

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 66



7–8'2021

Научно-практический журнал

Founders:

**Ministry of Health
of the Russian Federation**

State Scientific Center for Antibiotics

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

Founded in 1956

Editorial office address:

3a Nagatinskaya st., Moscow, 117105
Russia
Tel.: +7-925-472-30-38
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Head of the Editorial Office:
L. B. Smirnova
Proofreader: E. A. Krykova
Website:
www.antibiotics-chemotherapy.ru

Advertising Department:

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

Publisher:

Izdatelstvo «OKI»



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

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

Circulation: 5000 copies

Tipography:
ООО «Литера»

Release Date: september 2021

Free price

ISSN 0235-2990

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 66

7–8'2021

MONTHLY JOURNAL

Editor-in-Chief

Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Sidorenko

Deputy Editor-in-chief

Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Yakovlev

RESPONSIBLE FOR THE ISSUE

Dmitry Yu. Belousov

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

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

Scientific Editors

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

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

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

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

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

Экспериментальные статьи

- Демьянкова М. В., Садыкова В. С., Глухова А. А., Ефименко Т. А., Бойкова Ю. В., Малкина Н. Д., Кормилицина В. Г., Шарапченко С. О., Сумарукова И. Г., Васильева Б. Ф., Иванкова Т. Д., Терехова Л. П., Габриэлян Н. И., Ефременкова О. В.
- Подход к поиску продуцентов антибиотиков, преодолевающих лекарственную устойчивость микроорганизмов
- Чепур С. В., Смирнова А. В., Кириенко А. Н., Мясникова И. А., Каневский Б. А., Сорокин П. В.
- Исследование активности препарата риамиловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках
- Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А., Шарабанов А. В., Козлов В. К., Коваленко А. Л.
- Эффективность пептидного продукта из гипофиза северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего токсиканта

Клинические исследования и практика

- Корноухова Л. А., Эмануэль В. Л., Гурьева Ю. В., Черных И. Г.
- Влияние расхождений критериев CLSI и EUCAST на интерпретацию чувствительности Enterobacteriaceae к карбапенемам
- Аронова Н. В., Павлович Н. В., Цимбалистова М. В., Полева М. В., Анисимова А. С., Водопьянов С. О., Носков А. К.
- Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями
- Арамисова Р. М., Камбачокова З. А., Ахкубекова З. А., Логвина Л. Л., Сарбашева М. М., Чудопал С. М., Тлапшюкова Л. Б., Таукенова Л. М., Тамбиев А. Р., Пишуков К. Р.
- Проблемы лекарственных взаимодействий при лечении больных с COVID-19 и коморбидными состояниями

Обзоры

- Беседнова Н. Н., Звягинцева Т. Н., Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Гусева Л. Г., Щелканов М. Ю.
- Сульфатированные полисахариды морских водорослей как потенциальные средства профилактики и терапии гриппа и COVID-19
- Яковлев С. В.
- Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями
- Литвинова М. А., Муравьева Н. В., Белов Б. С.
- Терапия COVID-19: место антиревматических препаратов
- Кочеровец В. И., Марданлы С. Г.
- Препараты Нифуроксазида в Российской Федерации. Сообщение первое: номенклатура и химико-фармацевтические характеристики состава препаратов
- Стуров Н. В., Попов С. В., Жуков В. А.
- Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей

Experimental Research

- 4 Demiankova Mariya V., Sadykova Vera S., Glukhova Alla A., Efimenko Tatiana A., Boykova Yuliya V., Malkina Natalia D., Kormilitsina Victoria G., Sharapchenko Sofya O., Sumarukova Irina G., Vasilieva Byazilya F., Ivankova Tatiana D., Terekhova Larissa P., Gabrielyan Nina I., Efremenkova Olga V.
- Approach to Searching for the Producers of Antibiotics That Overcome Drug Resistance of Microorganisms
- 13 Chepur Sergey V., Smirnova Anna V., Kirienko Anna N., Myasnikova Irina A., Kanevsky Boris A., Sorokin Pavel V.
- Study of Riamilovir Activity Against SARS-CoV-2 Infection In Syrian Hamsters
- 20 Batotsyrenova Ekaterina G., Kashuro Vadim A., Sharabanov Andrey V., Kozlov Viktor K., Kovalenko Alexey L.
- The Efficacy of a Peptide Product from the Pituitary Gland of *Rangifer tarandus* as an Antioxidant Agent Under the Combined Effects of Light Desynchronization and Depriming Toxicant

Clinical Research and Practice

- 30 Kornoukhova Lyubov A., Emanuel Vladimir L., Gurieva Yulia V., Chernykh Irina G.
- Effect of Differences in the CLSI and EUCAST Criteria on the Interpretation of Enterobacteriaceae Sensitivity to Carbapenems
- 38 Aronova Nadezhda V., Pavlovich Natalya V., Tsimbalistova Marina V., Poleeva Marina V., Anisimova Anastasia S., Vodopyanov Sergey O., Noskov Alexey K.
- Species Diversity and Resistance Markers of *Candida* Yeasts in COVID Positive and COVID Negative Patients with Community-acquired Pneumonia
- 45 Aramisova Rina M., Kambachokova Zareta A., Akhkubekova Zukhra A., Logvina Larisa L., Sarbasheva Marziyat M., Chudopal Sergei M., Tlapshokova Larisa B., Taukenova Leyla M., Tambiev Aslan R., Pshukov Kazemir R.
- Problem of Drug Interactions in the Treatment of Patients with COVID-19 and Comorbid Conditions

Reviews

- 50 Besednova Natalia N., Zvyagintseva Tatiana N., Andriukov Boris G., Zaporozhets Tatiana S., Kuznetsova Tatiana A., Kryzhanovsky Sergey P., Guseva Lyudmila G., Shchelkanov Mikhail Yu.
- Seaweed-Derived Sulfated Polysaccharides as Potential Agents for Prevention and Treatment of Influenza and COVID-19
- 67 Yakovlev Sergey V.
- Clinical Efficacy of Ceftazidime–Avibactam in the Treatment of Infections Caused By Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria
- 83 Litvinova Maria A., Muravyeva Natalia V., Belov Boris S.
- COVID-19 Therapy: The Role of Antirheumatic Drugs
- 90 Kocherovets Vladimir I., Mardanly Seyfaddin G.
- Nifuroxazide Pharmaceutical Preparations in the Russian Federation. Publication One: Nomenclature, Chemical and Pharmaceutical Characteristics of the Preparations' Composition
- 100 Sturov Nikolay V., Popov Sergey V., Zhukov Vladimir A.
- Pathogenetic Role and Possibilities for Correction of Gut Microbiota Disorders in Urinary Tract Infections

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

Подход к поиску продуцентов антибиотиков, преодолевающих лекарственную устойчивость микроорганизмов

М. В. ДЕМЬЯНКОВА^{1,2}, В. С. САДЫКОВА¹, А. А. ГЛУХОВА¹, Т. А. ЕФИМЕНКО¹, Ю. В. БОЙКОВА¹, Н. Д. МАЛКИНА¹, В. Г. КОРМИЛИЦИНА², С. О. ШАРАПЧЕНКО², И. Г. СУМАРУКОВА¹, Б. Ф. ВАСИЛЬЕВА¹, Т. Д. ИВАНКОВА¹, Л. П. ТЕРЕХОВА¹, Н. И. ГАБРИЭЛЯН², *О. В. ЕФРЕМЕНКОВА¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Approach to Searching for the Producers of Antibiotics That Overcome Drug Resistance of Microorganisms

MARIYA V. DEMIANKOVA^{1,2}, VERA S. SADYKOVA¹, ALLA A. GLUKHOVA¹, TATIANA A. EFIMENKO¹, YULIYA V. BOYKOVA¹, NATALIA D. MALKINA¹, VICTORIA G. KORMILITSINA², SOFYA O. SHARAPCHENKO², IRINA G. SUMARUKOVA¹, BYAZILYA F. VASILIEVA¹, TATIANA D. IVANKOVA¹, LARISSA P. TEREKHOVA¹, NINA I. GABRIELYAN², OLGA V. EFREMENKOVA^{1*}

¹ Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

² Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Резюме

В настоящее время проблема устойчивости к антибиотикам оппортунистических и патогенных микроорганизмов является чрезвычайно актуальной. Чтобы найти новые эффективные природные антибиотики, необходимо активизировать процесс поиска. При поэтапном отборе наиболее перспективных продуцентов нами была введена стадия определения антибиотической активности культуральной жидкости исследуемых природных штаммов в отношении клинических изолятов госпитальных микроорганизмов с множественной устойчивостью к антибиотикам медицинского назначения. Определение видовой принадлежности потенциальных продуцентов позволяет выбрать тех продуцентов конкретного вида, которые отличаются по антимикробному спектру активности от описанных в литературе. Были отобраны четыре штамма актиномицетов, которые проявляли активность в отношении устойчивых клинических изолятов дрожжей *Candida albicans*, *C. famata*, *C. arapsilosis* и *Cryptococcus neoformans*, а именно: *Nocardia soli* ИНА 01217, *Streptomyces bottropensis* ИНА 01214, *S. chromofuscus* ИНА 01211 и *S. netropsis* ИНА 01190. Штамм *N. soli* ИНА 01217 также проявляет антибиотическую активность против граммотрицательной бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922. Эти штаммы продуцентов актиномицетов были отобраны для последующих химических исследований образованных ими противомикробных соединений.

Ключевые слова: устойчивость к антибиотикам; поиск антибиотиков; противогрибковые; актиномицеты

Для цитирования: Демьянкова М. В., Садыкова В. С., Глухова А. А., Ефименко Т. А., Бойкова Ю. В., Малкина Н. Д., Кормилицина В. Г., Шарапченко С. О., Сумарукова И. Г., Васильева Б. Ф., Иванкова Т. Д., Терехова Л. П., Габриелян Н. И., Ефременкова О. В. Подход к поиску продуцентов антибиотиков, преодолевающих лекарственную устойчивость микроорганизмов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 4–12. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-4-12.

Abstract

Currently, the problem of antibiotic resistance of opportunistic and pathogenic microorganisms is extremely urgent. In order to find new effective natural antibiotics, it is necessary to intensify the search process. In the gradual selection of the most promising producers, we introduced the stage of determining the antibiotic activity of the culture fluid of the studied natural strains against the clinical isolates of hospital microorganisms with multiple resistance to medical antibiotics. Determining the species affiliation of potential producers allows to select those producers of a particular species that differ in the antimicrobial spectrum of activity from those described in the literature. Four strains of actinomycetes that showed

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: Большая Пироговская улица, 11, стр. 1, НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, г. Москва, Российская Федерация, 119021.
E-mail: mary_bunny@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 11/1 Bolshaya Pirogovskaya st., Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, 119021 Russian Federation.
E-mail: mary_bunny@mail.ru

activity against resistant clinical isolates of yeast *Candida albicans*, *C. famata*, *C. parapsilosis* and *Cryptococcus neoformans* were selected, namely: *Nocardia soli* INA 01217, *Streptomyces bottropensis* INA 01214, *S. chromofuscus* INA 01211 and *S. neotropis* INA 01190. The *N. soli* INA 01217 strain also shows antibiotic activity against the Gram-negative bacterium *Escherichia coli* ATCC 25922. These strains of actinobacterial producers were selected for subsequent chemical studies of the antimicrobial compounds formed by them.

Keywords: antibiotic resistance; searching for antibiotics; antimycotics; actinobacteria

For citation: Demiankova M. V., Sadykova V. S., Glukhova A. A., Efimenko T. A., Boykova Y. V., Malkina N. D., Kormilitsina V. G., Sharapchenko S. O., Sumarukova I. G., Vasilieva B. F., Ivankova T. D., Terekhova L. P., Gabrielyan N. I., Efremenkova O. V. Approach to searching for the producers of antibiotics that overcome drug resistance of microorganisms. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 4–12. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-4-12.

Применение антибиотиков в медицине началось в 1940-х, но одновременно стали выявляться микроорганизмы, устойчивые к антибиотикам. С годами проблема устойчивости (резистентности) усугублялась и в настоящее время стала угрожающей. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2050 г. мировая смертность от инфекционных заболеваний, не поддающихся антибактериальной терапии, составит 10 млн человек в год и выйдет на одно из первых мест наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [1, 2].

Решение проблемы антибиотикорезистентности должно быть комплексным, включающим контроль за применением антибиотиков (в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности), разработку новых схем лечения и профилактики инфекционных заболеваний, создание пула резервных антибиотиков. Задача поиска новых эффективных природных антибиотиков весьма актуальна.

Примерно из 30 000 природных антибиотиков только 200–220 используются в медицине, но их эффективность вследствие распространения резистентных форм условно-патогенных и патогенных микроорганизмов неуклонно снижается. Актиномицеты производят около трети известных антибиотиков. Эта группа бактерий была хорошо изучена в 1950–1970 гг., но в настоящее время количество выявленных продуцентов новых антибиотиков у актиномицетов меньше, однако потенциал актиномицетов ещё не исчерпан. В частности, в период с 2000 по 2017 гг. в медицинскую практику были введены только два новых природных антибиотика — даптомицин и фидаксомицин, которые оба продуцируются актиномицетами [3, 4].

Традиционно процесс разработки новых природных антибиотиков состоит из нескольких этапов: выделение штаммов предполагаемых продуцентов из природной среды, разработка условий культивирования, определение спектра антимикробной активности, идентификация видов продуцентов, выделение и химическая идентификация продуцируемых веществ, доклинические и клинические исследования. В данной работе описан подход к поиску продуцентов при-

родных антимикробных соединений, включающий определение активности в отношении резистентных форм клинических изолятов до выделения, очистки и химических исследований. Цель такого подхода — отбор наиболее перспективных продуцентов для химического изучения с целью повышения вероятности выявления продуцентов новых антибиотиков, преодолевающих устойчивость условно-патогенных и патогенных микроорганизмов к современным медицинским антибиотикам. Объектами исследования являются актиномицеты, и основная задача заключается в выявлении продуцентов антимикотиков, активных в отношении резистентных штаммов условно-патогенных дрожжей.

Материал и методы

Объекты исследования. Актиномицеты выделены из почв Московской и Рязанской областей, а также Краснодарского края. Штаммы депонированы в Коллекции культур ФГБНУ «НИИНА им. Г. Ф. Гаузе (акроним коллекции ИНА).

Культуральные среды. Агаровые среды для роста и идентификации актиномицетов, а также жидкие культуральные среды, разработаны для продуцентов антибиотиков в ФГБНУ «НИИНА» им. Г. Ф. Гаузе [5].

Условия культивирования. Для хранения и поддержания всех микроорганизмов использовали среду №2 Гаузе. Актиномицеты инкубировали при 28°C в течение 10–12 сут. Другие бактериальные тест-штаммы инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C; исключение составлял штамм *Leuconostoc mesenteroides* ВКПМ-4177, который инкубировали при 28°C. Грибные тест-штаммы *Aspergillus niger* ИНА 00760 и *Saccharomyces cerevisiae* ИНА 01129 инкубировали при 28°C в течение 48 и 24 ч, соответственно.

Погружённое культивирование актиномицетов проводили в две стадии на роторных качалках со скоростью вращения 200 об/мин. Использовали колбы Эрленмейера объёмом 750 мл со 150 мл культуральной среды. На первой стадии использовали жидкую среду № 2 Гаузе, которую засеивали кусочком агаровой среды размером примерно 1 см² с поверхностным ростом актиномицета. После 4 сут культивирования для второй стадии полученную культуральную жидкость в количестве 5 мл вносили в колбы со свежей средой. Отбор проб для определения антибиотической активности проводили на четвёртый и седьмой день роста.

Определение антимикробной активности. Коллекционные штаммы грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, а также клинические изоляты микроорганизмов с различной устойчивостью к антибиотикам, использовали для определения антимикробной активности. Идентификацию клинических изолятов и их чувствительность к антибиотикам проводили на автоматизированном бактериологическом анализаторе Siemens MicroScan Walk Away —

Таблица 1. Видовая идентификация актиномицетов на основании анализа гена 16S рРНК**Table 1. Species identification of actinomycetes based on the analysis of 16S rRNA genes**

Вид, штамм	ДНК, по	Процент совпадения	Номер депонирования в базе данных GenBank
<i>Streptomyces antibioticus</i> ИНА 01148	1357	99,1	—
<i>S. netropsis</i> ИНА 01190	1356	100	МК496650
<i>S. chromofuscus</i> ИНА 01211	1340	97,1	МК496648
<i>S. hydrogenans</i> ИНА 01212	1357	100	МК238399
<i>S. bottropensis</i> ИНА 01214	1374	99,5	МК496651
<i>S. hydrogenans</i> ИНА 01215	1366	99,3	МК496652
<i>Nocardia soli</i> ИНА 01217	1355	99,4	МК496654
<i>S. lusitanus</i> ИНА 01218	1366	95,6	МК496655
<i>S. peucetius</i> ИНА 01255	1360	99	—
<i>S. chartreusis</i> ИНА 01259	1363	100	—

96 Plus System. Антимикотическую чувствительность дрожжевых клинических изолятов проводили с использованием тест-системы FUNGITEST™ (BIO-RAD, Франция). Антибиотическую активность актиномицетов в культуральной жидкости определяли методом диффузии в агар. Для этого по 100 мкл аликвот культуральной жидкости вносили в лунки диаметром 9 мм в агаризованной среде, инокулированной тестируемыми штаммами. После инкубирования в течение 20–24 ч измеряли диаметры зон задержки роста тест-штаммов как показатель антибиотического действия.

Видовая идентификация актиномицетов. Для видовой идентификации оценивали строение спораносцев, поверхность спор, пигментацию воздушного и субстратного мицелия, а также пигмент, выделяющийся в среду. Для микроскопирования использовали световой микроскоп Микмед-6 (ЛОМО, Санкт-Петербург, Россия). Споры актиномицетов исследовали на сканирующем электронном микроскопе JEOL-6060A (JEOL, Токио, Япония) с вольфрамовым катодом. Платину распыляли на образцы, напыляли в установке в установке JFC-1600 (JEOL, Япония). Последовательность гена 16S рРНК также учитывали для идентификации видов. Для выделения ДНК использовали трёхступенчатую культуральную жидкость. Выделение геномной ДНК из биомассы актиномицетов осуществляли с использованием набора DNeasy PowerSoil (Qiagen, Hilden, Германия). ПЦР гена 16S рРНК проводили с использованием набора реагентов PCR Master Mix (содержит ДНК-полимеразу Taq; Thermo Scientific, Калифорния, США) и универсальных бактериальных праймеров 27f (aga gtt tga tcc tgg ctacg) и 1492r (tac ggy tac ctt gtt acg act t). ПЦР проводили в Thermal Cycler 2720 (Applied Biosystems, США) по программе: (1) 94°C в течение 5 мин, (2) 30 циклов с чередующимися температурными интервалами — 94°C в течение 1 мин, 51°C в течение 1 мин, 72°C в течение 2 мин, (3) 72°C в течение 7 мин. Анализ продуктов ПЦР проводили с помощью электрофореза в 1% агарозном геле (с использованием TBE трис-боратного буфера) при напряжённости электрического поля 7,6 В/см. Очистку продуктов ПЦР осуществляли переосаждением ДНК в мягких условиях с использованием 0,125 М ацетата аммония в 70% этаноле. Нуклеотидные последовательности определяли методом Сэнгера в геномном анализаторе Genetic Analyzer 3500 (Applied Biosystems, Массачусетс, США). Программу Mega 7 использовали для сборки нуклеотидных последовательностей. Полученные последовательности сравнивали с нуклеотидными последовательностями гена 16S рРНК штаммов актинобактерий из баз данных GenBank (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) и Ribosomal Database Project (<https://rdp.cme.msu.edu/>).

Результаты и обсуждение

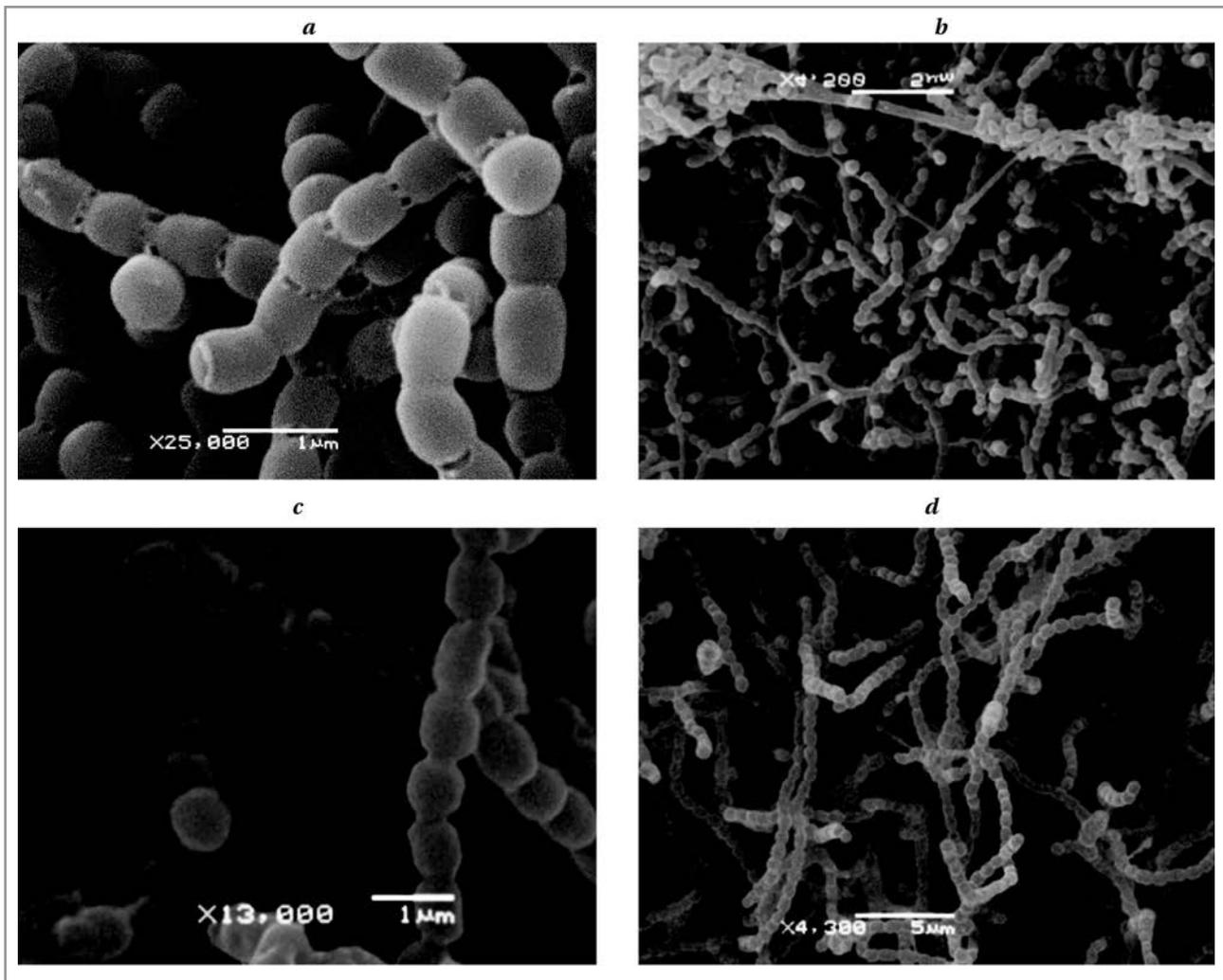
Для поиска антимикотиков анализировали 10 штаммов актиномицетов, которые, по пред-

варительным данным, проявляют противогрибковую активность против тест-штаммов *Saccharomyces cerevisiae* ИНА 01129 и/или *Aspergillus niger* ИНА 00760. Была проведена идентификация видов на основе сравнения последовательностей ДНК анализируемых штаммов-продуцентов с последовательностями в базах данных. Часть последовательностей была депонирована в GenBank (табл. 1).

По морфологическим признакам видовая идентификация этих штаммов соответствует результатам генного анализа [6, 7]. Все штаммы были выделены из разных образцов почвы. Два штамма *S. hydrogenans* несколько отличаются друг от друга по количеству спор в цепочках и характере соединения спор, однако оба штамма соответствуют описанию вида (рисунок).

При глубинном культивировании спектры антимикробной активности определяли в отношении шести коллекционных тест-штаммов. Помимо противогрибковой активности все 10 штаммов проявляли активность против грамположительных бактерий, включая 6 штаммов, активных против метициллинорезистентного штамма *Staphylococcus aureus* (MRSA), и 9 штаммов против *Leuconostoc mesenteroides* с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину (512 мкг/мл). Кроме того, было показано, что три штамма активны против граммотрицательной бактерии (*E. coli* ATCC 25922). Среды, при росте на которых наблюдали самый высокий уровень противогрибковой активности, также приведены в табл. 2.

На следующем этапе работы была определена антимикотическая активность культуральной жидкости актиномицетов в отношении клинических изолятов дрожжей (табл. 3). Было обнаружено, что, за исключением трёх штаммов (*S. antibioticus* ИНА 01148, *S. chartreusis* ИНА 01259 и *S. peucetius* ИНА 01255), остальные семь актиномицетов активны в отношении клинических изолятов дрожжей, устойчивых к медицинским антимикотикам. Штамм *S. hydrogenans* ИНА 01215 проявляет противогрибковую активность для всех клинических изолятов, т. е. он активен *in*



Сравнение спор и спороносцев двух штаммов *S. hydrogenans*, выращенных на соевой агаровой среде в течение 12 сут: ИНА 01212 (a, b) и ИНА 01215 (c, d).

Comparison of spores and spore carriers of two *S. hydrogenans* strains (grown on soy agar medium for 12 days): ИНА 01212 (a, b) and ИНА 01215 (c, d).

vitro, когда шесть медицинских противогрибковых препаратов неэффективны. Ранее нами было показано, что другой штамм этого вида, ИНА 01212, также образует противогрибковые антибиотики и подавляет рост фитопатогенных грибов [8].

Актиномицеты как продуценты антибиотиков представляют собой хорошо изученную группу микроорганизмов. Основное количество антибиотиков, образуемых актиномицетами, было описано в 1950–80 гг. После выяснения видовой принадлежности и спектров антимикробной активности мы сравнили полученные результаты с данными литературы по изучаемым видам (табл. 4, 5).

При сравнении данных литературы и полученных результатов были отобраны пять штаммов актиномицетов, которые относятся к видам, для которых определена антимикробная активность была ранее неизвестна: *N. soli* ИНА 01217

(активность в отношении грамтрицательных бактерий, дрожжей и мицелиальных грибов), *S. bototropensis* ИНА 01214 и *S. netropsis* ИНА 01190 (активность в отношении дрожжей и мицелиальных грибов), *S. chromofuscus* ИНА 01211 (активность против дрожжей), *S. peucetius* ИНА 01255 (активность против мицелиальных грибов) (см. табл. 5). Четверо из них проявили противогрибковую активность против устойчивых клинических изолятов дрожжей: *N. soli* ИНА 01217, *S. bototropensis* ИНА 01214, *S. chromofuscus* ИНА 01211 и *S. netropsis* ИНА 01190 (см. табл. 3, 5). Мы считаем эти четыре штамма перспективными для химического изучения образуемых антигрибковых антибиотиков.

Из табл. 5 следует, что актиномицет *N. soli* ИНА 01217 ингибирует рост грамтрицательных бактерий, хотя мы не нашли информации об этом в литературе. Антимикробные соединения, ак-

Таблица 2. Спектры антимикробной активности культуральной жидкости актиномицетов, выращенных в разных жидких средах
Table 2. Spectra of culture liquid antimicrobial activity of actinomycetes grown in different liquid media

Виды, штаммы	Актиномицеты					Тест-штаммы				
	рост на средах, оптимальных для проявления противогрибковой активности	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> РИА 259	<i>Aspergillus niger</i> ИНА 00760	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00761 (MRSA)	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> ВКПМ В-4177	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922			
<i>Streptomyces antibioticus</i> ИНА 01148	D (5339)	+++	+++	++++	++++	++++	—			
<i>S. neotropis</i> ИНА 01190	B (A4)	++++	+++	+++	+++	+++	+++			
<i>S. chromofuscus</i> ИНА 01211	B (A4)	+++	++++	+++	+++	+++	—			
<i>S. hydrogenans</i> ИНА 01212	C (Suc), F (330)	++++	++++	+++	+++	++	—			
<i>S. bototropensis</i> ИНА 01214	E (6613)	—	+++	+++	+++	++	—			
<i>S. hydrogenans</i> ИНА 01215	C (Suc), D (5339)	++++	++++	+++	+++	—	—			
<i>Nocardia soli</i> ИНА 01217	F (330)	++++	++++	—	—	+++	+++			
<i>S. lusitanus</i> ИНА 01218	B (A4)	—	+++	—	—	++++	—			
<i>S. peccetius</i> ИНА 01255	D (5339)	—	+++	+++	+++	++++	+++			
<i>S. chartreusis</i> ИНА 01259	C (Suc)	—	++	++	++	++	—			

Примечание. Здесь и в табл. 3: зоны подавления роста тест-штаммов (мм) как показатель интенсивности антибиотической активности: «—» — нет активности; «+» — ≤ 10; «++» — 11–15; «+++» — 16–20; «++++» — >20.

Note. Here and in Table 3: Areas of test strains' growth inhibition (mm) as an indicator of the intensity of antibiotic activity: «—» — no activity; «+» — ≤ 10; «++» — 11–15; «+++» — 16–20; «++++» — >20.

Таблица 3. Противогрибковая активность культуральной жидкости актиномицетов в отношении клинических изолятов дрожжей
Table 3. Antifungal activity of actinomycete culture broth against clinical yeast isolates

Виды, штаммы	Актиномицеты	Клинические изоляты дрожжей													
		рост на средах, оптимальных для проявления противогрибковой активности	<i>Candida albicans</i> 5430	<i>Candida albicans</i> 6503	<i>Candida famata</i> 6311	<i>Candida parapsilosis</i> 6314	<i>Cryptococcus neoformans</i> 6392	<i>Candida neoformans</i> 7248							
<i>Streptomyces antibioticus</i> ИНА 01148	D (5339)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
<i>S. neotropis</i> ИНА 01190	B (A4)	++	—	—	—	++	—	—	—	—	++	—			
<i>S. chromofuscus</i> ИНА 01211	B (A4)	+++	+++	+++	++	++	—	—	—	—	—	++			
<i>S. hydrogenans</i> ИНА 01212	C (Suc), F (330)	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	++			
<i>S. bototropensis</i> ИНА 01214	E (6613)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	—			
<i>S. hydrogenans</i> ИНА 01215	D (5339)	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	++++	++++			
<i>Nocardia soli</i> ИНА 01217	F (330)	+++	+++	+++	—	+++	—	—	—	—	++++	—			
<i>S. lusitanus</i> ИНА 01218	B (A4)	+++	+++	+++	—	+++	—	—	—	—	—	+			
<i>S. peccetius</i> ИНА 01255	D (5339)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
<i>S. chartreusis</i> ИНА 01259	C (Suc)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
R — антимикотики, к которым устойчивы клинические изоляты*		MCZ, KET, ITR, FLU	AB	5FC, ITR, FLU	5FC, MCZ, KET, ITR, FLU	MCZ, ITR, FLU	AB	5FC, ITR, FLU	MCZ, ITR, FLU	AB	—	—			
I — антимикотики, к которым клинические изоляты проявляют промежуточный уровень чувствительности*		—	ITR	MCZ, KET	—	—	—	—	—	KET	—	—	MCZ, ITR, FLU		
S — антимикотики, к которым чувствительны клинические изоляты*		5FC, AB	5FC, MCZ, KET, FLU	AB	AB	5FC, AB	5FC, KET	5FC, AB	5FC, AB	5FC, KET	—	—			

Примечание. * — антимикотики медицинского назначения: 5FC — 5-фторцитозин; AB — амфотерицин В; MCZ — миконазол; KET — кетоконазол; ITR — итраконазол; FLU — флуконазол.

Note. * — Antimycotics for medical purposes: 5FC — 5-fluorocytosine; AB — amphotericin B; MCZ — miconazole; KET — ketoconazole; ITR — itraconazole; FLU — fluconazole.

Таблица 4. Антибиотики, ранее описанные у представителей исследуемых видов
Table 4. Antibiotics previously described in representatives of the studied species

Виды	Антибиотики		Ссылки
	название	чувствительные микроорганизмы	
<i>Nocardia soli</i>	Тиолактомицин	Грамположительные бактерии	9, 10
<i>Streptomyces antibioticus</i>	Олеандомицин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	11, 12
	Симициклиноны	Грамположительные бактерии	13
	Актиномицин D	Грамположительные и грамотрицательные бактерии, дрожжи, мицелиальные грибы	14
	Боромицин	Грамположительные бактерии	15
<i>S.bottropensis</i>	Боттромицин	Грамположительные бактерии	16
	Олигомициновые антибиотики, 44-гомоолигомицин А (NK86-0279 II) и В (NK86-0279 I)	Мицелиальные грибы	17
<i>S.chartreusis</i>	Шартрезин	Грамположительные бактерии, в том числе возбудитель туберкулеза	18
	Кальцимицин (A23187)	Грамположительные бактерии и мицелиальные грибы	19
<i>S.chromofuscus</i>	Гербоксидиен	Умеренная активность против гриба <i>Phytophthora megasperma</i> var. <i>glycine</i>	20
	Антрациклины SM-173A (= аранциамицин) и SM-173B	Грамположительные бактерии, включая <i>Mycobacterium</i> sp. и <i>Staphylococcus</i> sp.	21, 22
<i>S.hydrogenans</i>	Актиномицин D	Грамположительные и грамотрицательные бактерии, мицелиальные грибы	8, 23
<i>S.lusitanus</i>	Цианоциклины А-Д	Цианоциклин А проявляет широкий спектр антимикробной и противоопухолевой активности	24, 25
	Нафтиридиномицин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	26
	7-хлортетрациклин, тетрациклин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	27
	Антимицин В2	Умеренная активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий	28
	Н-десметилнафтиридиномицин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	26
<i>S.netropsis</i>	Нетропсин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	29
<i>S.peucetius</i>	Адриамицин и дауномицин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	30–32

тивные в отношении грамотрицательных бактерий и образованные этим штаммом, также целесообразно идентифицировать.

