможностей системы энергообеспечения переводит заинтересованный орган или систему на энергодефицитный баланс, ограничивая функциональные возможности, способствуя развитию в наиболее «перегруженных» клетках каскада патологических реакций, ведущих к апоптозу [50—52].

Важную роль в развитии апоптоза играют активные формы кислорода, образующиеся в митохондриях в процессе «извращенного» пути окислительного метаболизма в клетке, что связано с электронно-транспортной цепью митохондрий. Энергетическая обеспеченность определяет пул адениндинуклеотидов, трансформирующихся в энергию АТФ, и субстратов, способствующих её ресинтезу. В условиях гипоксии анаэробные механизмы генерации макроэргических фосфатов (анаэробный гликолиз) не в полной мере компенсируют нарастающий дефицит их продукции в системе окислительного фосфорилирования [37, 53—58].

Хроническая HCV-инфекция рассматривается как системный патологический процесс, в котором тропизм возбудителя является важнейшим фактором, а нарушение митохондриального дыхания в гепатоцитах индуцирует гепатоцеллюлярный апоптоз [7, 11, 59] за счёт продукции активных форм кислорода, синтезируемыми компонентами системы моноклеарных фагоцитов — клетками Купфера, продукции провоспалительных цитокинов и активации иммунных клеток [8, 57].

Мембранодеструкция как патологическое явление реализуется через процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран гепатоцитов, обуславливая механизм их цитолиза и некроза, что индуцируется высокореактивными свободными радикалами: супероксидом O_2^- , гидроксидом OH^- , перекисью водорода (H_2O_2), радикалами ненасыщенных жирных кислот, убикинолом. Повреждающее действие вируса в гепатоцитах сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), разрушающего мембраны гепатоцитов [60]. ПОЛ/АОС (антиоксидантная система) больше выражены в период обострения, что объясняется фазой репликации вирусов, так как в период ремиссии показатели имеют тенденцию к нормализации, либо нормализуются. Нарушения в системе ПОЛ/АОС не зависят от типа вируса гепатита. Выраженность и продолжительность процессов ПОЛ в организме определяют клини-

ческую тяжесть, особенности течения и исходы заболевания [61—63].

У больных с ХГС развитие патологического процесса сопровождается нарушением процессов липопероксидации, дисбалансом гликопротеидов, формированием окислительного стресса с уменьшением синтеза макроэргических образований. В сыворотке крови повышается содержание как первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов, так и вторичных — малонового диальдегида (МДА), при этом уровень активности ферментов и продуктов ПОЛ связан с тяжестью повреждений печени. Уровень МДА плазмы пациентов с хроническим гепатитом С положительно коррелировал с активностью АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и отрицательно с активностью глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы (СОД) [64—66].

Продукты распада липидов являются эндопатогенами. Перекисное окисление белковых веществ приводит к образованию токсических фрагментов, в том числе, молекул низкой и средней массы. Синдром эндогенной интоксикации, сопровождающейся увеличением в плазме крови веществ низкой и средней молекулярной массы, усугубляет течение патологического процесса, ухудшая результаты лечения [67].

В результате самоускоряющейся реакции свободнорадикального окисления образуются продукты ПОЛ (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, перекисные радикалы — H^* , *OH , HO_2^* ; малоновый диальдегид, шиффовы основания), вызывающие изменение строения и свойств мембранных липидов, снижая текучесть мембран, повышая неспецифическую проницаемость её для ионов кальция, инактивирующих мембраносвязанные ферменты [68]. Инактивация ион-транспортных ферментов происходит за счёт Ca^{2+} -АТФазы, обеспечивая замедление «откачивания» ионов кальция из клетки и, наоборот, к входу кальция в клетку, увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов кальция, повреждая клетку. Окисление тиоловых групп мембранных белков приводит к появлению дефектов в липидном слое мембран клеток и митохондрий. Под действием разности электрических потенциалов на мембранах в клетку входят ионы натрия, а в митохондрии — ионы калия, увеличивается осмотическое давление внутри клеток и митохондрий, повреждается мембрана. Продукты перексидации увеличивают ионную проницаемость липидного бислоя, делая липидную фазу мембран проницаемой для ионов водорода и кальция, клетка оказывается в энергетическом голоде (недостаток АТФ). Одновременно в цитоплазму выходят ионы кальция, повреждающие клеточные структуры. Уменьшение стабильности липидного слоя приводит к электрическому пробоем мембран гепатоцитов собственным мембранным по-

тенциалом, обеспечивая полную потерю мембранной её барьерных функций, что и определяет степень токсического поражения печени [69].

Действию системы свободнорадикального окисления противостоит мощная многокомпонентная АОС, выполняющая защитную функцию, ограничивающая ПОЛ, начиная от стадии образования активных форм кислорода (АФК). К компонентам АОС относятся: акцепторы электронов — витамины Е и К₃; акцепторы О₂^{*} — метионин, цистеин; ловушки ОН^{*} — алифатические спирты, а также факторы обезвреживания токсических продуктов ПОЛ — токоферол, ионол, СОД, глутатионпероксидазы, хелаторы металлов переменной валентности [70].

Антиоксидантные ферменты (СОД, каталаза, пероксидаза) составляют первую линию защиты от свободных радикалов. Супероксиддисмутаза катализируют реакцию образования перекиси водорода. Скорость реакции чрезвычайно высока и лимитируется только скоростью диффузии О₂⁻. Каталитический цикл этих ферментов включает восстановление и окисление иона металла на активном центре фермента [71]. Глутатионпероксидаза и каталаза обеспечивают разложение перекиси водорода до кислорода и воды, СОД обеспечивает инактивацию супероксидного радикала, глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза участвуют в элиминации других кислородных радикалов, определяя устойчивость гепатоцитов к действию свободных радикалов в разных зонах печеночных долек [72, 73].

Для регенерации окисленного глутатиона в восстановленный глутатион в клетках присутствует глутатионредуктаза. Ферментативное восстановление глутатиона зависит от НАДФН, поэтому функционирование глутатионзависимых компонентов АОС тесно связано с активностью НАДФН-продуцирующих ферментов. Неслучайно, что интенсификация свободнорадикального окисления приводит к активации в клетке резервного пула не только ферментов АОС и глутатионредуктазы, но и ферментов пентозофосфатного пути. На высоте клинических проявлений, при наличии признаков интоксикации, высокой активности аминотрансфераз снижается активность глутатионредуктазы и восстановленных форм глутатиона в сыворотке крови больных, указывая на истощение антиоксидантной защиты организма больного. Установлена взаимосвязь процессов свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и гепатоцеллюлярного повреждения [8, 39].

У больных ХВГ изменения концентраций прооксидантов превышали в 2 раза нормальные показатели, при этом на фоне высокого цитолиза не происходит адекватного усиления функционирования антиоксидантных ферментов,

что является отражением глубоких дизадаптивных процессов при гепатитах. Дисбаланс ПОЛ и АОС ответственен за изменение состава липидов, свидетельствуя о нарушениях в структуре мембран гепатоцитов, подвергшихся воздействию НСВ [38, 62, 74, 75].

Методы лечения НСВ-инфекции не адекватны существующей угрозе заболевания, не наступают излечения, сохраняется фиброз портальных трактов и дистрофия гепатоцитов, истощаются субстратные звенья антиоксидантной защиты (АОЗ), что является основанием для включения в комплексную терапию (наряду с этиопатогенетической) препаратов с антиоксидантными свойствами, восстанавливающих функции гепатоцитов, используя лекарственные средства с направленным действием на гепатоциты [46, 76—79].

Создание новой группы лекарственных средств — антигипоксантов базируется на представлении о возможности их фармакологического влияния на резистентность организма через митохондриальные процессы [50, 51]. Стадия истощения адаптивной реакции системы энергопродукции развивается, если компенсаторные механизмы не справляются с нарастающим расходом макроэргов либо если перегружаются системы поставки субстратов и удаления продуктов реакций, проявляясь снижением скорости окисления субстратов (преимущественно сукцината), нарастанием торможения сукцинатдегидрогеназы (СДГ), разобщением окислительного фосфорилирования [52, 55].

Поддержка резистентности системы энергопродукции, реактивация быстрого метаболического кластера митохондрий, профилактика дальнейшего спада его активности препаратами, влияющими на обмен, позволяют справляться с различными патологическими состояниями [50, 51, 80—82].

Учитывая разнообразие имеющих место патологических процессов и их последствий для печеночной ткани, а также обилие побочных эффектов у противовирусных препаратов, очевидна ошибочность терапии лишь на основании только этиологической направленности [5, 6, 74].

Ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени, насчитывает более 1000 наименований, но среди такого многообразия препаратов выделена сравнительно небольшая группа гепатопротекторов, оказывающих избирательное действие на печень. Они, при отсутствии токсичности, связывают высокоактивные повреждающие соединения, уменьшают воспаление, подавляют фиброгенез, стимулируют регенерацию печени [46, 78, 83].

К сожалению, на сегодняшний день ни один из применяемых гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере требованиям, сформулированных R. Preisig (1970) [84]: полная абсорб-

ция; наличие эффекта «первого прохождения» через печень; способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений; возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление; подавление фиброгенеза; стимуляция регенерации печени; естественный метаболизм при патологии печени; отсутствие токсичности.

Гепатопротекторы повышают устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливают их обезвреживающую функцию, восстанавливая нарушенные функции печёночных клеток [9, 83, 85, 86]. Оптимизация лечения хронического гепатита С, в зависимости от особенностей конкретного больного, от кинетики вируса в организме под влиянием противовирусной терапии, направлена на сокращение сроков продолжительности лечения и улучшение переносимости лекарственных средств, что позволит предотвратить прогрессирование заболевания и предотвратить развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [87–89].

Способность ткани печени к регенерации позволяет высоко оценивать перспективы и потенциальные возможности патогенетической терапии гепатитов с использованием гепатопротекторов. В зависимости от химической структуры и происхождения препаратов выделяют несколько групп гепатопротекторов [78, 85] С. В. Оковитым [2, 46] предложена классификация гепатопротекторов по их фармакологическому действию:

I. Препараты растительного происхождения:

1. Препараты, содержащие извлечения из растений расторопши (карсил, легалон, силимар, комбинированные препараты — сибектан, гепабене, биеносилим);

2. Препараты, содержащие извлечения из других растений (ЛИВ 52, дипана, тыквеол, хофитол)

II. Препараты животного происхождения (лаеннек, гепатосан)

III. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (эссциале, эсливер, фосфоглив, ливолин, эплир).

IV. Препараты с преимущественным детоксигирующим действием:

1. Препараты с преимущественным прямым детоксигирующим действием (Гепа-мерц, глутаргин).

2. Препараты с преимущественным непрямым детоксигирующим действием;

2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсикантов (дюфалак, экспоргал);

2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов (адеметионин (гептрал), бетаина цитрат (гастрофект, ремаксол);

2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов (флумецинол, метадоксин);

V. Препараты разных групп (гепадиф, тиоктаид, урсосан, нестероидные анаболики: рибоксин, метилурацил, пентоксил).

Накопленный опыт применения препаратов растительного происхождения у пациентов с хроническим поражением печени, противоречив и требует дальнейшего изучения [48, 90–92].

Гепатосан, препарат животного происхождения, способен ограничивать явления цитолиза, усиливать протеинсинтетическую способность печени. Его использование в комплексном лечении активных декомпенсированных циррозов печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности дает определённый детоксикационный эффект [46].

Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, обоснованно назначаются для восстановления и регенерации клеточных мембран, обеспечивая торможение процессов деструкции клеток. Мембраностабилизирующее действие эссенциальных фосфолипидов достигается путём встраивания молекул ЭФЛ в повреждённые фосфолипидные мембранные структуры печеночных клеток [85].

Орнитин-аспартат, глутамин-аргинин оказывают прямое детоксицирующее действие, не являясь классическими гепатопротекторами, обладают способностью уменьшать явления токсемии за счёт взаимодействия с аммиаком [93].

Из препаратов, активирующих образование эндогенных детоксикантов, интересен адеметионин (гептрал), имеющий центральное значение в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина), в конъюгации и детоксикации жёлчных кислот, ксенобиотиков, оказывая влияние на проявления токсемии и в меньшей степени на цитолиз и холестаз [94].

Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов при печеночно-клеточной недостаточности различного генеза способны стимулировать работу эндогенных систем метаболизма [78].

При назначении перечисленных препаратов следует учитывать этиологию заболевания, выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов, наличие или отсутствие синдрома холестаза [1, 83].

Нет убедительных доказательств, что антиоксидантная терапия является полезной для пациентов с хроническим гепатитом С [95]. Антиоксиданты представляют собой логическую терапевтическую стратегию для лечения хронических заболеваний печени, включая и лечение хронического гепатита [77, 95]. Общие патогенетические механизмы характеризуются клеточным

повреждением, воспалительной реакцией, цитоллизом и развитием фиброза. Такое развитие событий характерно как для острого, так хронического повреждения печени [43, 46, 78, 85].

В лечении хронических заболеваний печени нередко ситуации, когда назначение этиотропной терапии невозможно, но необходима минимизация активности воспалительного процесса. При ХГ у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию, целесообразно использовать митохондриально ориентированные антигипоксантами для метаболической коррекции, включающей активацию сукцинатоксидазного окисления, усиление проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клеток, стимуляцию НАД-зависимого окисления, подавление процессов образования свободных радикалов в клетке [50, 51, 96—99].

Т. Г. Кожока [100] предложил классификацию лекарственных средств для фармакотерапии патологии клетки. Выделена группа «Энергообеспечивающие средства и антигипоксантами» и подгруппа «Субстраты энергетического обмена», в которую вошли препараты (мафусол, цитофлавин, реамберин, мексидол), содержащие кислоты (фумаровую, янтарную, яблочную и лимонную), участвующие в цикле Кребса.

Окисление янтарной кислоты (сукцината) в шестой реакции цикла Кребса осуществляется сукцинатдегидрогеназой, локализующейся на внутренней поверхности мембран митохондрий. Независимость её активности от уровня интенсивности процессов окислительного фосфорилирования позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях ишемии и гипоксии даже при блокировании цитохромного участка дыхательной цепи митохондрий. Этот эффект янтарной кислоты обусловлен и восстановлением цитохромоксидазы, оказывая стимулирующее воздействие на тканевое дыхание, нормализуя состояние про- и антиоксидантных систем клетки и тиолдисульфидного равновесия, индуцирующих активность внутриклеточной системы цитопротекции [80, 101].

Наиболее эффективными путями коррекции тканевой гипоксии является проведение комплексной фармакотерапии с применением комбинированных лекарственных средств на основе сукцината, каждый компонент которых обладает различным спектром антигипоксантами действия, способствуя потенцированию фармакологических эффектов. Их активным компонентом является янтарная кислота (сукцинат) — универсальный энергообеспечивающий интермедиат — продукт пятой и субстрат шестой реакций цикла трикарбоновых кислот Кребса. Мощность системы энергопродукции сукцината превосходит другие системы энергообразования организма [4, 100, 102].

Скорость окисления сукцината наиболее выражена в условиях гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает. Антигипоксический эффект сукцинатов базируется на низкой чувствительности системы окисления янтарной кислоты к недостатку кислорода. Янтарная кислота нормализует энергетический обмен, повышая резистентность организма к гипоксии; активирует процессы окисления, поставляющие электроны для дыхательной цепи митохондрий. Гепатотропный эффект обусловлен повышением уровня соотношения $\text{НАДН}^+/\text{НАД}$, стимуляцией синтеза мочевины и энергетического обмена в гепатоцитах. Активация сукцинатдегидрогеназы в митохондриях гепатоцитов нормализует печеночный холестаз, препятствуя жировой дистрофии печени и повышая устойчивость гепатоцитов к радикальному окислению. Антиоксидантная активность янтарной кислоты в условиях ишемии обеспечивает снижение уровня свободных радикалов, ослабление деструкции мембранных элементов, ингибирование индуцируемых ионами двухвалентного железа процесса перекисного окисления липидов. Антистрессорное и ноотропное действие связано с реализацией антигипоксического действия янтарной кислоты, влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, увеличением гамма-аминомаслянной кислоты через шунт Робертса [103—105].

Препарат цитофлавин (раствор для внутривенного введения) относится к группе метаболических препаратов, разработанный с учётом метаболических путей утилизации энергетических субстратов в клетке и представляет собой сбалансированный комплекс двух метаболических антигипоксантами (сукцината и инозина) и рибофлавина-мононуклеотида и никотинамида, оказывающих синергидное действие, улучшая тканевое дыхание.

В условиях гипоксии при резком снижении НАД-зависимых ферментов цикла Кребса появляется необходимость активации альтернативных НАД метаболических потоков, окисляющих янтарную кислоту сукцинатдегидрогеназного шунта. Для активации сукцинатдегидрогеназы используется кофермент — рибофлавина мононуклеотид. У рибофлавина установлено прямое антигипоксическое действие, связанное с увеличением активности флавиноредуктаз и восстановлением уровня матричных — АТФ и креатинфосфата, и антиоксидантные свойства, обусловленные восстановлением глутатиона. При гипоксии для восстановления дыхательной цепи митохондрий необходима активация как флавино-, так и НАД-зависимых ферментов. Никотинамид повышает в клетках содержание НАД и холина. Антиоксидантное дейст-

вие инозина реализуется активацией синтеза НАД в митохондриях из никотинамида, где инозин выступает в качестве донора рибозы, и стимуляцией анаэробного гликолиза. Янтарная кислота, обладая антиоксидантным действием, дезактивируя пероксидазы в митохондриях, усиливает активность НАД-зависимых ферментов, а никотинамид повышает фармакологическую активность [106, 107].

Препарат ремаксол (раствор для инфузий) обладает специфической фармакологической активностью, направленной на коррекцию метаболических нарушений и нарушений энергетического обмена при гипоксических состояниях. Ионный состав обоих препаратов сбалансирован и приближается к составу плазмы крови [107].

Особая роль незаменимой аминокислоты — метионина в обмене веществ связана с тем, что она содержит подвижную метильную группу ($-\text{CH}_3$), которая может передаваться на другие соединения, участвуя в процессе переметилирования. Метионин способствует синтезу холина, недостаточное образование которого нарушает синтез фосфолипидов из жиров и отложение в печени нейт-

рального жира. Путём метилирования и транссульфирования метионин обезвреживает токсичные продукты [64, 107].

Фармакологические свойства и лечебная эффективность композиций на основе янтарной кислоты определяются синергидным действием компонентов. Принципиальным направлением действия препаратов с гепатопротекторной активностью является влияние на патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждений печени, замедляя прогрессирование патологического процесса [2, 78, 107].

Назначение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени обосновано включением активации сукцинатоксидазного окисления, посредством усиления активности сукцинатдегидрогеназы, улучшения проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клеток, стимуляции НАД-зависимого окисления, подавления процессов образования свободных радикалов в клетке, способствуя улучшению качества жизни пациентов с хроническим поражением печени [2, 81, 108, 109].

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. Фарматека 2007; 13: 147: 14—18.
2. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Гепатопротекторные средства: современное состояние проблемы. Тер архив 2012; 2: 62—68.
3. Гавришова Н. А., Антонова Т. В. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты. СПб.: 2006; 201—203.
4. Лукьянова Л. Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений. Фармакотерапия гипоксии и её последствий при критических состояниях. СПб.: 2004; 36—37.
5. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н. Основы клинической гепатологии. СПб.: 2005; 306—318.
6. Радченко В. Г., Шабров А. В., Нечаев В. В. Хронические заболевания печени. СПб.: 2000; 192.
7. Ripoli M. D., Aprile A. Hepatitis C — virus-linked mitochondrial dysfunction promotes hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated glycolytic adaptation. J Virol 2010; 1: 647—660.
8. Klune J. R., Tsung A. Molecular biology of liver ischemia/reperfusion injury: established mechanisms and recent advancements. Surg Clin North Am 2010; 90: 4: 665—677.
9. Оковитый С. В. Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб.: 2009; 3: 33—58.
10. Simula M. P., De Re V. Hepatitis C virus-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction: A focus on recent advances in proteomics. PROTEOMICS — Clin Applicat 2010; 4: 10-11: 782—879.
11. Bhogal R. H., Curbishley S. M., Weston C. J. Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation. Liver Transpl 2010; 16: 1303—1313.
12. Bhargava A., Raghuram G. V., Pathak N. et al. Occult hepatitis C virus elicits mitochondrial oxidative stress in lymphocytes and triggers PI3-kinase-mediated DNA damage response. Free Radic Biol Med 2011; 51: 9: 1806—1814.
13. Семеняко Н. А. Клинико-морфологическая и иммуно-серологическая характеристика малосимптомных форм HCV-инфекции: Автореф. дисс. ... канд мед наук. СПб.: 2009; 23.
14. Alberti A., Chemello L., Benvegnu L. Natural history of hepatitis. C J Hepatol 1999; 31: Suppl 1: 17—24.
15. Alberti A., Benvegnu L., Boccardo S. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. Dig Liver Dis 2004; 36: 4: 645—654.
16. Alberti A., Noventa F., Benvegnu L. et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. Ann Intern Med 2002; 137: 12: 961—964.
17. Liaw Y. F., Leung N., Guan R. et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatology Int 2008; 2: 263—283.
18. Инфекционная заболеваемость в Северо-Западном федеральном округе России. Закономерности и особенности эпидемиологического процесса в современный период. Аналитический обзор / Под ред. А. Б. Жебруна. СПб.: 2007; 135.
19. Armstrong G., Alter M., McQuillan G. et al. The past incidence of hepatitis C virus infection: implication for the future burden of chronic liver disease in the United States. Hepatology. 2000; 31: 777—782.
20. Алексеева Н. Н. Клинико-патогенетическое значение изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы при хроническом гепатите С. Автореф. дисс. ... канд мед наук СПб.: 2010; 24.
21. Маеёр К. -П. Гепатит и последствия гепатита. 2-е изд., перераб. и доп. М.: 2004; 720.
22. Шабров А. С. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика хронического гепатита С с учётом вовлечения почек в патологический процесс. Автореф. дисс. ... канд мед наук. СПб.: 2008; 20.
23. Черенова В. К. Ферментативная активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных хроническим гепатитом С при различных видах терапии. Автореф. дисс. ... канд мед наук. М.: 2011; 23.
24. Леонова Г. Ф., Хаертынова И. М., Павлова Э. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов у детей. Материалы 16 Российского конгресса «Гепатология сегодня». М.: 2011; 102.
25. Ляшенко В. А. Макрофаги в инфекционном процессе. Иммунология 1995; 4: 48—52.
26. Кремень Н. В. Клиническая и лабораторная характеристика HCV-инфекции: патогенетическая и экономически обоснованная фармакотерапия. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб.: 2009; 24.
27. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. J Hepatol 1999; 31: 1: 9—16.
28. Hoofnagle J. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. Hepatology. 1997; 26: 3: 15—20.
29. Tassopoulos N. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum ALT levels. J Hepatol 1999; 31: Suppl 1: 193—196.
30. Bacon B. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology 2002; 36: 5 Suppl 1: 179—184.