Обсуждение

Распространение резистентных форм в популяциях патогенных микроорганизмов постоянно увеличивается. По данным Американского общества инфекционных заболеваний, в 2009 г. было выявлено семь видов бактерий, в популяциях которых были широко распространены штаммы с множественной устойчивостью к антибиотикам [33]. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения представила список патогенных микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, состоящий из 12 видов, чтобы обозначить приоритеты в исследованиях и разработке новых и эффективных методов лечения антибиотиками. ВОЗ оценила темпы и масштабы распространения резистентных патогенов как серьезную глобальную угрозу для человечества [34]. Условно-патогенные и патогенные грибы не входят в этот список, но их растущее распространение также очевидно [35,

36]. В связи со сложившейся ситуацией поиск новых противогрибковых антибиотиков является важной задачей. Несмотря на внедрение молекулярных методов поиска новых антибиотиков *in vitro*, общий результат незначителен [33–39]. Использование традиционных схем работы с продуцентами антибиотиков требует совершенствования, например, отбора наиболее перспективных продуцентов на ранних этапах отбора. Актиномицеты и грибы остаются основным источником новых биологически активных соединений [3, 40]. Актиномицеты разных видов выделяют из природы с разными частотами. Например, продуцент даптомицина выделяют из почвы с частотой один на десять миллионов, эритромицин — один на миллион, ванкомицин — один на сто тысяч, хлорамфеникол — один на десять тысяч, а стрептомицин, актиномицин D и стрептотрицин — менее одного на тысячу [41]. В связи с этим нам представляется важной идентификация вида после обнаружения антибиотической активности у природного штамма, выделенного в культуру.

Вторым важным обстоятельством мы считаем определение антимикробной активности не

Таблица 5. Сравнение антимикробной активности исследуемых штаммов с опубликованными данными по соответствующим видам

Table 5. Comparison of the antimicrobial activity of the studied strains with published data concerning the corresponding species*

Виды, штаммы	Активность против разных групп микроорганизмов, изученных во время настоящего эксперимента				Активность против разных групп микроорганизмов (по литературным данным; табл. 4)			
	грам+	грам–	дрожжи	грибы	грам+	грам–	дрожжи	грибы
<i>Streptomyces antibioticus</i> INA 01148	•	◦	◦	•	•	•	•	•
<i>S. netropsis</i> ИНА 01190	•	•	△	△	•	•	нд	нд
<i>S. chromofuscus</i> ИНА 01211	•	◦	△	•	•	◦	◦	•
<i>S. hydrogenans</i> ИНА 01212	•	◦	•	•	•	•	•	•
<i>S. bottropensis</i> ИНА 01214	•	◦	△	△	•	◦	◦	◦
<i>S. hydrogenans</i> ИНА 01215	•	◦	•	•	•	•	•	•
<i>Nocardia soli</i> ИНА 01217	•	△	△	△	•	◦	◦	◦
<i>S. lusitanus</i> ИНА 01218	•	◦	•	•	•	•	•	•
<i>S. peucetius</i> ИНА 01255	•	•	◦	△	•	•	◦	◦
<i>S. chartreusis</i> ИНА 01259	•	◦	◦	•	•	нд	нд	•

Примечание. «•» — антимикробная активность оценена против, по меньшей мере, одного исследованного штамма данного вида; «◦» — антимикробная активность не обнаружена ни в одном из изученных штаммов данного вида; «△» — антимикробная активность данного вида была впервые установлена в отношении по крайней мере одного из протестированных штаммов или клинических изолятов в ходе данного эксперимента; «нд» — нет данных.

Note. «•» — antimicrobial activity has been evaluated against at least one tested strain of the given species; «◦» — antimicrobial activity was not detected in any of the studied strains of the given species; «△» — the antimicrobial activity of the species was first established against at least one of the tested strains or clinical isolates during this experiment; (нд) — no data.

только в отношении коллекционных тест-штаммов, но и клинических изолятов с определённым спектром устойчивости к медицинским антибиотикам. При выделении штаммов актиномицетов из природы и культивировании на разработанных средах процент продуцентов варьируется от 15 до 50%. Этот разброс зависит не только от биоразнообразия природного источника, но также и от опыта исследователя, который при выборе клонов актиномицетов может, основываясь на морфологических характеристиках, идентифицировать и отклонить некоторые хорошо описанные виды, которые продуцируют хорошо известные антибиотики. Продуценты противогрибковых антибиотиков составляют около 1/5 от общего числа штаммов-продуцентов, то есть 3–10% от выделенных природных актиномицетов. Соответственно, 10 штаммов продуцентов антимикотиков, активных против двух тестируемых штаммов грибов, были отобраны приблизительно из 330–100 природных изолятов актиномицетов.

Литература/References

- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available online: <http://www.cdc.gov/drug-resistance/threat-report-2013>.
- O'Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations, 2016. Available online: http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- Berdy J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *J Antibiot.* 2012; 65: 385–395.
- Ефименко Т.А.; Терехова Л.П.; Ефременкова О.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2019; 64: 5–6, 64–68. [Efimenko T.A., Terekhova L.P., Efremenkova O.V. Current state the problem of antibiotic resistance of pathogens. *Antibiotiki i Khimioter.* 2019; 64 (5-6): 64–68. (in Russian)]
- Glukhova A.A., Karabanova A.A., Yakushev A.V., Semenyuk I.I., Boykova Y.V., Malkina N.D., Efimenko T.A., Ivankova T.D., Terekhova L.P., Efremen-

Благодаря сотрудничеству академического института и клинического центра мы смогли определить 4 самых обнадёживающих продуцентов для химических исследований с целью изыскания новых антибиотиков.

Заключение

Актиномицеты по-прежнему являются важными объектами поиска новых антибиотиков. Для повышения эффективности поиска мы считаем целесообразным отбирать потенциальные продуценты антибиотиков на основе видовой принадлежности с учётом предыдущих научных публикаций по соответствующим видам, а также активности, продемонстрированной изученными штаммами в отношении клинических изолятов с множественной устойчивостью к антибиотикам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- kova O.V. Antibiotic Activity of Actinobacteria from Digestive Tract of Millipede *Nedyopoda dawydoffiae* (Diplopoda). *Antibiotics* (Basel). 2018; 7: 4: 94. doi: 10.3390/antibiotics7040094.
- Valagurova E.V., Kozyrtskaya V.E., Iutinskaya G.A. Actinomycetes of *Streptomyces* genus. (in Russian) Publisher «Scientific Book»: Kiev, Ukraine, 2003; 1–645.
- Goodfellow M., Kämpfer P., Busse H.-J., Suzuki K., Ludwig W., Whitman W.B. (eds). *Bergey's manual of systematic bacteriology*, 2nd ed.; Springer-Verlag, New York, USA; 2012; 5: A: 376–419, 1455–1768.
- Demiankova M.V., Kalashnikova E.A., Glukhova A.A., Ivankova T.D., Terekhova L.P., Boykova Y.V., Efimenko T.A., Efremenkova O.V. Activity of the strain *Streptomyces hydrogenans* against phytopathogenic fungi. *Open Acc J Envi Soi Sci (OAJESS)*. 2018; 1: 5:103–105, doi:10.32474/OAJESS.2018.01.000121.
- Brown M.S., Akopiants K., Resceck D.M., McArthur H.A.I., McCormick E., Reynolds K.A. Biosynthetic Origins of the natural product, thiolactomycin: A unique and selective inhibitor of type II dissociated fatty acid synthases. *J Am Chem Soc.* 2003; 125 (34): 10166–10167. doi: 10.1021/ja034540i.

10. Fulmer T. Fatty acid synthase II (FASII) pathway. Science-Business eX-change 2009, 2, 11, 430–430. doi: 10.1038/scibx.2009.430.
11. Tatsuta K., Gunji H., Tajima S., Ishiyama T., Imai S., Okuyama S., Fukatsu S. Biosynthetic studies on oleandomycin by incorporation of the chemically synthesized aglycones. J Antibiot. 1990; 43: 909–911. doi: 10.7164/antibiotics.43.909.
12. Vilches C., Hernandez C., Mendez C., Salas J.A. Role of glycosylation and deglycosylation in biosynthesis of and resistance to oleandomycin in the producer organism, *Streptomyces antibioticus*. J Bact. 1992; 174: 1: 161–165. doi: 10.1128/jb.174.1.161-165.1992.
13. Schimana J., Fiedler H.-P., Groth I., Submuth R., Beil W., Walker M., Zeek A. Simocyclinones, novel cytostatic angucyclinone antibiotics produced by *Streptomyces antibioticus* Tü 6040. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities. J Antibiot. 2000; 53 (8): 779–787. doi: 10.7164/antibiotics.53.779.
14. Hollstein U. Actinomycin. Chemistry and mechanism of action. Chem Rev. 1974; 74 (6): 625–652. doi: 10.1021/cr60292a002.
15. Hütter R., Keller-Schierlein W., Knüsel E., Prelog V., Rodgers G. C. The metabolic products of microorganisms. Boromyin. Helvetica Chimica Acta. 1967; 50 (6): 1533–1539.
16. Waisvisz J.M., van der Hoeven M.G., van Peppen J., Zwennis W.C.M. Botromycin. I. A new sulfur-containing antibiotic. J Am Chem Soc. 1957; 79 (16): 4520–4521. doi: 10.1021/ja01573a072.
17. Yamazaki M., Yamashita T., Harada T., Nishikiori T., Saito S., Shimada N., Fujii A. 44-Homooligomycins A and B, new anti-tumor antibiotics from *Streptomyces bottropensis* producing organisms, fermentation, isolation, structure elucidation and biological properties. J Antibiot. 1992; 45 (2): 171–179. doi: 10.7164/antibiotics.45.171.
18. Leach B.E., Calhoun K.M., Johnson LeRoy E., Teeters C.M., Jackson W.G. Char-treusin, a new antibiotic produced by *Streptomyces chartreusis*, a new species. J Am Chem Soc. 1953; 75 (16): 4011–4012. doi: 10.1021/ja01112a040.
19. Wu Q., Liang J., Lin S., Zhou X., Bai L., Deng Z., Wang Z. Characterization of the biosynthesis gene cluster for the pyrrole polyether antibiotic calcimycin (A23187) in *Streptomyces chartreusis* NRRL 3882. Antim Agent Chem. 2011; 55 (3): 974–982. doi: 10.1128/AAC.01130-10.
20. Miller-Wideman M., Makkar N., Tran M., Isaac B., Biest N., Stonard R. Herboxidiene, a new herbicidal substance from *Streptomyces chromofuscus* A7847. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties. J Antibiot (Tokyo). 1992; 45 (6): 914–921. doi: 10.7164/antibiotics.45.914.
21. Fujiwara A., Tazoe M., Hoshino T., Sekine Y., Fujiwara M. Structural studies of an antracyclinone antibiotic SM-173B produced by *Streptomyces chromofuscus* SM-173. Symposium on the Chemistry of Natural Products, symposium papers. 1979; 22: Abstr. No. 59: 448–455.
22. Akiko E., Mitsuhiro E., Tatsuo H., Yuzuru S., Masaaki T. Antibiotic SM-173B. Patent US 4206129, June 3, 1980.
23. Kulkarni M., Gorthi S., Banerjee G., Chattopadhyay P. Production, characterization and optimization of actinomycin D from *Streptomyces hydrogans* IB310, an antagonistic bacterium against phytopathogens. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, 2017, 10, 69–74. doi: 10.1016/j.bcab.2017.02.009.
24. Hayashi T., Noto T., Nawata Y., Okazaki H., Sawada M., Ando K. Cyanocycline A, a new antibiotic. Taxonomy of the producing organism, fermentation, isolation and characterization. J Antibiot (Tokyo). 1982; 35 (7): 771–777. doi: 10.7164/antibiotics.35.771.
25. Gould S.J., He W., Cone M.C. New cyanocyclines from a cyanide-treated broth of *Streptomyces lusitanus*. J Nat Prod. 1993; 56 (8): 1239–1245. doi: 10.1021/np50098a006.
26. Kluepfel D., Baker H. A., Piattoni G., Sehgal S. N., Sidorowicz A., Singh K., Vezina C. Naphthyridinomycin, a new broad-spectrum antibiotic. J Antibiot (Tokyo). 1975; 28 (7): 497–502. doi: 10.7164/antibiotics.28.497.
27. Villax I. Process of fermentation of chlortetracycline and tetracycline antibiotics. Patent US 3401088 A. Sept., 10, 1968.
28. Han Z., Xu Y., McConnell O., Liu L., Li Y., Qi S., Huang X., Qian P. Two antimycin A analogues from marine-derived actinomycete *Streptomyces lusitanus*. Mar Drugs. 2012; 10 (3): 668–676. doi: 10.3390/md10030668.
29. Finlay A.C., Hochstein E.A., Sobin B.A., Murphy E.X. Netropsin, a New antibiotic produced by a *Streptomyces*. J Am Chem Soc. 1951; 73 (1): 341–343. doi: 10.1021/ja01145a113.
30. Arcamone E., Cassinelli G., Fantini G., Grein A., Orezzi P., Pol C., Spalla C. Adriamycin, 14-hydroxydaimomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peuceletius* var. *caesius*. Biotechnology and Bioengineering, 1969; 11 (6) 1101–1110. doi: 10.1002/bit.260110607.
31. Grein A., Spalla C., Di Marco A., Canevazzi G. Descrizione e classificazione di un attinomiceti (*Streptomyces peuceletius* sp. *nova*) produttore di una sostanza attiva antitumorale: La daunomicina. (in Italian) G Microbiol. 1963; 11: 109–118.
32. Guilfoile P.G., Hutchinson C.R. A bacterial analog of the *mdr* gene of mammalian tumor cells is present in *Streptomyces peuceletius*, the producer of daunorubicin and doxorubicin. PNAS. 1991; 88 (19): 8553–8557. doi: 10.1073/pnas.88.19.8553.
33. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! Clin Infect Dis. 2009; 48 (1): 1–12. doi: 10.1086/595011.
34. Tacconelli E., Magrini N., World Health Organisation. 2017, Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Available on line: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
35. Beardsley J., Halliday C.L., Chen S.C.-A., Sorrell T.C. Responding to the emergence of antifungal drug resistance: perspectives from the bench and the bedside. Future Microbiol. 2018, 13, 10, 1175–1191. doi: 10.2217/fmb-2018-0059.
36. Fisher M.C., Hawkins N.J., Sanglard D., Gurr S.J. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. Science. 2018; 360 (6390): 739–742. doi: 10.1126/science.aap7999.
37. Butler M.S., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. J Antibiot. 2011; 64 (6): 413–425. doi: 10.1038/ja.2011.44.
38. Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. J Antibiot. 2013; 66 (10): 571–591. doi: 10.1038/ja.2013.86.
39. Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. J Antibiot. 2017; 70 (1): 3–24. doi: 10.1038/ja.2016.72.
40. Berdy J. Bioactive microbial metabolites. J Antibiot. 2005; 58 (1): 1–26. doi: 10.1038/ja.2005.
41. Baltz R.H. Marcel Faber Roundtable: is our antibiotic pipeline unproductive because of starvation, constipation or lack of inspiration? J Ind Microbiol Biotechnol. 2006; 33 (7): 507–513. doi: 10.1007/s10295-005-0077-9.

Информация об авторах

Демьянкова Мария Владимировна — м. н. с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Садькова Вера Сергеевна — зав. лаб. таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов, зам. директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Глухова Алла Алексеевна — н. с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Ефименко Татьяна Александровна — с. н. с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Бойкова Юлия Вадимовна — н. с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

About the authors

Mariya V. Demiankova — Junior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Vera S. Sadykova — Head of the Laboratory of Taxonomic Study and Collection of Microorganism Cultures, Deputy Director, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Alla A. Glukhova — Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Tatiana A. Efimenko — Senior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Yuliya V. Boykova — Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Малкина Наталья Дмитриевна — н. с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Кормилицина Виктория Георгиевна — лаборант-исследователь, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Шарапченко Софья Олеговна — лаборант-исследователь, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Сумарукова Ирина Георгиевна — н. с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Васильева Бязиля Ф. — н. с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Иванкова Татьяна Дмитриевна — м. н. с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Терехова Лариса Петровна — ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Габриэлян Нина Индзаровна — заведующая отделом, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Ефременкова Ольга Владимировна — заведующий сектора, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

Natalia D. Malkina — Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Victoria G. Kormilitsina — Laboratory Assistant-Researcher, Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Sofya O. Sharapchenko — Laboratory Assistant-Researcher, Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Irina G. Sumarukova — Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Byazilya F. Vasilieva — Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Tatiana D. Ivankova — Junior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Larissa P. Terekhova — Leading Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Nina I. Gabrielyan — Head of Department, Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Olga V. Efremenkova — Head of the Sector, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

Исследование активности препарата риамиловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках

С. В. ЧЕПУР¹, А. В. СМИРНОВА¹, А. Н. КИРИЕНКО¹,
И. А. МЯСНИКОВА¹, Б. А. КАНЕВСКИЙ¹, *П. В. СОРОКИН²

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ООО «Фармавирон», Новоуральск, Российская Федерация

Study of Riamilovir Activity Against SARS-CoV-2 Infection In Syrian Hamsters

SERGEY V. CHEPUR¹, ANNA V. SMIRNOVA¹, ANNA N. KIRIENKO¹,
IRINA A. MYASNIKOVA¹, BORIS A. KANEVSKY¹, *PAVEL V. SOROKIN²

¹ State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

² Pharmaviron LLC, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме

Активность антиметаболического препарата риамиловир (торговое наименование — Триазавирин®) исследована на модели инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках. Инфекционный процесс вызвали интраназальным введением вируса, накопленного в культуре Vero-B с концентрацией $4,25 \times 10^4$ TCID₅₀, в объеме 26 мкл/особь. Прослежены эффекты препарата в дозе 20 мг/кг внутривентриально ежедневно в разгар инфекционного процесса по ускорению клиренса вируса из лёгких, предупреждению потери массы тела и выраженности отёка лёгочной ткани, сохранению массы селезёнки. Показаны защитные эффекты препарата риамиловир в отношении структуры лёгких и головного мозга, высказано предположение о наличии у препарата способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Сделан вывод о наличии у риамиловира противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2.

Ключевые слова: риамиловир; триазавирин; SARS-CoV-2; сирийские хомяки

Для цитирования: Чепур С.В., Смирнова А.В., Кириенко А.Н., Мясникова И.А., Каневский Б.А., Сорокин П.В. Исследование активности препарата риамиловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 13–19. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-13-19.

Abstract

The activity of the antimetabolic drug Riamilovir (Triazavirin®) was studied on a model of SARS-CoV-2 infection on Syrian hamsters. Infectious process was caused by the intranasal administration of the virus accumulated in the Vero-B culture with a concentration of 4.25×10^4 TCID₅₀, in a volume of 26 µl/hamster. The effects of the drug at a dose of 20 mg/kg intraperitoneally daily in the midst of the infectious process were traced to accelerate the clearance of the virus in the lungs, prevent body weight loss and the severity of pulmonary edema, as well as preserve the mass of the spleen. The protective effects of Riamilovir on the structure of the lungs and brain are shown, it is suggested that the drug has the ability to penetrate the blood-brain barrier. It was concluded that Riamilovir has antiviral activity against SARS-CoV-2.

Keywords: riamilovir; triazavirin; SARS-CoV-2; Syrian hamsters.

For citation: Chepur S. V., Smirnova A. V., Kirienko A. N., Myasnikova I. A., Kanevsky B. A., Sorokin P. V. Study of riamilovir activity against SARS-CoV-2 infection in syrian hamsters. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 13–19. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-13-19.

«Триазавирин®» (МНН — риамиловир, химическое наименование — натрия 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-он) — отечественный противовирусный препарат, синтезированный в Институте орга-

нического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН [1, 2]. В силу конфигурации молекулы 1,2,4-триазоло[3,4-с]- и 1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов представляют собой антиметаболиты пуриновых (гуанин) или пиримидиновых (урацил,

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Подгорная, здание 11, пом. 5, Свердловская область, г. Новоуральск, Российская Федерация, 624130. E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 11 Podgornaya str., building 5, Sverdlovsk region, Novouralsk, 624130 Russian Federation. E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com

тимин) оснований и могут блокировать процесс наработки генома как опухолевых клеток, так РНК- и ДНК-вирусов [3–6]. Физико-химические свойства риамилвира и его метаболитов достаточно изучены [7]. Молекула препарата сравнительно небольшая, $10,358 \times 5,032 \text{ \AA}$ в ионизированной форме, и слабополярная, за счёт двух достаточно жёстких гетероциклов формирует структуру близкую к плоскостной, отклонение от которой определено углом связей при атоме серы и их вращательной конформацией относительно оси молекулы. Молекула препарата связана с двумя молекулами воды. Проникновение риамилвира в ЦНС может быть лимитировано характеристиками связывания с Р-гликопротеином [8], функции которого зависят от red-ox состояния среды.

Противовирусное действие препарата риамилвир в эксперименте показано в отношении вирусов парагриппа, денге, клещевого энцефалита, респираторно-синцитиального вируса (штамм Лонг), конго-крымской геморрагической лихорадки, лихорадки долины Рифт (штамм Энтеббе), калифорнийского энцефалита что подтверждает его антиметаболическую активность при синтезе вирусной РНК [2, 3], клинически доказана противовирусная эффективность при лечении взрослых пациентов с диагнозом грипп [9–11] и ОРВИ [12, 13]. Риамилвир обладает малой токсичностью (LD_{50} при пероральном введении составляет для самцов мышей $8510 \pm 400 \text{ мг/кг}$, крыс — $8320 \pm 480 \text{ мг/кг}$) и имеет существенные преимущества по этому показателю перед аналогичными препаратами [14–16]. В отношении аналогов триазавирина проникающая способность через ГЭБ показана как применительно к самой молекуле, так и к её метаболитам [2], однако недостаточная эффективность препаратов применительно к ряду РНК-вирусов, размножающихся в головном мозге, требует проверки этих фактов. Проблема применения риамилвира состоит в его ионизированной форме, затрудняющей проникновение через ГЭБ. Вместе с тем, известно, что равновесие ионизированной и полномолекулярной формы зависит от pH среды, который в зоне инфекционного воспалительного процесса часто смещается в кислую сторону. Методами молекулярного докинга прослежено возможное влияние препарата на протеазы SARS-CoV-2 [17]. Известно о клиническом применении риамилвира в терапии инфекции SARS-CoV-2 [14, 18–20]. Однако характеристики его противовирусной активности не были уточнены в ходе контролируемого инфекционного процесса в эксперименте.

Цель исследования — оценка влияния препарата риамилвир на репликацию SARS-CoV-2 в лёгких и динамику патоморфологических изменений в тканях внутренних органов на экспери-

ментальной модели коронавирусной инфекции у сирийских хомяков.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 30 сирийских хомяках *Mesocricetus auratus*, полученных из питомника ООО «Дом фармации» (г. Санкт-Петербург). Животных содержали в стандартных условиях вивария, при 12-часовом режиме светового дня, с постоянным доступом к воде и корму. Культуру вируса выделяли из ПЦР-позитивного материала от больных SARS-CoV-2-инфекцией в лабораториях ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ и накапливали на культуре клеток Vero B (Биолот, Россия) Штамм вируса охарактеризован при полномном секвенировании.

Среднюю тканевую цитопатическую дозу вируса ($TCID_{50}$) определяли на культуре клеток Vero B и рассчитывали по методу Рида и Менча. Интраназальное заражение сирийских хомяков экспериментальной группы и группы позитивного контроля проводили культурой вируса, содержащей $4,25 \times 10^4$ $TCID_{50}$ /мл вирусных частиц, микропипеткой в дозе 26 мкл/хомяк.

Раствор риамилвира с концентрацией 0,1 мг/мл готовили из субстанции, производства ООО «Завод Медсинтез» (г. Новоуральск). Животные экспериментальной группы получали препарат внутривентриально ежесуточно в дозе 20 мг/кг с 3-х по 7-е сутки после инфицирования. Хомяки группы позитивного контроля получали инъекции физиологического раствора в эквивалентном объёме. В качестве негативного контроля использовали интактных животных. Выведение сирийских хомяков из опыта проводили смесью растворов «Ксила» 20,0 мг/мл и «Золетил 100» 50,0 мг/мл в соотношении 1:1 в дозе 1,0 мл/кг внутримышечно с последующим пересечением нижней полой вены.

В период наблюдения за животными регистрировали следующие показатели: массу тела перед заражением и на 3-и, 7-е и 14-и сутки после него, удельную (относительно массы тела) массу лёгких и селезёнки. Навески тканей органов высушивали в термостате при температуре 60°C в течение 3 сут. Степень влагонасыщения органов косвенно характеризовала выраженность отёка органов и степень их повреждения.

Для определения вирусной нагрузки методом количественного ПЦР у хомяков отбирали и гомогенизировали левое лёгкое, вирусную РНК выделяли с помощью набора «RNeasy Plus Universal Mini Kit» (Qiagen). При проведении реакции определяли количество копий, результат определения пересчитывали на количество вирусной РНК. Образцы тканей лёгких и лобной коры головного мозга после взвешивания фиксировали жидкостью Карнуа. Материал, подвергнутый стандартной проводке, помещали в парафин и готовили срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические изменения органов дыхания исследовали на цифровом фотомикроскопе Leica DM2500 при увеличении объектива $\times 20$ –100. Результаты подвергали статистической обработке, алгоритм которой определяли исходя из условий нормальности распределения. Для сравнения показателей применяли *t*-критерий Стьюдента и *H*-критерий Краскела–Уоллиса при значимости различий $p < 0,05$. Сравнение проводили с характеристиками животных в группах негативного и позитивного контроля, учитывая динамику их изменений за период проведения эксперимента.

Результаты и обсуждение

В отличие от мнения, основанного на выведении из эксперимента животных с потерей массы тела более 20% [21], инфекция SARS-CoV-2 у сирийских хомяков не приводила к смертель-

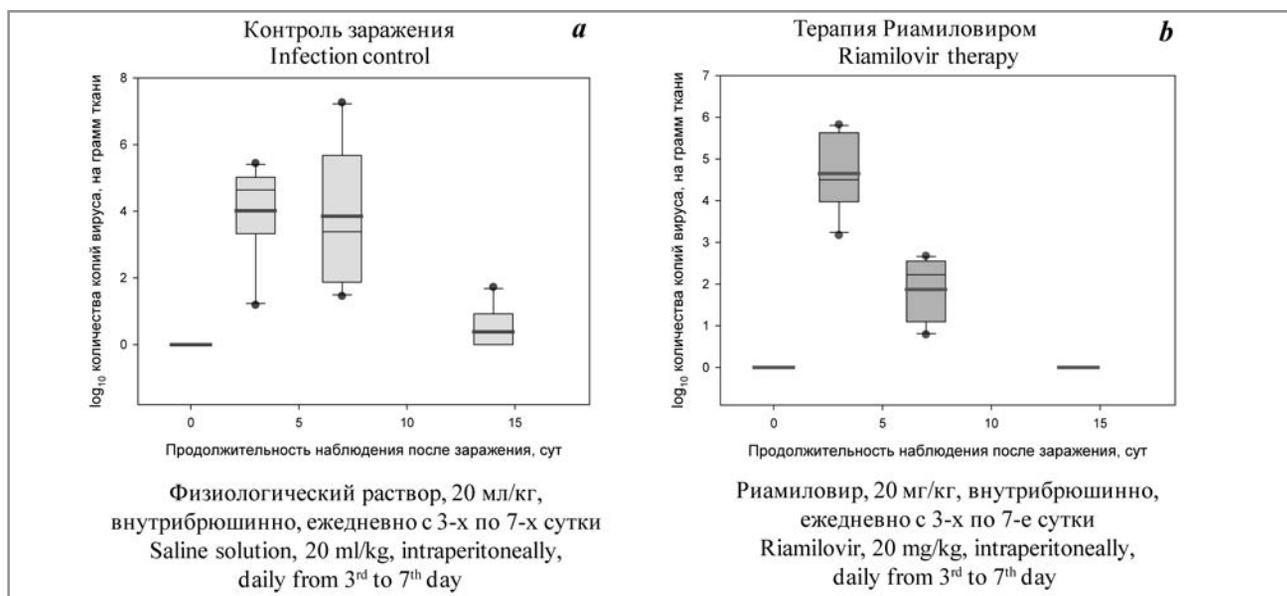


Рис. 1. Динамика содержания вируса SARS-CoV-2 в лёгких у самок сирийских хомяков при терапии риамиловиром на модели заражения SARS-CoV-2 ($4,25 \times 10^4$ TCID₅₀/мл) в дозе 26 мкл/хомяк, интраназально.

a — группа контроля; *b* — группа терапии риамиловиром.

Fig. 1. The dynamics of SARS-CoV-2 virus content in the lungs of female Syrian hamsters during therapy with Riamilovir in the model of infection with SARS-CoV-2 (4.25×10^4 TCID₅₀/ml) at a dose of 26 ml/hamster, intranasally.

a — control group; *b* — Riamilovir therapy group.

Таблица 1. Скорость элиминации и период полувыведения вируса из ткани лёгкого у самок сирийских хомяков при терапии риамиловиром (20 мг/кг, внутривентриально, 3–7 сут после заражения, 1 раз в сутки) на модели заражения SARS-CoV-2 ($4,25 \times 10^4$ TCID₅₀/мл) в дозе 26 мкл/хомяк, интраназально

Table 2. The rate of elimination and the half-life of the virus in lung tissue of female Syrian hamsters during therapy with riamilovir (20 mg/kg, intraperitoneally, 3–7 days after infection, 1 time per day) on the model of infection with SARS-CoV-2 (4.25×10^4 TCID₅₀/ml) at a dose of 26 ml/hamster, intranasally

Группа	Константа элиминации вируса,	Период полувыведения,
	k_e , копий/г×сут	$T_{1/2}$, сут
Контроль заражения	0,31	2,21
Терапия препаратом риамиловир, внутривентриально, 20 мг/кг ежедневно, с 3-х по 7-е сутки после заражения	0,57	1,22

ному исходу. Вследствие этого для характеристики эффективности препарата применяли биохимические, гравиметрические и морфологические методики.

Влияние риамиловира на репликацию вируса в ткани лёгкого оценивали количественно методом ПЦР. Результаты наблюдений представлены на рис. 1. Измерение репликативной активности вируса в лёгочной ткани выявляло способность риамиловира снижать вирусную нагрузку почти на 3 порядка уже к окончанию терапии (7-е сутки заражения). У двух из десяти животных группы контроля через 14 сут после заражения прослеживали остаточную вирусную нагрузку, тогда как при применении риамиловира у 100 % животных в группе вирусной РНК в ткани лёгкого не выявляли.

Применяя стандартные подходы кинетических исследований, рассчитали характеристики выведения вируса в группе позитивного конт-

роля и у животных, получавших риамиловир в течение 5 дней в дозе 20 мг/кг. Результаты расчётов показателей сведены в табл. 1. Показано, что скорость элиминации вируса из ткани лёгких при применении риамиловира возрастает почти в 2 раза, а период его полувыведения сокращается в среднем на 1 сут. Эти характеристики доказывают наличие у риамиловира противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2. Применение препарата обеспечивает возможность сохранения компенсаторных резервов организма, что актуально для разрешения процесса и отсутствия осложнений в период реконвалесценции.

На фоне применения риамиловира через 7 сут после заражения у животных регистрировали снижение выраженности патологически значимых изменений биометрических показателей, характеризующих развитие SARS-CoV-2-ассоциированного инфекционного процесса. Так, применение препарата предупреждало потерю массы тела животных

Таблица 2. Биометрические показатели у самок сирийских хомяков на 7-е сутки после заражения инфекцией SARS-CoV-2 при терапии препаратом риамилловир (20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 3–7 сут после заражение, 1 раз в сутки), *Me* [Q25÷Q75]

Table 2. Biometric parameters of female Syrian hamsters on the 7th day after infection with SARS-CoV-2 during therapy with Riamilovir (20 mg/kg, intraperitoneally, 3–7 days after infection, 1 time per day), *Me* [Q25÷Q75]

Группа	Группа	Средняя масса тела, г	Относительная масса правого лёгкого, %	Относительная масса селезёнки, %
I	Негативный контроль — интактные животные	113,0 [105,0÷120,5]	3,56 [3,41÷3,63]	2,53 [2,51÷2,58]
II	Позитивный контроль — интраназальное заражение SARS-CoV-2, 4×10 ⁴ TCID ₅₀	91,0 [90,0÷95,0] <i>p_F</i> =0,002*	5,09 [4,96÷5,24] <i>p_F</i> =0,008*	2,08 [1,69÷2,18] <i>p_F</i> =0,008*
III	Интраназальное заражение SARS-CoV-2, 4×10 ⁴ TCID ₅₀ с лечением препаратом риамилловир в/бр 20 мг/кг ежедневно, с 3-х по 7-е сутки после заражения	106,1 [103,0÷108,0] <i>p_F</i> =0,088 <i>p_{IT}</i> =0,008*	4,37 [4,02÷4,41] <i>p_F</i> =0,008* <i>p_{IT}</i> =0,012*	2,84 [2,71÷2,94] <i>p_F</i> =0,085 <i>p_{IT}</i> =0,016*

Примечание. * — различия достоверны при *p*<0,05.

Note. * — the differences are significant at *P*<0.05

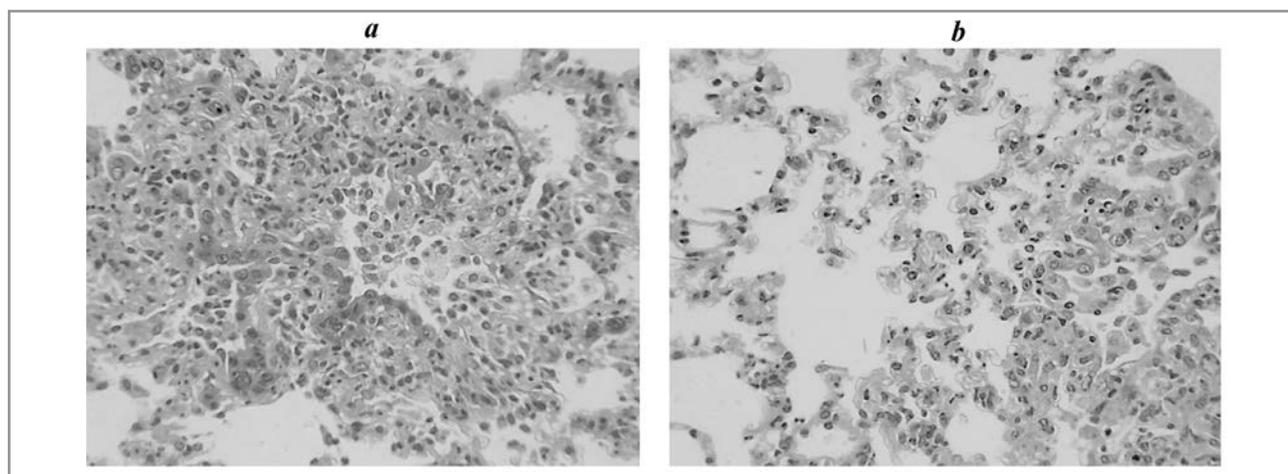


Рис. 2. Гистологические изменения структуры лёгких через 7 сут после заражения SARS-CoV-2 у сирийских хомяков группы позитивного контроля (а) и при терапии риамилловиром (20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 3–7 сутки после заражение, 1 раз в сутки) (б), когда прослеживали снижение инфильтрации межальвеолярных перегородок и сохранение воздушности ткани лёгких.