31. Predat P., Alberti A., Poynard T., Esteban J., Weiland O., Marcellin P. et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C. European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36 4: 973–977.
32. Shiffman M. L., Diago M., Tran A., Pocros P., Reindollar R., Prati D. et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 645–652.
33. Silva I. S., Ferraz M. L., Perez R. M. et al. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 3: 14–18.
34. Colombato P., Randone A., Civitiko G., Montigori G. et al. Hepatitis C virus RNA in the serum of patients with alkaline phosphatase: a specific liver disease. *J Viral Hepat* 1996; 3: 6: 301–306.
35. Гурса В. Н., Немоцов Л. М. Особенности билиарной диспепсии у больных, перенесших вирусные гепатиты. Международный евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням. Актуальные вопросы инфекционной патологии. Витебск. 2008; 1: 46–47.
36. Vere C. C., Goffit E., Forțoiu C., Streba L. A., Genunche A. Antiviral therapy effects upon hepatitis C cholestatic syndrome. *Rom J Morphol Embryol* 2007; 48: 1: 51–54.
37. Иванов К. П. Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. Т. 2. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом. СПб.: 1993; 272.
38. Савченко И. В., Нагайцев А. В., Белобородова Э. И. Особенности перекисного окисления липидов у больных хроническими вирусными гепатитами. Бюллетень сибирской медицины. 2003; 2: 35–38.
39. Evon D. M., Simpson K. M., Esserman D., Verma A., Smith S., Fried M. W. Barriers to accessing care in patients with chronic hepatitis C: the impact of depression. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 9: 1163–1173.
40. Белобородова Э. И., Ламброва Е. Г., Белобородова Е. В. и др. Показатели качества жизни у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Тер архив 2010; 11: 41–45.
41. Zickmund S. L., Bryce C. L., Blasiole J. A. et al. Majority of patients with hepatitis C express physical, mental and social difficulties with antiviral treatment. *Eur J Gastrent Hepatol* 2006; 18: 4: 381–388.
42. Романова Н. В. Клинико-лабораторные особенности, психологические аспекты личности и уровень качества жизни у пациентов с печеночной энцефалопатией на фоне хронических заболеваний печени. Автореф. дис...канд мед наук. СПб.: 2007; 24.
43. Дымникова Н. А. Сравнительная оценка эффективности некоторых гепатопротективных препаратов и новых возможностей биотерапии хронических вирусных гепатитов. Автореф. дисс. ... канд мед наук. СПб.: 2006; 21.
44. Лизнов Д. А., Саачко А. А., Николаенко С. Л., Казивили А. Г. Психологические особенности пациентов, больных хроническим вирусным гепатитом. Мат. I Ежегод Всеросс Конгресса по инфекц бол. М.: 2009; 7: 117.
45. Зафаров К. А., Садриддинов А. Ф., Тухтаев К. Р. и др. Активность сукцинатдегидрогеназы в митохондриях гепатоцитов при экспериментальном холестазах. Патол физиол экспер тер 1991; 5: 32–35.
46. Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: 2010; 112.
47. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. СПб.: 2006; 46–54.
48. Liu J., Manheimer E., Tsutani K., Gluud C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 3: 538–544.
49. Marra M., Sordelli I. M., Lombardi A., Lamberti M. et al. Molecular targets and oxidative stress biomarkers in hepatocellular carcinoma: an overview. *J Transl Med* 2011; 10: 9–17.
50. Хазанов В. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. Регуляторы энергетического обмена: Мат симп. М.: Томск 2002; 3–16.
51. Хазанов В. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. Экспер клин фармакол 2009; 72: 4: 61–64.
52. Smeitink J. A. M., Sengers R. C. A and Trijbels J. M. F. Oxidative phosphorylation in health and disease, Kluwer Academic Plenum Publisher, New-York. 2004.
53. Green D. R. The pathophysiology of mitochondrial cell death/D. R. Green et al. *Science* 2004; 305: 626–629.
54. Kashiwagi A., Asahina T., Nishio Y. et al. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes* 1996; 45: 84–86.
55. Кондрашова М. Н. Биофизика. 1989; 34: 3: 450–458.
56. Richter C., Kass G. E. N. Oxidative stress in mitochondria: its relationship to cellular Ca homeostasis, cell death, proliferation and differentiation. *Chem Biol Interact* 1991; 77: 1–23.
57. Чиркин А. А. Молекулярные механизмы повреждения печени. Иммунопатол аллергол инфектол 2000; 1: 26–33.
58. Чиркин А. А., Данченко Е. О. Биохимия: учебное руководство. М.: 2010; 162–165.
59. Suen D. F., Norris K. L., Youle R. J. Mitochondrial dynamics and apoptosis. *Genes Dev* 2008; 22: 12: 1577–1590.
60. Громашевская Л. Л. Вирусные гепатиты как полиорганный системная патология. В кн.: Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. Киев, 2001; 91–101.
61. Миронов В. Ю., Сервецкий К. Л., Никитин Е. В., Пясецкий Б. Н., Чабан Т. В., Андреева Н. В. Некоторые аспекты патогенеза и патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов. Буковинский медицинский вісник. 2006; 10: 4: 226–228.
62. Савиных М. В. Клиническая оценка процессов перекисного окисления липидов и иммунологических реакций у больных микст-гепатитом В+С. Автореф. дис... канд мед наук. М.: 2006; 24.
63. Хохлова Н. И., Толоконская Н. П., Василец Н. М., Пупышев А. Б. Оценка эндогенной интоксикации при хронических вирусных гепатитах. Международный евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням. Актуальные вопросы инфекционной патологии. Витебск. 2008; 1: 210–211.
64. Речник В. Н., Шульдяков А. А., Савинова Г. А. Влияние ремаксола на клинико-биохимические показатели в комплексном лечении больных с хроническим гепатитом С. Международный евро-азиатский конгресс по инфекционным болезням. Актуальные вопросы инфекционной патологии. Витебск. 2008; 1: 170–171.
65. Белобородова Э. И., Савченко И. В., Белобородова Е. В. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита. Клин мед 2005; 2: 53–56.
66. Wiczowski A., Gawron K., Birkner E. et al. Oxidative stress evaluation in chronic hepatitis C pathogenesis. *Przegl Lek* 2005; 62: 7: 667–670.
67. Жукова Е. А., Романова С. В., Грошовская М. В., Коркотавили Л. В., Каплина Н. А. Нарушение детоксигирующей функции печени при хронических вирусных гепатитах у детей и их коррекция. Материалы 16 Российского конгресса «Гепатология сегодня». М.: 2011; 92.
68. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Обычная Е. Г. Применение антиоксидантов в педиатрической практике. *Consil med. Педиатрия*. 2003; 5: 9: 7–18.
69. Ozenirer G., Erkan G., Gulbahar O. et al. Serum levels of advanced oxidation protein products, malonyedialdehyde, and total radical trapping antioxidant parameter in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 1: 47–53.
70. Тузушева Ф. А. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Вестник нефрологии. 2001; 5: 1: 19–27.
71. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1985; 1396–1398.
72. Rosser B. G., Gores G. J. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology*. 1995; 108: 252–275.
73. Losser M. -R., Payen D. Mechanisms of liver damage. *Seminars in liver disease*. 1996; 16: 357–367.
74. Радченко В. Г., Стельмах В. В., Козлов В. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С. СПб.: 2004; 118–142.
75. Namiduru E. S., Namiduru M., Tarakcioglu M., Toy A. Antioxidant defense in patients with chronic viral hepatitis B and C type. *Clin Lab*. 2010; 56: 5-6: 207–213.
76. Королева Л. Р. Современные гепатопротекторы. РМЖ 2005; 2: 35–37.
77. Medina J., Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005; 65: 17: 2445–2461.
78. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пос для врачей / С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый. М.: 2011; 28.
79. Колесников А. Б. Применение антиоксидантов как средств патогенетической терапии хронического вирусного гепатита С. Мат I-го Росс Конгресса по инфекц бол М.:2009; 7: 100–101.

80. Ивеницкий Ю. Ю., Головкин А. И., Софронов Г. А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб.: 1998; 82.
81. Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Антиоксидантная терапия как компонент лечения воспалительных процессов в печени. Вест СПб гос мед акад им. И. И. Мечникова 2004; 4: 152—153.
82. Венгеровский А. И., Хазанов В. А., Слепичев В. А. Влияние гепатопротектора фосфолипидной природы на биоэнергетику головного мозга при экспериментальном ингибировании β -окисления жирных кислот. Бюлл экспер биол мед 2007; Приложение 1; 41—44.
83. Полунина Т. Е., Маев И. В. Место гепатопротекторов в практике интерниста. Consil med. Гастроэнтерология 2010; 1: 95—101.
84. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». Schweiz Rundsh Med Prax 1970; 59: 1559—1560.
85. Ильченко Л. Ю., Карлович Т. И. Гепатопротекторы при хронических заболеваниях печени. Фарматека 2007; 8/9: 54—58.
86. Мараховский Ю. Х., Рубенс Ю. П. Гепатопротекторы: потенциальные возможности и ограничения защиты печени. Медицина 2004; 1: 9—13.
87. Конусова В. Г., Романова Е. С., Чурилова И. В. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1 β человека. Цитокины и воспаление 2003; 2: 1: 20—27.
88. Жуужова И. В. Клинико-эпидемиологическая и социально-психологическая характеристика ВИЧ-инфицированных в сочетании с гемоконтактными гепатитами и наркоманией. Автореф. дисс. ... канд мед наук. СПб.: 2006; 21.
89. Retsky K. L., Freeman M. W., Frei B. Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification. J Biol Chem 1993; 268: 1304—1309.
90. Holtmann G., Adam B., Haag S. et al. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 11—12: 1099—1105.
91. Crocenzi F. A., Roma M. G. Silymarin as a new hepatoprotective agent in experimental cholestasis: new possibilities for an ancient medication. Curr Med Chem; 2006; 13: 9: 491—500.
92. Hawke R. L., Schrieber S. J., Soule T. A., Wen Z et al. J. Clin Pharmacol 2010; 50: 4: 434—449.
93. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study. Hepatology 1997; 25: 1351—1360.
94. Mato J. M., Lu S. C. Role of S-adenosyl- L-methionine in liver health and injury. Hepatology 2007; 45: 5: 1306—1312.
95. Singal A. K., Jampana S. C., Weinman S. A. Antioxidants as therapeutics for liver disease. Liver Int 2011; 31: 10: 1432—1448.
96. Björnsson E., Verbaan H., Oksanen A. et al. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 7: 878—887.
97. Gane E. J. The mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients. Liver Int 2010; 7: 1019—1026.
98. Kramer L., Hafer H., Bauer E. et al. Relative impact of fatigue and sub-clinical cognitive brain dysfunction on quality of life in chronic hepatitis C infection. AIDS 2005; 19: Suppl 3: 85—92.
99. Gomez E. V., Perez Y. M., Sanchez H. V. et al. Antioxidant and immunomodulatory effects of Visusid in patients with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 2010; 16: 21: 2638—2647.
100. Кожока Т. Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки, проблемы производства и обеспечения населения. М.: 2007; 135.
101. Козлов В. К., Стельмах В. В. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной этиопатогенетической терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. Мед нов 2004; 4: 5—9.
102. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. Н-Л. 2004; 17—85.
103. Chen S. W., Xin Q. Anhiolitic-like effects of succinic acid in mice. Life Science 2003; 73: 25: 3257—3264.
104. Roehrs C., Garrido-Sanabria E. R., Da Silva A. C. et al. Succinate increases neuronal post-synaptic excitatory potentials *in vitro* and induces convulsive behavior through N-methyl-D-aspartate-mediated mechanisms. Neuroscience 2004; 125: 4: 965—971.
105. Schoonover L. L. Oxidative stress and the role of antioxidants in cardiovascular risk reduction. Prog Cardiovascular Nursing 2001; 16: 1: 30—32.
106. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пос для врачей. СПб.: 2005; 36.
107. Коваленко А. Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксигидро-1-(N-метиламино)-D-глюцитолата: Автореф. дис. ... д-ра биол наук. СПб.: 2005; 48.
108. Коваленко С. Н., Сологуб Т. В., Романцов М. Г. Качество жизни больных хроническим вирусным гепатитом С. Вест СПб гос мед акад И. И. Мечникова. 2007; 4: 174—177.
109. Коваленко С. Н., Романцов М. Г. Качество жизни больных инфекционного стационара. Руководство для врачей-инфекционистов и клинических психологов /Под редакцией М. Г. Романцова. СПб.: 2010; 152.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АРИЛОМИЦИНОВЫХ
АНТИБИОТИКОВ И ЭФФЕКТ ОТ ПОДАВЛЕНИЯ
СИГНАЛЬНОЙ ПЕПТИДАЗЫ I.**