Окраска гематоксилин-эозин, об. ×40.

Fig. 2. Histological changes in the structure of the lungs 7 days after the infection with SARS-CoV-2 in Syrian hamsters of the positive control group (a) and during therapy with riamilovir (20 mg/kg, intraperitoneally, 3–7 days after infection, 1 time per day) (b), when the decrease in the infiltration of interalveolar septa and the preservation of the amount of air in the lung tissue were traced.

Hematoxylin-eosin staining, vol. ×40.

(табл. 2) — объективного показателя, используемого в качестве критерия тяжести инфекционного процесса в многочисленных экспериментальных исследованиях [22, 23]. Кроме того, у животных регистрировали менее выраженное, чем в группе контроля, увеличение массового коэффициента лёгких, а также отсутствие наблюдаемого в группе позитивного контроля снижения массового коэффициента селезёнки.

Динамика гравиметрических показателей лёгких соответствовала гистологическим изменениям в тканях органа, которые наглядно про-

слеживали к окончанию экспериментальной терапии (рис. 2). На 7-е сутки после заражения у животных в группе позитивного контроля выявляли выраженную лимфоцитарно-макрофагальную инфильтрацию межальвеолярных перегородок с появлением крупных эпителиоидных клеток, формирующих псевдоциндрические структуры. В просвете альвеол наблюдали различные погибшие альвеолоциты и макрофаги различной степени зрелости с большим количеством поглощённого детрита. Пятидневная терапия риамилловиром заметно увеличивала воздушность

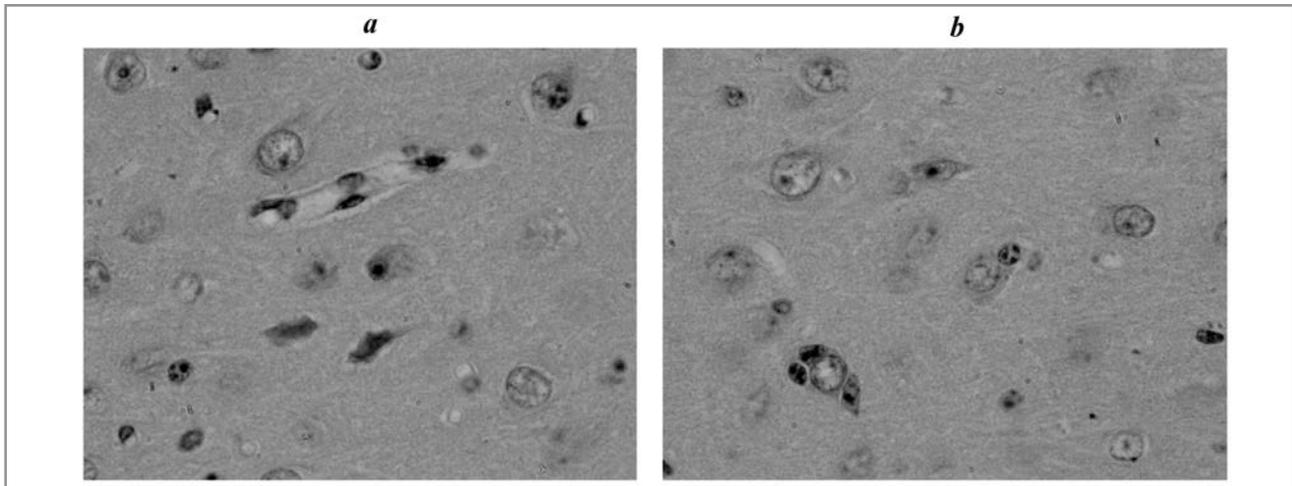


Рис. 3. Изменение структуры коры головного мозга через 7 сут после заражения SARS-CoV-2 у сирийских хомяков группы позитивного контроля (*a*) и при терапии риамилловиром с 3-х по 7-е сутки эксперимента в дозе 20 мг/кг внутривнутрибрюшинно (*b*), когда прослеживали снижение количества темных сморщенных нейронов при сохранении нейронафагии.

Окраска гематоксилин-эозин, об. $\times 40$.

Fig. 3. Changes in the structure of the cerebral cortex 7 days after the infection with SARS-CoV-2 in Syrian hamsters of the positive control group (*a*) and during therapy with Riamilovir from the 3rd to the 7th day of the experiment at a dose of 20 mg/kg intraperitoneally (*b*), when a decrease in the number of shriveled dark neurons was traced while neuronophagy was preserved.

Hematoxylin-eosin staining, vol. $\times 40$.

ткани и сокращала выраженность инфильтрации. В альвеолах также прослеживали слущивание эпителия с последующим фагоцитозом пенными макрофагами, крупные эпителиоидные клетки отмечали в значимо меньшем количестве.

В структурах головного мозга при электронно-микроскопическом исследовании прослеживали функционирующие вирусные фабрики, ассоциированные с комплексом Гольджи и эндоплазматическим ретикулумом, в нейронах, эпендимоцитах, олигодендроглиоцитах и эндотелиоцитах более чем через 2 нед. после полной элиминации вируса из лёгких. По-видимому, пролиферация вируса в нервной ткани и последующее аутоиммунное поражение заражённых клеток определяет постковидный дефицит ментальных функций и развивающуюся демиелинизацию. Эти наблюдения определили необходимость оценить влияние риамилловира на структуру коры головного мозга с учётом возможностей препарата проникать через гемато-энцефалический барьер.

Показано, что применение риамилловира через 7 сут после заражения сокращает количество тёмных сморщенных нейронов в коре головного мозга сирийских хомяков, снижает выраженность паравазального отёка, но не предупреждает проявления фагоцитарной функции микроглии в виде нейронафагии (рис. 3).

Снижение выраженности патологических изменений в тканях головного мозга позволяет предполагать возможность реализации противо-

вирусного или нейропротекторного действия триазавирина в результате проникновения препарата или его активных метаболитов через ГЭБ [8], что также подтверждается данными исследований на модели вирусного клещевого энцефалита [24].

Заключение

Таким образом, проведённые исследования активности риамилловира в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках свидетельствуют о значимом снижении на фоне введения препарата репликативной активности вируса в клетках лёгких, и как следствие, снижение тяжести инфекционного процесса, оцениваемой по динамике биометрических показателей и патоморфологических изменений в лёгких и головном мозге. Важно отметить, что результаты гистоморфологического исследования свидетельствуют о реализации нейропротекторного действия риамилловира на фоне острого течения инфекции, что позволяет предположить о наличии у препарата или его метаболитов способности проникать через ГЭБ. Результаты исследований риамилловира позволяют считать, что препарат проявляет активность в отношении SARS-CoV-2 и обладает низкой токсичностью. Эти свойства позволяют основанно рекомендовать приём риамилловира для терапии инфекции SARS-CoV-2 лёгкой и средней степени, а также для профилактики осложнений COVID-19.

Литература/References

1. Петров А.Ю., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Химия гетероциклических соединений. Антибиотики и химиопрепараты. 1982; 9: 1277–1283. [Petrov A.Yu., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. Khimiya geterosiklicheskikh soedinenij. Antibiotiki i khimioter. 1982; 9: 1277–1283. (in Russian)]
2. Есинов С.Е., Шоршнев С.В., Слейфер В.С. Выделение, установление строения и встречный синтез метаболита противовирусного препарата триазотрин. ВПЭЗН. 1990; вып. 35: 2: 151–157. [Esipov S.E., Shorshnev S.V., Sleyfer V.S. Vydelenie, ustanovlenie stroeniya i vstrechnyj sintez metabolita protivovirusnogo preparata triazotrin. VPEZN. 1990; vyp. 35: 2: 151–157. (in Russian)]
3. Уломский Е.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Зубаиров М.М., Капустин А.Б., Митин Н.И., Жировецкий М.И., Виноградов И.А. Синтез и противовирусная активность 6-нитро-7-оксо-4,7-дигидроазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов. Химико-фармацевтический журнал. 1990; 9: 41–44. [Ulomskij E.N., Rusinov V.L., Ulomskij E.N., Chupakhin O.N., Zubairov M.M., Kapustin A.B., Mitin N.I., Zhirovetskij M.I., Vinogradov I.A. Sintez i protivovirusnaya aktivnost' 6-nitro-7-okso-4,7-digidroazolo[5,1-s]-1,2,4-triazinov. Khimiko-Farmatsevticheskij Zhurnal. 1990; 9: 41–44. (in Russian)]
4. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Котовская С.К., Русинов В.Л., Чарушин В.Н. Исследование противовирусной активности триазавирин в отношении вируса гриппа А (H5N1) в культуре клеток. Антибиотики и химиотер. 2007; 11–12: 18–20. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P., Kotovskaya S.K., Rusinov V.L., Charushin V.N. Issledovanie protivovirusnoj aktivnosti triazavirina v otnoshenii virusa grippa A (H5N1) v kul'ture kletok. Antibiotiki i Khimioter. 2007; 11–12: 18–20. (in Russian)]
5. Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. Азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины — новый класс противовирусных соединений. Известия Академии наук. Серия химическая. 2008; 5: 967–996. [Rusinov V.L., Ulomskij E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N. Azolo[5,1-s]-1,2,4-triaziny — novyj klass protivovirusnykh soedinenij. Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya. 2008; 5: 967–996. (in Russian)]
6. Karpenko I., Deev S., Kiselev O., Charushin V., Rusinov V., Ulomskiy E.N., Deeva E., Yanvarev D., Ivanov A., Smirnova O., Kochetkov S., Chupakhin O., Kukhanova M. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 5: 2017–2022.
7. Медведева Н.Р. Химическое моделирование процессов возможных превращений *in vivo* противовирусного препарата «триазавирин»: автореф. дис. канд. хим. наук. Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина. Екатеринбург, 2014; 27. [Medvedeva N.R. Khimicheskoe modelirovanie protsessov vozmozhnykh prevrashchenij *in vivo* protivovirusnogo preparata «triazavirin»: avtoref. dis. kand. khim. nauk. Ural'skij federal'nyj universitet im. B.N. El'tsina. Ekaterinburg, 2014; 27. (in Russian)]
8. Раевский О.А., Солодова С.Л., Лагунин А.А., Поройков В.В. Компьютерное моделирование проницаемости физиологически активных веществ через гематоэнцефалический барьер. Биомедицинская химия. 2014; 60 (2): 161–181. [Raevskij O.A., Solodova S.L., Lagunin A.A., Porojkov V.V. Komp'yuternoe modelirovanie pronitsaemosti fiziologicheskij aktivnykh veshchestv cherez gematoentsefalicheskij bar'er. Biomeditsinskaya Khimiya. 2014; 60 (2): 161–181. (in Russian)]
9. Киселев О.И., Дева Е.Г., Мельникова Т.И., Козелецкая К.Н., Киселев А.С., Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопросы вирусологии. 2012; 57 (6): 9–12. [Kiselev O.I., Deeva E.G., Mel'nikova T.I., Kozletsckaya K.N., Kiselev A.S., Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Novyj protivovirusnyj preparat Triazavirin. Rezul'taty II fazy klinicheskogo issledovaniya. Voprosy Virusologii. 2012; 57 (6): 9–12. (in Russian)]
10. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. [Sologub T.V., Tokin I.I., Midikari A.S., Tsvetkov V.V. Sravnitel'naya effektivnost' preparatov v terapii bol'nykh grippom. Infektsionnye Bolezni. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. (in Russian)]
11. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. Журнал инфектологии. 2019; 11 (3): 20–26. [Kasyanenko K.V., Lvov N.I., Mal'tsev O.V., Zhdanov K.V. Nukleozidnye analogi v terapii grippa: istoriya i opyt. Zhurnal Infekologii. 2019; 11 (3): 20–26. (in Russian)]
12. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. Инфекционные болезни. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17. [Tokin I.I., Zubkova T.G., Drozdova Yu.V., Lioznov D.A. Opyt etiotroponoj terapii ORVI otechestvennym protivovirusnym preparatom. Infektsionnye Bolezni. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17. (in Russian)]
13. Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 160–164. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427. [Lioznov D.A., Tokin I.I., Zubkova T.G., Sorokin P.V. Praktika primeneniya otechestvennogo protivovirusnogo preparata v etiotroponoj terapii ostroj respiratornoj virusnoj infektsii. Terapevticheskij Arkhiv. 2020; 92 (12): 160–164. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427. (in Russian)]
14. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. Антибиотики и химиотер. 2020; 66 (1–2): 33–37. [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Yu. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya preparata riamilovir v lechenii patsientov s COVID-19. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 66 (1–2): 33–37. (in Russian)]
15. 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 особоопасных вирусных инфекций. Антибиотики и химиотер. 2009; 3–4: 11–14. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P. Otsenka toksichnosti nespetsificheskikh meditsinskikh protivovirusnykh sredstv, prednaznachennykh dlya profilaktiki i lecheniya opasnykh i osoboopasnykh virusnykh infektsij. Antibiotiki i Khimioter. 2009; 3–4: 11–14. (in Russian)]
16. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Оценка токсичности нового отечественного противогриппозного химиопрепарата триазавирин. Антибиотики и химиотер. 2012; 11–12: 8–10. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Rusinov V.L., Ulomskij E.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Otsenka toksichnosti novogo otechestvennogo protivogrippoznogo khimioter. 2012; 11–12: 8–10. (in Russian)]
17. Shahab S., Sheikhi M. Triazavirin — Potential inhibitor for 2019-nCoV Coronavirus M protease: A DFT study. Curr Mol Med. 2020. doi: 10.2174/1566524020666200521075848. Online ahead of print.
18. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов К.В. Оценка эффективности риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 290–294. [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Mal'tsev O.V., Lapikov I.I., Gordienko V.V., Sharabkhanov V.V., Sorokin P.V., Zhdanov K.V. Otsenka effektivnosti riamilovira v kompleksnoj terapii bol'nykh COVID-19. Terpevticheskij Arkhiv. 2021; 93 (3): 290–294. (in Russian)]
19. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., Лапиков И.И., Львов Н.И., Сукачев В.С., Жданов К.В., Сорокин П.В., Ратникова А.К. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (11–12): 16–21. [Kasyanenko K.V., Mal'tsev O.V., Kozlov K.V., Lapikov I.I., Lvov N.I., Sukachev V.S., Zhdanov K.V., Sorokin P.V., Ratnikova A.K. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' primeneniya Riamilovira pri lechenii patsientov s infektsiej, vyzvannoj SARS-CoV-2. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 65 (11–12): 16–21. (in Russian)]
20. Wu X., Yu K., Wang Y., Xu W., Ma H., Hou Y., Li Y., Cai B., Zhu L., Zhang M., Hu X., Gao J., Wang Y., Qin H., Zhao M., Zhang Y., Li K., Du Z., Yang B. Efficacy and Safety of Triazavirin for COVID-19: A Trial Protocol. Engineering (Beijing, China). 2020; 6 (10): 1199–1204.
21. Tostanoski L.H., Wegmann F., Martinot A.J., Loos C., McMahan K., Mercado N.B., Yu J., Chan C.N., Bondoc S., Starke C.E., Nekorchuk M., Busman-Sahay K., Piedra-Mora C., Burke J.S., Feldman J., Haeuser B.M., Caradonna T.M., Bodzie E.A., Dagotto G., Gebre M.S., Jacob-Dolan C., Lin Z., Mahrokhiene S.H., Nampanya F., Nityandam R., Pessaint L., Porto M., Ali V., Benetian D., Tevi K., Andersen H., Lewis M.G., Schmidt A.G., Lauffenburger D.A., Alter G., Ester J.D., Schuietemaker H., Zahn R., Barouch D.H. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nat Med. 2020; 26 (11): 1694–1700.
22. Jia Q., Bielefeldt-Ohmann H., Maison R., Masleša-Galić S., Cooper S.K., Bowen R.A., Horwitz M.A. Replicating bacterium-vectored vaccine expressing SARS-CoV-2 Membrane and Nucleocapsid proteins protects against severe COVID-19 disease in hamsters. NPJ Vaccines. 2021; 6 (1): 47.
23. Rogers T.E., Zhao F., Huang D., Beutler N., Burns A., He W., Limbo O., Smith C., Song S., Woehl J., Yang L., Abbott R.K., Callaghan S., Garcia E., Hurtado J., Parren M., Peng L.S., Ramirez S., Ricciardi M.J., Rawlings S.A., Wu N.C., Yuan M., Smith D.M., Nemazee D., Voss J.E., Wilson I.A., Andrabi R., Briney B.S., Landais E., Sok D., Jardine J.G., Burton D.R. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. Science. 2020; 369 (6506): 956–963.
24. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Сорокин П.В. Изучение профилактической эффективности триазавирин в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (5–6): 8–11. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Rusinov V.L., Ulomskij E.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Sorokin P.V. Izuchenie profilakticheskoy effektivnosti triazavirina v otnoshenii eksperimental'noj formy kleshchevogo entsefalita u belykh myshej. Antibiotiki i Khimioter. 2015; 60 (5–6): 8–11. (in Russian)]

Информация об авторах

Чепур Сергей Викторович — д. м. н., профессор, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-5324-512X

Смирнова Анна Владимировна — научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-0483-5032

Кириенко Анна Николаевна — к. б. н., кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2519-306X

Мясникова Ирина Анатольевна — к. б. н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-0100-8832

Каневский Борис Александрович — заместитель начальника научно-исследовательского испытательного отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6255-8232

Сорокин Павел Владимирович — к. фарм. н., ведущий научный сотрудник ООО «Фармавирон», Новоуральск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1477-8521

About the authors

Sergey V. Chepur — D. Sc. in medicine, Professor, State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5324-512X

Anna V. Smirnova — Researcher at the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0483-5032

Anna N. Kirienko — Ph. D. in biology, State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2519-306X

Irina A. Myasnikova — Ph. D. in biology, State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0100-8832

Boris A. Kanevsky — Deputy Head at the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6255-8232

Pavel V. Sorokin — Ph. D. in pharmaceutical sciences, Pharmaviron LLC, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Эффективность пептидного продукта из гипофиза северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего токсиканта

Е. Г. БАТОЦЫРЕНОВА^{1,2}, В. А. КАШУРО^{1,3}, А. В. ШАРАБАНОВ¹,
*В. К. КОЗЛОВ^{1,3}, А. Л. КОВАЛЕНКО¹

¹ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный Педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

The Efficacy of a Peptide Product from the Pituitary Gland of *Rangifer tarandus* as an Antioxidant Agent Under the Combined Effects of Light Desynchronization and Depriming Toxicant

EKATERINA G. BATOTSYRENOVA^{1,2}, VADIM A. KASHURO^{1,3}, ANDREY V. SHARABANOV¹,
*VIKTOR K. KOZLOV^{1,3}, ALEXEY L. KOVALENKO¹

¹ Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Резюме

В экспериментальном исследовании при сочетанном воздействии на крыс факторов различной природы: физического фактора — длительный световой десинхроноз (разные световые режимы) и химического фактора — острое тяжёлое отравление депримирующим ядом (тиопентал натрия, ЛД₅₀) изучали возможность использования методов определения оксидативного статуса организма (ферментное и неферментное звенья клеточной антиоксидантной системы) для оценки антиоксидантных свойств пептидов из гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*). У животных опытных подгрупп фармакологическую коррекцию оксидативного статуса клеток проводили пептидным продуктом гипофиза, вводя выжившим крысам этот биопродукт интраназально в дозе 100 мкг/кг, однократно в первую половину объективного дня на протяжении 14 дней после отравления тиопенталом натрия. Выжившим животным контрольных подгрупп аналогичным образом вводили физиологический раствор. Эффективность коррекции пептидным продуктом гипофиза нарушений клеточного оксидативного статуса тестировали через 1 мес. от начала сочетанного воздействия на крыс стресс-факторов. Установили, что использование данного биоактивного пептидного продукта у экспериментальных животных, подверженных воздействию разных световых режимов и химического фактора, способствовало снижению в эритроцитах крыс изначально повышенных показателей перекисного окисления липидов и повышению изначально сниженных показателей ферментативного звена антиоксидантной защиты. После фармакологической коррекции увеличивалась активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В эритроцитах увеличивалась также концентрация восстановленного глутатиона. Максимальные изменения были отмечены в опытной подгруппе крыс, подвергнутых сочетанному воздействию постоянного освещения и депримирующего яда. Было также установлено, что выявленные позитивные изменения показателей ферментативного звена антиоксидантной защиты у животных опытных подгрупп ассоциированы с поддержанием в красных клетках крови достаточной концентрации восстановленного глутатиона, что при нарушении условий внешнего режима освещения способствовало сохранению клеточного редокс-баланса.

Ключевые слова: крысы; сочетанное действие; световой десинхроноз (постоянное освещение/отсутствие освещения); острое тяжёлое отравление депримирующим ядом (тиопентал натрия, ЛД₅₀); эритроциты; ферменты антиоксидантной защиты; система глутатиона; редокс-баланс; биоактивные пептиды гипофиза; антиоксидантные эффекты

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Бехтерева д. 1, НКЦ токсикологии им. акад. С. Н. Голикова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: kvk52@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 1 Bekhtereva st., Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: kvk52@mail.ru

Для цитирования: Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Шарабанов А.В., Козлов В.К., Коваленко А.Л. Эффективность пептидного продукта из гипофиза северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего токсиканта. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 20–29. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-20-29.

Abstract

The possibility of using methods for determining the oxidative status of an organism (enzymatic and non-enzymatic links of the cellular antioxidant system) to assess the antioxidant properties of peptides of the pituitary gland of the reindeer (*Rangifer tarandus*) were investigated in an experimental study conducted with a combined effect of factors of different nature on rats: a physical factor — prolonged light desynchronization (different light modes) and a chemical factor - acute severe poisoning with depriving toxicant (sodium thiopental, LD₅₀). The pharmacological correction of the oxidative status of cells in the animals of the experimental subgroups was carried out with the peptide product of the pituitary gland, intranasally injecting the surviving rats with the bioproduct at a dose of 100 µg/kg, once in the first half of the objective day for 14 days after poisoning with sodium thiopental. The surviving animals of the control groups were similarly injected with saline. The effectiveness of the correction of the disruptions of the cellular oxidative status with the peptide product of the pituitary gland was tested 30 days after the onset of the combined effect of stress factors on rats. It was found that the use of this bioactive peptide product in experimental animals exposed to different light modes and a chemical factor contributed to a decrease in the initially increased indicators of lipid peroxidation in rat erythrocytes and an increase in the initially reduced indicators of the enzymatic link of antioxidant protection. The activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione transferase, as well as glucose-6-phosphate dehydrogenase increased after pharmacological correction. The concentration of reduced glutathione also increased in erythrocytes. The maximum changes were observed in the experimental subgroup of rats exposed to the combined effects of constant illumination and depriving toxicant. It was also found that the revealed positive changes in the indicators of the enzymatic link of antioxidant protection in animals of the experimental subgroups are associated with the maintenance of a sufficient concentration of reduced glutathione in red blood cells, which contributed to the maintenance of the cellular redox balance, when the conditions of the external lighting regime are violated.

Keywords: rats, combined action, light desynchronization (constant light/constant dark), acute severe poisoning with depriving toxicant (sodium thiopental, LD₅₀), erythrocytes, antioxidant defense enzymes, glutathione system, redox balance, bioactive pituitary peptides, antioxidant effects.

For citation: Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Sharabanov A.V., Kozlov V.K., Kovalenko A.L. The efficacy of a peptide product from the pituitary gland of *Rangifer tarandus* as an antioxidant agent under the combined effects of light desynchronization and depriving toxicant. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 20–29. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-20-29.

Введение

Тенденции развития мирового фармацевтического рынка способствуют разработке и внедрению новых инновационных лекарственных препаратов, как более эффективных, безопасных и избирательно действующих на патологические процессы в организме. Одним из направлений поиска перспективных лекарственных препаратов является исследование фармакологических эффектов средств, стимулирующих защитные механизмы организма при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды. Этими свойствами, в частности, обладают иммуноактивные лекарственные препараты (цитокины и их индукторы (включая индукторы интерфероногенеза, например циклоферон), тимомиметики и другие), естественные антиоксиданты, антиоксидантные лекарственные средства на основе тиоктовой (α -липоевой) и янтарной кислот [1].

Одним из новых классов фармакологических средств, направленных на повышение общей устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов (инфекционные этиопатогены, экотоксиканты; физические, психоэмоциональные и умственные нагрузки), являются низкомолекулярные пептидные биорегуляторы.

Известно, что биоактивные пептиды в малых дозах способствуют сохранению гомеостаза организма и позитивно влияют на различные биологические процессы, как правило, без наличия побочных эффектов их использования. Биоактивные пептиды, выполняя функцию селективных сигнальных молекул, связываются с клеткой через специфические рецепторы (G-белки) и/или ионные каналы и инициируют различные внутриклеточные эффекты. Учитывая привлекательный фармакологический профиль биоактивных пептидов, их свойства как биорегуляторов, а также незначительную сложность технологических процессов получения пептидных продуктов из тканей животных в сравнении с традиционными фармацевтическими препаратами, биоактивные пептиды перспективны в качестве новых терапевтических средств. С возрастом способность сигнальных путей активировать гены в условиях стресса снижается, нарастают также нарушения антиоксидантной защиты клеток. Поэтому возможность влиять на процессы внутриклеточного сигналинга путём фармакологического воздействия биологически активными веществами, в частности пептидами, с одновременным усилением антиоксидантной защиты клеток даёт возможность повысить резистент-

ность организма к негативному воздействию различных стресс-факторов, что способствует нормализации физиологических функций и увеличению продолжительности жизни [2, 3].

В предыдущих исследованиях нами показано, что длительный световой десинхроноз продолжительностью от одного до трёх месяцев (постоянное освещение или постоянное отсутствие освещения) приводит к изменениям в эндогенном компоненте биологических ритмов, в частности, в циркадианных ритмах. При этом наблюдается ответная реакция со стороны компонентов клеточных антиоксидантных систем. Одновременное с десинхронозом однократное острое отравление депримирующим ядом — тиопенталом натрия в полудетальной дозе имеет следствием более существенные изменения клеточного оксидативного статуса [4–8]. Так, при тяжёлых отравлениях тиопенталом натрия установлено, что ведущими патогенетическими звеньями поражения ЦНС, которые приводят к отдалённым последствиям перенесённой острой интоксикации, являются: нарушения микроциркуляции, развитие тканевой гипоксии, прямое или опосредованное повреждение клеточных биологических мембран [9]. Очевидно, что одновременное воздействие факторов десинхроноза и острой тяжёлой интоксикации депримирующим ядом — тиопенталом натрия в дозе ЛД₅₀ — может рассматриваться как модель нарушений клеточного оксидативного статуса, с использованием которой в экспериментах на лабораторных животных возможно исследовать эффективность различных биоактивных веществ в качестве антиоксидантов и адаптогенов.

Выбор биоактивного продукта из гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*) в качестве потенциально эффективного средства коррекции неблагоприятных эффектов оксидативного стресса, индуцированного сочетанным воздействием на организм факторов различной природы: физического фактора — продолжительного светового десинхроноза и химического фактора — острой тяжёлой интоксикации тиопенталом натрия, объясняется тем, что пептидные продукты гипофиза способны увеличивать резистентность организма к неблагоприятным внешним воздействиям, а как биологический вид *Rangifer tarandus* адаптирован к жизни в условиях низких температур и ограниченных пищевых ресурсов, интенсивных и длительных физических нагрузок, воздействиям геомагнитных всплесков, а также циркадианным перестройкам в условиях смены полярного дня и полярной ночи. В короткое арктическое лето в организме животных этого вида интенсивно синтезируются различные биоактивные соединения, необходимые для поддержания жизнедеятельности в зимний период.

Материал и методы

В целях моделирования десинхроноза с изменённым световым режимом проводили опыты на белых беспородных крысах-самцах (возраст — 2 мес., масса — 160–200 г) [10]. Одновременно включённым в контрольную и опытную группы крысам вводили депримирующий яд — тиопентал натрия в дозе ЛД₅₀ (85 мг/кг массы животного, в/б). На следующий день после введения тиопентала натрия выжившие животные из контрольной и опытной групп помещались в условия с разным режимом освещения, а именно: режим обычного освещения (12:12, 500 лк), режим постоянного освещения и режим постоянного отсутствия освещения — постоянной полной темноты (с продолжительностью каждого режима 1 месяц). Таким образом, для каждого режима освещения было сформировано 3 подгруппы животных: интактная, контрольная и подгруппа с фармакологической коррекцией (опытная подгруппа). В каждую подгруппу было включено по 6 животных. Всего при проведении экспериментов было использовано 54 крысы. Через 1 мес. от начала экспериментов крысы подвергались эвтаназии для забора биологического материала.

Фармакологическую коррекцию у животных опытных подгрупп проводили клеточным экстрактом гипофиза Северного оленя. Гипофиз забирался в ноябре–декабре при умерщвлении животных, служивших источником биологического материала. Отбор проб тканей гипофиза, получение экстрактов и подготовку образцов к определению состава и характеристик осуществляли в соответствии с ГОСТ 15113.0-77, определение органолептических показателей производили по ГОСТ 15113.3-77, массовой доли влаги — по ГОСТ 15113.4-77, массовой доли белка — по ГОСТ 25011-81, массовой доли золы — по ГОСТ 15113.8-77 (все ГОСТы разработаны и действуют для пищевых концентратов). 1% раствор пептидного продукта гипофиза имел рН 7,2±1,0. Пептидный продукт гипофиза после осуществления всех технологических процедур получения клеточного экстракта и последующей очистки представлял собой стерильный лиофилизированный мелкодисперсный порошок от светло-серого до белого цвета и был стандартизирован по следующим физико-химическим показателям: массовая доля влаги не более 10%, массовая доля водорастворимого белка — 2,6±0,1, массовая доля золы не более 1%, молекулярно-массовое распределение пептидов в экстракте гипофиза по долям — 11% (пептиды м.м. 100–1000 Да), 28% (пептиды м.м. 1000–2000 Да), 61% (пептиды м.м. 3000–5000 Да). Профиль пептидов в продукте гипофиза идентифицировали методом гельэлектрофореза и ГХ-МС анализа на хроматографе Agilent Technologies 1260 Infinity, оснащённом времяпролетным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6540 LC/Q-TOF. Было установлено, что в пептидном продукте гипофиза имелся набор водорастворимых олиго- и полипептидных фракций вплоть до мономерных субъединиц. Фармакологическая коррекция пептидным продуктом гипофиза проводилась в течение 14 дней после отравления тиопенталом натрия, биопрепарат использовали в первую половину эффективного дня, вводя пептидный экстракт в дозе 100 мкг/кг массы тела, интраназально, один раз в сутки.

Отбор биологического материала (цельная кровь) у крыс производили через 1 мес. после начала воздействия стресс-факторов. Для проведения биохимических исследований использовали эритроцитарную взвесь, получаемую центрифугированием цельной крови крыс при 3000 g на протяжении 3 мин с последующей трёхкратной отмывкой физиологическим раствором и поэтапным центрифугированием при тех же условиях. Из отмытых эритроцитов готовили гемолизаты, в которых биохимическими методами определяли показатели оксидативного статуса. В гемолизатах эритроцитов крыс определяли показатели ферментативного звена антиоксидантной системы: активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы (ГП), глутатион-S-трансферазы (ГТ), глутатион-

Таблица 1. Эффективность коррекции пептидным экстрактом гипофиза состояния процессов ПОЛ и антиоксидантной системы у крыс при обычном освещении на 30-е сутки после острого тяжёлого отравления тиопенталом натрия в дозе ЛД₅₀

Table 1. Lipid peroxidation processes and antioxidant system correction efficacy in rats with a peptide extract from the pituitary gland under normal illumination on the 30th day after acute severe poisoning with sodium thiopental at a dose of LD₅₀

Исследуемые показатели (<i>M±m</i>)	Экспериментальные подгруппы		
	Интактные (<i>n=6</i>)	Без коррекции (контроль) (<i>n=6</i>)	Коррекция пептидным комплексом гипофиза (<i>n=6</i>)
МДА, нмоль/г гемоглобина	19,4±0,5	20,7±1,1	11,2±0,3*
ДК, нмоль/г гемоглобина	2,03±0,25	2,66±0,02 [#]	1,8±0,3*
СОД, Ед. акт./г гемоглобина	3964,0±333,3	3364,8±196,1	4620,9±158,9*
ВГ, мкмоль/г гемоглобина	11,7±0,5	9,5±0,3 [#]	11,2±0,3*
ГТ, Ед. акт./г гемоглобина	141,4±5,0	113,7±9,3 [#]	172,4±20,5*
ГП, Ед. акт./г гемоглобина	32,7±1,0	31,7±0,5	32,8±1,1
ГР, Ед. акт./г гемоглобина	1,54±0,15	1,05±0,14 [#]	1,4±0,1*
Г-6-ФДГ, Ед. акт./г гемоглобина	11,3±1,4	8,4±0,5 [#]	10,8±0,7*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — достоверно в сравнении с контрольной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна–Уитни); [#] — достоверно в сравнении с интактной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна–Уитни). **Note.** * — conclusive in comparison with the control group ($P \leq 0.05$; Mann–Whitney test); [#] — conclusive in comparison with the intact group ($P \leq 0.05$; Mann–Whitney test).

редуктазы (ГР) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Для оценки процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в исследуемых гемолизатах определяли также концентрацию первичных и вторичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Концентрацию исследуемых продуктов и активность ферментов в гемолизате эритроцитов пересчитывали на 1 г гемоглобина. Концентрацию ДК в эритроцитах определяли методом, основанным на свойстве липидных экстрактов, содержащих гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот с сопряжёнными двойными связями в своей структуре, поглощать в УФ-области спектра [11]. Концентрацию МДА в гемолизате эритроцитов определяли по методу M. Uchiyama [12]. Концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ) в гемолизате эритроцитов определяли с использованием 5,5'-ди-тио-бис(-2-нитробензойной) кислоты (ДТНБ) по методике G. L. Ellman (1959) [13]. Определение активности глутатион-S-трансферазы (ГТ) проводили по методу W. N. Habig и W. V. Jakoby [14]. Активность СОД, ГР, ГП, Г-6-ФДГ и концентрацию Hb в гемолизате эритроцитов определяли на биохимическом анализаторе «А-25», используя коммерческие наборы фирмы RanDox (Великобритания).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения AtteStat, версия 13. В качестве непараметрического критерия выявления различий между малыми выборками использовали критерий Манна–Уитни. Вывод о статистической достоверности различий между группами делали для $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные по значениям показателей процессов ПОЛ и антиоксидантной системы у крыс, включённых в исследование подгрупп, при обычном освещении после сочетанного воздействия стресс-факторов на экспериментальных животных.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что на 30-е сутки после острого тяжёлого отравления тиопенталом натрия в дозе ЛД₅₀ в условиях обычного освещения концентрация ДК в гемолизате крови животных подгруппы без фармакологической коррекции возросла на 31,0 % в сравнении с животными интактной подгруппы ($p \leq 0,05$). Применение клеточного экстракта ги-

пофиза для коррекции достоверно снижало на 32,3% образование ДК и на 45,8% МДА в гемолизате эритроцитов животных опытной подгруппы в сравнении с аналогичными показателями животных контрольной подгруппы. Сравнение этих результатов со значениями аналогичных показателей интактных крыс свидетельствует о положительном эффекте использованной фармакологической коррекции, так как концентрации как ДК, так и МДА в гемолизате эритроцитов животных с фармакологической коррекцией находились в референтных интервалах значений данных показателей для интактных крыс.

При использовании пептидов гипофиза с целью фармакологической коррекции концентрация восстановленного глутатиона в гемолизатах эритроцитов животных опытной подгруппы достоверно возросла на 17,8% в сравнении с аналогичным показателем животных контрольной подгруппы, тогда как аналогичный показатель у животных контрольной подгруппы достоверно снижился на 18,8% в сравнении с интактными животными. Одновременно в гемолизате эритроцитов крыс с фармакологической коррекцией пептидным комплексом гипофиза активность глутатион-S-трансферазы возросла на 51,6% в сравнении с аналогичным показателем животных контрольной подгруппы, у которых активность этого фермента в гемолизате эритроцитов достоверно снижалась на 19,6% в сравнении с животными интактной подгруппы. У животных контрольной подгруппы (без фармакологической коррекции) статистически значимо на 31,8% снижалась также активность глутатионредуктазы в сравнении с животными интактной подгруппы. Использование для фармакологической коррекции пептидного комплекса гипофиза приводило к увеличению на 33,3% активности этого фермента в эритроцитах животных опытной под-

Таблица 2. Эффективность коррекции пептидным экстрактом гипофиза состояния процессов ПОЛ и антиоксидантной системы у крыс при постоянном освещении на 30-е сутки после острого тяжёлого отравления тиопенталом натрия в дозе ЛД₅₀

Table 2. Lipid peroxidation processes and antioxidant system correction efficacy in rats with a peptide extract of the pituitary gland under constant illumination on the 30th day after acute severe poisoning with sodium thiopental at a dose of LD₅₀

Исследуемые показатели ($M \pm m$)	Экспериментальные подгруппы		
	Интактные ($n=6$)	Без коррекции (контроль) ($n=6$)	Коррекция пептидным комплексом гипофиза ($n=6$)
МДА, нмоль/г гемоглобина	17,6±1,1	18,8±0,4	18,2±0,6
ДК, нмоль/г гемоглобина	4,8±0,3	5,9±0,3 [#]	5,2±0,1*
СОД, Ед. акт./г гемоглобина	2832,3±214,4	2503±154,5	4826,4±169,6 ^{#*}
ВГ, мкмоль/г гемоглобина	10,2±0,3	8,7±0,1 [#]	13,5±0,5 ^{#*}
ГТ, Ед. акт./г гемоглобина	103,7±4,3	89,3±3,6 [#]	162,0±7,8 ^{#*}
ГП, Ед. акт./г гемоглобина	30,2±0,5	25,8±0,3 [#]	31,8±1,1*
ГР, Ед. акт./г гемоглобина	1,2±0,2	0,9±0,1	1,4±0,1*
Г-6-ФДГ, Ед. акт./г гемоглобина	5,1±0,7	3,7±0,4 [#]	7,4±1 ^{#*}

группы в сравнении с аналогичным показателем у животных контрольной подгруппы. Активность данного фермента в эритроцитах крыс, получивших фармакологическую коррекцию, была идентична активности фермента в эритроцитах интактных крыс. При фармакологической коррекции пептидами гипофиза в гемолизатах эритроцитов животных опытной подгруппы достоверно увеличивалась на 37,3% и активность супероксиддисмутазы в сравнении с аналогичным показателем животных контрольной подгруппы. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы также достоверно возрастала на 28,5% в подгруппе с использованием пептидов гипофиза в сравнении с аналогичным показателем животных контрольной подгруппы. В то время как при сравнении аналогичного показателя с этим показателем у интактных крыс было установлено, что активность данного фермента у животных контрольной подгруппы была снижена на 25,6%.

Таким образом, в условиях обычного освещения после однократного острого отравления крыс депримирующим ядом — тиопенталом натрия в дозе ЛД₅₀ использование фармакологической коррекции пептидным продуктом из гипофиза способствовало достоверному снижению повышенной в результате острой интоксикации концентрации первичных продуктов ПОЛ мембран эритроцитов — диеновых конъюгатов. При использовании для коррекции нарушенного клеточного окислительно-восстановительного баланса исследуемого биопродукта у животных опытной подгруппы в гемолизатах эритроцитов также значительно уменьшалась концентрация малонового диальдегида в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной подгруппы (т.е. у животных без фармакологической коррекции). Одновременно возросла активность супероксиддисмутазы позволяющая поддерживать баланс в клетках активных форм кислорода (АФК). У животных с фармакологической коррекцией в красных клетках крови также увеличилась концентрация восстановленного глутатиона, что сви-

детельствует о повышенном расходовании внутриклеточного глутатиона в целях поддержания клеточного редокс-баланса даже через значительное время после тяжёлого отравления нейротоксикантом. При этом активность ферментов, принимающих участие в обмене глутатиона, а, соответственно, и в антиоксидантной защите — глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, у животных с фармакологической коррекцией пептидным продуктом гипофиза также достоверно возрастала, что способствовало воспроизводству запасов внутриклеточного глутатиона и поддержанию окислительного баланса в клетках.

В табл. 2 представлены данные по значениям показателей процессов ПОЛ и антиоксидантной системы у крыс, включённых в исследование подгрупп, при постоянном освещении после сочетанного воздействия стресс-факторов на экспериментальных животных.

Представленные в табл. 2 данные демонстрируют, что в подгруппе животных, подвергнутых воздействию постоянного освещения через 1 мес после острого тяжёлого отравления тиопенталом натрия, использование пептидного продукта гипофиза для коррекции окислительного статуса клеток приводило к достоверному снижению образования ДК в эритроцитах на 11,8% в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной подгруппы. Существенно, что при сравнении значений данного показателя у контрольной подгруппы крыс со значениями этого показателя у интактных крыс было установлено, что в гемолизатах эритроцитов крыс контрольной подгруппы концентрация ДК оказалась повышенной на 22,9%.

Концентрация восстановленного глутатиона в гемолизатах эритроцитов крыс, получивших фармакологическую коррекцию, достоверно возросла на 55,2% в сравнении с аналогичным показателем у животных контрольной подгруппы и на 32,3% в сравнении с данным показателем у ин-

Таблица 3. Эффективность коррекции пептидным экстрактом гипофиза состояния процессов ПОЛ и антиоксидантной системы у крыс при постоянной темноте на 30-е сутки после острого отравления тиопенталом натрия в дозе LD₅₀

Table 3. Lipid peroxidation processes and antioxidant system correction efficacy in rats with a peptide extract of the pituitary gland in constant darkness on the 30th day after acute poisoning with sodium thiopental at a dose of LD₅₀

Исследуемые показатели (<i>M±m</i>)	Экспериментальные подгруппы		
	Интактные (<i>n=6</i>)	Без коррекции (контроль) (<i>n=6</i>)	Коррекция пептидным комплексом гипофиза (<i>n=6</i>)
МДА, нмоль/г гемоглобина	17,4±0,8	18,2±0,6	16,0±1,0*#
ДК, нмоль/г гемоглобина	6,2±0,1	6,2±0,1	4,9±0,2*#
СОД, Ед. акт./г гемоглобина	3009,1±329,2	2684,6±168,9	4461,3±684,7*#
ВГ, мкмоль/г гемоглобина	13,2±0,8	10,0±0,3#	11,0±0,3*#
ГТ, Ед. акт./г гемоглобина	109,9±2	91,2±3,8#	151,9±3,3*#
ГП, Ед. акт./г гемоглобина	33,1±0,4	34,4±2,1#	41,6±3,4*#
ГР, Ед. акт./г гемоглобина	1,3±0,1	1,3±0,1	2,0±0,1*#
Г-6-ФДГ, Ед. акт./г гемоглобина	4,8±0,4	5,3±0,7	8,8±1,0*#

тактных крыс. Напротив, при сравнении аналогичного показателя у животных, подвергнутых сочетанному воздействию стресс-факторов и не получивших фармакологической коррекции (контрольная подгруппа), с данным показателем у интактных крыс оказалось, что концентрация восстановленного глутатиона в гемолизате эритроцитов крыс достоверно уменьшилась на 14,7%. Активность ферментов обмена глутатиона в гемолизатах эритроцитов крыс с фармакологической коррекцией пептидным продуктом достоверно повышалась в сравнении с аналогичным показателем у животных контрольной подгруппы: глутатион-S-трансферазы — на 81,4%, глутатионредуктазы — на 55,5% и глутатионпероксидазы — на 23,2%. Напротив, активность этих ферментов в гемолизатах эритроцитов крыс контрольной подгруппы (без фармакологической коррекции) достоверно снижалась. Так, у крыс без фармакологической коррекции активность глутатионпероксидазы была снижена на 14,6%, а активность глутатион-S-трансферазы на 13,8% в сравнении с аналогичными показателями у интактных крыс ($p < 0,05$). При использовании биопродукта гипофиза с целью коррекции оксидативного статуса клеток в гемолизатах эритроцитов крыс опытной подгруппы также достоверно увеличилась на 92,8% активность супероксиддисмутазы в сравнении с аналогичным показателем крыс контрольной подгруппы и на 70,4% в сравнении с аналогичным показателем интактных крыс. В подгруппе животных, получивших фармакологическую коррекцию, в гемолизатах эритроцитов достоверно возросла в два раза активность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в сравнении с аналогичным показателем у животных контрольной подгруппы и на 32,3% в сравнении с тем же показателем у интактных крыс.

Таким образом, фармакологическая коррекция клеточным экстрактом гипофиза клеточного оксидативного статуса, нарушенного в результате сочетанного воздействия стресс-факторов пребывания в условиях постоянного освещения и ост-

рого тяжёлого отравления тиопенталом натрия способствовала снижению первичных и вторичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгат и малонового диальдегида в красных клетках крови, а также поддержанию необходимой концентрации восстановленного глутатиона, выполняющего в клетках функцию основного буфера для факторов оксидативного стресса. Очевидно, что это являлось следствием установленного увеличения активности ферментов, связанных с редокс-циклированием глутатиона — глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы. У животных, получивших фармакологическую коррекцию, в клетках увеличилась также активность супероксиддисмутазы, что способствовало поддержанию баланса АФК. У животных, получивших фармакологическую коррекцию, увеличилась и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — ключевого фермента пентозофосфатного пути окисления углеводов, что способствовало адекватному функционированию системы редокс-циклирования глутатиона.

В табл. 3 представлены данные по значениям показателей процессов ПОЛ и антиоксидантной системы у крыс, включённых в исследование подгрупп, при постоянной темноте после сочетанного воздействия стресс-факторов на экспериментальных животных.

Представленные в табл. 3 данные демонстрируют, что в подгруппе крыс с фармакологической коррекцией пептидным продуктом гипофиза последствием сочетанного воздействия на экспериментальных животных стресс-факторов постоянной темноты и острого тяжёлого отравления тиопенталом натрия концентрация ДК в гемолизате эритроцитов была снижена на 20,9% в сравнении с аналогичным показателем у крыс как контрольной, так и интактной подгрупп, а МДА — на 12,1% в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной подгруппы и на 8,0% — в сравнении с аналогичным показателем у интактных крыс. Концентрация восстановленного глутатиона в гемолизатах эритроцитов жи-

вотных контрольной подгруппы после воздействия стресс-факторов достоверно снизилась на 24,2% в сравнении с аналогичным показателем у интактных крыс. При фармакологической коррекции пептидным продуктом гипофиза этот показатель у крыс опытной подгруппы, напротив, увеличился на 10% в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной подгруппы, однако при сравнении с аналогичным показателем интактных крыс был достоверно снижен на 16,6%.

Активность глутатион-S-трансферазы в гемолизате эритроцитов крыс без фармакологической коррекции снизилась на 17% в сравнении с аналогичным показателем у интактных крыс. При использовании пептидного продукта гипофиза с целью коррекции клеточного оксидативного статуса активность глутатион-S-трансферазы в гемолизатах эритроцитов крыс опытной подгруппы была достоверно повышена на 66,5% в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной подгруппы и на 38,2% в сравнении с аналогичным показателем у интактных крыс. Активность глутатионпероксидазы в гемолизатах эритроцитов крыс контрольной подгруппы достоверно повышалась на 3,9% в сравнении с аналогичным показателем интактных крыс. Активность этого фермента в гемолизатах эритроцитов крыс опытной подгруппы была достоверно повышена на 20,9% в сравнении с аналогичным показателем крыс контрольной подгруппы и на 25,6% в сравнении с интактными крысами. Активность глутатионредуктазы в гемолизатах эритроцитов крыс, получивших фармакологическую коррекцию, достоверно возросла на 53,8% в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной подгруппы. В случае сравнения с аналогичным показателем у интактных крыс было также установлено увеличение активности этого фермента. Активность супероксиддисмутазы в гемолизатах эритроцитов крыс, получивших фармакологическую коррекцию, достоверно повышалась на 66,2% в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной подгруппы. У крыс после фармакологической коррекции при сравнении результатов определения активности супероксиддисмутазы в гемолизатах эритроцитов с аналогичными данными у интактных крыс было также установлено достоверное увеличение на 48,2% активности этого фермента в гемолизатах эритроцитов. В гемолизатах эритроцитов крыс, получивших фармакологическую коррекцию, достоверно увеличивалась и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы: на 66,0% в сравнении с аналогичным показателем для подгруппы крыс без фармакологической коррекции и на 83,3% в сравнении с интактными крысами.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у экспериментальных животных,

подверженных сочетанному воздействию условий постоянной темноты и острого отравления тиопенталом натрия в дозе LD_{50} и получивших фармакологическую коррекцию пептидным продуктом гипофиза, значительно уменьшалась концентрация первичных и вторичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгат и малонового диальдегида. Антиоксидантный эффект (снижение в гемолизатах эритроцитов крыс с фармакологической коррекцией изначально повышенных концентраций первичных продуктов ПОЛ) от использования в целях коррекции пептидного продукта гипофиза при постоянном отсутствии освещения был более выражен, чем в условиях постоянного наличия освещения. Концентрация восстановленного глутатиона в клетках животных, получивших фармакологическую коррекцию, также увеличивалась в сравнении с аналогичным показателем у животных без фармакологической коррекции, но не достигала уровня восстановленного глутатиона в гемолизатах эритроцитов интактных крыс. При фармакологической коррекции пептидным продуктом гипофиза возрастала также активность ферментного звена антиоксидантной защиты клеток. Так, в гемолизатах эритроцитов крыс, получивших фармакологическую коррекцию, было констатировано увеличение активности супероксиддисмутазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и ферментов обмена глутатиона — глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы. Очевидно, что фармакологическая коррекция пептидным продуктом гипофиза способствует восстановлению клеточного оксидативного статуса, нарушенного сочетанным воздействием на экспериментальных животных фактора десинхроноза (пребывание в условиях постоянной темноты) и острого тяжёлого отравления тиопенталом натрия. Существенно, что позитивный эффект фармакологической коррекции клеточного оксидативного статуса у крыс с воздействием постоянного отсутствия освещения менее выражен, чем у крыс с воздействием постоянного наличия освещения, что, вероятно, связано с большим влиянием на оксидативный статус клеток условий постоянной темноты как фактора десинхроноза.

Резюмируя данные табл. 1–3 и выше представленную их интерпретацию, можно констатировать наличие позитивного эффекта фармакологической коррекции пептидным продуктом гипофиза оксидативного статуса клеток, нарушенного в результате сочетанного воздействия на крыс факторов десинхроноза (пребывание в условиях изменённого светового режима) и острого тяжёлого отравления депримирующим ядом (тиопентал натрия в дозе LD_{50}). Результаты выполненного исследования свидетельствуют, что пептидный продукт, полученный из гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*), в качестве сред-

ства коррекции клеточного оксидативного статуса эффективен при сочетанном воздействии на крыс острого тяжёлого отравления тиопенталом натрия и факторов десинхроноза, моделируемого различными условиями внешнего освещения. Антиоксидантный эффект пептидного продукта гипофиза проявлялся значительным уменьшением в гемолизатах эритроцитов крыс с фармакологической коррекцией концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгат и малонового диальдегида, а также увеличением концентрации восстановленного глутатиона. При фармакологической коррекции пептидным продуктом гипофиза возрастала также активность ферментного звена антиоксидантной защиты клеток. В частности, в гемолизатах эритроцитов крыс, получивших фармакологическую коррекцию, было констатировано существенное увеличение активности супероксиддисмутазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и ферментов обмена глутатиона — глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Позитивный эффект фармакологической коррекции клеточного оксидативного статуса, нарушенного в результате сочетанного воздействия на крыс факторов десинхроноза и острого тяжёлого отравления токсикантом депримирующего типа действия, сохранялся на протяжении длительного времени (до 30 сут) после применения данного биологического продукта в качестве средства коррекции. Полученные результаты также свидетельствуют, что фармакологическая коррекция пептидным продуктом гипофиза клеточного оксидативного статуса способствует поддержанию в клетках животных опытной подгруппы концентрации основного клеточного буфера — восстановленного глутатиона на достаточном уровне, тем самым сохраняя клеточный редокс-баланс.

В последние годы появляется всё больше данных, свидетельствующих о наличии взаимосвязи между циркадианными (циркадными) ритмами и состоянием оксидативного статуса клеток. Существование такой взаимосвязи неудивительно, так как для большинства организмов как дневных, так и ночных, характерны ежедневные колебания (или ритмичные изменения) в потреблении энергии, двигательной активности, реакции на воздействие различных экзогенных и эндогенных факторов, способных влиять на клеточный оксидативный статус. Существенно, что циркадианный осциллятор, выполняющий в организме функцию своеобразных биологических часов, участвует в контроле уровня в клетках многих антиоксидантных белков и кофакторов, необходимых для нормального протекания окислительно-восстановительных клеточных реакций. И наоборот, равновесие оксидативных и антиоксидативных

процессов в клетках обеспечивает циркадианный осциллятор необходимыми редокс-чувствительными транскрипционными факторами и ферментами [15]. Следовательно, моделируя сочетанные стресс-воздействия на состояние оксидативного статуса клеток, уместно использовать условия изменённого светового режима при содержании экспериментальных животных.

По результатам проведённых нами ранее исследований было установлено, что однократное острое отравление тиопенталом натрия в условиях длительного изменения светового режима приводит к развитию тканевой гипоксии и оксидативного стресса [16]. При этом нарушается баланс между окислительными и антиокислительными клеточными системами, наблюдается усиленное образование в клетках АФК и активизация процессов ПОЛ клеточных мембран [4]. Являясь важнейшими факторами оксидативного стресса, АФК одновременно индуцируют синтез клеточных метаболитов, которые участвуют в регуляции различных внутриклеточных биологических процессов, что способствует, в том числе, адаптации клеток к изменённому световому режиму. У млекопитающих белки часовых генов, относящиеся к семейству транскрипционных факторов, содержат домены bHLH (спираль-петля спираль) b PAS-мотив (Per-Arnt-Sim). Домен PAS активируется светом, способен связывать гем, кислород, угарный газ, оксид азота, взаимодействует со стероидами, пептидными гормонами, реагирует на изменение мембранного потенциала [17]. Фоточувствительный PAS-домен присутствует во многих белках, контролирующих энергетический обмен, который, в свою очередь, связан с концентрацией кислорода в клетке, наличием субстратов для окисления и получения восстановительных эквивалентов [17]. Вероятно, одновременное изменение светового режима и воздействие на клетки организма экспериментальных животных депримирующего токсиканта (тиопентал натрия в дозе ЛД₅₀) способствует активации белков, поддерживающих не только редокс-статус клетки, но и выполняющих функцию локальных циркадианных осцилляторов. Очевидно, что при длительном пребывании экспериментальных животных в условиях нарушенного светового режима ресурсы антиоксидантной системы организма (включая ресурсы внутриклеточных антиоксидантных процессов) снижаются, и факторы оксидативного стресса негативно воздействуют на биомембраны и внутриклеточные биохимические процессы.

Общепризнано также значение системы глутатиона в поддержании редокс-статуса клетки и в регуляции многих клеточных биохимических процессов (например, установлена важность этой системы в поддержании тиол-дисульфидного

равновесия молекул белков). Имеются также данные литературы, указывающие на регулирующее влияние системы глутатиона на углеводный, липидный и белковый обмен путём изменения активности тиол-зависимых ферментов. Система глутатиона имеет большое значение и в процессах детоксикации ксенобиотиков и их метаболитов [18]. Изучаются различные аспекты функций глутатиона при старении клеток и адаптации клеток к гипоксии [19]. В частности известно, что регуляция в клетках тиол-дисульфидного равновесия осуществляется за счёт превращения восстановленной формы глутатиона в окисленную. Процесс модификации сульфгидрильных групп играет большую роль в редокс-регуляции внутриклеточных биохимических процессов. Внутриклеточная концентрация глутатиона в 500–1000 раз превышает уровень НАДФ⁺+Н⁺ [18]. Редокс-система глутатиона включает в себя глутатион, глутатионредоксины и глутатионредуктазу. Глутатионредоксины катализируют восстановление дисульфидов, используя при этом восстановленный глутатион. Образующийся в этих реакциях окисленный глутатион в свою очередь восстанавливается глутатионредуктазой, которая в качестве кофермента использует НАДФ⁺+Н⁺. Основным источником НАДФ⁺+Н⁺ является пентозофосфатный путь окисления углеводов. Активность ключевого фермента данного цикла — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы лимитирует возможности редокс-циклирования глутатиона. Существенно, что в нашем исследовании у крыс с фармакологической коррекцией клеточного окислительного статуса пептидным продуктом гипофиза активность как глутатионредуктазы, так и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы достоверно увеличивалась.

Интенсивное превращение восстановленного глутатиона в дисульфид в результате глутатионпероксидазной реакции имеет следствием уменьшение соотношения «восстановленный глутатион/окисленный глутатион», именно поэтому наращивание объёма восстановленного глутатиона в клетке следует считать компенсаторной реакцией антиоксидантной защиты клетки при её адаптации к окислительному стрессу. В нашем исследовании концентрация восстановленного глутатиона в гемолизате эритроцитов крыс, получавших фармакологическую коррекцию пептидным продуктом гипофиза, достоверно возросла, что свидетельствует о повышенном расходовании внутриклеточного глутатиона для поддержания редокс-баланса даже

через значительное время после сочетанного воздействия стресс-факторов изменённого светового режима и острого тяжёлого отравления тиопенталом натрия. При этом активность ферментов, принимающих участие в обмене глутатиона, а соответственно, и в антиоксидантной защите — глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы, у животных с фармакологической коррекцией пептидным продуктом гипофиза также достоверно увеличилась. Установлено, что глутатионпероксидаза утилизирует перекиси полиненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов, а глутатионтрансфераза способна проявлять независимую пероксидазную активность и участвует в утилизации избытка перекиси водорода, что является следствием удаления АФК супероксиддисмутазой. Учитывая большую концентрацию глутатионтрансферазы в клетке, особенно в ядре, этот фермент является основным ферментом антиоксидантной защиты ядра.

Заключение

Исследование биологической активности клеточного экстракта гипофиза Северного оленя (*Rangifer tarandus*) в условиях *in vivo* при одновременном воздействии на животных факторов десинхроноза и острой тяжёлой интоксикации тиопенталом натрия на экспериментальной модели нарушений клеточного окислительного статуса позволило установить наличие антиоксидантной активности у изученного пептидного продукта. Так, интраназальное введение крысам данного пептидного продукта гипофиза на протяжении двух недель после острого тяжёлого отравления тиопенталом натрия в условиях длительного воздействия светового десинхроноза имело следствием снижение в гемолизатах эритроцитов крыс, получивших фармакологическую коррекцию, первичных и вторичных продуктов ПОЛ, нормализацию показателей ферментативного компонента системы антиоксидантной защиты и редокс-баланса красных клеток крови, нарушенных в условиях сочетанного воздействия на организм стресс факторов различной природы, что является необходимым условием для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма и свидетельствует о перспективности поиска средств увеличения резистентности организма к неблагоприятным воздействиям факторов внешней среды среди биологических продуктов с антиоксидантной активностью.

Литература/References

1. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Novikova T.M., Aksenov V.V. Cardioprotective effect of cytoflavine on a model of doxorubicin-induced cardiomyopathy Eksp Klin Farmakol. 2010; 73 (3): 15–17. PMID: 20408423.

2. Giordano C., Marchio M., Biagini G. Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets Front Neurol. 2014; 5: 63: 1–14. doi:10.3389/fneur.2014.00063.
3. Fosgerau K., Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions Drug Discov Today. 2015; 20 (1): 122–128. doi: 10.1016/j.drudis.2014.10.003.

4. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жилиева Е.Х. и др. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии, Санкт-Петербург 2016; 19–20. [Batotsyrenova E.G., Kostrova T.A., Zhilyeva E.Kh. i dr. Okislitel'nyj stress v psikiatrii i nevrologii, Sankt-Peterburg 2016; 19–20. (in Russian)]
5. Батоцыренова Е.Г., Кацууро В.А., Иванов М.Б. Маркеры энергетического обмена в условиях нарушения циркадианных ритмов. Вопросы биол мед фарм химии. 2017; 20 (11): 39–42. [Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Ivanov M.B. Markery energeticheskogo obmena v usloviyakh narusheniya tsirkadiannykh ritmov. Voprosy Biol Med Farm Khimii. 2017; 20 (11): 39–42. (in Russian)]
6. Кострова Т.А., Жилиева Е.Х., Лисицкий Д.С. и др. Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и при патологии, СПб.: 2017; 135. [Kostrova T.A., Zhilyeva E.Kh., Lisitskiy D.S. i dr. Vzaimodejstvie nervnoj i immunnnoj sistem v norme i pri patologii, St-Peterburg: 2017; 135. (in Russian)]
7. Швецов А.В., Дюжицова Н.А., Савенко Ю.Н., Батоцыренова Е.Г., Кацууро В.А. Влияние экспериментальной комы на экспрессию белка BCL-2 и KASP3-3,9 в мозге крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 160 (8): 178–181. [Shvetsov A.V., Dzyuzhikova N.A., Savenko Yu.N., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A. Vliyaniye eksperimental'noj komy na ekspressiyu belka BCL-2 i KASP3-3,9 v mozge krysov. Bjulleten' Eksperimental'noj Biologii i Meditsiny. 2015; 160 (8): 178–181. (in Russian)]
8. Klimina K.M., Batotsyrenova E.G., Yunes R.A., Gilyeva E.H., Poluektova E.U., Kostrova T.A., Kudryavtseva A.V., Odorskaya M.V., Kashuro V.A., Kasianov A.S., Ivanov M.B., Danilenko V.N. The effects of desynchronization on the gut microbiota composition and physiological parameters of rats. BMC Microbiology. 2019;19: 160. doi: 10.1186/s12866-019-1535-2.
9. Носов А.В., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А. Коррекция нарушений энергетического обмена при острых отравлениях депримирующими ядами. Medline.ru 2014; 15: 195–208. [Nosov A.V., Basharin V.A., Bonitenko E.Yu., Belyakova N.A. Korrektsiya narusheniy energeticheskogo obmena pri ostryykh otravleniyakh depimiruyushchimi yadami. Medline.ru 2014; 15: 195–208. (in Russian)]
10. Batotsyrenova E.G., Zolotoverkhaya E.A., Kashuro V.A., Sharabanov A.V. Changes of biochemical parameters in blood serum rats under chronic light desynchronization. Biomeditsinskaya Khimiya. 2020; 66 (6): 450–455. doi: 10.18097/PBMC202006606450.
11. Стальная И. Д. Современные методы в биохимии: книга. Под ред. В. Н. Ореховича, М.: Медицина. 1977. [Stal'naya I. D. Sovremennyye metody v biokhimii: kniga. Ed. V. N. Orekhovicha, Moscow: Meditsina. 1977. (in Russian)]
12. Mihara M., Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test Anal Biochem.1978; 86 (1): 271–278. doi: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.
13. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys. 1959; 2 (1): 70–77. doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6.
14. Habig W. H., Jakoby W. B. Assays for differentiation of glutathione S-transferases. Methods Enzymol. 1981; 77: 398–405. doi: 10.1016/s0076-6879(81)77053-8.
15. Ray S., Reddy A.B. Cross-talk between circadian clocks, sleep-wake cycles, and metabolic networks: Dispelling the darkness Bioessays. 2016; 38: 394–405. doi: 10.1002/bies.201500056.
16. Кострова Т.А., Батоцыренова Е.Г., Кацууро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Степанов С.В., Золотоверхая Е.А., Щепеткова К.М. Оценка биохимических показателей в тканях головного мозга у крыс в отдаленный период после тяжелого отравления тиопенталом натрия. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 21 (3): 429–435. [Kostrova T.A., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Stepanov S.V., Zolotoverkhaya E.A., Shchepetkova K.M. Otsenka biokhimicheskikh pokazatelej v tkanyakh golovnogo mozga u krysov v otdalennyj period posle tyazhelogo otravleniya tiopentalom natriya. Meditsina Ekstremal'nykh Situatsij. 2019; 21 (3): 429–435. (in Russian)]
17. Brancaccio M., Enoki R., Mazuski C. N., Jones J., Evans J.A., Azzi A. Network-mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back. J Neurosci. 2014; 34 (46): 15192–15199. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3233-14.2014.
18. Кацууро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов. Автореф. дис. д-ра мед. наук, СПб.: 2009; 14. [Kashuro V.A. Patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie sistemy glutationa v otsenke tsitotoksicheskogo dejstviya protivopukholevykh preparatov. Avtopref. d. d-pa med. nauk, SPb.: 2009; 14. (in Russian)]
19. Москалев А.А. Старение и гены. СПб.: Наука. 2008; 358. [Moskalev A.A. Starenie i geny. SPb.: Nauka. 2008; 358. (in Russian)]

Информация об авторах

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна — к. б. н., доцент кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный Педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Кацууро Вадим Анатольевич — д. м. н., заведующий лабораторией биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Шарабанов Андрей Вячеславович — научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Козлов Виктор Константинович — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-5751-215X

Коваленко Алексей Леонидович — д. б. н., к. х. н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России), Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3695-2671

About the authors

Batotsyrenova Ekaterina Gennadievna — Ph. D. in biology, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Kashuro Vadim Anatolyevich — D. Sc. in medicine, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Sharabanov Andrey Vyacheslavovich — Researcher at the Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Kozlov Viktor Konstantinovich — D. Sc. in medicine, Professor, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5751-215X

Kovalenko Alexey Leonidovich — D. Sc. in biology, Ph. D. in chemistry, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3695-2671

Влияние расхождений критериев CLSI и EUCAST на интерпретацию чувствительности Enterobacteriaceae к карбапенемам

*Л. А. КОРНОУХОВА^{1,2}, В. Л. ЭМАНУЭЛЬ², Ю. В. ГУРЬЕВА³, И. Г. ЧЕРНЫХ³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Effect of Differences in the CLSI and EUCAST Criteria on the Interpretation of Enterobacteriaceae Sensitivity to Carbapenems

*LYUBOV A. KORNOUKHOVA^{1,2}, VLADIMIR L. EMANUEL², YULIA V. GURIEVA³, IRINA G. CHERNYKH³

¹ Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

³ North-Western Centre of Evidence-based Medicine Co, Saint Petersburg, Russian Federation

Резюме

Актуальность. Две системы определения восприимчивости бактерий к антимикробным препаратам CLSI и EUCAST рекомендованы для применения в глобальной системе эпидемиологического надзора за устойчивостью к антимикробным препаратам Всемирной Организации Здравоохранения, но имеют отличия по методологии постановки антибиотикограммы, пороговых значений точек отсечения и интерпретации результатов. Не ясно истинное значение методических расхождений между этими системами для глобального микробиологического мониторинга.

Цель исследования — оценить влияние различий в точках отсечения по критериям CLSI и EUCAST на интерпретацию антимикробной чувствительности микроорганизмов к карбапенемам в Санкт-Петербурге.

Дизайн — скрининговое и сравнительное исследование.

Материалы и методы. Изучена чувствительность к меропенему у *Escherichia coli* ($n=2956$), *Klebsiella pneumoniae* ($n=1189$) за период 2011–2013 гг. и 2016–2019 гг., проинтерпретированные по пороговым значениям 2 руководств 2020 г.

Результаты. Взвешенная каппа продемонстрировала хорошее согласие результатов между стандартами EUCAST vs CLSI как для *E.coli* (0,58; 95% ДИ 0,55–0,61), так и для *K.pneumoniae* (0,77; 0,73–0,81). Критерий Хи-квадрат МакНемара выявил различия между двумя стандартами при оценке чувствительности *E.coli* к меропенему, которые составили 5,31% (95% ДИ 5,06–5,31%, $p<0,0001$), для *K.pneumoniae* — 3,95% (95% ДИ 3,36–3,95%, $p<0,0001$).