**MECHANISM OF ACTION OF THE ARYLOMYCIN
ANTIBIOTICS AND EFFECTS OF SIGNAL
PEPTIDASE I INHIBITION /P. A. SMITH*,
F. E. ROMESBERG / ANTIMICROBIAL AGENTS
CHEMOTHERAPY. 2012; 56: 10: 5054— 5060.**

Антибиотики, разрешённые для клинического применения, являются ингибиторами незначительного числа метаболических путей, существенных для выживания бактерий. Физиологическое значение такого ингибирования детально изучено. В свете возрастающей проблемы устойчивости при разработке новых антибиотиков, имеющих иные механизмы действия, очень важно охарактеризовать их действие. Ариломицины представляют новый класс природных антибиотиков, действующих посредством подавления сигнальной пептидазы I типа (СП), важного фермента, чьи функции составляют часть общей секреторной системы и который не является мишенью применяемых в настоящее время в клинике антибиотиков. Очень мало известно о влиянии подавления СП и об ответной реакции бактерий, ослабляющей связанный с этим секреторный стресс. На примере генетически сенсibilизированных модельных штаммов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* была определена активность ариломицинов в зависимости от концентрации, плотности бактериальных клеток, уровня экспрессии мишени и фазы роста бактерий. Как показали результаты исследования, активность ариломицина выражалась в сниженном переносе белков через систему секреции и, как следствие, нарушении их локализации. Интересно, что в действии ариломицинов на *E.coli* и *S.aureus* имеются глубокие различия. Была определена активность ариломицина в комбинации с антибиотиками различных классов, и было показано, что в случае комбинации с аминогликозидами, подавление СП является результатом синергидно увеличенной чувствительности.

* Department of Chemistry, Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA.

**РАСШИРЕНИЕ СПЕКТРА БЕТАЛАКТАМНЫХ
АНТИБИОТИКОВ ЗА СЧЁТ ПОДАВЛЕНИЯ
СИГНАЛЬНОЙ ПЕПТИДАЗЫ I ТИПА.**

**BROADENING THE SPECTRUM OF β -LACTAM
ANTIBIOTICS THROUGH INHIBITION OF SIGNAL
PEPTIDASE TYPE I / A. G. THERIEN, J. L. HUBER,
K. E. WILSON, P. BEAULIEU, A. CARON, D. CLAVEAU,
K. DESCHAMPS, R. G. K. DONALD, A. M. GALGOCI,**

**M. GALLANT, X. GU, N. J. KEVIN, J. LAFLEUR,
P. S. LEAVITT, C. LEBEAU-JACOB, S. S. LEE,
M. M. LIN, A. A. MICHELS, A. M. OGAWA,
R. E. PAINTER, C. A. PARISH, Y.-W. PARK,
L. BENTON-PERDOMO, M. PETCU, J. W. PHILLIPS,
M. ANN POWLES, K. I. SKOREY, J. TAM, C. M. TAN,
K. YOUNG, S. WONG, S. T. WADDELL,
L. MIESEL*// ANTIMICROBIAL AGENTS
CHEMOTHERAPY. SEPTEMBER 2012;
56: 9: 4662—4670.**

Резистентность метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA) ко всем беталактамам ограничивает выбор лечения в случае тяжёлых стафилококковых инфекций. Целью исследования был поиск новых соединений, восстанавливающих активность беталактамов в отношении MRSA. Данный подход привёл к открытию двух классов природных антибиотиков, циклического депсипептида (кризиномицина) и липогликопептида (актинокарбазина), потенцирующих активность имипенема в отношении MRSA штамма COL. Указанные синергисты имипенема являются ингибиторами бактериальной сигнальной пептидазы типа I, SpsB, представляющей сериновую протеазу, необходимую для секреции белков, выделяемых посредством систем Sec и Tat. Синтетическое производное актинокарбазина, M131, с высокой синергидной эффективностью взаимодействовало с имипенемом как *in vitro*, так и *in vivo*. Активность M131 *in vitro* охватывала только клинические MRSA штаммы, но не штаммы, чувствительные к метициллину. Синергизм ограничивался беталактамными антибиотиками и не распространялся на антибиотики других классов. Авторы предполагают, что синергидное взаимодействие ингибиторов SpsB с беталактами предотвращает опосредованное сигнальной пептидазой выделение белков, необходимых для устойчивости к беталактамам. Комбинация ингибиторов SpsB с беталактами может увеличить область применения этих широко назначаемых антибиотиков при лечении MRSA инфекций по аналогии с ингибиторами беталактамаз, восстанавливающими эффективность антибиотиков данного класса при лечении инфекций, вызванных устойчивыми грамотрицательными бактериями.

* Ricerca Biosciences, Bothell, Washington, USA.

**РАЗВИТИЕ ПОЛНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ
К БЕТАЛАКТАМАМ У КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ
PSEUDOMONAS AERUGINOSA: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ, ПРОФИЛИ ПЕНИЦИЛЛИН-
СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ И АФФИНТЕТ
СВЯЗЫВАНИЯ.**

PAN- β -LACTAM RESISTANCE DEVELOPMENT IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* CLINICAL STRAINS: MOLECULAR MECHANISMS, PENICILLIN-BINDING PROTEIN PROFILES, AND BINDING AFFINITIES / B. MOYÁ, A. BECEIRO, G. CABOT, C. JUAN, L. ZAMORANO, S. ALBERTI, A. OLIVER* / ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY. SEPTEMBER 2012; 56: 9: 4771— 4778.

Были исследованы механизмы развития полной устойчивости к беталактамам (ПБЛУ) у *Pseudomonas aeruginosa* в процессе лечения нозокомиальных инфекций. Особое внимание было уделено изменению профиля пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) и аффинитету связывания имипенема, цефтазида и цефтолозана (ранее СХА-01). С этой целью были изучены 6 клонально родственных пар, последовательно чувствительных-ПБЛУ штаммов. Присутствие *oprD*, *ampD* и *dacB* мутаций определяли с помощью ПЦР после секвенирования, а экспрессию генов *ampC* и помпового выброса — обратной транскриптазной ПЦР в реальном времени. Для определения ПСБ профиля в препаратах мембран всех пар штаммов использовали флуоресцирующий пенициллин Vocillin FL. 50% ингибиторную концентрацию (IC_{50}) цефтолозана, цефтазида и имипенема анализировали у трёх пар штаммов. При некотором отмеченном повышении (от 0 до 5 двукратных разведений) значения МПК цефтолозана были ≤ 4 мкг/мл для всех ПБЛУ штаммов. Все 6 ПБЛУ штаммов имели нарушения *OprD*, сверхэкспрессию *ampC* и наличие одного или нескольких насосов выброса, в частности *texB* и/или *texY*. Кроме того, у 5 из них были изменены ПСБ профили: характер профиля ($n=1$), снижение экспрессии ($n=1$) ПСБ 1 и недостаточная экспрессия ПСБ 4 ($n=4$), коррелирующая с *AmpC* сверхэкспрессией, полученной в результате *dacB* мутации. Анализ значений IC_{50} существенных ПСБ выявил значительные вариации аффинитета связывания ПСБ 1 а/в внутри каждой чувствительной-ПБЛУ пары и между отдельными парами штаммов. Несмотря на отсутствие различий в генной экспрессии или последовательности, была отмечена чёткая тенденция увеличения IC_{50} ПСБ2 (имипенем) и ПСБ3 (цефтазидим, цефтолозан, имипенем) у ПБЛУ штаммов. Итак, можно предположить, что добавление модификации набора ПСБ к *AmpC*, насосам выброса и *OprD* играет роль в *in vivo* появлении ПБЛУ штаммов, сохраняющих ещё определённую чувствительность к новому антипсевдомонадному цефалоспору.

* Servicio de Microbiología and Unidad de Investigación, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain.

γ -ГЛУТАМИЛ СПЕРМИН СИНТЕТАЗА PAUA2 КАК ВОЗМОЖНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИБИОТИКА ПРОТИВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

γ -GLUTAMYL SPERMINE SYNTHETASE PAUA2 AS A POTENTIAL TARGET OF ANTIBIOTIC DEVELOPMENT AGAINST *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* /X. YAO*, C. LI, J. ZHANG, C.-D. LU//ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY. OCTOBER 2012; 56: 10: 5309— 5314.

Полиамины жизненно необходимы для роста клеток. В случае их избытка у *Pseudomonas aeruginosa* имеются шесть γ -глутамил полиамин синтетаз (ГПС), кодируемых *pauA1-pauA7* генами, иницирующими катаболизм полиаминов. Недавно сообщалось о получении *pauA2* мутанта, утратившего способность расти на среде со спермином (Спм) и спермидином (Спд) как единственными источниками азота. Хотя указанный мутант нормально растёт на минимальной среде и LB бульоне, рост полностью прекращается при добавлении Спм или Спд. Как показало определение МПК (более чем 500-кратное снижение) и исследования «time-killing», эти два соединения оказывали бактерицидный эффект (Спм>Спд) на мутант. Токсичность Спм в отношении *pauA2* мутанта ослабляется, если в штамме удалена основная система поглощения, что предполагает нахождение мишени токсического действия в цитоплазме. В дополнение к этому, синергидный эффект Спм и карбенициллина, оказываемый на дикий штамм PAO1, снижается у мутантов, лишённых функции *PauA2*. Более того, МПК Спм снижалась в 8 раз при делеции системы поглощения Спм у дикого штамма, что даёт основание предполагать существование второй, периплазматической, мишени токсического действия Спм. Экспериментально была проверена гипотеза о том, что нативная человеческая сыворотка, содержащая Спм и Спд, может убивать *pauA2* мутант. Рост мутанта полностью подавлялся 40% (об/об) человеческой сывороткой, тогда как для родительского штамма требовалось 80%. Это было подтверждено подсчётом колоний мутантного и родительского штаммов. Значение МПК карбенициллина для мутанта снижалось в 16 раз в присутствии 20% человеческой сыворотки, но оставалось неизменным для родительского штамма. Сравнение последовательностей при использовании *PauA2* в качестве образца показало, что предполагаемые гомологи *PauA2* широко распространены среди различных грамотрицательных бактерий. Итак, настоящее исследование показало важность ГПС в смягчении токсичности избытка полиаминов и воз-

можность использования ГПС в качестве мишени при разработке новых антибиотиков.