Заключение. Достоверность определения чувствительности бактерий к антимикробным препаратам оказывает значительное влияние на их рациональное применение и результаты микробиологического мониторинга. Первоочередной задачей является разработка национальных стандартов, учитывающих региональные особенности.

Ключевые слова: определение чувствительности к антибиотикам; диско-диффузионный метод; карбапенемы; меропенем; резистентность; микробиологический мониторинг

Для цитирования: Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Гурьева Ю.В., Черных И.Г. Влияние расхождений критериев CLSI и EUCAST на интерпретацию чувствительности Enterobacteriaceae к карбапенемам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 30–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-30-37.

Abstract

Relevance: The two systems for determining the susceptibility of bacteria to antimicrobial drugs, CLSI and EUCAST, are recommended for use in the global system of epidemiological surveillance of antimicrobial resistance of the World Health Organization. However, they differ in the methodology of setting an antimicrobial susceptibility testing, threshold values of cut-off points, as well as interpretation of results. The true significance of methodological differences between these systems for global microbiological monitoring is unclear.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: набережная реки Фонтанки, 154, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, 198103. E-mail: kornouchova@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 199004 Russian Federation. E-mail: kornouchova@mail.ru

The aim of the study was to evaluate the influence of differences in the cut-off points of CLSI and EUCAST on the interpretation of antimicrobial sensitivity of microorganisms to carbapenems in Saint Petersburg.

Design: screening and comparative study.

Materials and methods. Sensitivity to Meropenem was studied in *Escherichia coli* ($n=2956$), as well as *Klebsiella pneumoniae* ($n=1189$) for the period of 2011–2013 and 2016–2019, and interpreted according to the threshold values of the two guidelines (2020).

Results. The weighted Kappa showed good agreement between the EUCAST vs CLSI standards for both *E.coli* (0.58; 95% CI 0.55–0.61) and *K.pneumoniae* (0.77; 0.73–0.81). McNemar's Chi-square test revealed differences between the two standards in assessing sensitivity to Meropenem of *E.coli* which were 5.31% (95% CI 5.06–5.31%, $P<0.0001$), and of *K.pneumoniae* — 3.95% (95% CI 3.36–3.95%, $P<0.0001$).

Conclusion. The reliability of determining sensitivity bacteria to anti-microbial drugs has a significant impact on their rational use and the results of microbiological monitoring. The first priority is to develop national standards that take regional characteristics into account.

Keywords: antibiotic susceptibility testing; disc diffusion; carbapenems; meropenem; resistance rates; microbiological monitoring

For citation: Kornoukhova L. A., Emanuel V. L., Gurieva Yu. V., Chernykh I. G. Effect of differences in the CLSI and EUCAST criteria on the interpretation of Enterobacteriaceae sensitivity to carbapenems. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 30–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-30-37.

Действующий в Российской Федерации методический документ МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания», основанный на критериях Института клинических и лабораторных стандартов (англ. Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI), в п. 3 говорит о том, что «определение показаний для исследования чувствительности микроорганизмов является обязанностью врача-бактериолога. Обязательному исследованию на чувствительность к АБП подлежат все микроорганизмы, выделенные из первично стерильных жидкостей, собранных в асептических условиях. В остальных случаях оценке чувствительности должна предшествовать оценка клинической значимости выделенного микроорганизма» [1]. Учитывая, что критерии оценки, регламентированные МУК 4.12.1890-04 устарели, в лабораториях Российской Федерации с 2014 г. используются клинические рекомендации, основанные на рекомендациях Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (англ. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Несмотря на важность определения устойчивости бактерий к противомикробным препаратам для микробиологического мониторинга и оценки чувствительности для рутинных диагностических и исследовательских целей, методология постановки антибиотикограммы (англ. antimicrobial susceptibility testing, AST), пороговых значений точки отсечения (cut-off) и интерпретации этих двух систем — CLSI и EUCAST — далеки от гармонизации. Обе системы рекомендованы для применения в глобальной системе эпидемиологического надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам Всемирной Организацией Здравоохранения (GLASS, [2]). Пока неясно истинное значение методических расхождений между этими системами для глобального

микробиологического мониторинга, не определено планируется ли достижение консенсуса.

Во многом в этих стандартах рекомендации по подготовке посевного материала, инокуляции агара, нанесению диска и считыванию диаметров зон задержки роста (ДЗЗР) аналогичны. Продолжительность инкубации в стандарте CLSI более вариабельна, а рекомендуемая температура составляет $35\pm 2^\circ\text{C}$. EUCAST рекомендует температуру инкубации $35\pm 1^\circ\text{C}$ на 16–20 ч для всех организмов, исключение составляет *Campylobacter* spp. и оценка активности гликопептидов против *Enterococcus* spp., которые требуют 24 ч в этих двух случаях. Обе системы используют агар Мюллера–Хинтона (MXA) для AST Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Acinetobacter* spp., и *Enterococcus* spp. В CLSI используется отдельная среда для *Haemophilus* spp.; GC агаровая основа с 1% ростовой добавки для *Neisseria gonorrhoeae*, а для *Streptococcus* spp., *Campylobacter jejuni/coli*, *Pasteurella* spp. и *Neisseria meningitidis* MXA дополнен 5% овечьей кровью, тогда как EUCAST использует MXA, дополненный 5% лошадиной кровью и 20 мг/л β -НАД для *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Campylobacter jejuni/coli*, *Pasteurella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Kingella kingae*, *Aerococcus* spp. и *Corynebacterium* spp. В стандартах CLSI отсутствуют зоны задержки роста для *Aerococcus* spp., *K.kingae*, *L.monocytogenes*, *Corynebacterium* spp., а в EUCAST — для *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *Burkholderia cepacia*, *Vibrio* spp.

Для некоторых лекарственных средств рекомендации EUCAST содержат иные антибактериальные нагрузки на диск, чем рекомендации CLSI, делая невозможным прямое сопоставление результатов диско-диффузионного метода [3, 4]. Разная нагрузка препарата на диск используется для 13 антибиотиков, среди которых: амоксициллин-клавулановая кислота, ампициллин, цефотаксим, цефтаролин, цефтазидим, цефтазидим–авибак-

Таблица 1. Распределение результатов исследований клинических изолятов Enterobacteriaceae по интерпретативным категориям

Table 1. Distribution of studies' results of Enterobacteriaceae clinical isolates by interpretive categories

Препарат	Диаметр зон подавления роста, мм						cut-off для скрининга карбапенемаз
	CLSI M100-S30			EUCAST, 2020			
	R≤	I	S≥	R<	S≥	ECOFF≥	
Меропенем, 10 мкг	19	20–22	23	16	22	25	<28*

Примечание. S — чувствителен; I — промежуточная чувствительность; R — устойчив. * — выявление карбапенемаз должно проводиться во всех случаях, если диаметр зоны <25 мм (по методологии EUCAST [6]).

Note. S — sensitive; I — intermediate sensitivity; R — resistant. * — detection of carbapenemases should be carried out in all cases if the area diameter is <25 mm (according to the EUCAST methodology [6]).

Таблица 2. Результаты контроля качества определения чувствительности E.coli ATCC 25922 диско-диффузионным методом

Table 2. Quality control results of E.coli ATCC 25922 sensitivity determination by disk diffusion method

Антимикробный агент	Диаметр зоны задержки роста E.coli ATCC 25922, мм					
	мода	среднее	CLSI	EUCAST	количество измерений	% в диапазоне КК
Меропенем, 10 мкг	31	30±2 мм	28–34	28–35	>500	100%

Примечание. Условия: агар Мюллера–Хинтон, инокулюм — МакФарланд 0,5, 35±1°C, 18 ч

Note. Conditions: Mueller–Hinton agar, inoculum — McFarland 0.5, 35±1°C, 18 h

там, гентамицин для тестирования высокого уровня резистентности у *Enterococcus* spp., линезолид, нитрофурантоин, пенициллин G, пиперациллин, пиперациллин–тазобактам, ванкомицин.

Рутинные рекомендации по контролю качества в целом аналогичны. Целесообразно ежедневное тестирование качества антимикробных агентов, которые входят в состав обычных панелей, хотя CLSI позволяет проводить еженедельное тестирование, если последовательные результаты в течение достаточного количества дней находятся в пределах допустимого диапазона. Штаммы *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* и *C.jejuni* американской типовой коллекции культур (ATCC) используются двумя системами, отличаются только штаммы ATCC *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*.

Цель исследования — оценить эпидемиологическое и экономическое значение, влияние отличий точек отсечения по руководствам CLSI и EUCAST на интерпретацию антимикробной чувствительности у грамотрицательных организмов по отношению к карбапенемам за период 2011–2019 гг.

Материал и методы

Для получения данных использованы результаты исследований, выполненных АО «СЗЦДМ» для многопрофильного стационара СПбГБУЗ «Городская больница им. Семашко» (г. Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 3 учреждений родовспоможения (г. Санкт-Петербург). Анализ эпидемиологической ситуации проведен с помощью программы WHONET, версия 5.6. Мы анализировали только первый клинический изолят *E.coli*, *K.pneumoniae* на каждого пациента независимо от материала или профиля

резистентности [5]. Эти микроорганизмы были выбраны в связи с клинической высокой значимостью и растущей резистентностью к карбапенемам.

Мы включили в детальный анализ только препарат Меропенем, который имеет идентичные антибактериальные нагрузки на диск (10 мкг) как в CLSI, так и в рекомендациях EUCAST, а также три категории интерпретации: S — чувствителен; I — промежуточная чувствительность; R — устойчив.

Первые три однолетних периода (2011–2013 гг.) были интерпретированы в соответствии с руководством CLSI соответствующего года. Период 2016–2019 гг. был первоначально истолкован в соответствии с руководством EUCAST соответствующего года. Для того чтобы проанализировать, произошли ли изменения в показателях чувствительности с течением времени, или они вызваны только изменением принципов оценки и обновлением cut-off рекомендаций, результаты периода 2011–2018 гг. были переинтерпретированы в соответствии с руководствами CLSI M100-S30 (далее CLSI) и EUCAST 2020 г. (далее EUCAST) [3, 4].

Для исследования чувствительности использован диско-диффузионный метод Кирби–Бауэр. Диски, импрегнированные антибактериальными препаратами, произведены компанией Oxoid (Англия). Тестирование проведено на агаре Мюллера–Хинтон (Oxoid, Англия) с приготвлением инокулюма по стандарту мутности МакФарланд 0,5 из ночных культур клинических изолятов, с последующей инкубацией при 35±1°C, 18 ч. Пограничные значения диаметров зон задержки роста измерены и интерпретированы согласно стандартам EUCAST и CLSI соответственно табл. 1.

Контроль качества. Для проведения внутрилабораторного контроля качества стандартами [3, 4, 6] регламентировано использование референтного штамма *E.coli* ATCC 25922. Полученные нами данные о диаметрах зон задержки роста соответствуют паспортным характеристикам этого штамма, что свидетельствует о стандартности условий исследования (табл. 2).

Оценка результатов тестирования *E.coli* ATCC 25922, зафиксированных в информационной системе, показала, что среднее значение диаметров зон подавления роста (30±2 мм, M±SD) соответствует рекомендуемому (EUCAST: целевое значение 31–32 мм, допустимое значение 28–35 мм; CLSI: 28–34 мм), условия по требованиям к качеству как EUCAST, так и CLSI соблюдены [6].

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов чувствительности Enterobacteriaceae к антибактериальным препаратам на примере учреждения родовспоможения**Table 3. Comparative assessment of the results of Enterobacteriaceae sensitivity to antibacterial drugs on the example of a maternity hospital**

Наименование	Международная кодировка диска	EUCAST 2020	CLSI 2020	Кол-во	EUCAST 2020	CLSI 2020
		R<I>S, мм	R<I>S, мм		%R	%R
Ампициллин	AMP_ND10	14–14	14–17	518	43	43
Амоксициллин/ клавулановая кислота	AMC_ND20	19–19	14–18	149	17	12
Цефокситин	FOX_ND30	19–19	15–18	120	14	6
Цефтазидим	CAZ_ND10	19–22		601	28	
Цефотаксим	CTX_ND5	17–20		618	22	
Меропенем	MEM_ND10	16–22	20–23	615	1	12
Ципрофлоксацин	CIP_ND5	22–25	22–27	623	20	20
Амикацин	AMK_ND30	18–18	14–18	617	13	1

Примечание. Здесь и в табл. 4: EUCAST — Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам; CLSI — Институт клинических и лабораторных стандартов; I — промежуточная чувствительность; S — чувствительность; R — резистентность.

Note. Here and in Table 4: EUCAST — European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; CLSI — Clinical and Laboratory Standards Institute; I — Intermediate Sensitivity; S — Sensitivity; R — Resistance.

Результаты исследования представлены абсолютными числами и процентами, выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: M — среднее; SD — стандартное (среднеквадратичное) отклонение; Me — медиана; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; n — объём анализируемой подгруппы; p — достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принято равным 5% ($p < 0,05$).

Статистический анализ проведён с использованием статистических пакетов MedCalc (MedCalc Software, Бельгия) и программы Microsoft Excel (Microsoft, США). Для нормального распределения данных применяли параметрические методы анализа (дисперсионный анализ, *t*-критерий Стьюдента), в остальных случаях — непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна–Уитни). Взвешенная каппа использована для определения абсолютного согласия, критерий Хи-квадрат МакНемара — для проверки разницы в пропорциях чувствительности между двумя методами.

Исследование соответствует рекомендациям по надлежащей эпидемиологической практике GEP. Учитывая субъект исследования, ретроспективный характер и отсутствие персональных идентификационных данных, неинтервенционный дизайн исследования, письменного согласия пациента и одобрения этического комитета не требуется.

Результаты и обсуждение

В целом EUCAST рекомендует более низкие cut-off для минимальных подавляющих концентраций (МПК), чем CLSI для грамотрицательных бактерий, и для многих показателей отказался от промежуточной зоны восприимчивости. Представленные в табл. 3 данные демонстрируют эпидемиологическое различие в критериях интерпретации результатов одного из учреждений родовспоможения. Учитывая короткий срок пребывания, молодой возраст пациенток, типичный вид материала (моча) с определёнными ограничениями по данным результатам можно судить об уровне минимальной популяционной резистентности Enterobacteriaceae в г. Санкт-Петербург. Наибольшие различия по отнесению к категории

резистентных отмечены для защищённых бета-лактамов, меропенема и амикацина.

Если руководствоваться критериями EUCAST, то при таком высоком уровне резистентности для эмпирической терапии использование защищённых бета-лактамов недопустимо. Цефокситин, который, в соответствии с EUCAST и CLSI, обладает высокой чувствительностью для идентификации Ampc-продуцирующих Enterobacteriaceae [7], которые устойчивы к ингибиторам β -лактамаз, при сравнении групп показывает статистически значимое различие в тесте Хи-квадрат ($p < 0,00001$). Сопоставление результатов интерпретации «амоксициллин/клавулановая кислота — цефокситин» в таблицах «2×2» показывает статистически значимые различия при оценке по EUCAST и CLSI в тестах Хи-квадрат ($p < 0,00001$). Значительный разрыв в показателях резистентности к цефокситину (14 vs 6%, соответственно) указывает на необходимость гармонизации пороговых значений. Об этом свидетельствуют и результаты по меропенему (1 vs 12%, соответственно). По EUCAST штамм с диаметром зоны ингибирования роста 22 мм будет отнесён к чувствительным, и для него будет показано клиническое применение меропенема в стандартной дозировке с благоприятным прогнозом, стандарты CLSI определяют данный штамм как промежуточно-чувствительный, таких штаммов выявлено 5%. Для микроорганизмов с промежуточной чувствительностью EUCAST с 2019 г. рекомендует при использовании 2-кратное увеличение дозы меропенема [4].

Регулярная переоценка руководящих принципов означает, что критерии для интерпретации чувствительности для некоторых противомикробных препаратов изменяются, а смена исполь-

Таблица 4. Сравнительная оценка результатов чувствительности к меропенему по двум методическим руководствам

Table 4. Comparative assessment of the results of sensitivity to meropenem according to two methodological guidelines

Микроорганизм Стандарт EUCAST	<i>Escherichia coli</i> (n=2956)				<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=1189)			
	CLSI			Всего	CLSI			Всего
	I	R	S		I	R	S	
I	109	219	0	328 (11,1%)	41	60	0	101 (8,5%)
R	0	17	0	17 (0,6%)	0	209	0	209 (17,6%)
S	157	0	2454	2611 (88,3%)	47	0	832	879 (73,9%)
Всего	266 (9%)	236 (8%)	2454 (83%)	2956 (0%)	88 (7%)	269 (23%)	832 (70%)	1189 (0%)
Взвешенная каппа	0,579				0,765			
95% ДИ	0,545–0,612				0,725–0,805			

зующих руководств приводит к изменению в оценке накопленной (кумулятивной) резистентности к антибактериальным препаратам (АБП), что должно учитываться при определении формуляра для эмпирической терапии внебольничных инфекций.

При сравнении результатов исследований, объединённых для изучаемых учреждений в одну группу, по критериям разных стандартов (табл. 4, рис. 1, 2), отмечена 5% разница по отнесению *E.coli* в категорию чувствительных к меропенему и 4% — для *K.pneumoniae* (EUCAST vs CLSI: 88–84% и 74–70%, соответственно). Для *E.coli* уровень промежуточной чувствительности колеблется от 11% — по критериям EUCAST, до 9% — по CLSI, в то время как резистентность — от 1 до 8% (EUCAST vs CLSI, соответственно).

Для *K.pneumoniae* размах колебаний значительно меньше как при промежуточной чувствительности (EUCAST vs CLSI: 9 и 7%, соответственно), так и при резистентности (EUCAST vs CLSI: 18 и 23%, соответственно).

Взвешенная каппа продемонстрировала хорошее согласие результатов между стандартами как для *E.coli* (0,58; 95% ДИ (0,55–0,61), так и для *K.pneumoniae* (0,77; 0,73–0,81). Критерий Хи-квадрат Мак-Немара для проверки разницы в пропорциях чувствительности выявил различия между двумя стандартами при оценке чувствительности *E.coli* к меропенему, которые составили 5,31% (95% ДИ 5,06–5,31%, $p < 0,0001$), для *K.pneumoniae* — 3,95% (95% ДИ 3,36–3,95%, $p < 0,0001$).

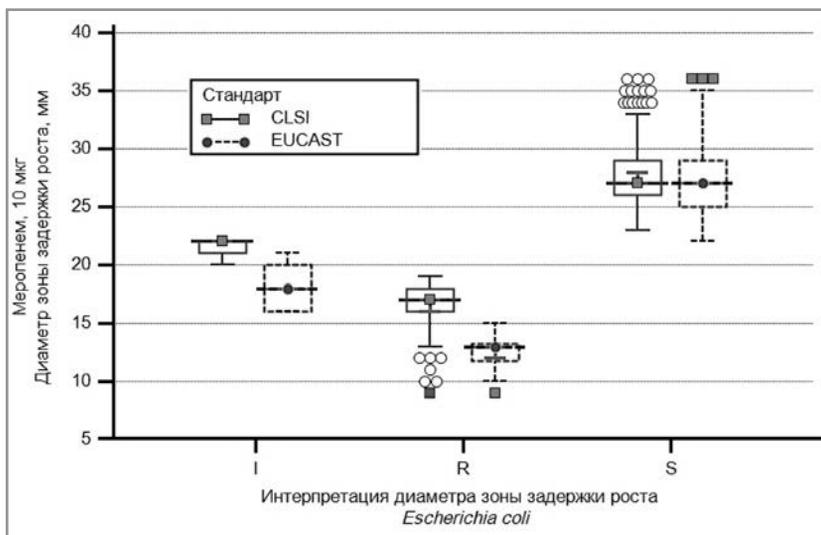


Рис. 1. Сравнение кумулятивных оценок чувствительности *Escherichia coli* к меропенему при применении стандартов CLSI или EUCAST.

Fig. 1. Comparison of cumulative assessments of *Escherichia coli* susceptibility to meropenem using CLSI or EUCAST standards.

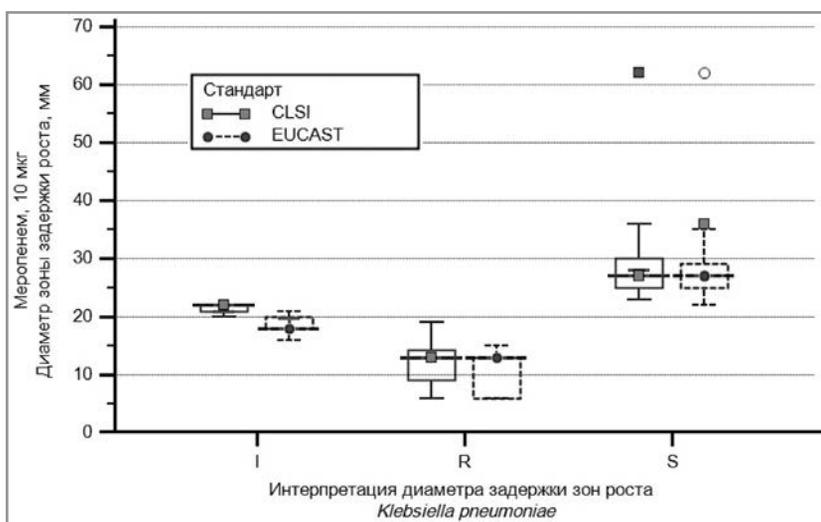


Рис. 2. Сравнение кумулятивных оценок чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к меропенему при применении стандартов CLSI или EUCAST.

Fig. 2. Comparison of cumulative estimates of *Klebsiella pneumoniae* susceptibility to meropenem using CLSI or EUCAST standards.

Таблица 5. Скрининговые пороговые значения для выявления карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий**Table 5.** Screening threshold values for the detection of carbapenemase-producing enterobacteria

Микроорганизм*	Пороговое значение для выявления карбапенемаз	EUCAST NS/S			
		CLSI NS/S	S	NS	Всего
<i>Escherichia coli</i>	≥25 мм <28 мм	S	716		716
	<25 мм	S	535		535
		NS	157	345	502
	Итого		1408	345	1753
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥25 мм <28 мм	S	186		186
	<25 мм	S	203		203
		NS	44	304	348
	Итого		433	304	737

Примечание. Приведены данные по изолятам, проявляющим пониженную чувствительность в меропенему, 10 мкг (пороговое значение для скрининга <28 мм). S — чувствительность; NS — устойчивость или промежуточная чувствительность. Общее количество: *E.coli* — 2956 ед., *K.pneumoniae* — 1189 ед.

Note. Data are reported for isolates exhibiting reduced sensitivity to meropenem, 10 mg (screening threshold values <28 mm). S — sensitivity; NS — no sensitivity. Total amount: *E.coli* — 2956 units; *K.pneumoniae* — 1189 units.

Скрининговые пороговые значения для определения продукции карбапенемаз, выявление которых рекомендовано с целью инфекционного контроля и общественного здравоохранения (по методологии EUCAST [8]), характерны для 59% *E.coli* и 62% *K.pneumoniae* (табл. 5). Обнаружение карбапенемаз должно проводиться для каждого 3-го изолята *E.coli* и 2-го *K.pneumoniae* (диаметр зоны <25 мм), чувствительных по критериям EUCAST. При этом 10% этих штаммов относятся к промежуточным значениям чувствительности по CLSI.

EUCAST и CLSI используют разные методы определения пороговых значений. Изначально отличительной особенностью EUCAST являлось разделение клинической и микробиологической чувствительности/устойчивости. Для этого введено понятие «эпидемиологического значения отсечения» (англ. epidemiological cut-off values, ECOFF) — значение МПК антибактериального препарата, характеризующее микробиологическую чувствительность/устойчивость микроорганизмов. EUCAST предлагает использовать понятия «дикий тип» (wild type) и «недикий тип» (non-wild type) (микробиологически устойчивый). Значения отсечения конкретных препаратов являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств. К дикому типу относятся микроорганизмы, лишённые мутационных или других приобретённых механизмов устойчивости. Также для обоснования клинических критериев чувствительности/устойчивости EUCAST использует закономерности зависимости между режимом дозирования антибактериального препарата, его МПК в отношении возбудителя инфекции и эффективностью.

Следует отметить, что с 1 января 2019 г. EUCAST изменил своё определение промежуточной категории — «I» — на «восприимчивое, по-

вышенное воздействие» для случаев, когда существует высокая вероятность терапевтического успеха, так как воздействие агента усиливается путём корректировки режима дозирования или его концентрации в месте инфицирования, т. е. в настоящее время клиническая оценка чувствительности связана с экспозицией препарата в очаге инфекции. Наряду с обеспечением однозначного толкования этой категории, это направлено на расширение спектра терапевтических возможностей в эпоху нарастающей антимикробной резистентности. Предыдущее определение было более согласовано с определением CLSI как области неопределённой терапевтической эффективности, которая включает буферную зону, позволяющую контролировать буферную лабораторную неопределённость измерения. Важным отличием является и то, что для препаратов, экспозиция которых не может быть увеличена категории «I» более не существует. Поэтому отчётность о результатах в лабораториях, использующих EUCAST, должна отражать эти особенности, требующие дополнительной оценки лабораторными пользователями. CLSI использует вариант метода с ограниченной частотой ошибок, что учитывается в зоне промежуточной чувствительности [9], при этом промежуточный — «I» — результат указывает на то, что микроорганизм попадает в диапазон чувствительности, в котором МПК приближается или превышает уровень антибиотика, который обычно может быть достигнут и для которого клинический ответ, вероятно, будет меньше, чем у чувствительного штамма. Исключения могут возникнуть, если антибиотик сильно концентрируется в жидкости организма, такой как моча, или если более высокие, чем нормальные дозы антибиотика можно безопасно вводить (например, некоторые пенициллины и цефалоспорины). Иногда «промежуточный» результат может также означать, что некоторые переменные

при проведении исследования и оценке антибиотикограммы, возможно, не были должным образом контролированы и значения попали в «буферную зону», отделяющую чувствительные штаммы от резистентных штаммов [10].

Использование разных подходов к определению промежуточных результатов и различия в режимах дозирования меропенема (по 2 г меропенема внутривенно каждые 8 ч при высокодозной терапии против 1 г АБП трёхкратно при стандартной дозировке) на практике выражаются в более высоких затратах на лечение (+ 4%) при использовании методологии EUCAST. С клинической точки зрения cut-off CLSI более строго отсекает устойчивые к меропенему штаммы (12 vs 5%), реже требуют проведения дополнительного тестирования для определения карбапенемаз.

Для некоторых комбинаций микроорганизм/АБП стандарт CLSI указывает эпидемиологическое значение cut-off (*англ.* epidemiological cutoff value, ECV) вместо критериев интерпретации. Особое внимание обращается на то, что критерии интерпретации и ECV имеют разное значение. Так, критерии интерпретации устанавливаются с использованием распределений МПК, фармакокинетико-фармакодинамических данных и данных о клиническом исходе (документ CLSI M23), поэтому они считаются надёжными предикторами вероятного клинического исхода. В отличие от этого, ECV — это значения МПК, которые разделяют популяцию бактерий «дикий тип» и «недикий тип», что основано на фенотипическом выявлении механизмов мутационной резистентности *in vitro*. Основное назначение ECV — сигнализация о появлении и/или эволюции резистентных штаммов, доказанного клинического значения показатель не имеет.

Применение системы EUCAST имеет преимущество: все документы свободно доступны в Интернете (www.eucast.org). Однако приобретение крови лошади для тестирования прихотливых микроорганизмов, как рекомендовано EUCAST, в Российской Федерации представляет определённые трудности, стандартизированная кровь барана по CLSI применяется и для других бактериологических методов, и более доступна. Это является нерешённым вопросом и вызывает дискуссии о возможности корректной оценки кумулятивных антибиотикограмм для этих микроорганизмов в нашей стране.

Различия в подходах к определению пороговых значений неизбежно приводят к различным cut-off в стандартах CLSI и EUCAST для многих видов/комбинаций лекарственных средств. Наше исследование показывает влияние изменений руководящих принципов на отчётность и оценку кумулятивной антибиотикорезистентности.

Заключение

Полученные результаты доказывают необходимость гибкого подхода в выборе системы экспертных оценок и проверки приемлемости применения того или иного варианта на федеральном и местном уровне. Подобный подход обоснован высокой значимостью результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам не только для лечения конкретного пациента, но и для целей инфекционного контроля, оптимизации антибактериальной терапии в стационаре, и необходим для минимизации социальных и экономических потерь. Cut-off пороговых значений редко совпадают между собой в сравниваемых системах, а доля АБП, содержащая промежуточную категорию, заметно выше в руководстве CLSI. Используя Enterobacteriaceae в качестве примера, cut-off CLSI, включающая промежуточную категорию чувствительности, составляет 64/69 (93%) по сравнению с 24/48 (50%) в EUCAST, cut-off EUCAST выше в 26/33 сопоставимых точках диаметров зоны задержки роста.

Поэтому при выборе экспертных критериев оценки результатов необходимо взвешенное коллегиальное решение как представителей микробиологической лаборатории, так и клинического фармаколога, эпидемиолога, врачей-специалистов, основанное на данных локального мониторинга и значениях уровня устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. При изменении системы оценки необходимо помнить, что следует аккуратно оценивать результаты отчётов о мониторинге антибиотикорезистентности с учётом увеличения количества устойчивых изолятов, в связи с этим возможное влияние может быть оказано на чрезмерное использование препаратов резерва, что приведёт к увеличению стоимости лечения пациентов.

Учитывая, что предупреждение распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации является одной из задач программы профилактики неинфекционных заболеваний, согласно «Стратегии развития здравоохранения в России до 2025 года» [11] — одного из основных направлений развития российского здравоохранения на ближайшие годы, подобный микробиологический мониторинг подчёркивает актуальность выбора руководства для интерпретации результатов определения чувствительности к антибактериальным препаратам на уровне здравоохранения. Единобразие организации исследований по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам предусмотрено планом мероприятий исполнения Национальной технологической инициативы HealthNet («Хелснет») и должно быть оформлено приказом Роспотребнадзора в 2020 г. [12].

Дополнительная информация

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов.

Корноухова Л. А. — анализ литературы, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка

материала, статистическая обработка данных, написание текста. Эмануэль В. Л. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гурьева Ю. В., Черных И. Г.: получение результатов исследований, анализ данных.

Литература/References

1. Методические указания 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», 2004. Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4957&phrase_id=2756796 Ссылка активна на 18.09.2020. [Metodicheskie ukazaniya 4.2.1890-04 «Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam», 2004. Dostupno po: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4957&phrase_id=2756796 Ssylka aktivna na 18.09.2020. (in Russian)]
2. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation. WHO, Geneva; 2015.
3. CLSI. (CLSI supplement M100) in: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA; 2020.
4. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters — version 10.0; 2020.
5. Hindler J.E., Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. Clin Infect Dis. 2007; 44: 867–873. doi: 10.1086/511864.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>.
7. The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms v 2.0 (2017-07-11).
8. The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms v 2.0 (2017-07-11)

Информация об авторах

Корноухова Любовь Александровна — к. м. н., заместитель директора по инфекционной безопасности, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3840-1032.

Эмануэль Владимир Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2079-0439.

Гурьева Юлия Владимировна — врач-бактериолог, АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Черных Ирина Геннадьевна — врач-бактериолог, АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

9. Clinical and Laboratory Standards Institute (2008). Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters: approved guideline, 3rd edn. Wayne, PA: CLSI. CLSI Document M23. A3.
10. Jorgensen J. H., Ferraro M. J. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. Clin Infect Dis. 2009; 49 (11): 1749–1755. doi: 10.1086/647952.
11. Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации до 2025 года. Москва: Указ президента Российской Федерации; 2019; 254: 1–19. Доступно по: <http://static.kremlin.ru/media/events/files/ru/c6zjQF82Y5ZKwoEiziMVNZY76MgZS9XI.pdf> Ссылка активна на 18.09.2020. [Strategiya razvitiya zdavoohraneniya v Rossijskoj Federacii do 2025 goda. Moscow: Ukaz prezidenta Rossijskoj Federacii; 2019; 254: 1–19. Dostupno po: <http://static.kremlin.ru/media/events/files/ru/c6zjQF82Y5ZKwoEiziMVNZY76MgZS9XI.pdf> Ssylka aktivna na 18.09.2020. (in Russian)]
12. План мероприятий («дорожная карта») по совершенствованию законодательства и устранению административных барьеров в целях обеспечения реализации плана мероприятий («дорожной карты») Национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет». Москва: Распоряжение Правительства Российской Федерации; 05.05.2018; 870-р. Доступно по: <http://government.ru/docs/all/116506/> Ссылка активна на 18.09.2020. [Plan meropriyatij («dorozhnaya karta») po sovershenstvovaniyu zakonodatel'stva i ustraneniyu administrativnyh bar'ero'v v celyah obespecheniya realizacii plana meropriyatij («dorozhnoj karty») Nacional'noj tekhnologicheskoy iniciativy po napravleniyu «Helsnet». Moscow: Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii; 05.05.2018; 870-r. Dostupno po: <http://government.ru/docs/all/116506/> Ssylka aktivna na 18.09.2020. (in Russian)]

About the authors

Lyubov A. Kornoukhova — Ph. D. in medicine, Saint Petersburg State University Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Vladimir L. Emanuel — D. Sc. in medicine, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Yulia V. Gurieva — bacteriologist, North-Western Centre of Evidence-based Medicine Co, Saint Petersburg, Russian Federation

Irina G. Chernykh — bacteriologist, North-Western Centre of Evidence-based Medicine Co, Saint Petersburg, Russian Federation

Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями

*Н. В. АРОНОВА, Н. В. ПАВЛОВИЧ, М. В. ЦИМБАЛИСТОВА,
М. В. ПОЛЕЕВА, А. С. АНИСИМОВА, С. О. ВОДОПЬЯНОВ, А. К. НОСКОВ

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Species Diversity And Resistance Markers of *Candida* Yeasts In COVID Positive and COVID Negative Patients With Community-Acquired Pneumonia

*NADEZHDA V. ARONOVA, NATALYA V. PAVLOVICH,
MARINA V. TSIMBALISTOVA, MARINA V. POLEEVA,
ANASTASIA S. ANISIMOVA, SERGEY O. VODOPYANOV, ALEXEY K. NOSKOV

Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Резюме

Актуальность. При новой коронавирусной инфекции на фоне снижения иммунного статуса пациентов и массивной антибактериальной терапии возрастает риск присоединения грибковой коинфекции, что приводит к осложнению течения основного заболевания и повышает риск неблагоприятного исхода. Поэтому для выбора адекватной схемы лечения больного необходимым является не только идентификация всех ассоциантов, вызывающих инфекционный процесс, но и обязательное определение их чувствительности к антибактериальным и противогрибковым препаратам.

Цель. Изучение видового состава грибковых ассоциантов у коронапозитивных и коронанегативных пациентов с внебольничными пневмониями (ВП) и определение спектра чувствительности/устойчивости дрожжей и дрожжеподобных грибов к антимикотическим препаратам.

Материал и методы. Исследован видовой состав грибковой микрофлоры в образцах мокроты от 723 пациентов с ВП, поступивших из ЛПО г. Ростова-на-Дону. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью бактериологического и масс-спектрометрического методов. Чувствительность дрожжей к антимикотическим препаратам определяли диско-диффузионным методом.

Результаты. Установлено, что в образцах мокроты у пациентов с ВП в 31–32% случаев присутствуют дрожжи и дрожжеподобные грибы в этиологически значимых количествах. Выявлено 10 различных видов дрожжей и дрожжеподобных грибов. Превалирующим видом по количеству изолированных культур являлся *Candida albicans* (83%). При повторном исследовании коронапозитивных пациентов после их пребывания в стационаре выявлена тенденция к увеличению количества и интенсивности проявления кандидозных поражений. Более того, зарегистрирована смена видов кандид, что влечёт за собой изменение их чувствительности к противогрибковым препаратам. Результаты определения чувствительности грибов к антимикотикам показали высокий процент штаммов, устойчивых к флуконазолу.

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что дрожжи и дрожжеподобные грибы являются доминирующими ассоциантами при осложнённых формах внебольничных пневмоний. В этой связи целесообразным представляется индивидуальное микробиологическое сопровождение больного в процессе его лечения с идентификацией всех возбудителей.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; коронавирусная инфекция (COVID-19); дрожжи и дрожжеподобные грибы; чувствительность к антимикотическим препаратам

Для цитирования: Аронова Н. В., Павлович Н. В., Цимбалистова М. В., Полева М. В., Анисимова А. С., Водопьянов С. О., Носков А. К. Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 38–44. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-38-44.

Abstract

Background. At the height of the novel coronavirus infection, the risk of fungal coinfection increases due to a decrease in the immune status of patients and massive antibacterial therapy, which leads to a complication in the course of the underlying disease and increases the risk of an unfavorable outcome. Therefore, it is necessary not only to identify all associ-

ates that cause the infectious process, but also to determine their sensitivity to antibacterial and antifungal drugs in order to select an adequate treatment regimen for a patient.

The aim of the study was to investigate the species composition of fungal associates in corona positive and corona negative patients with community-acquired pneumonia (CAP), as well as to determine the spectrum of sensitivity/resistance of yeasts and yeast-like fungi to antimycotic drugs.

Material and methods. The species composition of the fungal microflora in sputum samples from 723 patients with CAP, sent from a health care facility in Rostov-on-Don, was investigated. The isolated cultures were identified using bacteriological and mass spectrometric methods. The sensitivity of yeasts to antimycotic drugs was determined by disk-diffusion method.

Results. It has been established that yeast and yeast-like fungi were present in sputum samples in 31–32% of patients with CAP in etiologically significant quantities. 10 different types of yeast and yeast-like fungi were identified. *Candida albicans* was the predominant species in terms of the number of isolated cultures (83%). A re-examination of corona positive patients after their hospital stay revealed a tendency towards an increase in the number and intensity of manifestation of candidal lesions. Moreover, a change in *Candida* species has been registered, which entails a change in their sensitivity to antifungal drugs. A high percentage of strains resistant to fluconazole was identified after determining the sensitivity of fungi to antimycotics.

Conclusion. The data obtained demonstrate that yeast and yeast-like fungi are the dominant associates in complicated forms of CAP. In this regard, it seems appropriate to provide individual microbiological support to patients during their treatment with the identification of all pathogens.

Keywords: *community-acquired pneumonia; coronavirus infection (COVID-19); yeast and yeast-like fungi; sensitivity to antimycotic drugs*

For citation: : Aronova N. V., Pavlovich N. V., Tsimbalistova M. V., Poleeva M. V., Anisimova A. S., Vodopyanov S. O., Noskov A. K. Species diversity and resistance markers of *Candida* yeasts in COVID positive and COVID negative patients with community-acquired pneumonia. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 38–44. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-38-44.

Введение

В последние годы появляется всё больше публикаций, посвящённых этиологической роли дрожжей и дрожжеподобных грибов в инфекционной патологии человека. И, если ещё недавно считалось, что наиболее частыми возбудителями оппортунистических инфекций являются такие виды дрожжей рода *Candida*, как *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, то сегодня описаны новые виды, например, *C. pseudohaemulonii* и *C. auris*, способные вызывать широкий спектр инфекций, особенно в условиях отделений интенсивной терапии [1]. Озабоченность вызывает и тот факт, что *C. auris* характеризуется высокой лекарственной устойчивостью к флуконазолу и сниженной чувствительностью к вориконазолу, каспофунгину и флукитозину [1, 2]. Согласно данным индийских исследователей, за последние 5 лет *C. auris* превратилась в важный этиологический агент в больницах общего профиля и педиатрических центрах на севере и юге Индии, обуславливая от 8,6 до 30% случаев кандидемии [1]. Повышенной устойчивостью к антимикотическим препаратам обладают также другие виды — *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. parapsilosis*. Необходимо отметить, что в современном мире удельный вес редких видов дрожжей постепенно увеличивается и происходит замещение наиболее часто выделяемых при микозах *C. albicans* другими более опасными видами [3]. При этом увеличение резистентности грибов к антифунгальным препаратам становится серьёзной клинической проблемой. Таким образом, точная идентификация дрожжей является важной составляющей диаг-

ностики инфекционных заболеваний и определяет стратегию лечения больных [4]. Особого внимания заслуживает и тот факт, что наблюдается увеличение случаев летального исхода от кандидоза, вызванное поздним началом адекватной антикандидозной терапии [5]. Сегодня для установления точной видовой принадлежности грибов, помимо традиционных культуральных и биохимических методов, находят применение современные молекулярно-генетические методы, такие как ПЦР-анализ, MALDI-TOF MS, полногеномный сиквенс. При сравнительном изучении информативности трёх методов идентификации дрожжей (секвенирование ДНК, MALDI-TOF MS и хромогенные среды) установлено, что секвенирование является наиболее эффективным методом идентификации, за которым следует метод масс-спектрометрии [6]. Оценка таксономического положения дрожжей с помощью хромогенного агара, хотя и проста в выполнении, не обеспечивает надёжную идентификацию, а время получения результатов составляет более 2 дней.

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции зарегистрировано резкое увеличение количества внебольничных пневмоний, вызванных вирусами, бактериями, грибами и их ассоциациями [7–9]. Более того, накапливаются сообщения о достаточно частом обнаружении различного вида грибов, которые при резком снижении иммунного статуса организма на фоне вирусной патологии колонизируют слизистые оболочки и различные органы человека [7, 10]. Яркой иллюстрацией этому могут служить последние данные о вспышке мукормикоза у боль-

Таблица 1. Количественные показатели и частота выделения грибковой микрофлоры у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями

Table 1. Quantitative indicators and frequency of fungal microflora isolation in corona positive and corona negative patients with community-acquired pneumonia

Группы пациентов	Частота выделения штаммов, % (абс.)	
	Кандидоносительство, КОЕ $\leq 5 \times 10^3$ кл./мл	Этиологически значимые количества, КОЕ $\geq 10^4$ кл./мл
SARS-CoV-2 «+» (n=399)	18 (72)	32 (127)
SARS-CoV-2 «-» (n=324)	22 (71)	31 (102)

ных при эпидемии коронавирусной инфекции в Индии [11]. Некоторые авторы выражают озабоченность тем, что эта тяжёлая грибковая инфекция может появиться и в России. Подобные обстоятельства диктуют необходимость проведения грамотной лабораторной диагностики этиологии пневмонии с точной и достоверной идентификацией всех ассоциантов, включившихся в инфекционный процесс. Одним из важных факторов, помимо определения этиологических агентов, является фактор времени, так как от результатов исследования во многом зависит адекватность и эффективность схемы лечения больных. Использование для этих целей современных методов диагностики позволяет решить эти задачи.

Материал и методы

На базе ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора в августе (I этап) и декабре (II этап) 2020 г. проводилось бактериологическое исследование проб мокроты от 723 пациентов, поступивших из ЛПО г. Ростова-на-Дону с диагнозом внебольничная пневмония. Для изучения динамики изменения микробного пейзажа дополнительно исследованы 52 образца биологического материала от первично обследованных коронапозитивных пациентов после их пребывания в стационаре (через 6–10 дней после госпитализации и лечения). Биологический материал от больных доставляли в лабораторию не позднее 24 ч с момента его забора при условии хранения при 4°C [12].

У всех пациентов в мокроте или материале из носоглотки методом ПЦР определяли наличие РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью набора «АмплиСенс Cov-Bat-FL» и набора для выделения РНК «РИБО-преп» (производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора РФ). Реакцию и учёт результатов проводили согласно рекомендациям производителя.

Бактериологическое исследование на наличие дрожжей или дрожжеподобных грибов выполняли в соответствии с регламентирующими документами [12, 13]. Для оценки видового и количественного состава микрофлоры мокроты проводили высевы из разведений 10^{-6} и 10^{-7} на различные диагностические среды (МПА, агар Сабуро, хромогенную среду HiCrome Candida Agar (HiMedia, Индия) с последующим подсчётом количества колоний. За диагностические титры принимали $\geq 10^4$ КОЕ/мл (кандидоз) или $\leq 5 \times 10^3$ КОЕ/мл (кандидоносительство) [13].

Идентификацию чистых культур дрожжей и дрожжеподобных грибов проводили традиционными микробиологическими методами (окраска по Граму, морфология колоний, биохимическая активность, посев на хромогенные среды) и с помощью времяпролётной MALDI-TOF масс-спектрометрии. Получение белковых спектров исследованных культур выполняли с использованием масс-спектрометра Autoflex speed III (Bruker Daltonics, Германия) и программного обеспечения Flex Control, идентификацию — с помощью программы BioTuner 3.0. Уровень достоверности (Score) выше 2,3 свидетель-

ствовал о точной видовой идентификации. Пробоподготовку осуществляли методом экстракции белков этанолом и муравьиной кислотой [14].

Чувствительность выделенных культур дрожжевых и дрожжеподобных грибов к антимикотическим препаратам определяли диско-диффузионным методом, согласно инструкции производителей дисков.

Результаты и обсуждение

В процессе работы были обследованы 723 пациента с внебольничными пневмониями. Группа пациентов с подтверждённым COVID-19 составила 399 человек (SARS-CoV-2 «+»), а коронанегативных больных — 324 (SARS-CoV-2 «-»). При анализе микробного пейзажа мокроты больных пневмониями было изолировано в этиологически значимых количествах 179 штаммов условно патогенных бактерий и 229 штаммов грибов. При этом развитие кандидозного поражения лёгких у больных зарегистрировано в достаточно большом количестве случаев 31 и 32% вне зависимости от коронавирусной инфекции (табл. 1). Кроме того, у 18–22% пациентов, по показателям КОЕ, установлено кандидоносительство, которое на фоне интенсивной антибактериальной и гормональной терапии основного заболевания может создавать риск последующих кандидозных осложнений.

Следует отметить, что уже при первичном обращении за медицинской помощью у 50–53% пациентов в той или иной степени регистрировалась дрожжевая колонизация носоглотки и верхних дыхательных путей. При этом в обеих группах частота обнаружения грибов в диагностических количествах была выше по сравнению с выявлением кандидоносительства. Однако именно в группе пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией разница между этими показателями была наибольшей. Следовательно, на фоне вирусной инфекции по сравнению с пневмониями другой этиологии быстрее развивается кандидозное поражение лёгких.

Идентификацию дрожжей проводили традиционными методами и с помощью MALDI-TOF MS с экстракцией белков этанолом и муравьиной кислотой. Результаты определения видовой принадлежности грибов и количество выделенных штаммов представлены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, в группах SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «-» больных

Таблица 2. Видовое разнообразие дрожжевых и дрожжеподобных культур, изолированных из проб мокроты от коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями**Table 2. Species diversity of yeast and yeast-like cultures isolated from sputum samples from corona positive and corona negative patients with community-acquired pneumonia**

Виды	Количество изолированных культур		Общее количество (n=723)
	Группы пациентов		
	SARS-CoV-2 «+» (n=399)	SARS-CoV-2 «-» (n=324)	
<i>C.albicans</i>	166	143	309
<i>C.tropicalis</i>	17	12	29
<i>C.krusei</i>	4	6	10
<i>C.glabrata</i>	4	4	8
<i>C.kefyr</i>	0	3	3
<i>C.dublinskiensis</i>	1	2	3
<i>C.inconspicua</i>	2	0	2
<i>C.lusitaniae</i>	0	1	1
<i>C.guilliermondii</i>	1	0	1
<i>Geotrichum capitatum</i>	4	2	6
Итого:	199	173	372

Примечание. Представлены обобщённые результаты по 2 этапам исследования.

Note. The generalized results of 2 stages of the study are presented in the table.

не выявлено значимых отличий по видовому составу грибковой микрофлоры. Спектр идентифицированных грибов включал 9 различных видов дрожжей р. *Candida* и 1 вид дрожжеподобных грибов *Geotrichum capitatum*. Подавляющее большинство (83%) из 372 изолированных штаммов представлено наиболее распространённым видом *C.albicans* и только 17% приходились на долю других видов. Кроме *C.albicans*, достаточно часто были изолированы другие виды — *C.tropicalis* (7,8%), *C.krusei* (2,7%) и *C.glabrata* (2,1%). Особого внимания заслуживает тот факт, что у некоторых пациентов зарегистрировано наличие одновременно нескольких видов дрожжей, например, *C.albicans*+*C.glabrata* или *C.albicans*+*C.krusei*. Учитывая их различную чувствительность к противогрибковым препаратам, полученные результаты обосновывают необходимость не только определения точного видового состава микробных ассоциаций, но и назначения адекватных схем лечения.

Для изучения динамики изменения микробного пейзажа у 52 коронапозитивных больных через 6–10 дней после первичного бактериологического обследования был проведён повторный анализ микрофлоры. Исследование показало, что у первично обследованных пациентов, которые не имели микотического поражения дыхательных путей (31 пациент), при повторном исследовании материала в 35% случаев было зарегистрировано присоединение дрожжевой микрофлоры в диагностических количествах. Более того, у первичных больных с выявленным кандидозом после их пребывания в стационарах в 38% случаев существенно увеличилось показатели интенсивности обсеменённости грибами (до 10^5 – 10^6 КОЕ/мл). Неблагоприятным, на наш взгляд, является и тот факт, что у 7 пациентов повторное исследование позволило выявить смену одного вида кандид на

другой. Подобное замещение определяет изменение чувствительности грибов к антимикотическим препаратам и, соответственно, обуславливает необходимость изменения противогрибковой терапии.

Результаты определения чувствительности выделенных культур к антимикотическим препаратам суммированы в табл. 3.

Установлено, что полиеновые препараты (нистатин и амфотерицин) обладают выраженной антимикотической активностью в отношении большинства изученных видов кандид. Исключение составили *C.krusei*, а также редкие возбудители *C.kefyr*, *C.guilliermondii* и *G.capitatum*, которые характеризовались резистентностью к амфотерицину. Согласно полученным нами данным, именно этот антимикотик может быть препаратом выбора в случае выделения от больного наиболее часто встречающихся *C.albicans*, *C.tropicalis*, а также *C.glabrata*, которая проявляет устойчивость к большинству современных противогрибковых препаратов. Интересно отметить, что известный уросептик нитроксалин обладал очевидным фунгицидным действием против большинства штаммов всех видов грибов, включая *G.capitatum*. Однако, в силу особенностей своей фармакодинамики, нистатин и нитроксалин не рекомендованы к применению при системных микозах [15].

С сожалением приходится констатировать, что флуконазол *in vitro* не обладал противогрибковой активностью в отношении большинства штаммов различных видов грибов. Вместе с тем, нельзя исключить, что в условиях организма человека этот препарат может оказывать фунгистатическое действие, о чём свидетельствуют некоторые клинические данные [16, 17]. Тем не менее, при наличии антибиотикограммы более надёжным является выбор препарата с подтверждённой чувствительностью.

Таблица 3. Маркеры резистентности дрожжевых и дрожжеподобных грибов, выделенных от больных с внебольничными пневмониями

Table 3. Resistance markers of yeast and yeast-like fungi isolated from patients with community-acquired pneumonia

Вид	Количество штаммов	Частота выявления маркеров устойчивости к антигрибковым препаратам у дрожжей, %					амфотерицин В
		нистатин	нитроксилин*	флуконазол	кетоназол	итраконазол	
<i>C.albicans</i>	225	0	0	80	19	88	1
<i>C.tropicalis</i>	29	0	0	41	0	62	3
<i>C.krusei</i>	10	20	10	90	30	100	90
<i>C.glabrata</i>	8	0	0	75	75	88	0
<i>C.kefyr</i>	3	33	33	66	66	100	66
<i>C.dublinskiensis</i>	3	0	0	0	0	0	0
<i>C.inconspicua</i>	2	0	0	100	0	100	50
<i>C.lusitaniae</i>	1	0	0	100	100	100	0
<i>C.guilliermondii</i>	1	0	0	0	0	100	100
<i>Geotrichum capitatum</i>	6	17	0	83	0	83	100

Примечание. * — диски с нитроксилином содержали 20 мкг.

Note. * — the discs contained 20 µg nitroloxoline.

Высокая резистентность к итраконазолу была зарегистрирована у значительного количества изученных штаммов (62–100%), тогда как кетоназол проявлял выборочную активность против некоторых видов дрожжей.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают целесообразность проведения видовой идентификации дрожжей и дрожжеподобных грибов с обязательным определением их чувствительности к противогрибковым препаратам.

Заключение

В современных условиях длительно протекающей пандемии новой коронавирусной инфекции мир столкнулся с ранее неизвестными проблемами в области эпидемиологии, инфектологии, вирусологии, профилактики и лечения этой болезни. Как установлено, патогенетические особенности COVID-19, отличающие её от других известных вирусных инфекций, создают благоприятные условия для быстрого присоединения вторичных бактериальных или грибковых осложнений [8, 9]. Следует отметить, что во многих странах наблюдается постепенное вытеснение распространённых дрожжей *C.albicans* более агрессивными видами, характеризующимися более узким спектром чувствительности к противогрибковым препаратам [1, 2]. Это обосновывает необходимость проведения постоянного мониторинга как микробиологической структуры возбудителей пневмоний, так и антибиотикочувствительности всех ассоциантов инфекционного процесса.

В настоящей работе проведено изучение инфицированности дрожжами и дрожжеподобными грибами коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями. Установлено, что доминирующим ассоциантом при внебольничных пневмониях являются различные

виды дрожжей р. *Candida*. В частности, у первично обследованных больных кандидозное поражение выявлено у 31–32% и в 18–22% случаев зарегистрировано кандидоносительство. Более того, у коронапозитивных пациентов выявлена чёткая тенденция к более быстрому и интенсивному развитию кандидоза. Эти результаты подтверждаются данными повторного исследования больных после их пребывания в стационаре. Обнаружено, что у больных, которые при первичном обращении за медицинской помощью не имели выраженной дрожжевой колонизации слизистых, в 35% случаев после их пребывания в стационаре развивалось кандидозное поражение дыхательных путей. Кроме того, у пациентов с первично зарегистрированным кандидозом существенно увеличивались количественные показатели обсеменённости мокроты. Следовательно, применяемые схемы лечения, включающие антибактериальные и кортикостероидные препараты без использования противогрибковых средств, могут провоцировать развитие грибковых осложнений.

Анализ изучения спектра изолированных грибов показал видовое разнообразие — выделено 366 штаммов 9 видов рода *Candida* и 6 штаммов *G.capitatum*. Превалирующим видом являлась *C.albicans*, причём достоверной разницы в видовом составе кандид у SARS-CoV-2 «+» и SARS-CoV-2 «-» у больных выявить не удалось.

При исследовании чувствительности/устойчивости грибов к антимикотическим препаратам установлено, что в отношении наиболее часто встречаемых видов дрожжей (*C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*) выраженным антифунгицидным действием обладали полиеновые препараты (амфотерицин, нистатин). Большинство изученных штаммов характеризовались устойчивостью *in vitro* к широко применяемому в практике флуконазолу. Другие препараты проявляли выборочную активность против отдельных видов грибов. Со-

гласно нашим данным, к наиболее резистентным видам дрожжей относятся *C.krusei*, *C.kefyr* и *G.carpitatum*. Нельзя не отметить и тот факт, что от некоторых больных были одновременно выделены несколько различных видов дрожжей с различной чувствительностью к антимикотикам, а также зарегистрированную нами смену одного вида грибов на другой после пребывания пациентов в стационаре. Это предполагает необходимость периоди-

ческого контроля ассоциантов со своевременной коррекцией лекарственных средств.

Результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность проведения видовой идентификации дрожжевой микрофлоры с обязательным определением их отношения к противогрибковым препаратам. Эти данные будут определять выбор наиболее эффективных схем лечения больных с коронавирусными пневмониями.

Литература/References

1. Kathuria S., Singh P.K., Sharma C., Prakash A., Masih A., Kumar A. et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *J Clin Microbiol.* 2015; 53 (6): 1823–1830. doi: 10.1128/JCM.00367-15.
2. Иванов А.А., Куличенко Т.В. *Candida auris*: проблемы диагностики и лечения. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (1): 20–25. doi: 10.15690/vsp.v19i1.2081. [Ivanov A.A., Kulichenko T.V. *Candida auris*: problems in diagnostics and management. current pediatrics. *Voprosy Sovremennoj Peditrii.* 2020; 19 (1): 20–25. doi: 10.15690/vsp.v19i1.2081. (in Russian)]
3. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Резистентность *Candida* spp. к амфотерицину В у онкологических больных. Журнал инфектологии. 2016; 8 (1): 26–31 [Bagirova N.S., Dmitrieva N.V. Resistance *Candida* spp. for amphotericin B in cancer patients. *Journal Infectology.* 2016; 8 (1): 26–31. (in Russian)]
4. Delany M., Dos Santos A.R., Heiman C.M., Coste A.T. Investigating antifungal susceptibility in *Candida* species with MALDI-TOF MS-Based Assays. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9 (19): 1–8. doi: 10.3389/fcimb.2019.00019.
5. Pote S.T., Sonawane M.S., Rahi P., Shah S.R., Shouche Y.S., Patole M.S. et al. Distribution of Pathogenic Yeasts in Different Clinical Samples: Their Identification, Antifungal Susceptibility Pattern, and Cell Invasion. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 1133–1145. doi: 10.2147/IDR.S238002.
6. Kal Çakmakhoğulları E., Aşgın N., Değerli K. A comparison of the costs, reliability and time of result periods of widely used methods, new molecular methods and MALDI TOF-MS in the routine diagnosis of *Candida* strains. *Mikrobiyol Bul.* 2019; 53 (2): 204–212. doi: 10.5578/mb.67952.
7. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Котова В.О., Бутакова Л.В., Базыкина Е.А. Характеристика бактериальной микрофлоры, выделенной из проб мокроты больных пневмонией в Хабаровске и Хабаровском крае в начальный период пандемии Covid-19 (май–июнь 2020 г.). Проблемы ООИ. 2020; (3): 43–49. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-43-49. [Bondarenko A.P., Shmylenko V.A., Trotsenko O.E., Kotova V.O., Butakova L.V., Bazykina E.A. Characteristics of Bacterial Microflora Isolated from Sputum of Patients with Pneumonia Registered in Khabarovsk City and Khabarovsk Territory in the Initial Period of COVID-19 Pandemic in May–June, 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020; (3): 43–49. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-43-49. (in Russian)]
8. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С. и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. Проблемы ООИ. 2020; (4): 99–105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105. [Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., Chemisova O.S. et al. Osobennosti etiologii vnebol'nichnykh pnevmonii, assotsirovannykh s COVID-19. *Problemy Osobo Opashukh Infektsiy.* 2020; (4): 99–105. doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105. (in Russian)]
9. Павлович Н.В., Цимбалистова М.В., Аронова Н.В., Анисимова А.С., Водопьянов С.О., Водопьянов А.С. и др. Внебольничные пневмонии бактериальной этиологии и спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам у коронапозитивных и коронанегативных

- больных. Антибиотики и химиотер. 2021; 66 (1–2): 26–32. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-26-32. [Pavlovich N.V., Tsimbalistova M.V., Aronova N.V., Anisimova A.S., Vodopyanov S.O., Vodopyanov A.S. et al. Vnebol'nichnyye pnevmonii bakterial'noi etiologii i spektr chuvstvitel'nosti vzbuditelei k antibiotikam u koronapozitivnykh i koronaneativnykh bol'nykh. *Antibiotiki i Khimioter.* 2021; 66 (1–2): 26–32. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-26-32. (in Russian)]
10. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jeray D., Jenks, Koehler P., Krause R. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) — from immunology to treatment. *J Fungi (Basel).* 2020; 6 (2): 91. doi: 10.3390/jof6020091.
11. Sen M., Lahane S., Lahane T.P., Parekh R., Honavar S.G. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69 (2): 244–252. doi: 10.4103/ijo.IJO_3774_20.
12. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания МУК 4.2.3115-13. М.: 2013. [Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnykh pnevmonii: Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.3115-13. Moscow: 2013. (in Russian)]
13. Мороз А.Ф., Снегирёва А.Е. Грибы рода *Candida* (Методы выделения, идентификации на видовом уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам). Методические рекомендации. М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2009. [Moroz A.F., Snegireva A.E. Griby roda *Candida* (Metody vydeleniya, identifikatsii na vidovom уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам). *Metodicheskie rekomendatsii.* M.: NIIEМ im. N.F. Gamalei RAMN, 2009. (in Russian)]
14. Чеботарь И.В., Поликарпова С.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Использование времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) для идентификации бактериальных и грибковых возбудителей III–IV групп патогенности. Лабораторная служба. 2018; 7 (2): 78–86. doi: 10.17116/labs20187278-86. [Chebotar' I.V., Polikarpova S.V., Bocharova Yu.A., Mayanskii N.A. Ispol'zovanie vremyaproleitnoy mass-spektrometrii s matrichno-aktivirovannoi lazernoй desorbtsiei/ionizatsiei (MALDI-TOF MS) dlya identifikatsii bakterial'nykh i gribkovykh vzbuditelei III–IV grupp patogennosti. *Laboratornaya Sluzhba.* 2018; 7 (2): 78–86. doi: 10.17116/labs20187278-86. (in Russian)]
15. Сахарук Н.А., Козловская В.В. Кандидоз: этиология, клиника, диагностика, лечение. Витебск: ВГМУ, 2010; 192. [Sakharuk N.A., Kozlovskaya V.V. Kandidoz: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie. Vitebsk: VGМУ, 2010; 192. (in Russian)]
16. Серов В.Н., Буралкина Н.А., Борисенко М.Ю., Мамедова Ф.Ш. Клиническая эффективность флуконазола в лечении вульвовагинального кандидоза. Медицинский Совет. 2016; 2: 60–63. doi: 10.21518/2079-701X-2016-2-60-63. [Serov V.N., Buralkina N.A., Borisenko M.Yu., Mamedova F.S. The clinical efficacy of fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council.* 2016; 2: 60-63. doi: 10.21518/2079-701X-2016-2-60-63. (in Russian)]
17. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Погосян Ш.М. Применение флуконазола у женщин репродуктивного возраста с вульвовагинальным кандидозом. Медицинский Совет. 2018; 13: 96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-96-102. [Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R., Pogosyan S.M. Use of fluconazole in women of reproductive age with vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council.* 2018; 13: 96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-96-102. (in Russian)]

Информация об авторах

Аронова Надежда Валентиновна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0002-7772-9276

Павлович Наталья Владимировна — д. м. н., главный научный сотрудник, и.о. заведующей лабораторией туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный ин-

About the authors

Nadezhda V. Aronova — Ph. D. in biology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0002-7772-9276

Natalya V. Pavlovich — D. Sc. in medicine, Chief Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Pro-

ститут Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0001-8287-4294

Цимбалистова Марина Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0002-4091-649X

Полеева Марина Владимировна — научный сотрудник музея живых культур с центром патогенных вибрионов ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0001-8086-376X

Анисимова Анастасия Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории туляремии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: .0000-0002-4010-2138

Водопьянов Сергей Олегович — д. м. н., главный научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией биохимии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0003-4336-0439

Носков Алексей Кимович — к. м. н., директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0003-0550-2221

tection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0001-8287-4294

Marina V. Tsybalistova — Ph. D. in medicine, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0002-4091-649X

Marina V. Poleeva — Researcher at the Museum of Living Cultures with the Center of Pathogenic Vibrios, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0001-8086-376X

Anastasia S. Anisimova — Junior Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: .0000-0002-4010-2138

Sergey O. Vodopyanov — D. Sc. in medicine, Chief Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0003-4336-0439

Alexey K. Noskov — Ph. D. in medicine, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0003-0550-2221

Проблемы лекарственных взаимодействий при лечении больных с COVID-19 и коморбидными состояниями

Р. М. АРАМИСОВА, *З. А. КАМБАЧОКОВА, З. А. АХКУБЕКОВА,
Л. Л. ЛОГВИНА, М. М. САРБАШЕВА, С. М. ЧУДОПАЛ, Л. Б. ТЛАПШОКОВА,
Л. М. ТАУКЕНОВА, А. Р. ТАМБИЕВ, К. Р. ПШУКОВ

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

Problem of Drug Interactions in the Treatment of Patients with COVID-19 and Comorbid Conditions

RINA M. ARAMISOVA, *ZARETA A. KAMBACHOKOVA, ZUKHRA A. AKHKUBEKOVA,
LARISA L. LOGVINA, MARZIYAT M. SARBASHEVA, SERGEI M. CHUDOPAL,
LARISA B. TLAPSHOKOVA, LEYLA M. TAUKENOVA,
ASLAN R. TAMBIEV, KAZEMIR R. PSHUKOV

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

Резюме

В статье рассматриваются вопросы лекарственных взаимодействий при лечении больных COVID-19 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявлено, что наиболее частым коморбидным фоном у больных с COVID-19 является кардиальная патология. Во многих случаях наблюдаются аритмии сердца, которые могут быть усугублены проаритмогенным эффектом лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19; коморбидность; сердечно-сосудистые заболевания; лекарственные взаимодействия.

Для цитирования: Арамисова Р.М., Камбачокова З.А., Ахкубекова З.А., Логвина Л.Л., Сарбашева М.М., Чудопал С.М., Тлапшюкова Л.Б., Таукенова Л.М., Тамбиев А.Р., Пшукков К.Р. Проблемы лекарственных взаимодействий при лечении больных с COVID-19 и коморбидными состояниями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 45–49. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-45-49.

Abstract

The article discusses the issues of drug interactions in the treatment of COVID-19 patients with concomitant cardiovascular diseases. It was revealed, that the most frequent comorbid background in patients with COVID-19 is cardiac pathology. Cardiac arrhythmias are observed in many cases, which can be aggravated by the proarrhythmogenic effect of drugs used to treat the novel coronavirus disease.

Keywords: COVID-19; comorbidity; cardiovascular diseases; drug interactions.

For citation: Aramisova R.M., Kambachokova Z.A., Akhkubekova Z.A., Logvina L.L., Sarbasheva M.M., Chudopal S.M., Tlapshokova L.B., Taukenova L.M., Tambiev A.R., Pshukov K.R. Problem of drug interactions in the treatment of patients with COVID-19 and comorbid conditions. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 45–49. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-45-49.

Актуальность проблемы

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 стала значимой медико-социальной проблемой системы здравоохранения во всем мире, а сердечно-сосудистые осложнения стали одними из самых существенных и жизнеопасных последствий тяжёлого течения [1–3]. Результаты многочисленных наблюдений показали, что сердечно-сосудистые за-

болевания (ССЗ) встречаются у каждого третьего пациента с COVID-19, повышают риск госпитализации в 6 раз и риск смерти в 12 раз [4–8].

По результатам наиболее крупного анализа, объединившего данные 339 больниц в Китае ($n=1509$), необходимость проведения инвазивной вентиляции лёгких и смертность возрастала при увеличении числа коморбидных состояний [9, 10].

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Чернышевского, 173, г. Нальчик, КБР, Российская Федерация, 360004.
E-mail: k.zareta.7@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 173 Chernyshevskogo st., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004 Russian Federation.
E-mail: k.zareta.7@mail.ru

Сочетание коронавирусной инфекции с ССЗ создаёт дополнительные сложности в диагностике, определении приоритетной тактики и выбора терапии [11, 12]. Опыт лечения больных COVID-19 показал, что необходимо учитывать лекарственные взаимодействия, так как некоторые препараты, применяемые при лечении COVID-19, обладают негативными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы [13]. Не следует использовать сочетание антиагрегантов с противовирусной терапией, например, клопидогрел и тикагрелор в комбинации с лопинавиром/ритонавиром из-за высокого риска неблагоприятных лекарственных взаимодействий и осложнений [14].

Наряду с непосредственным кардиотропным действием вируса SARS-CoV-2, возможны и проаритмические эффекты некоторых препаратов, применяемых для лечения COVID-19. Так, медикаментозное увеличение продолжительности QT связано с повышенным риском аритмической смерти и остаётся важным показателем безопасности лекарственных средств [15, 16].

Хорошо известно, что противовирусные препараты обладают потенциальным аритмогенным эффектом за счёт способности удлинять интервал QT, особенно, у пациентов с их исходным увеличением. Комбинация лопинавир/ритонавир остаётся схемой лечения COVID-19 во многих странах. Эти препараты также могут вызывать удлинение интервала QT и интервала PQ/PR [17]. Тщательный мониторинг интервала QT следует проводить при добавлении к противовирусной терапии макролидов и фторхинолонов, таких как азитромицин, моксифлоксацин. Комбинация лопинавира/ритонавира с азитромицином может увеличивать риск атриовентрикулярной (АВ) блокады или блокады ножки пучка Гиса. Причём этот эффект может проявиться только через несколько недель [18, 19].