* Department of Biology, Georgia State University, Atlanta, Georgia, USA.

ОСНОВАННАЯ НА ФЕНОТИПИРОВАНИИ ЦЕЛЫХ КЛЕТОК ПОИСКОВАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ МЕТИЛЭРИТРИТОЛ ФОСФАТНОГО ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА К КАЧЕСТВУ НОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

A WHOLE-CELL PHENOTYPIC SCREENING PLATFORM FOR IDENTIFYING METHYLERYTHRITOL PHOSPHATE PATHWAY-SELECTIVE INHIBITORS AS NOVEL ANTIBACTERIAL AGENTS /C. A. TESTA, L. J. JOHNSON* / ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY. SEPTEMBER 2012; 56: 9: 4906—4913.

Биосинтез изопреноидов — жизненно важный процесс у всех живых организмов. В природе известно более 50000 уникальных изопреноидов, каждый из которых синтезируется из двух простых предшественников, содержащих 5 атомов углерода: изопентил дифосфата (И-ФФ) и диметилаллилдифосфата (ДМА-ФФ). В природе существует два пути синтеза И-ФФ и ДМА-ФФ. В организме человека имеет место биосинтез только через мевалонат (МВА), в то время как у всех грамположительных и большинства грамотрицательных бактерий используется путь биосинтеза через метилэритритол фосфат (МЭ-Ф). Были сконструированы штаммы *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium*, разделяющие индуцибельные МЭ-Ф (природный) и МВА (сконструированный) пути биосинтеза. Оба штамма, RMC26 и CT31-7d, были далее использованы для дифференциации специфических нарушений МВА- и МЭ-Ф-путей биосинтеза. Соединения, ингибирующие рост бактерий, зависимый от МЭ-Ф, но не влияющие на МВА-зависимый рост, представляют собой потенциальные антибактериальные соединения, селективно действующие на МЭ-Ф путь биосинтеза. На основании результатов скрининга по этому принципу были сделаны три важных вывода. Во-первых, выявленное в результате скрининга соединение является антибиотиком, проникающим внутрь клетки и способным достигать внутриклеточной мишени. Во-вторых, оно подавляет один или более ферментов МЭ-Ф пути биосинтеза. И, в-третьих, оно не влияет на МВА-путь биосинтеза, селективно действуя на мишени у бактерий, но не у человека. Опыты с линиями клеток также показали их повышенную чувствительность к двум МЭ-Ф-специфическим ингибиторам. Таким образом, было продемонстрировано создание на-

дёжной экономической основы для проведения скрининга по фенотипу и мишени, позволяющей идентифицировать антибактериальные соединения, специфически действующие на МЭ-Ф путь биосинтеза, просто путём мониторинга оптической плотности в качестве показателя роста/ингибирования клеток.

* Echelon Biosciences, Inc., Salt Lake City, Utah, USA.

РАЗРАБОТКА ДЕЗИНФЕКТАНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАГОВ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ БАКТЕРИЙ, ВИРУСОВ И ПАЗАРИТОВ. ОБЗОР.

DEVELOPMENT OF ANTI-INFECTIVES USING PHAGE DISPLAY: BIOLOGICAL AGENTS AGAINST BACTERIA, VIRUSES, AND PARASITES. REVIEW /J. X. HUANG*, S. L. BISHOP-HURLEY, M. A. COOPER / ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY. SEPTEMBER 2012; 56: 9: 4569—4582.

Подавляющее большинство лекарственных дезинфектантов, представленных на рынке и находящихся в стадии разработки, являются низкомолекулярными соединениями, но в настоящее время разрабатывается ряд биологических препаратов. До недавнего времени фаговые технологии использовали, главным образом, для получения моноклональных антител (МАТ), нацеленных на опухолевые клетки или факторы воспалительных процессов. В 1990-е гг. патентное право препятствовало широкому использованию этих методов и внедрению их в клинику. В настоящее время фаги рассматриваются как мощный инструмент для отбора новых пептидов и антител, способных связывать самые разные антигены, от целых клеток до белковых и липидных мишеней. В настоящем обзоре представлены исследования по разработке фаговых технологий в качестве инструмента для открытия новых лекарственных средств против инфекционных болезней, с акцентом на клиническое и доклиническое изучение антимикробных пептидов и антител. Обсуждены различные стратегии и методы получения, отбора и разработки дезинфектантов с использованием фаговых библиотек и последующее исследование предлагаемых лекарств в процессе разработки и коммерциализации. Прогресс в области поиска, производства и гуманизационных технологий означает, что фаги могут внести существенный вклад в борьбу с клинически важными патогенами.

* Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, St. Lucia, Brisbane, Australia.

ПРЕОДОЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ С ПОМОЩЬЮ АЛЬГИНАТНЫХ ОЛИГОСАХАРИДОВ, СПОСОБНЫХ УСИЛИВАТЬ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ АНТИБИОТИКОВ.

OVERCOMING DRUG RESISTANCE WITH ALGINATE OLIGOSACCHARIDES ABLE TO POTENTIATE THE ACTION OF SELECTED ANTIBIOTICS /S. KHAN, A. TØNDERVIK, H. SLETTA, G. KLINKENBERG, C. EMANUEL, E. ONSØYEN, R. MYRVOLD, R. A. HOWE, T. R. WALSH*, K. E. HILL, D. W. THOMAS / ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY. OCTOBER 2012; 56: 10: 5134—5141.

Неконтролируемое, часто неадекватное, применение антибиотиков приводит к росту распространения патогенов, устойчивых к антибиотикам, что является главной причиной увеличения расходов в системах здравоохранения США и Европы. Описано использование низкомолекулярных нано-медицинских препаратов олигосахаридов на основе биополимера альгината (Олиго G), способных нарушать множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) бактерий, воздействуя на образование биоплёнки и персистенцию и снижая устойчивость к антибиотикотерапии, что подтверждается традиционным и автоматизированным определением МПК и анализом микроскопирования структуры биоплёнки. Олиго G увеличивал до 512 раз эффективность традиционных антибиотиков (макролиды, беталактамы, тетрациклины) в отношении таких важных МЛУ патогенов, как *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и *Burkholderia* spp. Методами конфокального лазерного сканирующего микроскопирования и сканирующего электронного микроскопирования было показано, что увеличение концентрации альгинатного олигомера (2, 6 и 10%) оказывает прямое действие на качество образуемых биоплёнок и физиологическое состояние клеток внутри биоплёнки. По визуальным наблюдениям, в присутствии 10% Олиго G рост биоплёнки был ослаблен, судя по сниженной биомассе и увеличению межклеточных пространств; клетки деформировались из-за повреждений клеточных мембран. Данное сообщение демонстрирует возможность снижения толерантности раневых биоплёнок к антибиотикам при использовании специальных альгинатных препаратов.

* Wound Biology Group, Tissue Engineering and Reparative Dentistry, Cardiff University School of Dentistry, Cardiff, United Kingdom.

КАПСАИЦИН, НОВЫЙ ИНГИБИТОР NORА НАСОСА ВЫБРОСА, СНИЖАЕТ ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ ИНВАЗИЮ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

CAPSAICIN, A NOVEL INHIBITOR OF THE NORА EFFLUX PUMP, REDUCES THE INTRACELLULAR INVASION OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* / N. PAL KALIA, P. MAHAJAN, R. MEHRA, A. NARGOTRA, J. PARKASH SHARMA, S. KOUL, I. ALI KHAN* / JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY. 2012; 67: 10: 2401—2408.

Определена роль капсаицина (8-метил-N-ванилил-6-ноненамид) в качестве ингибитора NorA помпового выброса и его влияние на инвазию макрофагов клетками *Staphylococcus aureus*. Испытывали активность комбинации капсаицина и ципрофлоксацина в отношении штаммов *S. aureus*: SA-1199B (NorA сверхпродукция), SA-1199 (дикий штамм) и SA-K1758 (*norA* удалён). Роль NorA во внутриклеточной инвазии *S. aureus* и способность капсаицина подавлять инвазию изучали на линии клеток макрофагов J774. Опытами *in silico* была предсказана трёхмерная структура NorA, а также выполнены исследования по связыванию капсаицина с мишенью. Капсаицин значительно снижал МПК ципрофлоксацина у *S. aureus* SA-1199 и SA-1199B, а также продлил постантибиотический эффект до 1,1 часа при концентрации, равной МПК. При комбинации с капсаицином снижалось значение концентрации ципрофлоксацина, предотвращающей мутации. Подавление выброса этидий бромида NorA-сверхпродуцирующим *S. aureus* SA-1199B также подтвердило роль капсаицина как ингибитора NorA помпового выброса. Самым важным результатом исследования была демонстрация способности капсаицина снижать на 2 log₁₀ внутриклеточную инвазию макрофагов линии J774 клетками NorA-сверхпродуцирующего штамма *S. aureus* SA-1199B. Таким образом, впервые было показано, что новый ингибитор помпового выброса не только подавляет NorA помповый выброс, но и снижает инвазивность *S. aureus*, снижая тем самым его вирулентность.

* Clinical Microbiology Division, Indian Institute of Integrative Medicine (CSIR), Canal Road, Jammu 180001, India.

ОТВЕТНЫЕ РЕАКЦИИ БАКТЕРИЙ НА СТРЕССЫ КАК ДЕТЕРМИНАНТЫ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ.

BACTERIAL STRESS RESPONSES AS DETERMINANTS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE /K. POOLE* / JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY. 2012; 67: 9: 2069—2089.

В окружающей среде бактерии сталкиваются с мириадами стрессов, включая для патогенных бактерий и их хозяина. Стрессы вызывают различные

специфические и в высокой степени регулируемые адаптивные ответные реакции, которые не только защищают бактерии от вредного воздействия стресса, но и приводят к изменениям в клетке, влияющим на природную чувствительность к антибиотикам. Так, недостаток/ограничение питания (питательный стресс), реактивные формы кислорода и азота (окислительный/нитрозативный стресс), нарушение мембран (стресс клеточной оболочки), повышенная температура (температурный стресс), разрушение рибосом (рибосомальный стресс) влияют на чувствительность бактерий к антибиотикам через инициацию отклика на стресс, что, в свою очередь, позитивно мобилизует детерминанты устойчивости или приводит к физиологическим изменениям, компрометирующим антибиотическую активность. Фактически, детерминанты ответных реакций на стрессы, ведущих к антибиотикоустойчивости, в т. ч. множественной, заслуживают рассмотрения в качестве лекарственных мишеней.

* Department of Biomedical and Molecular Sciences, Queen's University, Kingston, ON, Canada K7L 3N6.

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ, ПРОДУЦИРУЮЩИМИ ИНДУЦИБЕЛЬНУЮ АМРС БЕТА-ЛАКТАМАЗУ: ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ АЛЬТЕРНАТИВОЙ КАРБАПЕНЕМАМ, ХИНОЛОНАМ И АМИНОГЛИКОЗИДАМ?

ANTIBIOTIC THERAPY FOR INDUCIBLE AMP^R β -LACTAMASE-PRODUCING GRAM-NEGATIVE BACILLI: WHAT ARE THE ALTERNATIVES TO CARBAPENEMS, QUINOLONES AND AMINOGLYCOSIDES? / P. N. A. HARRIS*, J. K. FERGUSON / INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS. 2012; 40: 4: 297–305.