Хлорохин и его производные (гидроксихлорохин) вызывают умеренное удлинение интервала QT. При применении хлорохина, гидроксихлорохина может потребоваться снижение дозы бета-блокаторов и дигоксина. Лопинавир/ритонавир потенциально могут взаимодействовать с амлодипином, дилтиаземом, верапамилом, увеличивая концентрацию препаратов в крови. Требуется контроль интервалов PQ и QT на ЭКГ. Доза амлодипина и дилтиазема может быть снижена на 50% [14].

Данные об особенностях течения заболевания у пациентов с коморбидной патологией, сложностях диагностики и лечения важны при выборе алгоритмов помощи пациентам. Однако на сегодняшний день имеющаяся информация носит характер анализа небольших наблюдательных исследований, рассуждений о возможных

механизмах патологического воздействия, перспектив лечения и профилактики [4].

Цель исследования — изучение региональных особенностей сердечно-сосудистых осложнений у больных COVID-19 и побочных эффектов лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных с COVID-19.

Материал и методы

В основу работы положены результаты ретроспективного анализа электронных историй болезни 308 пациентов, госпитализированных в городскую клиническую больницу (г. Нальчик) с верифицированным диагнозом COVID-19 (51,9% мужчины, 48,1% женщин).

Диагноз COVID-19 устанавливался на основании клинических, инструментальных (КТ лёгких, ЭКГ, Эхо-КГ) методов. Инфицирование SARS-CoV-2 определялось с помощью анализа проб, взятых из носоглотки, методом полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с помощью набора «CoV-2 –Тест».

Анализировались клинико-anamnestические характеристики больных, особенности течения, сопутствующие заболевания, осложнения, а также основные исходы заболевания. Клинико-лабораторное обследование проводилось в соответствии с медико-экономическими стандартами с помощью стандартных методик квалифицированными специалистами лаборатории. В соответствии с рекомендациями Международного общества тромбоза и гемостаза при госпитализации определяли в крови уровень D-димера, протромбиновое время, фибриноген, АЧТВ, количество тромбоцитов, с последующим регулярным контролем этих показателей.

С целью регистрации удлинения интервала QT в исходе и в ходе проводимой терапии и возможного влияния применяемых лекарственных препаратов документировалась исходная морфология QRS-Т. Кроме того, анализировался и контролировался интервал QT, особенно в случае терапии, удлиняющей QT (азитромицин, хлорохин и др.), для снижения риска синдрома удлинённого QT.

Эхокардиографическое исследование сердца с доплерографией проводилось в В- и М-режимах по стандартной методике. Компьютерная томография лёгких проводилась во всех случаях пациентов с подозрением на инфицирование и у пациентов с подтверждённой COVID-19 при поступлении и в динамике на аппарате «ACTIVION 16-TS».

Результаты исследования

С 14.04.2020 по 31.03.2021 гг. в госпиталь ГООИ №2 поступил 6 541 человек с верифицированным диагнозом COVID-19. Умерло 477 больных (7,3%). Все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n=182$) составили больные с ССЗ, 2-я — пациенты ($n=126$) без ССЗ.

Среднетяжёлое течение отмечалось у 112 (36,4%) больных с COVID-19, тяжёлое — у 88 (28,5%) и крайне тяжёлое — у 108 (35,1%).

В табл. 1 представлены данные о распространённости ССЗ у исследуемых больных.

Как видно из табл. 1, самой распространённой сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ), которая регистрировалась у 93,4% больных, на 2-м месте — хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (60,9%), на 3-м — нарушения сердечного ритма (40,1%).

С учётом многочисленных публикаций, свидетельствующих о наличии побочных эффектов лекарственных средств при лечении больных COVID-19 проведён анализ влияния применяемых препаратов, в частности Плаквенила и Калетры, на сердечно-сосудистую систему. Выявленные побочные эффекты препаратов представлены в табл. 2, 3.

В табл. 2 представлены изменения сердечного ритма и проводимости под влиянием Плаквенила (гидроксхлорохина).

Результаты исследования показали, что частота нарушений ритма и проводимости среди больных, леченных Плаквенилом, была достоверно выше.

В табл. 3 приведены данные о влиянии препарата Калетра (комбинированный препарат, который содержит в своём составе лопинавир и ритонавир) на ритм и проводимость сердца.

Из табл. 3 видно, что при лечении препаратом Калетра также достоверно чаще отмечались нарушения ритма и проводимости сердца.

Анализ осложнений в группах исследования показал, что нарушения проводимости наблюдались в 3 раза чаще у больных 1-й группы, чем во 2-й: ТЭЛА — в более чем в 5 раз, ИМ — в 4,5, сепсис — в 8, гидроперикард — в 7 раз.

Выводы

1. У большинства обследованных больных COVID-19 выявлены сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения, которые являются в одних случаях фоновыми заболеваниями, в других — осложнениями, а в третьих — побочными эффектами применяемых препаратов.

2. В структуре нарушений ритма и проводимости сердца у больных COVID-19 регистрировались блокада правой ножки пучка Гиса (33,3%), что можно объяснить нагрузкой на правые отделы сердца вследствие поражения лёгких; фибрилляции предсердий (29,3%) и желудочковой экстрасистолии (18,6%), которые имели тенденцию к учащению при лечении гидроксхлорохином и комбинированным противовирусным препаратом Калетра.

3. Для повышения эффективности и качества медицинской помощи больным с COVID-19 на фоне ССЗ необходимо при выборе терапии учитывать коморбидный статус, «аритмологический портрет» больного и возможное влияние лекарственных препаратов на течение кардиальной патологии.

Литература/References

1. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция — актуальная проблема XXI века. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 6–16. [Bazdyrev E.D. Koronavirussnaya infektsiya — aktual'naya problema XXI veka. Kompleksnyye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanij. 2020; 9 (2): 6–16. (in Russian)]

Таблица 1. Структура сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных COVID-19
Table 1. Structure of concomitant cardiovascular diseases in patients with COVID-19

Нозологии	Число больных	
	абс.	%
АГ	170	93,4
ИБС	40	21,9
Аритмии	73	40,1
ХСН	111	60,9

Таблица 2. Сравнительный анализ распространённости нарушений ритма и проводимости сердца в обследованной популяции в целом и группе больных, леченных гидроксхлорохином

Table 2. Comparative analysis of the prevalence of cardiac arrhythmias and conduction disorders in the surveyed population as a whole and in the group of patients treated with hydroxychloroquine

Плаквенил	Число больных, леченных ГС (n=38)	% от пролеченных ГС	% от общего числа больных (n=308)
ЖЭ	9	23,7	2,9
ЖТ	2	5,3	0,6
ФП	1	2,6	0,3
БЛНПГ	1	2,6	0,3
БПНПГ	11	28,9	3,5
НЖЭ	8	21,1	2,6

Примечание. ГХ — гидроксхлорохин. Здесь и в табл. 3. ЖТ — желудочковая тахикардия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ФП — фебриляция предсердий; БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса; БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса; НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия.

Note. GX — hydroxychlorine. Here and in Table 3. JT — ventricular tachycardia; JE — ventricular extrasystole; FP — atrial fibrillation; BLNPG — left bundle branch block; BPNPG — right bundle branch block; NJE — supraventricular extrasystole.

Таблица 3. Влияние Калетры на ритм и проводимость сердца

Table 3. Influence of Kaletra on heart rhythm and conduction

Калетра	Число больных, леченных препаратом Калетра (n=30)	% от пролеченных препаратом Калетра	% от общего числа больных (n=308)
ЖЭ	5	16,7	1,6
ЖТ	1	3,3	0,3
ФП	2	6,7	0,6
БЛ	1	3,3	0,3
БП	7	23,3	2,3
НЖЭ	8	26,7	2,6
АВ — блокада 2 ст.	1	3,3	0,3

tual'naya problema XXI veka. Kompleksnyye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanij. 2020; 9 (2): 6–16. (in Russian)]

2. Ларина В. Н., Головки М. Г., Ларин В. Г. Влияние коронавирусной инфекции (Covid-19) на сердечно-сосудистую систему. Вестник РГМУ. 2020; 2: 5–13. [Larina V. N., Golovko M. G., Larin V. G. Vliyaniye koronavirusnoy infektsii (Covid-19) na serdechno-sosudistuyu sistemu. Vestnik RGMU. 2020; 2: 5–13.]

- ronavirusnoj infektsii (Covid-19) na serdechno-sosudistuyu sistem. Vestnik RGMU. 2020; 2: 5–13. (in Russian)]
3. Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический архив. 2020; 9: 4–7. [Chazova I.E., Mironova O.Yu. COVID-19 i serdechno-sosudistyye zabolevaniya. Terapevticheskiy Arkhiv. 2020; 9: 4–7. (in Russian)]
 4. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталал В.В. и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 2: 17–28. [Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalal V.V. i dr. Novaya koronavirusnaya bolezhn' (COVID-19) i serdechno-sosudistyye zabolevaniya. Kompleksnyye Problemy Serdechno-Sosudistyykh Zabolevanij. 2020; 2: 17–28. (in Russian)]
 5. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных. Демографическое обозрение. 2020; 7: 6–26. [Danilova I.A. Zabolevaemost' i smertnost' ot COVID-19. Problema sopostavimosti dannykh. Demograficheskoe Obozrenie. 2020; 7: 6–26. (in Russian)]
 6. Шлякто Е. В., Конради А. О. Виллевалде С. В. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 129–148. [Shlyakhto E. V., Konradi A. O. Villevalde S. V. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu boleznej sistemy krovoobrashcheniya (BSK) v kontekste pandemii COVID-19. Rossijskiy Kardiologicheskij Zhurnal. 2020; 25 (3): 129–148. (in Russian)]
 7. Aghagoli G., Gallo M. B., Soliman L. B., Selke F.W. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. J Card Surg. 2020; 35 (6): 1302–1305. doi: 10.1111/jocs.14538. Epub 2020 Apr 19.
 8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020; 323: pp. 2052–2059.
 9. Guan W., Liang W., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. Eur Respir J. March 14; 55 (5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
 10. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
 11. Гриневиц В. Б., Губонина И. В., Доцицин В. Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 135–172. [Grinevich V. B., Gubonina I. V., Doshchitsin V. L. I dr. Osobennosti vedeniya komorbidnykh patsientov v period pandemii novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2020; 19 (4): 135–172. (in Russian)]
 12. Козлов И.А., Тюрин А.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17 (4): 14–22. [Kozlov I.A., Tyurin A.N. Serdechno-sosudistyye oslozhneniya COVID-19. Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii. 2020; 17 (4): 14–22. (in Russian)]
 13. Colon C.M., Barrios J.G., Chiles J.W., McElwee S.K., Russell D.W., Maddox W.R., Kay G.N. Atrial arrhythmias in COVID-19 patients. JACC Clin Electrophysiol. 2020 Sep; 6 (9): 1189–1190. doi: 10.1016/j.jacep.2020.05.015.
 14. Ikonen M.K., Tornio A., Lapatto-Reiniluoto O., Neuwonen M., Neuwonen P., Niemi M., Backman J.T. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. Clin Pharmacol Ther. 2019; 105 (1): 219–228. doi: 10.1002/cpt.1099.
 15. Ray W., Murray K., Hall K., Arbogast P., Stein M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. New Engl J Med. 2012; 366 (20): 1881–1890. doi: 10.1056/NEJMoa1003833.
 16. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. JAMA. 2020; 323 (24): 2493–2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
 17. Simpson T., Salazar J., Vittinghoff E. et al. Association of QT prolonging medications with risk of autopsy causes of sudden death. JAMA Int Med. 2020; 180 (5): 698–706. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0148.
 18. Fossa A., Wisniewski T., Duncan J., Deng S., Dunne M. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. Am J Trop Med Hyg. 2007; 77 (5): 929–938.
 19. Gautret P., Lagier J., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56 (1): 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Информация об авторах

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

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

Ахкубекова Зухра Азретовна — аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация

Логвина Лариса Леонидовна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация

Сарбашева Марзият Магомедовна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация

Чудопал Сергей Михайлович — к. м. н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация

Тлапшохова Лариса Беталовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация

Таукенова Лейла Магомедовна — доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии медицинского фа-

About the authors

Rina M. Aramisova — D. Sc. in medicine, Professor, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Zareta A. Kambachokova — D. Sc. in medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Zukhra A. Akhkubekova — postgraduate student of Hospital Therapy Department, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Larisa L. Logvina — Ph. D. in medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Marziyat M. Sarbasheva — Ph. D. in medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Sergei M. Chudopal — Ph. D. in medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Larisa B. Tlapshokova — D. Sc. in medicine, Professor, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Leyla M. Taukenova — Associate Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, and Narcology, Kabardino-Balkarian

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

Тамбиев Аслан Русланович — ассистент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация

Пиуков Каземир Русланович — студент 2 курса «ЛД» медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Российская Федерация

State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Aslan R. Tambiev — Assistant of the Department of Neurology, Psychiatry, and Narcology, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Kazemir R. Pshukov — 2nd year student of General Medicine Department, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Сульфатированные полисахариды морских водорослей как потенциальные средства профилактики и терапии гриппа и COVID-19

*Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, Т. Н. ЗВЯГИНЦЕВА², Б. Г. АНДРЮКОВ¹, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹, Т. А. КУЗНЕЦОВА¹, С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ³, Л. Г. ГУСЕВА³, М. Ю. ЩЕЛКАНОВ^{1,4,5}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация

² Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

³ Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

⁴ ФГБУН «Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

⁵ ФГБУН «Национальный научный Центр морской биологии» ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

Seaweed-Derived Sulfated Polysaccharides as Potential Agents for Prevention and Treatment of Influenza and COVID-19

*NATALIA N. BESEDNOVA¹, TATIANA N. ZVYAGINTSEVA², BORIS G. ANDRIUKOV¹, TATIANA S. ZAPOROZHETS¹, TATIANA A. KUZNETSOVA¹, SERGEY P. KRYZHANOVSKY³, LYUDMILA G. GUSEVA³, MIKHAIL YU. SHCHELKANOV^{1,4,5}

¹ Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation

² G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

³ Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

⁴ Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

⁵ National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Резюме

В обзоре представлены материалы, характеризующие сульфатированные полисахариды морских водорослей (СПС) как потенциальные средства профилактики и лечения вирусных заболеваний респираторного тракта, в основном, гриппа и COVID-19. Обобщены литературные материалы о патогенетических мишенях вирусов гриппа и SARS-CoV-2, о противовирусном потенциале СПС красных, бурых и зелёных морских водорослей, а также о механизмах противовирусного действия этих уникальных соединений. СПС водорослей отличаются высокой антивирусной активностью, хорошей растворимостью и практически полным отсутствием токсичности. Под действием СПС возбудители ОРВИ не формируют резистентности. Всё это в перспективе позволяет рассматривать данные соединения привлекательными кандидатами для создания на их основе лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания с антивирусной и, прежде всего, антигриппозной и антикоронавирусной активностью.

Ключевые слова: сульфатированные полисахариды морских водорослей; противовирусная активность; грипп; SARS-CoV-2

Для цитирования: Беседнова Н. Н., Звягинцева Т. Н., Андриюков Б. Г., Запорожец Т. С., Кузнецова Т. А., Крыжановский С. П., Гусева Л. Г., Щелканов М. Ю. Сульфатированные полисахариды морских водорослей как потенциальные средства профилактики и терапии гриппа и COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 50–66. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-50-66.

Abstract

The review presents materials describing the seaweed-derived sulfated polysaccharides (SPS) as potential means for prevention and treatment of viral diseases of the respiratory tract, mainly influenza and COVID-19. The literature materials on the pathogenetic targets of influenza viruses and SARS-CoV-2, on the antiviral potential of SPS derived from red, brown and green algae, as well as on the mechanisms of antiviral action of these unique compounds are summarized. Seaweed SPS are characterized by high antiviral activity, good solubility, and almost complete absence of toxicity. Pathogens of respiratory infections do not form resistance under the SPS influence. The abovementioned facts allow us to consider these

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Сельская, 1, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, г. Владивосток, Российская Федерация, 690087. E-mail: besednoff_lev@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 1 Selskaya st., Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, 690087 Russian Federation. E-mail: besednoff_lev@mail.ru

compounds as promising candidates for the creation of medicines, dietary supplements, and functional food products with antiviral and, above all, anti-influenza and anti-coronavirus activity on their basis in the future.

Keywords: seaweed sulfated polysaccharides; antiviral activity; influenza; SARS-CoV-2

For citation: Besednova N. N., Zvyagintseva T. N., Andriukov B. G., Zaporozhets T. S., Kuznetsova T. A., Kryzhanovsky S. P., Guseva L. G., Shchelkanov M. Yu. Seaweed-derived sulfated polysaccharides as potential agents for prevention and treatment of influenza and COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 50–66. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-50-66.

Введение

Вирусы — самые распространённые биологические объекты на земле [1, 2]. Их гигантское биологическое разнообразие представляет серьёзную угрозу для устойчивого развития человеческой цивилизации [3, 4]. Одной из наиболее актуальных проблем медицины всегда были вирусные заболевания органов дыхания, занимающие лидирующее положение в структуре инфекционной патологии [5].

Эпидемический потенциал ортомиксовирусов (Articulavirales: Orthomyxoviridae) хорошо известен, особенно это относится к вирусу гриппа А (Influenzavirus A), который способен вызывать опасные пандемии [6]. Природным резервуаром вируса гриппа А являются дикие птицы водно-околоводного экологического комплекса [7, 8]. Преодолевая межвидовой барьер этот вирус способен проникать и закрепляться в популяциях млекопитающих, в том числе — человека [9, 10]. Источником высокой экологической пластичности вируса гриппа А являются точечные мутации (генетический дрейф) и генетические реассортации [11, 12]. По данным ВОЗ, грипп А ежегодно приводит к смерти от 250 000 до 500 000 человек и вызывает тяжёлую болезнь ещё нескольких миллионов человек; заболевает каждый десятый взрослый и каждый третий ребёнок.

Другие острые респираторные инфекции вызываются вирусами парагриппа, адено-, рино-, рео- и РС-вирусами, а также вирусно-бактериальными и вирусно-микоплазменными ассоциациями [5, 13]. Среди сезонных коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) известны 4 возбудителя ОРЗ: HCoV-229E (*Alphacoronavirus*, подрод *Duvinacovirus*), HCoV-NL63 (*Alphacoronavirus*, *Setracovirus*), HCoV-OC43, или бетакоронавирус 1-го типа (*Betacoronavirus*, *Embecovirus*), HCoV-NKU1 (*Betacoronavirus*, *Embecovirus*), и они чаще всего вызывают вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, реже — инфекции нижних дыхательных путей, в основном, у младенцев, пожилых людей и лиц с иммунодефицитами [14]. Доля эпидемических коронавирусов в России в эпидемический сезон с октября 2018 г. по апрель 2019 г. среди лабораторно диагностированных случаев ОРВИ составляла 4,6–9,4% [15]. Ещё три коронавируса человека, природными резервуарами которых

являются рукокрылые (Chiroptera) [16, 17], вызывают гораздо более тяжёлые и смертельно опасные заболевания. Так, в 2003 г. SARS-CoV (*Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*) был идентифицирован как причина тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС), обширной эпидемии в южных провинциях Китая и множества завозных случаев по всему миру [18]. В 2012 г. коронавирус MERS-CoV (*Betacoronavirus*, *Merbecovirus*) был идентифицирован как этиологический агент Ближневосточного респираторного синдрома (ББРС) [19, 20]. В 2019 г. был идентифицирован новый пандемический коронавирус SARS-CoV-2 (*Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*), который сначала вызвал крупную эпидемическую вспышку COVID-19 в г. Ухане (КНР), а затем распространился по всему миру. Генетические исследования показали, что SARS-CoV-2 является близкородственным SARS-CoV и входит с ним в один подрод *Sarbecovirus* [21, 22].

Вирусные инфекции респираторного тракта являются болезнями с трудно предсказуемым течением, быстро развивающимися осложнениями не только в связи с разнообразием вирусов, но и в связи с низкой эффективностью терапии известными противовирусными препаратами [23–27]. В связи с этим в настоящее время идёт интенсивная работа по созданию новых противовирусных препаратов, которые позволят интенсифицировать лечебный процесс при вирусных инфекциях, уменьшить воспалительную реакцию и число осложнений, а также препятствовать переходу острого процесса в хроническую форму. Повидимому, максимальный клинический эффект может быть получен только при рациональной комплексной терапии (антивирусной, противовоспалительной, иммуномодулирующей) с использованием лекарственных средств, обладающих различным механизмом действия. В связи с этим, разработка и внедрение новых лекарственных препаратов широкого спектра действия и эффективных БАД к пище остаётся актуальной задачей современной фармакологии и нутрициологии. Таким требованиям отвечают биологически активные метаболиты (полисахариды, лектины, полифенолы) бурых, красных и зелёных морских водорослей.

Особый интерес исследователей привлекают сульфатированные полисахариды (СПС), которые водорастворимы и могут быть легко выде-

лены из водорослей путём водной экстракции. Эти полисахариды относятся к так называемым «поливалентным соединениям», для которых характерно наличие целого ряда биологических свойств. Так, фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей обладают иммуномодулирующим, антиопухолевым, тромболитическим, противовирусным, антибактериальным, антиокислительным, антиангиогенным действием и ещё рядом других свойств, при этом они практически нетоксичны.

Продукты из морских водорослей уже давно используют в традиционной китайской фитотерапии [28]. Представленные в данном сообщении результаты экспериментальных и клинических исследований, проведённых *in vitro* и *in vivo* учёными разных стран мира с респираторными вирусами (в основном, вирусами гриппа и SARS-CoV-2) и полисахаридами морских водорослей, доказывают высокую противовирусную эффективность этих соединений и являются обоснованием возможности в будущем после исчерпывающих доказательств их эффективности и безвредности *in vivo* использовать их как основу для создания новых лекарств широкого спектра действия, БАД к пище и продуктов функционального питания. В настоящее время полисахариды привлекательны в качестве биологически активных добавок к пище для предотвращения или уменьшения симптомов гриппа и других вирусных респираторных инфекций, в том числе, коронавируса генеза [29].

Патогенетические мишени вирусов гриппа и SARS-CoV-2

В настоящей работе действие полисахаридов морских водорослей представлено в отношении основных социально значимых в настоящее время возбудителей ОРВИ — SARS-CoV-2 и вирусов гриппа. Мы не стали включать в обзор описание жизненного цикла данных возбудителей, поскольку этот вопрос достаточно детально изложен в многочисленных работах российских и иностранных учёных [14, 30].

Жизненный цикл и структура респираторных вирусов, особенно SARS-CoV-2, представляют множество потенциальных мишеней для противовирусного вмешательства. Подходы к разработке противовирусных препаратов включают воздействие на вирусы на этапах проникновения вирусной частицы в клетку, репликации вирусной нуклеиновой кислоты, высвобождения вирионов из клетки, а также воздействие на клеточные мишени хозяина.

Вирусы SARS-CoV-2 и гриппа имеют схожую картину болезни, т. е. они вызывают респираторное заболевание, представляющее широкий спектр вариантов течения от бессимптомных или

лёгких до тяжёлых и смертельных. Отличия их заключаются в ином репертуаре клеточных рецепторов, скорости передачи (у гриппа более короткий инкубационный период и более низкое значение индекса репродукции).

Вирус гриппа А. Для вируса гриппа А характерна чрезвычайно высокая степень генетической изменчивости, приводящая к быстрому развитию устойчивости к противовирусным препаратам и вакцинам [24]. Вирионы гриппа — частицы диаметром 80–100 нм, покрытые липидной оболочкой с интегрированными поверхностными гликопротеинами трёх типов: гемагглютинином (HA), нейраминидазой (NA) и вирусным ионным каналом (M2). Гликопротеины HA и NA образуют «шипы», распределённые по поверхности вирусной частицы. В одном вирионе, в среднем, содержится 550–600 поверхностных шипов, из них 50–100 представлено шипами молекулы NA. Гемагглютинин связывает вирус гриппа с рецепторами клеток-мишеней человека, а нейраминидаза участвует в высвобождении новых вирусных частиц. Под липидной оболочкой находится слой матричного белка M1, который, с одной стороны, контактирует с HA и NA, а с другой — с сердцевинной вириона. Сердцевинный рибонуклеопротеин (РНП) представлен 8 сегментами генома — одноцепочечной РНК негативной полярности в комплексе с белком нуклеопротеина и тремя субъединицами полимеразного комплекса. HA и NA несут антигенные детерминанты вируса гриппа и определяют его подтипы (H5N1, H3N2, H1N1 и т. д.). Основными мишенями при разработке противогриппозных лекарственных препаратов являются белки, входящие в состав вирусной частицы (HA, NA и M2) [2, 31, 32].

Вирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2). Одноцепочечный несегментированный вирус имеет сферическую форму и оболочку и содержит очень большой РНК-вирусный геном длиной 26,4–31,7 т. п. о. [22, 33]. В липидную оболочку возбудителя погружены три структурные трансмембранные белковые структуры — тримеры гликозилированного белка S (spike), формирующие характерные для всех коронавирусов булавовидные пепломеры [14, 34], гликозилированного белка M (membrane), пентамеров белка E (envelope) и нуклеокапсида, формирующегося фосфорилированным белком N (nucleocapsid). Последний нековалентно связан с односторонним сегментом вирионной геномной РНК позитивной полярности. Неструктурные белки включают 3-химоотрипсин-подобную протеазу (3CL_{pro}), папаин-подобную протеазу (PL_{pro}), геликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), которые играют важную роль в жизненном цикле вируса [35].

Белок S — трёхмерный трансмембранный гликопротеин, ответственный за слияние вируса

и клетки-хозяина до его проникновения. В коронавирусах он является единственным белком вирусной мембраны, ответственным за проникновение возбудителя в клетки. Некоторые лекарственные средства, нацеленные на спайк-протеин SARS-CoV-2, препятствуют слиянию мембран и предотвращают проникновение вируса в хозяйскую клетку [36]. М-гликопротеин определяет форму вируса и представляет собой центральный драйвер сборки возбудителя. Белок Е может олигомеризоваться и создавать ионные каналы, он играет ключевую роль в жизненном цикле вируса от сборки до выхода. Белок N связан с вирусной РНК и экспрессируется в организме хозяина в начале инфекции. Он играет решающую роль в патогенезе, способен взаимодействовать с другими структурными белками, а также с белками хозяина, повышая эффективность транскрипции и сборки вируса [37]. Мишенями лекарственных воздействий на SARS-CoV-2 могут являться S- и N-белки, РНК-зависимая РНК-полимераза, протеазы PL1_{рго}, PL2_{рго} и 3CL_{рго}, содержащиеся в протеоме всех коронавирусов [38]. Одними из наиболее универсальных белковых мишеней коронавирусов являются веропорины или ионные каналы [39].

Генетическая близость SARS-CoV-2 и SARS-CoV позволяет считать, что патогенетические механизмы развития инфекции, вызванной этими вирусами, действуют по одному принципу [37, 40].

Полисахариды морских водорослей и механизм их противовирусного действия

Полисахариды являются наиболее изученными полимерами морских водорослей с точки зрения противовирусной активности. В многочисленных работах был опубликован противовирусный потенциал различных полисахаридов, полученных из водорослей и механизм их действия [4].

Известно, что в организме человека наиболее распространёнными гетерополисахаридами являются гликозаминогликаны — отрицательно заряженные длинные неразветвлённые полимерные полисахариды, состоящие из повторяющихся единиц дисахаридов [41]. Связывание гликозаминов с различными лигандами приводит к посттрансляционным модификациям, обеспечивающим миграцию клеток, их пролиферацию, дифференцировку и т. д. Среди гликозаминогликанов особенно интересен класс гепарин/гепарансульфатов, присутствующих в базальных мембранах, во внеклеточном матриксе, а также на поверхности клеток в составе мембран, которые способны специфически взаимодействовать с макромолекулами внеклеточного матрикса

(фибронектин, ламинин), ферментами и обширным классом гепарин-связывающих молекул (факторы роста, хемокины). Миметики гликозаминогликанов, в том числе, и гепарин/гепарансульфаты, связываясь с другими макромолекулами, оказывают влияние на пути сигнальной трансдукции в клетках, что обеспечивает широкий спектр биологических эффектов. Природными миметиками гепарансульфатов являются сульфатированные полисахариды морских водорослей. Фукоиданы, каррагинаны, ульваны, выделяемые из бурых, красных и зелёных водорослей, соответственно, могут имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции систем макроорганизма через ключевые рецепторы клеток и ферментов. В связи с этим СПС обладают способностью связываться с различными рецепторами на поверхности клетки хозяина и конкурировать с вирусами за гликопротеиновые рецепторы.

Полисахариды могут непосредственно взаимодействовать с вирусом. Особенно это касается сульфатированных полисахаридов, большинство из которых имеет отрицательный заряд, в связи с чем они напрямую связываются с вирусом или подавляя инфекционную способность возбудителя, или уничтожая его. Процесс вирусной инвазии сопровождается необратимой адсорбцией возбудителя за счёт электростатического взаимодействия между клеткой-хозяином и рецепторами вируса. Некоторые морские СПС взаимодействуют с рецепторами вируса, что приводит к блокаде его взаимодействия с поверхностью клетки-хозяина. СПС водорослей, кроме того, препятствуют интернализации вируса, взаимодействуя с белками вирусной оболочки. Они связываются с углеводными группами, связанными с полипептидными цепями вируса, тем самым препятствуя его проникновению в клетку. Сульфатированные полисахариды связываются также на аллостерическом участке вирусного капсида, предотвращая снятие оболочки вируса внутри клетки-хозяина. Многие СПС способны ингибировать процессы транскрипции и репликации вируса после попадания возбудителя в клетки хозяина. Будучи сильными полианионами, они блокируют положительный заряд на поверхности клетки, предотвращая адсорбцию и проникновение вируса [42]. Так, например, йота-каррагинан и его производные проявляют сильную противовирусную активность против метапневмовируса человека путём блокирования высвобождения вируса из клеточной мембраны и ингибирования адсорбции вируса [43]. Некоторые морские сульфатированные ПС препятствуют интернализации вируса, а также подавляют процесс трансляции и транскрипции вирусов после попадания патогена в клетки хозяина [44].

Полисахариды морских водорослей в профилактике и терапии гриппозной и коронавирусной инфекций

Каррагинаны — это сульфатированные полисахариды красных водорослей, в основе химической структуры которых находится дисахаридное повторяющееся звено, состоящее из остатков D-галактозы и ангидро-D-галактозы, соединённых регулярно чередующимися β -1-4 и α -1-3-гликозидными связями. Как и многие другие полисахариды, полученные из водорослей, каррагинаны сульфатированы в разной степени, что обуславливает их структурное и метаболическое разнообразие, а также широкий спектр противовирусных свойств. Структуре каррагинанов посвящено много российских и зарубежных обзоров [45, 46], в связи с чем на этом вопросе мы не останавливаемся. Многообразие макромолекулярной организации и широкий спектр биологической активности каррагинанов связаны с вариабельностью первичной структуры этих биополимеров [45].

Среди полисахаридов водорослей каррагинаны являются наиболее изученными с точки зрения токсичности, пирогенности и аллергенности. Безопасность их использования в пищевых и медицинских целях подтверждена многочисленными исследованиями [47, 48]. В промышленном масштабе в настоящее время получают каппа-, йота- и лямбда-каррагинаны. Среди разнообразных биологических свойств СПС наибольший интерес в настоящее время привлекают противовирусная, антикоагулянтная, иммуномодулирующая, противовоспалительная, антиоксидантная активности этих соединений [49]. Каррагинаны являются селективными ингибиторами ряда оболочечных и безоболочечных вирусов и действуют преимущественно путём ингибирования связывания или интернализации вируса в клетках-хозяевах, а также как иммуномодуляторы и антиоксиданты [44, 45, 50]. Эти полисахариды привлекли внимание исследователей, занимающихся проблемами гриппа и других ОРВИ, возможностью создания физического барьера в полости носа против респираторных вирусов, в том числе, вирусов гриппа и коронавируса. Ранее было известно, что каррагинаны блокируют взаимодействие различных вирусов с клетками, а также подавляют образование синцития, индуцированное вирусами [51].

В последнее десятилетие появилось достаточно много работ, в которых представлена эффективность каррагинанов — СПС красных водорослей при гриппозной инфекции, а также острой вирусной «простуде», занимающей значительное место среди других инфекционных болезней взрослых и детей.

Три наиболее важных и широко распространённых коммерческих каррагинана — каппа (k), йота (i) и лямбда (λ) — различаются между собой степенью сульфатирования, растворимостью и способностью образовывать гель. Каппа- и йота-каррагинаны содержат одинаковое количество сульфата и остатков ангидрогалактозы. Лямбда-каррагинан отличается более высоким содержанием сульфата и отсутствием ангидрогалактозы [50].

Поскольку ранее было проведено много исследований, подтвердивших значительный противовирусный эффект каррагинанов на моделях различных вирусов, А. Leibbrandt и соавт. [52] провели исследования, имевшие целью показать эффективность каррагинана в качестве средства против вирусов гриппа А человека. Авторы определяли чувствительность штаммов вируса гриппа H1N1, а также пандемического штамма H3N2 к каррагинанам подтипов йота и каппа при помощи метода бляшкообразования в клетках MDCK. Самым активным в этом тесте был йота-каррагинан ($IC_{50} = 0,04$ мг/мл), менее активным — каппа-каррагинан ($IC_{50} = 0,3$ мг/мл). Чистота йота- и каппа-каррагинанов была выше 95%, а молекулярная масса обоих полимеров составляла более 100000 Да. Йота-каррагинан в концентрациях 40 и 4 мкг/мл эффективно снижал репликацию вируса на 2–4 log в срок до 96 ч после инфицирования. Таким образом, йота-каррагинан способствует выживанию клеток, инфицированных вирусом, путём прямого воздействия на вирус.

В другой серии экспериментов эти же авторы исследовали влияние каррагинанов на инфицированную вирусом гриппа первичную культуру клеток эпителия носовой полости человека. Было установлено, что йота-каррагинан ингибирует образование бляшек пандемическим штаммом H1N1/2009 (IC_{50} — около 0,04 мкг/мл). Для получения эффекта при заражении клеток другим вирусом гриппа (A/PR8/34 H1N1) требовалась в пять раз более высокая концентрация полисахарида.