Некоторые бактерии, обладающие хромосомальными Amp^R бета-лактамазами, после экспозиции с беталактамами могут повышенно экспрессировать эти ферменты в результате индукции или селекции дерепрессированных мутантов. Это может привести к клиническим неудачам, даже если штамм *in vitro* исходно определён как чувствительный. Примером, хорошо характеризующим данное явление, служит терапия бактериемии или менингита, вызванного *Enterobacter*, с помощью цефалоспоринов 3-го поколения. Такие энтеробактерии, как *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providencia* spp. и *Morganella morganii* (часто обозначаемые как 'ESCPM' группа), на высоком уровне экспрессируют Amp^R. Риск клинической неудачи лечения беталактамами для этой группы возбудителей, тестированных *in vitro* как чувстви-

тельные, более неопределён, чем в случае с *Enterobacter*. Лаборатории часто не сообщают о чувствительности микроорганизмов группы ESCPM к комбинации беталактамов с ингибиторами бета-лактамаз, предпочитая альтернативную терапию хинолонами, аминогликозидами или карбапенемами. Но хинолоны и карбапенемы создают проблемы появления мультирезистентных микроорганизмов, оказывая селективное давление, а аминогликозиды обладают потенциальной токсичностью. В клинических исследованиях уделяется мало внимания риску возникновения устойчивости, опосредованной Amp^R, у не-*Enterobacter* бактерий. В то же время пиперациллин/тазобактам сохраняет эффективность и менее селективен в отношении Amp^R-дерепрессированных мутантов, чем цефалоспорины. Обсуждается также потенциальная роль цефепима и триметоприма/сульфаметоксазола. Для лучшего определения оптимального режима терапии против ESCPM группы бактерий необходимы клинические исследования.

* Department of Microbiology, Hunter Area Pathology, Pathology North, John Hunter Hospital, Lookout Road, New Lambton, NSW 2305, Australia.

КОМБИНАЦИЯ МЕЦИЛЛИНАМ/КЛАВУЛАНАТ: ВОЗМОЖНЫЙ ВЫБОР ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ НЕОСЛОЖНЁННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОГО ТРАКТА, ВЫЗВАННЫХ *ESCHERICHIA COLI*, ОБРАЗУЮЩЕЙ БЕТА-ЛАКТАМАЗУ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА.

MECILLINAM/CLAVULANATE COMBINATION: A POSSIBLE OPTION FOR THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS CAUSED BY EXTENDED-SPECTRUM β -LACTAMASE-PRODUCING *ESCHERICHIA COLI* / N. LAMPRI, I. GALANI, G. POULAKOU, I. KATSAROLIS, G. PETRIKKOS, H. GIAMARELLOU, M. SOULI* / JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY. 2012; 67: 10: 2424–2428.

Важным механизмом устойчивости внебольничных уропатогенов является появление бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). В процессе общенационального обследования 2005–2006 гг. в Греции была собрана и охарактеризована коллекция штаммов *Escherichia coli*, выделенных от амбулаторных больных с инфекциями мочевого тракта, и в отношении их была оценена активность мециллинама и мециллинам/клавуланата. БЛРС были охарактеризованы с помощью ПЦР и секвенирования. *In vitro* активность мециллинама одного и в комбинации с клавуланатом (4 мг/л)

определяли разведениями в агаре с инокулюмом 10^4 или 10^6 КОЕ/пятно и по методологии «time-kill». Из 48 продуцентов БЛРС 47 (97,9%) были чувствительны к мециллинаму. Ферменты типа СТХ-М составляли 87,2% с преобладанием СТХ-М-3. Ферменты SHV были найдены у 10,6%, VEB — 2,1%, TEM — 19,2% и OXA — у 12,8% штаммов. Синергидное взаимодействие с клавуланатом выявлено у 60,4% штаммов по результатам разведений в агаре и у 43,8% — по методологии «time-kill». Влияние инокулюма было отмечено у 64,6% штаммов. При высоком инокулюме 60,4% (29/48) штаммов были устойчивы к мециллинаму, но в присутствии клавуланата чувствительными становились 97,9% (47/48) штаммов. Итак, самым распространённым типом фермента среди штаммов *E.coli* — продуцентов БЛРС в Греции был СТХ-М тип. Мециллинам был эффективен при неосложнённом цистите, вызванном БЛРС-продуцентами с низким значением МПК. Добавление ингибитора может повысить и расширить активность мециллинама даже при инфекции с высокой бактериальной нагрузкой, что заслуживает клинической оценки.

* 4th Department of Internal Medicine, University of Athens Medical School, 'Attikon' University General Hospital, Athens, Greece.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ УСТОЙЧИВОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРАНСФЕРАБЕЛЬНОЙ БЕТА-ЛАКТАМАЗОЙ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА, ПРИ ОТСУТСТВИИ АНТИБИОТИЧЕСКОГО ПРЕССИНГА.

PERSISTENCE OF TRANSFERABLE EXTENDED-SPECTRUM- β -LACTAMASE RESISTANCE IN THE ABSENCE OF ANTIBIOTIC PRESSURE / J. L. COTTELL, M. A. WEBBER, L. J. V. PIDDOCK* / ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY. 2012; 56: 9: 4703—4706.

Лечение инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми бактериями, — одна из важных проблем, стоящая перед врачами в 21 веке. Гены устойчивости часто передаются между бактериями с помощью мобильных генетических векторов, называемых плазмидами. Считается, что устранение антибиотического прессинга будет снижать число устойчивых к антибиотикам бактерий. Это представление основано на том, что носительство устойчивости снижает фитнес бактерии. Исследовали способность плазмиды рСТ, широко распространённого переносчика гена устойчивости *bla*_{CTX-M-14} (кодирует бета-лактамазу расширенного спектра, БЛРС), персистировать и диссеминировать при отсутствии антибиотического прессинга. Определяли такие ключевые показате-

ли состояния плазмиды, как частота конъюгаций, скорость роста бактерии-хозяина, способность вызывать инфекцию, влияние на фитнес бактерии-хозяина. Также определяли влияние самого *bla*_{CTX-M-14} гена на биологию плазмиды и бактерии-хозяина. Носительство рСТ не оказывало неблагоприятного влияния на фитнес различных бактерий-носителей. Отсутствие антибиотического прессинга и инаktivация гена устойчивости не влияли на персистенцию плазмиды, частоту конъюгации и биологию бактерии-хозяина. Таким образом, надо полагать, что персистенция генов устойчивости к антибиотикам и их носителей (векторов) существуют и при отсутствии антибиотического прессинга, несмотря на указания руководств по антибиотикотерапии. Для предотвращения персистенции векторов и переносимых ими генов антибиотикоустойчивости требуются иные способы снижения стабильности плазмид.

* School of Immunity and Infection, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА НА БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОРИКОНАЗОЛА ПРИ ИНВАЗИВНЫХ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

THE EFFECT OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING ON SAFETY AND EFFICACY OF VORICONAZOLE IN INVASIVE FUNGAL INFECTIONS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL /W. B. PARK, N.-H. KIM, K.-H. KIM, S. H. LEE, W.-S. NAM, S. H. YOON, K.-H. SONG, P. G. CHOE, N. J. KIM, I.-J. JANG, M.-DON OH, K.-S. YU* / CLINICAL INFECTIOUS DISEASES. 2012; 55: 8: 1080—1087.

Уровень вориконазола в крови, препарата первой линии при инвазивном аспергиллёзе, может коррелировать с побочными явлениями и исходом лечения. Однако не выполнено ни одного рандомизированного контролируемого исследования по оценке клинической полезности рутинного терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) вориконазола. Задачей исследования было определить возможность снижения побочных явлений и улучшения исхода лечения при применении ТЛМ вориконазола. Было выполнено рандомизированное, assessor-слепое, контролируемое одноцентровое исследование. Сто десять больных были рандомизировано разделены на группы с ТЛМ и без ТЛМ. В ТЛМ группе дозирование вориконазола согласовывали (в пределах 1,0—5,5 мг/л) с уровнем в сыворотке на 4-й день

введения вориконазола. Больные группы без ТЛМ получали фиксированную стандартную дозу. Отслеживали побочные явления, вызванные лечением вориконазолом, а исход терапии оценивали через 3 месяца после начала лечения. Исходные данные больных, включая CYP2C19 генотип, были сравнимыми в обеих группах. Хотя частота случаев нежелательных реакций в двух группах не различалась (в обеих группах 42%; $p=0,97$), число прерывания лечения вориконазолом из-за побочных явлений, обусловленных антимикотиком, в группе ТЛМ было значительно ниже (4% против 17%, $p=0,02$). Полный или частичный отклик на лечение в группе с ТЛМ составил 81% (30 из 37) больных по сравнению с 57% (30 из 34) в группе без ТЛМ ($p=0,04$). Таким образом, рутинный ТЛМ вориконазола может снизить частоту прерывания лечения из-за побочных явлений и улучшить исход лечения инвазивных грибковых инфекций.

* Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Hospital, 101 Daehangno, Jongno-gu, Seoul, 110-744, Republic of Korea.

НАЛИЧИЕ FKS МУТАЦИИ — БОЛЕЕ НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА, ЧЕМ МПК, ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКАНДИНАМИ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ КАНДИДОЗОМ, ВЫЗВАННЫМ *CANDIDA GLABRATA*.

THE PRESENCE OF AN FKS MUTATION RATHER THAN MIC IS AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR FAILURE OF ECHINOCANDIN THERAPY AMONG PATIENTS WITH INVASIVE CANDIDIASIS DUE TO *CANDIDA GLABRATA* /R. K. SHIELDS*, M. H. NGUYEN, E. G. PRESS, A. L. KWA, S. CHENG, C. DU, C. J. CLANCY / ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY. 2012; 56: 9: 4862—4869.

Эхинокандины (ЭК) являются препаратами выбора при инвазивном кандидозе (ИК), но прогностические факторы неблагоприятного исхода лечения недостаточно хорошо определены. Результатом мутаций в *FKS* генах *Candida*, кодирующих фермент, служащий мишенью ЭК, является

повышение значения МПК и связанный с этим неблагоприятный исход лечения. В настоящем исследовании МПК, определённая методом микроразведений в бульоне, и *FKS1* и *FKS2* мутации в штаммах *C.glabrata*, выделенных от больных ИК в медицинском центре, ретроспективно коррелировали с терапевтическим откликом на ЭК. В исследование были включены 35 больных с кандидемией и 4 — с интраабдоминальным абсцессом, 92% (36/39) больных получали каспофунгин. Соответственно 26% (10) и 74% (29) больных имели отрицательный и положительный результат лечения ЭК. Значения МПК каспофунгина, анидулафунгина и микафунгина находились в пределах соответственно 0,5—8; 0,03—1 и 0,015—0,5 мкг/мл. *FKS* мутации были определены у 18% (7/39) штаммов *C.glabrata* (*FKS1*, $n=2$; *FKS2*, $n=5$). Медиана МПК каспофунгина и анидулафунгина была выше у больных с неблагоприятным исходом терапии ($p=0,04$ и $0,006$ соответственно). Согласно результатам ROC-анализа, пограничными значениями МПК, наилучшим образом прогнозирующими терапевтическую неудачу, были $>0,5$ (каспофунгин), $>0,06$ (анидулафунгин), $>0,03$ мкг/мл (микафунгин), для которых соотношение чувствительность/специфичность составляло 60/86, 50/97 и 40/90% соответственно. Отношение чувствительность/специфичность для *FKS* мутаций при прогнозировании неблагоприятного исхода лечения было равно 60/97%. Согласно однофакторному анализу, желудочно-кишечная операция, и предшествующее лечение ЭК в значительной степени ассоциировались с неблагоприятным исходом, если значения МПК анидулафунгина и каспофунгина были соответственно выше 0,5 и 0,06 мкг/мл, а также имела место *FKS* мутация. Но, по результатам многофакторного анализа, только *FKS* мутация была независимым прогностическим фактором ($p=0,002$). Следовательно, детекция *FKS* мутации превосходит по значимости роль МПК при прогнозировании неблагоприятного терапевтического исхода при лечении ЭК больных ИК.

*Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA.

Подготовлено Бондаревой Н. С.

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале в 2012 году

Абрамович Р. А., Быков В. А., Елагина И. А., Папазова Н. А., Воробьев А. Н. Научные подходы к разработке комбинированной лекарственной формы на основе биотехнологической субстанции 1—2 (13)

Абрамович Р. А. см. Лобанов Н. Н. и др. 3—4 (3)

Абрамович Р. А., Ковалева С. А., Горяинов С. В., Воробьев А. Н., Калабин Г. А. Экспресс-анализ суппозитория методом количественной спектроскопии ЯМР ¹H 5—6 (3)

Аверьянов А. В., Бабкин А. П., Барт Б. Я., Волчецкий А. Л., Минина Е. С., Козырев О. А., Костинов М. П., Петров Д. В., Селькова Е. П., Путиловский М. А., Нечаев В. Б., Эпштейн О. И., Андрианова Е. Н. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования 7—8 (23)

Автономова А. В., Баканов А. В., Шуктуева М. И., Винокуров В. А., Попова О. В., Усов А. И., Краснополянская Л. М. Погружённое культивирование и химический состав мицелия *Hericium erinaceus* 7—8 (7)

Александрова Л. Н. см. Романцов М. Г. и др. 11—12 (33)

Альмяшева Р. З. см. Заплутанов В. А. и др. 9—10 (17)

Андреева И. В., Козлов С. Н., Королев С. В., Беликов А. Н., Гринев А. В., Евстафьев В. В., Кирпичева Н. Н., Сердюкская М. В., Стецюк О. У., Фокин А. А., Хрянин А. А. Тактика ведения пациентов с негонококковым уретритом: результаты многоцентрового описательного исследования 5—6 (32)

Андрианова Е. Н. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)

Бабкин А. П. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)

Баканов А. В. см. Автономова А. В. и др. 7—8 (7)

Бакунова С. М. см. Кирилюк И. А. и др. 1—2 (3)

Барков А. В. см. Краснополянская Л. М. и др. 9—10 (3)

Барт Б. Я. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)

Бедин П. Г. см. Ляликов С. А. и др. 11—12 (26)

Беликов А. Н. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)

Белоногов А. В. см. Стражев С. В. и др. 1—2 (32)

Бехтерева М. К. см. Кветная А. С. и др. 3—4 (9)

Бибикина М. В., Грамматикова Н. Э., Спиридонова И. А., Даниленко А. Н., Катлинский А. В. Штамм *Streptomyces* sp. 17 — продуцент олигомицина SC-II (характеристика продуцента, биологические свойства антибиотика) 7—8 (3)

Бибикина М. В. см. Даниленко А. Н. и др. 11—12 (3)

Богомолова Н. С., Паршин В. Д., Вишневская Г. А., Большаков Л. В., Кузнецова С. М. Роль микробиологического мониторинга в лечении больных с трахеопищеводными свищами ятрогенного происхождения 3—4 (18)

Богуш Е. А. см. Богуш Т. А. и др. 1—2 (50)

Богуш Т. А., Дудко Е. А., Богуш Е. А., Полоцкий Б. Е., Тюлядин С. А., Давыдов М. И. Молекулярные мишени тамоксифена, отличные от эстрогеновых рецепторов 1—2 (50)

Богуш Т. А. см. Шатурова А. С. и др. 5—6 (11)

Большаков Л. В. см. Богомолова Н. С. и др. 3—4 (18)

Борисевич С. В. см. Логинова С. Я. и др. 11—12 (8)

Бузолева Л. С. см. Сидоренко М. Л. 5—6 (7)

Булгакова В. Г. см. Орлова Т. И. и др. 7—8 (43)

Быков В. А. см. Абрамович Р. А. и др. 1—2 (13)

Васильев А. Н. Качественные доклинические исследования — необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов 1—2 (41)

Васильев С. Н. см. Суханов Д. С. и др. 1—2 (17)

Виноградова Т. И. см. Суханов Д. С. и др. 1—2 (17)

Виноградова Т. И. см. Суханов Д. С. и др. 5—6 (41)

Винокуров В. А. см. Автономова А. В. и др. 7—8 (7)

Винокуров В. А. см. Краснополянская Л. М. и др. 9—10 (3)

Вишневская Г. А. см. Богомолова Н. С. и др. 3—4 (18)

Витовская М. Л. см. Суханов Д. С. и др. 1—2 (17)

Войнов М. А. см. Кирилюк И. А. и др. 1—2 (3)

Волчецкий А. Л. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)

Воробьев А. Н. см. Абрамович Р. А. и др. 1—2 (13)

Воробьев А. Н. см. Абрамович Р. А. и др. 5—6 (3)

Галимзянов Х. М. см. Шерышева Ю. В. и др. 1—2 (26)

Галимзянов Х. М. см. Романцов М. Г. и др. 7—8 (12)

Гольник В. Н. см. Петрова Н. В. и др. 3—4 (45)

Горяинов С. В. см. Абрамович Р. А. и др. 5—6 (3)

Гостев В. В., Сидоренко С. В. SCCтес кассеты, эволюция и генетические линии метициллинорезистентных золотистых стафилококков 9—10 (38)

Грамматикова Н. Э. см. Бибикина М. В. и др. 7—8 (3)

Грамматикова Н. Э. см. Даниленко А. Н. и др. 11—12 (3)

Григорьев И. А. см. Кирилюк И. А. и др. 1—2 (3)

Гринев А. В. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)

Давыдов М. Н. см. Богуш Т. А. и др. 1—2 (50)

Даниленко А. Н. см. Бибикина М. В. и др. 7—8 (3)

Даниленко А. Н., М. В. Бибикина М. В., Спиридонова И. А., Грамматикова Н. Э., Катлинский А. В. Физико-химические свойства и структурные исследования олигомицина SC-II, продуцируемого *Streptomyces virginiae* 17 11—12 (3)

Долгих В. Т. см. Морозов С. В. и др. 11—12 (22)

Дугиева М. З., Котенко К. В., Морозова К. В. Влияние терапии с использованием гипоксена на течение послеоперационного периода у гинекологических больных 5—6 (28)

Дудко Е. А. см. Богуш Т. А. и др. 1—2 (50)

Дудко Е. А. см. Шатурова А. С. и др. 5—6 (11)

Евстафьев В. В. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)

Елагина И. А. см. Абрамович Р. А. и др. 1—2 (13)

Елькин А. В. см. Суханов Д. С. и др. 1—2 (17)

Ермак С. Ю. см. Ляликов С. А. и др. 11—12 (26)

Ершов А. В. см. Морозов С. В. и др. 11—12 (22)

Железова Л. И. см. Кветная А. С. и др. 3—4 (9)

Заболотных Н. В. см. Суханов Д. С. и др. 1—2 (17)
Заплутанов В. А., Романцов М. Г., Тихонова Е. О., Альмяшева Р. З., Ляпина Е. П., Павелкина В. Ф., Шульдяков А. А. Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии 9—10 (17)

Зуева Л. В. Применение антибактериального препарата Зофлорак при лечении инфекционной патологии нижних дыхательных путей, осложняющей ОРВИ у пожилых людей 9—10 (32)

Иванов А. К. см. Шевырева Е. В. и др. 7—8 (31)
Илюхин В. И., Ротов К. А., Сенина Т. В., Снатенков Е. А., Тихонов С. Н., Плеханова Н. Г., Куликова А. С., Шубникова Е. В., Король Е. В., Нехезина М. О. Химиотерапия острых форм сапа в эксперименте 11—12 (11)

Казачинская Е. И. см. Кирилюк И. А. и др. 1—2 (3)
Калабин Г. А. см. Абрамович Р. А. и др. 5—6 (3)
Калганов И. Д. см. Шатурова А. С. и др. 5—6 (11)
Калиногорская О. С. см. Кветная А. С. и др. 3—4 (9)
Кантемирова Б. И., Чернышева А. Х., Стародубцев А. К., Сычев Д. А. Изучение фенотипической активности изофермента СУР3А4 у детей 1—2 (23)

Катлинский А. В. см. Бибилова М. В. и др. 7—8 (3)
Катлинский А. В. см. Даниленко А. Н. и др. 11—12 (3)
Кац Н. Ю. см. Краснополянская Л. М. и др. 9—10 (3)
Кветная А. С., Бехтерева М. К., Железова Л. И., Калиногорская О. С. Применение циклоферона в комплексной терапии сальмонеллезной и иерсиниозной инфекции у детей 3—4 (9)

Кибрик Б. С., Челнокова О. Г., Терехина Л. М., Сошникова О. Ю. Противотуберкулезные свойства метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида 11—12 (16)

Кирилюк И. А., Святченко В. А., Морозов Д. А., Казачинская Е. И., Киселев Н. Н., Бакунова С. М., Войнов М. А., Локтев В. Б., Григорьев И. А. Цитотоксичность нитроксилированных радикалов в отношении опухолевых и диплоидных клеток человека *in vitro* и оценка их противовирусной активности 1—2 (3)

Киричова Н. Н. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)
Киселев Н. Н. см. Кирилюк И. А. и др. 1—2 (3)
Коваленко А. Л. см. Шерышева Ю. В. и др. 1—2 (26)
Коваленко А. Л. см. Романцов М. Г. и др. 7—8 (12)
Коваленко А. Л. см. Романцов М. Г. и др. 11—12 (33)
Ковалева С. А. см. Абрамович Р. А. и др. 5—6 (3)
Козлов С. Н. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)
Козырев О. А. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)
Копосов П. В. см. Стражев С. В. и др. 1—2 (32)
Кордубайлова Н. И. см. Уткин Е. В. и др. 7—8 (38)
Королев С. В. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)
Король Е. В. см. Илюхин В. И. и др. 11—12 (11)
Костинов М. П. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)
Котенко К. В. см. Дугиева М. З. и др. 5—6 (28)
Краснополянская Л. М. см. Автономова А. В. и др. 7—8 (7)

Краснополянская Л. М., Кац Н. Ю., Усов А. И., Барков А. В., Винокуров В. А. Погруженное культивирование штамма базидиомицета *Lentinus edodes* с широким спектром биологической активности 9—10 (3)

Круглова О. В. см. Фролов В. М. и др. 5—6 (18)
Кузнецова С. М. см. Богомолова Н. С. и др. 3—4 (18)
Куликова А. С. см. Илюхин В. И. и др. 11—12 (11)
Куликова Н. Б. см. Хрянин А. А. и др. 3—4 (29)

Лобанов Н. Н., Хучуа Н. С., Обидченко Ю. А., Абрамович Р. А. Исследование структурных особенностей исходных субстанций ибупрофена и влияния микронизации 3—4 (3)

Логинова С. Я., Борисевич С. В., Русинов В. Л., Уломский У. Н., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. Оценка токсичности нового отечественного противогриппозного химиопрепарата триазапирин 11—12 (8)

Локтев В. Б. см. Кирилюк И. А. и др. 1—2 (3)
Локтева О. М. см. Романцов М. Г. и др. 7—8 (12)
Ляликов С. А., Романцов М. Г., Бедин П. Г., Ермак С. Ю. Мониторинг побочных реакций и оценка эффективности препарата циклоферон у часто и длительно болеющих детей 11—12 (26)

Ляпина Е. П. см. Шарапова Л. Е. и др. 3—4 (25)
Ляпина Е. П. см. Заплутанов В. А. и др. 9—10 (17)

Мельникова И. Ю. см. Романцов М. Г. и др. 9—10 (8)
Минина Е. С. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)
Митрохин С. Д., Соколов А. А. Перспективы применения тигециклина в лечении инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных 3—4 (33)

Митрохин С. Д., Феданков И. Н., Хотеев А. Ж., Соколов А. А. Адекватная эмпирическая терапия нозокомиальных грибковых инфекций у онкологических больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии 3—4 (40)

Морозов Д. А. см. Кирилюк И. А. и др. 1—2 (3)
Морозов С. В., Полуэктов В. Л., Долгих В. Т., Рейс А. Б., Ершов А. В., Рейс Б. А. Иммунонарушения у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы 11—12 (22)

Морозова К. В. см. Дугиева М. З. и др. 5—6 (28)
Мурина А. А. см. Шевырева Е. В. и др. 7—8 (31)

Научно-технологической фармацевтической компании «ПОЛИСАН» — 20 лет 7—8 (55)

Нечаев В. Б. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)
Нехезина М. О. см. Илюхин В. И. и др. 11—12 (11)
Никитин А. В. Боцепревир и телапревир: клиническая эффективность, безопасность и лекарственные взаимодействия 9—10 (47)

Обидченко Ю. А. см. Лобанов Н. Н. и др. 3—4 (3)
Оковитый С. В. см. Суханов Д. С. и др. 5—6 (41)
Орлова Т. И., Булгакова В. Г., Полин А. Н. Биологически активные нерибосомальные пептиды. III. Механизм биосинтеза нерибосомальных пептидов 7—8 (43)

Павлов В. В. см. Петрова Н. В. и др. 3—4 (45)
Павлова М. В. см. Суханов Д. С. и др. 5—6 (41)
Павелкина В. Ф. см. Заплутанов В. А. и др. 9—10 (17)

- Папазова Н. А. см. Абрамович Р. А. и др. 1—2 (13)
 Паршин В. Д. см. Богомолова Н. С. и др. 3—4 (18)
 Пересадин Н. А. см. Фролов В. М. и др. 5—6 (18)
 Петров А. Ю. см. Романцов М. Г. и др. 11—12 (33)
 Петров Д. В. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)
 Петрова Н. В., Шевченко В. П., Павлов В. В., Прохоренко В. М., Гольник В. Н. Критерии выбора антибактериальных препаратов для профилактики и лечения имплант-ассоциированных инфекций протезированных суставов 3—4 (45)
 Плеханова Н. Г. см. Илюхин В. И. и др. 11—12 (11)
 Подонина Н. М. см. Уткин Е. В. и др. 7—8 (38)
 Полин А. Н. см. Орлова Т. И. и др. 7—8 (43)
 Полоцкий Б. Е. см. Богущ Т. А. и др. 1—2 (50)
 Полуэктов В. Л. см. Морозов С. В. и др. 11—12 (22)
 Попова О. В. см. Автономова А. В. и др. 7—8 (7)
 Прохоренко В. М. см. Петрова Н. В. и др. 3—4 (45)
 Путиловский М. А. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)
- Раманускайте Р. Ю. см. Шатурова А. С. и др. 5—6 (11)
 Рейс А. Б. см. Морозов С. В. и др. 11—12 (22)
 Рейс Б. А. см. Морозов С. В. и др. 11—12 (22)
 Решетников О. В. см. Хрянин А. А. и др. 3—4 (29)
 Решетников О. В. см. Хрянин А. А. и др. 9—10 (25)
 Романцов М. Г., Галимзянов Х. М., Локтева О. М., Коваленко А. Л., Степанов А. В. Экспериментальная и клинично-лабораторная оценка эффективности комплексной терапии арбовирусных заболеваний 7—8 (12)
 Романцов М. Г., Мельникова И. Ю., Сарвилина И. В. Синдром «часто болеющий ребёнок» 9—10 (8)
 Романцов М. Г. см. Заплутанов В. А. и др. 9—10 (17)
 Романцов М. Г. см. Ляликов С. А. и др. 11—12 (26)
 Романцов М. Г., Петров А. Ю., Александрова Л. Н., Суханов Д. С., Коваленко А. Л. Патогенетическая коррекция метаболических нарушений при хроническом поражении печени 11—12 (33)
 Ротов К. А. см. Илюхин В. И. и др. 11—12 (11)
 Русинов В. Л. см. Логинова С. Я. и др. 11—12 (8)
- Сарвилина И. В. см. Романцов М. Г. и др. 9—10 (8)
 Сафронов И. Д. см. Хрянин А. А. и др. 3—4 (29)
 Сафронов И. Д. см. Хрянин А. А. и др. 9—10 (25)
 Святченко В. А. см. Кирилук И. А. и др. 1—2 (3)
 Селькова Е. П. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)
 Сенина Т. В. см. Илюхин В. И. и др. 11—12 (11)
 Сердюцкая М. В. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)
 Сидоренко М. Л., Бузалева Л. С. Поиск новых видов сырья для получения антибактериальных препаратов 5—6 (7)
 Сидоренко С. В. см. Гостев В. В. 9—10 (38)
 Снатенков Е. А. см. Илюхин В. И. и др. 11—12 (11)
 Соколов А. А. см. Митрохин С. Д. 3—4 (33)
 Соколов А. А. см. Митрохин С. Д. и др. 3—4 (40)
 Соснина О. Ю. см. Кибрик Б. С. и др. 11—12 (16)
 Спиридонова И. А. см. Бибикина М. В. и др. 7—8 (3)
 Спиридонова И. А. см. Даниленко А. Н. и др. 11—12 (3)
 Стародубцев А. К. см. Кантемирова Б. И. и др. 1—2 (23)
 Степанов А. В. см. Романцов М. Г. и др. 7—8 (12)
 Стецюк О. У. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)
 Стражев С. В., Копосов П. В., Белоногов А. В. Вопросы реабилитации и профилактики нежелательных явлений у больных, страдающих раком молочной железы и получающих антиэстрогенную терапию 1—2 (32)
 Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Елькин А. В., Заболотных Н. В., Васильева С. Н., Витовская М. Л. Изучение эффективности ремаксола в условиях комплексной терапии экспериментального генерализованного туберкулёза у мышей 1—2 (17)
 Суханов Д. С., Оковитый С. В., Яблонский П. К., Виноградова Т. И., Павлова М. В. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени 5—6 (41)
 Суханов Д. С. см. Шевырева Е. В. и др. 7—8 (31)
 Суханов Д. С. см. Романцов М. Г. и др. 11—12 (33)
 Сычев Д. А. см. Кантемирова Б. И. и др. 1—2 (23)
- Терехина Л. М. см. Кибрик Б. С. и др. 11—12 (16)
 Тихонов С. Н. см. Илюхин В. И. и др. 11—12 (11)
 Тихонова Е. О. см. Заплутанов В. А. и др. 9—10 (17)
 Трунов А. Н. см. Хрянин А. А. и др. 3—4 (29)
 Тюляндин С. А. см. Богущ Т. А. и др. 1—2 (50)
- Уломский У. Н. см. Логинова С. Я. и др. 11—12 (8)
 Усов А. И. см. Автономова А. В. и др. 7—8 (7)
 Усов А. И. см. Краснополянская Л. М. и др. 9—10 (3)
 Уткин Е. В., Подонина Н. М., Кордубайлова Н. И. Роль и место антибактериальной терапии в профилактике нарушений репродуктивной функции у женщин 7—8 (38)
- Феданков И. Н. см. Митрохин С. Д. и др. 3—4 (40)
 Фокин А. А. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)
 Фролов В. М., Пересадин Н. А., Чхетиани Р. Б., Круглова О. В. Повышение эффективности антибактериальной терапии хронического сепсиса при использовании комбинации циклоферона и реамберина 5—6 (18)
- Хотеев А. Ж. см. Митрохин С. Д. и др. 3—4 (40)
 Хрянин А. А., Решетников О. В., Сафронов И. Д., Трунов А. Н., Куликова Н. Б. Эффективность азитромицина и его влияние на состояние цитокиновой системы при урогенитальных инфекциях 3—4 (29)
 Хрянин А. А. см. Андреева И. В. и др. 5—6 (32)
 Хрянин А. А., Решетников О. В., Сафронов И. Д. Роль экзогенных протеолитических ферментов в иммуногенезе при урогенитальных инфекциях 9—10 (25)
 Хучуа Н. С. см. Лобанов Н. Н. и др. 3—4 (3)
- Чарушин В. Н. см. Логинова С. Я. и др. 11—12 (8)
 Челнокова О. Г. см. Кибрик Б. С. и др. 11—12 (16)
 Чемерис Г. Ю. см. Шатурова А. С. и др. 5—6 (11)
 Чернышева А. Х. см. Кантемирова Б. И. и др. 1—2 (23)
 Чупахин О. Н. см. Логинова С. Я. и др. 11—12 (8)
 Чхетиани Р. Б. см. Фролов В. М. и др. 5—6 (18)
- Шарапова Л. Е., Шульдяков А. А., Ляпина Е. П. Иммуноотропные средства в терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы 3—4 (25)

Шатурова А. С., Богуш Т. А., Дудко Е. А., Чемерис Г. Ю., Раманаускайте Р. Ю., Калганов И. Д. Экспрессия эстрогеновых рецепторов β и β_1 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого человека 5—6 (11)

Шевченко В. П. см. Петрова Н. В. и др. 3—4 (45)

Шевырева Е. В., Иванов А. К., Суханов Д. С., Мурзина А. А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулёзного диспансера 7—8 (31)

Шерышева Ю. В., Галимзянов Х. М., Коваленко А. Л. Оценка безопасности и фармакотерапевтической эффективности применения циклоферона для лечения астраханской риккетсиозной лихорадки 1—2 (26)

Шубникова Е. В. см. Илюхин В. И. и др. 11—12 (11)

Шуктуева М. И. см. Автономова А. В. и др. 7—8 (7)

Шульдяков А. А. см. Шарапова Л. Е. и др. 3—4 (25)

Шульдяков А. А. см. Заплутанов В. А. и др. 9—10 (17)

Эпштейн О. И. см. Аверьянов А. В. и др. 7—8 (23)

Яблонский П. К. см. Суханов Д. С. и др. 5—6 (41)

ЦИКЛОФЕРОН®



- Первый российский низкомолекулярный индуктор интерферона
- Безопасность, надежность и доказанная эффективность
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP

Самый быстрый индуктор интерферона

Корректор естественного иммунитета
Широкий спектр противовирусного действия

Форма выпуска:

раствор для инъекций
125 мг/мл в ампулах по 2 мл №5;
таблетки по 150 мг, покрытые
кишечнорастворимой оболочкой, № 10 (50)
линимент 5% тубы по 5 мл и 30 мл

Показания к применению:

Таблетки

(Reg№ 001049/02):
вирусные инфекции
(грипп, ОРЗ, гепатиты, герпес),
кишечные инфекции,
нейроинфекции

Инъекции

(Reg№ 001049/03):
вирусные инфекции,
заболевания передаваемые
половым путем, кишечные
инфекции, нейроинфекции

Линимент

(Reg№ 001049/01):
вагиниты, парадонтиты,
герпетическая инфекция
кожи и слизистых оболочек

Противопоказания:

беременность, период лактации,
повышенная чувствительность к
компонентам препарата,
детский возраст до 4-х лет,
декомпенсированный цирроз печени

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ

 ПОЛИСАН

191119, Россия, Санкт-Петербург,
Лиговский пр. д. 112.
Тел: + 7 (812) 710-82-25
E-mail: marketing@polyan.ru