В ряде ранних публикаций [53–55] сообщалось, что основным механизмом противовирусного действия каррагинанов является прямое связывание полисахарида с поверхностью вирусных частиц. Чтобы исследовать, справедлив ли этот механизм и для вирусов гриппа А. Leibbrandt и соавт. [52] инкубировали агарозные гранулы, покрытые йота-каррагинаном с вирусом гриппа A/PR8/34, окрашенным флуоресцентным красителем Alexa Fluor 488. Оказалось, что вирус связывался только с гранулами каррагинана, но не с гранулами агарозы — носителя полисахарида. Таким образом, было доказано, что йота-каррагинан ингибирует адгезию вируса к клетке.

В случае, если каррагинан добавляли к клеткам до их заражения, уменьшения числа бляшек

не регистрировали. Значительный эффект наблюдали только в том случае, если полисахарид смешивали с вирусом перед добавлением к клеточному монослою.

В результате проведенных экспериментов авторы пришли к выводу, что каррагинан ингибирует инфицирование клеток, непосредственно взаимодействуя с вирусными частицами, тем самым предотвращая адсорбцию вируса гриппа к клеткам.

В экспериментах на мышах *in vivo* животным интраназально вводили 60 мкг/мышь йота-каррагинан сразу после заражения (тоже интраназально). Лечение проводили два раза в день в течение 15 дней. В результате 70% животных, получавших каррагинан, выжили, в то время, как в контрольной группе погибли 90% животных. При этом лечение можно было начать даже через 1–2 дня после заражения, поскольку в этом случае выживаемость животных значительно повышалась, что авторы связывают с сокращением числа вирусных частиц в полости носа и, следовательно, в лёгких в поздние сроки болезни.

Эти же авторы наблюдали синергизм действия йота-каррагинана и осельтемивира (oseltamivir) (ингибитора нейраминидазы) на модели смертельной гриппозной инфекции у мышей.

Y. Jang и соавт. [56] впервые установили высокий антигриппозный и антикоронавирусный эффект лямбда-каррагинана (коммерческий препарат компании DuPont Nutrition & Biosciences) с М.м. 1025 кДа. Препарат активно ингибирует заражение клеток как вирусами гриппа А и В (EC_{50} — от 0,3 до 1,4 мкг/мл), так и SARS-CoV-2 (EC_{50} — $0,9 \pm 1,1$ мкг/мл и $CC_{50} > 300$ мкг/мл). Цитотоксичность этого препарата не проявлялась до максимальной концентрации 300 мкг/мл. Интраназальное инфицирование мышей только таPR8 или вирусом и каррагинаном в дозе 5 мг/кг позволило установить, что полисахарид способствует сохранению массы тела животных и защищает 60% мышей от гибели. Уменьшение дозы каррагинана до 1 мг/кг приводило к снижению эффекта. Эти результаты свидетельствуют об эффективности профилактического применения каррагинана против различных семейств респираторных вирусов, которые циркулируют в популяции одновременно. При этом действие каррагинана нацелено на стадию проникновения вируса.

Антивирусное действие йота-каррагинана зависит от вида вируса. Если, например, полисахарид не только препятствует адсорбции вируса денге, но и блокирует процесс слияния [54], то в случае заражения вирусом гриппа блокируется процесс адсорбции [52].

Антивирусную активность полисахаридных фракций из красных водорослей *Gracilaria lemaneiformis* связывают с содержанием в этих соеди-

нениях сульфатных групп, которое составляет около 13% [57].

На противовирусную активность каррагинанов оказывают прямое влияние размеры молекулы полисахарида. Низкомолекулярные производные этих полисахаридов также обладают противовирусным действием, поскольку они способны проникать в клетку-хозяина и ингибировать репликацию вируса. W. Wang и соавт. [58] получили низкомолекулярные производные каппа-каррагинана и исследовали их взаимодействие с вирусом гриппа А. Результаты показали, что как исходный полисахарид, так и его сульфатированные производные эффективно дозозависимо ингибировали размножение вируса гриппа А в клетках MDCK. Основными факторами, влияющими на активность олигосахаридов против вируса гриппа, были степень сульфатирования и молекулярная масса.

Наиболее активная фракция с М. м. 1–3 содержала 0,8–1,0 моль/моль дисахарида. Исходный ПС и его производные улучшали выживаемость и вирусную нагрузку в лёгких мышей, инфицированных вирусом гриппа. Авторы сообщают также, что противовирусный эффект этих соединений не зависит от системы интерферона.

В другой работе эти же авторы показали, что фракция олигосахаридов СО-1 с М. м. 1–2 кДа ингибировала репликацию вируса гриппа А лучше, чем полисахариды СО-2 и СО-3 с М. м. 3 и 5 кДа, соответственно. При этом олигосахарид СО-1 не связывался с поверхностью клетки, но инактивировал вирусные частицы при их предварительной обработке. В отличие от исходного полисахарида СО-1 проникал в клетки MDCK и не мешал адсорбции вируса гриппа. Полисахарид подавлял экспрессию мРНК и белка вируса гриппа А после его интернализации в клетки. Фракция олигосахаридов СО-1 оказывала противовирусное действие на репликацию вируса после его интернализации в клетки, но до высвобождения вирусных частиц в одном цикле репликации [59]. По-видимому, ингибирование внутриклеточной репликации вируса гриппа фракцией олигосахаридов каррагинана может служить альтернативным подходом к терапии гриппа А.

Из-за низкой растворимости и способности ингибировать прикрепление вирусов к клеточной поверхности на основе каррагинанов стали разрабатывать назальные спреи, которые были одобрены для лечения простудных заболеваний в Европе. Вскоре стали делать спреи с добавками. Так, для лечения вирусных инфекций дыхательных путей был скомбинирован спрей из каррагинана и противогриппозного средства занамивира [60]. Было установлено, что каррагинан и занамивир действуют синергетически против нескольких штаммов вируса гриппа А (H1N1, H3N2,

H5N1, H7N7). Комбинированное использование обоих соединений на летальной модели гриппа H7N7 у мышей C57BL/6 значительно увеличивало выживаемость инфицированных животных по сравнению с монотерапией или плацебо. Преимущество сохраняется даже в случае начала лечения спустя 72 ч после заражения. Такой комбинированный спрей авторы предложили для профилактики и лечения в клинических испытаниях при неосложнённом гриппе.

Перепрофилированию назальных спреев, разработанных ранее для профилактики и лечения ОРВИ, с целью использования их в качестве защиты от SARS-CoV-2 посвящено много экспериментальных и клинических работ, включая проведённые с использованием коронавирусов в качестве модели.

Блокирование доступа SARS-CoV-2 в полость носа и рта фармакологическими средствами является эффективной профилактической мерой, которая может уменьшить распространение коронавирусной инфекции среди населения. В связи с этим каррагинаны, работающие как барьер, связываясь с вирусными частицами, препятствуют взаимодействию возбудителя с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) — местом прикрепления вируса к клетке и его проникновения. Кроме того, каррагинан может связываться с вирусными частицами, выделяемыми инфицированными клетками, предотвращая дальнейшее распространение вируса.

Экспериментально доказана эффективность лямбда-каррагинана (1025 кДа) по отношению к SARS-CoV-2 [56]. Для этого клетки *Vero*, инфицированные вирусом MOI 0,1, обрабатывали возрастающими концентрациями лямбда-каррагинана, используя в качестве контроля ремдесивир. На вторые сутки иммунофлуоресцентное окрашивание антивирусными S-антителами показало, что вирус эффективно ингибировался полисахаридом, не влияя на жизнеспособность клеток. EC₅₀ для каррагинана составила 0,9±1,1 мкг/мл, а CC₅₀>300,0 мкг/мл (в результате S1>333,3); для ремдесивира эти показатели составили 23,5±1,2 мкМ, 300,0 мкМ и S1>12,8, соответственно. Эти результаты свидетельствуют об очень высоком противокоронавирусном потенциале данного сульфатированного полисахарида. Следует сказать, что сильный противовирусный эффект этого каррагинана был отмечен и по отношению к вирусу гриппа В.

Многие вирусы, в том числе и некоторые бета-коронавирусы используют клеточные полисахариды в качестве корецепторов для прикрепления к поверхности клетки. Это неспецифическое взаимодействие увеличивает локальную концентрацию вирусных частиц и приводит к более высокому уровню инфицирования [61]. Ак-

тивность каррагинана основана на его способности нейтрализовать вирусные частицы при попадании в носовую полость, а также вирусы, освобождающиеся из клеток после репликации. Поскольку, как было представлено выше, противовирусная активность каррагинанов была доказана на ряде респираторных вирусов, авторы предположили, что можно экстраполировать эти данные на взаимоотношения SARS-CoV-2 с клетками организма [61] и использовать в клинике ранее разработанные противогриппозные спреи.

Большой интерес представляют исследования эффективности водородослевых полисахаридов в клинических условиях. Так, H. Hemila и E. Chalker [62] в двух плацебо-контролируемых испытаниях эффективности назального каррагинанового спрея при респираторных коронавирусных инфекциях, вызванных старыми коронавирусами у детей и взрослых, установили, что увеличение скорости выздоровления в случае коронавирусной инфекции составило 140%, при гриппе — 119%, при риновирусных инфекциях — 70%. Авторы полагают, что введённый назально каррагинан аналогичным образом может влиять и при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Присоединение и проникновение вирусных частиц измеряется по активности люциферазы, которая напрямую коррелирует с эффективностью трансдукции. Используя эту систему, проверили способность различных СПС ингибировать прикрепление и проникновение вирусов.

Йота-каррагинан дозозависимо нейтрализовал (IC₅₀ = 2,6 мкг/мл) частицы вируса лейкоза мышей Молони (MMLV — Moloney murine leukemia virus), трансформированные для экспрессии спайкового S-белка SARS-CoV-2 (MMLV-S) [63]. При этом полисахарид был эффективен также, как сыворотка крови (в разведении 1:15) пациента с положительным результатом на COVID-19, которая нейтрализовала вирус. Каррагинан в количестве 10 мкг/мл был столь же эффективен (уровень нейтрализации 82%), как антисыворотка, разведённая 1:15 (нейтрализация 86%). Даже присутствие всего 1 мкг/мл йота-каррагинана приводило к снижению инфекционности вируса более чем на 20%. Таким образом, йота-каррагинан в низких концентрациях способен нейтрализовать частицы MMLV-S. Каппа- и лямбда-каррагинаны были активны только при концентрации 100 мкг/мл.

Эти же авторы инфицировали вирусом SARS-CoV-2PR-1 клетки *Vero* B4. Через час после инфицирования введённый вирус удаляли, а к клеткам добавляли назальный спрей в различных разведениях. Такая обработка клеток привела к значительному снижению репликации вируса. При самой низкой концентрации 3,75 мкМ йота-каррагинана производство вирионов было почти пол-

ностью заблокировано. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать йота-каррагинан для дальнейшей разработки в качестве профилактического и лечебного средства для пациентов с COVID-19.

В клинических испытаниях продемонстрировано, что лечение при помощи йота-каррагинанов приводит к значительному снижению вирусной нагрузки и количества выделяемых респираторных вирусов уже на 3–7 день, что влечёт за собой более раннее исчезновение симптомов и раннее выздоровление [64–68]. M. Koenighofer и соавт. [68] разработали назальный спрей на основе каррагинана, который был эффективен у пациентов с простудой, вызванной человеческими коронавирусами OC43 (бета) и 229E. Его применение облегчило в 2,5 раза симптомы рецидивов и увеличило вирусный клиренс по сравнению с плацебо.

D. Schutz и соавт. [69] проанализировали *in vitro* противовирусное действие 5 назальных (A, C, F) и одного орального спрея (B). Для определения вирулицидного действия спреев был использован изолят SARS-CoV-2 France/IDF0372, который инкубировали в спреях, а также (контроль) — в 0,85% растворе NaCl. Остаточную инфекционность смеси определяли на культуре клеток Vero E6. Содержавшие каррагинан спреи A (для носа) и B (для рта) ингибировали SARS-CoV-2 в культуре клеток эпителия дыхательных путей человека. При этом ~77-кратное разведение спрея A подавляло вирус в два раза, а в 10-кратном разведении — более чем на 80%.

Спреи C и D также проявляли вирулицидное действие, спрей D терял его при разведении. Оба спрея снижали жизнеспособность клеток при концентрациях, превышающих 5%. Спреи E и F оказали цитопатическое действие на клетки. Однако авторы допускают, что этот эффект *in vitro* может не коррелировать с эффектом *in vivo*, поскольку эти препараты были допущены к использованию у людей и, естественно, прошли строгий контроль на безопасность. Соединения каррагинана признаны безопасными и разрешены к применению в ряде стран, в том числе, в России, в виде пищевой добавки.

S. Bansal и соавт. [70] проверили эффективность трёх составов назальных спреев против SARS-CoV-2, в состав которых входил йота-каррагинан. Было установлено, что полисахарид в концентрации всего 6 мкг/мл ингибирует инфекцию SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero. Йота-каррагинан при создании спреев может комбинироваться с ксилитом, который сам по себе является бактерицидным в концентрации 5% м/об. Для достижения хорошего эффекта каррагинана необходимо, чтобы полисахарид присутствовал при взаимодействии вируса и клетки. Данное положение было подтверждено в эксперименте на

культуре клеток почек кошек, заражённой коронавирусом. Йота-каррагинан в дозе 4 мкг/мл в отличие от других видов полисахаридов был эффективен. Однако предварительная обработка клеток самой высокой дозой йота-каррагинана (400 мкг/мл) обусловила только 53% ингибирования. Авторы предлагают использовать этот каррагинан для обработки твёрдых поверхностей, перчаток или пропитки масок, салфеток, тампонов.

Таким образом, йота- и каппа-каррагинаны, различающиеся количеством и расположением сульфатных групп на гексозных каркасах, являются потенциальными ингибиторами SARS-CoV-2.

Есть предложения совершенствовать состав спреев путём включения в них нейтрализующих антител [71], гелеобразователей [72], пептидов [73].

В недавнем исследовании C. Graf и соавт. [74] сообщалось об оценке назального спрея, содержащего 0,05% гидрохлорида ксилометазолина и эффективный противовирусный каррагинан. Эксперименты *in vitro* показали, что комбинация сосудосуживающих свойств лекарственного препарата и противовирусной активности йота-каррагинана была эффективной против человеческого риновируса hRV1a и hRV8 и человеческого коронавируса OC43. Композиция, введённая назально, хорошо переносилась кроликами, уменьшала заложенность носа, на месте нанесения не появлялись эритема или отёк. В органах и тканях животных не было признаков проявления токсичности спрея. Спрей прекрасно обеспечивал противовирусную защиту слизистой оболочки дыхательных путей.

Большой интерес представляют результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования, которое было проведено с персоналом одного из медицинских учреждений, наиболее подверженным опасности заражения коронавирусной инфекцией. Для оценки профилактического действия было использовано сочетанное применение противопаразитарного препарата ивермектина, продемонстрировавшего *in vitro* противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2 [75], и йота-каррагинана. Пациенты опытной группы получали ивермектин перорально по 2 капли по 6 мг каждые 7 дней и йота-каррагинан-спрей 6 раз в день в течение 4 нед. Такое интенсивное краткосрочное лечение ивермектином и каррагинаном позволило снизить количество медицинских работников, инфицированных коронавирусом. Если эти пациенты заболели, то течение болезни у них было лёгким. Никаких побочных эффектов от такого профилактического лечения не было.

J. M. Figueroa и соавт. [76] исследовали в трёх рандомизированных клинических испытаниях (два у взрослых и одно у детей) эффективность назального спрея на основе йота-каррагинана.

Спрей обеспечивал уменьшение симптомов простуды, снижал вирусную нагрузку. Лечение было безопасным и легко переносимым. В культуре клеток йота-каррагинан показал противовирусную активность против SARS-CoV-2 и MMLV-S. Авторы предлагают использовать данный спрей в качестве предконтактной обработки, чтобы предотвратить заболевания у медицинских работников. COVID-19 развился у 12 из 394 участников эксперимента (3,04%) в течение 21 дня наблюдения. Среди получивших йота-каррагинан (198 человек) заболели 2 человека (1%), среди получивших плацебо заболели 10 человек из 198 (5%). Снижение риска заболевания составило около 80%.

Таким образом, применение спреев различного состава для носа и рта, содержащих каррагинаны, может снизить риск заражения SARS-CoV-2 и ограничить распространение вируса. Однако этот вопрос требует дальнейших клинических испытаний.

Разработаны таблетки Coldamasis®, содержащие запатентованный противовирусный йота-каррагинан и обладающие противовирусным действием против целого ряда респираторных вирусов, в том числе, HRV8, HRV1a, вируса гриппа АН1N1n, коронавируса hCoV OC43, вирусов Коксаки [77]. При этом связывание и денатурация гликопротеинов на поверхности коронавируса и в результате инактивации вирусных частиц происходят быстро и очень эффективно. Количество каррагинана, высвобождающегося из таблетки, достаточно, чтобы гарантировать противовирусную активность на протяжении всего процесса растворения. Была прослежена вирусная нагрузка (вирусов гриппа и коронавируса) под действием каррагинана. В течение первых трёх минут она была снижена на 57 и 82%, а в течение 10 мин — на 72 и 91%, соответственно. Через 20 мин вирусная нагрузка упала ниже предела обнаружения. Среднее время растворения таблетки составило 13 мин и 20 с. За это время титр вирусов снизился: вируса гриппа — на 85%, а коронавируса — на 91%, т. е. таблетки (леденцы) с йота-каррагинаном можно использовать не только как симптоматическое, но и как специфическое противовирусное средство.

Фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей, состоящие из остатков L-фукозы, сульфатных групп и небольших количеств остатков D-ксилозы, D-маннозы, D-галактозы и D-глюкуроновой кислоты [78].

Достаточно часто водоросли синтезируют фукоиданы, в которых количество остатков минорных моносахаридов сопоставимо с остатками L-фукозы. Фукоиданы, выделенные из различных видов бурых водорослей, отличаются по таким структурным характеристикам, как моносахаридный состав, тип гликозидной связи между

моносахаридными остатками, количество сульфатных групп. Уникальность и разнообразие структур фукоиданов обуславливает широкий спектр их биологической активности [79].

Как и каррагинаны, фукоиданы оказывают противовирусное действие по отношению к вирусам — возбудителям респираторных инфекций, в том числе, вирусу гриппа и SARS-CoV-2 [80–82].

Эффективность фукоиданов бурых водорослей в качестве потенциальных противогриппозных агентов изучается в последние десятилетия достаточно активно, что обусловлено поливалентностью их эффектов (противовирусное, противобактериальное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие и пр.), а также тем, что эти полисахариды оказывают системные эффекты на организм. Так, после приёма эти полисахариды были обнаружены в моче и сыворотке крови [83, 84]. Гистологические исследования с использованием моноклональных антител к фукоидану позволили обнаружить его в тонком кишечнике

W. Wang и соавт. [85] в экспериментах *in vivo* и *in vitro* исследовали механизмы антигриппозного действия глюкурономаннана (М.м. около 536 Да, содержание сульфатов 30,1%, чистота более 98%) из бурой водоросли *Kjellmaniella crassifolia*. Полисахарид имеет основную цепь, построенную из остатков глюкуроновой кислоты и маннозы и разветвления в виде олигосахаридов в положении 3 остатка маннозы. Олигосахариды (степень полимеризации от 1 до 6) состоят из 3-связанных остатков фукозы, сульфатированных по положениям 2 и 4. Полисахарид активно блокировал развитие инфекции, обладал широким спектром действия против различных вирусов гриппа — PR8 (H1N1), Миннесоты (H3N2), Cal09 (H1N1) и TX09 (H1N1) и очень слабой способностью к индукции вирусной резистентности к этому биополимеру, превосходя по всем показателям лекарственное средство амантадин. Глюкурономаннан был способен инактивировать вирусные частицы до заражения и блокировать некоторые стадии жизненного цикла вируса после адсорбции. Полисахарид связывался с нейраминидазой вируса, блокируя высвобождение вирусных частиц, а также препятствовал активации пути EGFR.

Интраназальное введение полисахарида увеличивало выживаемость инфицированных вирусом гриппа мышей (80 против 30% в контроле) и продолжительность их жизни и уменьшало вирусную нагрузку в лёгких у инфицированных вирусом гриппа животных по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В супернатантах клеток селезёнки при лечении животных глюкурономанном возрастал уровень IFN γ и IL-2 по сравнению с мышами контрольной группы. Кроме того, было установлено прямое действие полисахарида на вирусные частицы: предварительная инкуба-

ция вируса с полисахаридом в концентрациях 31,25–250 мкг/мл значимо уменьшала число бляшек в культуре клеток MDCK, т. е. этот полисахарид может инактивировать вирусные частицы при непосредственном контакте, формируя стабильный комплекс KW-NA. Полученные результаты обосновывают возможность использования фукоидана в будущем для профилактики и лечения гриппа путём интраназального введения (капли или спрей).

Ингибирование возбудителей респираторных вирусных инфекций, включая грипп, возможно *in vitro* и *in vivo* при пероральном введении фукоидана [86, 87].

При пероральном приёме низкомолекулярного (М. м. 9 kDa) фукогалактана из водоросли *Undaria pinnatifida* наблюдалось снижение репликации вируса птичьего гриппа А (H5N3 и H7N2) при одновременном увеличении выработки вируснейтрализующих антител и IgA [86, 87]. Полисахарид блокировал выход вируса из клеток. При этом полисахарид не вызывал формирования устойчивости вирусов к нему, что часто случается после использования лекарственного препарата осельтамивира (oseltamivir) [86].

При добавлении фукоидана из бурой водоросли *U. pinnatifida* в курс лечения тяжёлого экспериментального гриппа H1N1 у мышей С. Richards и соавт. [29] наблюдали уменьшение интенсивности тяжёлых патологических изменений в лёгких животных. Выбранные авторами дозы (3,52 мг и 7,04 мг) были эквивалентны дозам для человека — 1 или 2 г в день [88]. При использовании полисахарида с чистотой 92,8% и М. м. 72,1 Да в виде кормовой добавки в профилактической модели (за три дня до инфицирования) гриппа А H1N1(PR8) наблюдалось значительное снижение тяжести клинических симптомов, уменьшение патологических изменений в лёгких у животных, получивших более высокую дозу полисахарида. Однако вирусная нагрузка в лёгких в этом случае значимо не изменялась. Поскольку вирус гриппа может реплицироваться и в кишечнике, пероральное введение фукоидана может напрямую действовать на вирус, реплицирующийся в эпителиальных клетках кишечника. Облегчение клинических симптомов частично может зависеть от уменьшения вирусной нагрузки в кишечнике при пероральном применении полисахарида.

На чувствительной к репродукции вируса гриппа А (H5N1) культуре клеток СПЭВ *in vitro* И. Д. Макаренкова и др. [89] исследовали противовирусное действие по отношению к вирусу гриппа птиц фукоидана из морской бурой водоросли *Saccharina japonica*. Высокопатогенный штамм вируса А/duck/Novosibirsk/02/05 H5N1 (Genbank DQ864711) был выделен из внутренних органов домашней птицы во время эпизоотии

2005 г. в Новосибирской области и депонирован в государственную коллекцию вирусов. Использованный в опытах фукоидан не обладал цитотоксическими свойствами в концентрации от 500/50 мкл до 125 мкг/50 мкл и не изменял морфологические свойства культуры клеток СПЭВ. Полисахарид оказывал вирулицидное действие и подавлял инфекционные свойства вируса гриппа (снижение титра вируса на 3,0–3,3 lg по отношению к контролю, но не защищал культуру клеток от цитопатогенного действия вируса гриппа А к 48 и 72 ч после заражения. В то же время полисахарид проявлял выраженную противовирусную активность на ранних стадиях инфекции в течение первых 24 ч. Внесение фукоидана в различных концентрациях за час до заражения вирусом культуры клеток приводило к снижению титра вируса от 2,3 до 3,3 lg. При одновременном внесении в культуру клеток СПЭВ вируса гриппа А и фукоидана титр вируса снижался на 2,3–2,8 lg по отношению к контролю. Таким образом, фукоидан из бурой водоросли Японского моря *S. japonica* характеризуется вирулицидными свойствами в отношении высокопатогенного вируса гриппа А/H5N1, обладает способностью защищать культуру клеток от цитопатогенного действия вируса и подавлять его продукцию на ранних стадиях развития инфекции. Эти результаты открывают перспективы в плане разработки новых подходов к процессу прерывания адсорбции вируса на чувствительных клетках.

Противогриппозным действием обладают и экзополисахариды морских микроводорослей. Так, Т. Encarnacao и соавт. [90] описали действие внеклеточного сульфатированного полисахарида р-KG03 из водоросли *Gyrodinium impudicum* против вируса гриппа А (два H1N1 и один изолят H3N2) и типа В (два изолята). Значения ЕС₅₀ против гриппа А были сопоставимы с таковыми лекарственного препарата тамифлю (Tamiflu). Исследование механизмов этого процесса показало, что экзополисахарид ингибирует связывание вируса гриппа с клетками-хозяевами путём захвата вирусных частиц и предотвращает интернализацию вируса и вирусную репликацию. Экзопполисахариды других микроводорослей *Cochlodinium polykrikoides* подавляют цитопатические эффекты вирусов гриппа А и В в культурах клеток MDCK и RSV.

На данном этапе развития знаний о фукоиданах, как о противовирусных соединениях, J. H. Fitton и соавт. [91] рекомендуют использовать эти полисахариды в качестве дополнительных средств для ограничения патологических процессов, вызванных респираторными вирусами, в том числе SARS-CoV-2, путём восстановления врождённых иммунных функций и подавления воспаления. Кроме того, коронавирус, например,

подавляет иммунные реакции в кишечнике [92], ограничивая аутокринное действие интерферонов типа I и III [93]. Недавние исследования показали, что фукоидан может восстанавливать уровень лизоцима в кишечнике [94], как это было показано на группе профессиональных спортсменов, и способствовать регулированию иммунного здоровья слизистых оболочек.

Прямое ингибирование инфекции *in vitro* фракциями фукоидана не является, по мнению авторов, универсальным свойством, хотя об этом свидетельствуют многочисленные работы.

Для изучения связи между структурой и противовирусной активностью по отношению к коронавирусу SARS-CoV-2 W. Jin и соавт. [95] получили серию полисахаридов из бурой водоросли *S. japonica*. В эксперименте с применением плазмонного резонанса были использованы ACE2 и NNLV-S. Сульфатированный галактофуکان и глюкономаннан продемонстрировали сильную связывающую способность со спайковым белком коронавируса, что позволило авторам представить эти препараты в качестве будущих кандидатов для разработки средств профилактики и лечения COVID-19.

После вспышки атипичной пневмонии в 2003 г. у многих переболевших развился остаточный фиброз лёгких, протекающий особенно тяжело у пожилых пациентов и обусловленный гиперактивной реакцией хозяина на повреждение лёгких. В эксперименте на животных было установлено, что это опосредовано рецептором эпидермального фактора роста (EGFR). Ингибирование передачи сигналов EGFR может предотвратить чрезмерный фиброзный ответ на SARS-CoV и другие респираторные вирусные инфекции [96]. Фукоидан и сульфатированный рамнан могут препятствовать или ингибировать экспрессию и активацию пути EGFR, следовательно, могут быть средством для ингибирования коронавируса. Это может быть новой стратегией лечения COVID-19.

Результаты, полученные P. S. Kwon и соавт. [97] при исследовании эффективности RPI-27 — высокомолекулярного разветвлённого ПС из *S. japonica*, $C_{50}=8,3\pm 4,6$ мкг/мл, свидетельствуют о том, что его противовирусная активность по отношению к SARS-CoV-2 выше по сравнению с ремдесивиром, который одобрен для лечения тяжёлых случаев COVID-19. Активность полисахаридов была связана со структурой соединений: с уменьшением молекулярной массы активность полисахарида снижалась. Антивирусная активность полисахарида RPI-28 с более низкой молекулярной массой была меньше ($EC_{50} = 1,2$ мкМ), чем у RPI-27.

Высокая активность RPI-27 и RPI-28 может быть результатом поливалентных взаимодействий между ПС и вирусной частицей. Авторы предполагают, что активность ПС связана с их

сильной разветвленностью, в результате чего образуются дополнительные точки взаимодействия в трёхмерном пространстве. Кроме того, более высокая активность RPI-27 может быть связана с его более высокой молекулярной массой, что обеспечивает большую возможность для многоочечного связывания с S-белком SARS-CoV-2.

Ульваны. Сульфатированные полисахариды ульваны составляют от 9 до 36% сухой массы зелёных водорослей. Ульван, в основном, состоит из остатков L-рамнозы (5,0 — 92,2М%), D-глюкуроновой кислоты (2,6–52,0 М%), D-ксилозы (0,0–38,0 М%), L-идуроновой кислоты (0,6–15,3М%) и сульфата в разных соотношениях [98].

Ульваны обладают противовирусным действием [99]. Установлено умеренное ингибирующее действие (около 40% подавление вируса) полисахаридов по отношению к вирусу птичьего гриппа AIV-H9N2 [99]. В зелёной водоросли *Monostroma nitidum* обнаружен сульфатированный полисахарид — рамнан сульфат (RS), основная повторяющаяся единица которого состоит из рамнозы с заместителем в виде сульфатной группы. Полисахарид образует длинные линейные цепи с разветвлёнными боковыми цепями [100]. Установлено ингибирующее действие RS по отношению к вирусу гриппа A/NWS/33 (H1N1) и HCoV-229E [100]. При определении значения величины индекса селективности ($SI = EC_{50} / CC_{50}$) с целью установления эффективности полисахарида было выявлено, что RS обладает высокой противовирусной активностью по отношению к эпидемическому коронавирусу HCoV-229E ($SI = 12000\pm 350$). Для вируса гриппа A $SI = 55\pm 1,1$. Значения SI для RS при добавлении к клеткам во время вирусной инфекции были выше значений, полученных при использовании RS после заражения, т. е. полисахарид препятствует ранним этапам репликации коронавируса и вируса гриппа. При этом влияние RS на проникновение вирусов было слабее, чем на адсорбцию вирусов. Полисахарид RS защищал от летальной гриппозной инфекции иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных мышей. И у тех, и у других животных имело место ингибирование репликации вируса и стимуляция вирусспецифических антител.

Значительный интерес представляют исследования M. Terasawa и соавт. [101], касающиеся механизма действия RS на снижение вирусной нагрузки и продукцию антител. Известно, что пейеровы бляшки являются иммунными сенсорами кишечника [102, 103]. Они покрыты так называемыми M-клетками (или микроскладчатыми клетками), специализированными эпителиальными клетками, инициирующими мукозальный иммунный ответ на широкий спектр антигенных частиц и микроорганизмов через фолликулярно-ассоциированный эпителий в лимфоидную

ткань, ассоциированную с кишечником, посредством транцитоза [103]. М-клетки представляют антиген антигенпрезентирующим клеткам.

RS метили ФИТЦ, который хорошо виден через 30 мин в М-клетках и пейеровых бляшках после перорального введения полисахарида. Пероральный приём RS оказывал стимулирующее действие на иммунный ответ кишечника лимфоидными образованиями, что, возможно, объясняет способность РС увеличивать продукцию антител и снижение вирусной нагрузки. Авторы полагают, что RS может оказывать ингибирующее действие на респираторные вирусы, в том числе, и на коронавирусы через аналогичные механизмы.

Альгинаты — линейные кислые полисахариды бурых водорослей, состоящие из остатков β-D-маннуриновой кислоты (М) и α-L-гулуриновой кислоты (G) [104]. Эти соединения широко применяются в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности. Особенно интересны их противовирусные свойства [105–107]. Однако нам не удалось найти материалов, касающихся эффективности альгинатов и их производных при гриппозной или коронавирусной инфекции. Следует отметить, что этот полисахарид используют в России в качестве компонента лекарственного препарата орвирема [108, 109], представляющего собой комбинацию ремантадина с альгинатом натрия. Препарат обладает доказанной активностью в отношении вирусов не только гриппа А, но и В, коронавируса, а также других, часто встречающихся возбудителей респираторных вирусных инфекций (риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, аденовирусов и др.). Альгинат натрия обеспечивает постепенное поступление ремантадина в кровь, пролонгированную его циркуляцию в организме, постоянную концентрацию в крови и снижение токсического действия. Благодаря этим свойствам, препарат может применяться для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 1 года. Описан и профилактический эффект препарата в ситуациях неизбежного контакта с больными ОРВИ, в том числе, в детских коллективах. Однако, по мнению Е. И. Красновой и др. [110], назначение препаратов ремантадина (в том числе детского орвирема) не рассматривается как рациональное, т. к. они не обладают противовирусной активностью по отношению к актуальным штаммам вируса H1N1 pdm 2009 и не действуют на вирусы H3N2 и В, циркулирующие в мире.

Микроводоросли. Диатомовые водоросли — группа микроводорослей, которые отличаются наличием у клеток своеобразного панциря из диоксида кремния. Как правило, эти водоросли одноклеточные, но встречаются и колониальные формы. Особенно важно то, что эти водоросли

создают до четверти всего органического вещества планеты [111] и могут быть источником различных биологически активных веществ.

Из диатомовой водоросли *Navicula directa* (W. SMITH) RALFS был получен сульфатированный полисахарид навикулан (naviculan) с М. м. 222 кДа, показавший противовирусную активность по отношению к вирусу гриппа А с IS=32. Полисахарид ингибировал начальные стадии репликации вируса, возможно, блокируя интернализацию вируса в клетки — хозяева [112].

Высокосульфатированный полисахарид р-KG03 из морской микроводоросли *Gyrodinium impudicum* построен из остатков галактозы, конъюгированных с уроновой кислотой, и сульфатных групп [113]. EC₅₀ соединения по отношению к вирусу гриппа А составляла 0,19–0,48 мкг/мл, IS — >200. Максимальное ингибирование репликации наблюдалось в том случае, когда полисахарид добавляли в течение 6 ч или сразу после инфицирования, т. е. соединение нацелено на стадии вирусной адсорбции и интернализации. С помощью флуоресцентной микроскопии было доказано, что соединение напрямую взаимодействует с вирусными частицами. Авторы позиционируют данный полисахарид как мощный специфический ингибитор проникновения вируса гриппа А, который может быть кандидатом для разработки противовирусных препаратов.

Заключение

В литературе последних лет представлено много работ, посвящённых противовирусным эффектам сульфатированных полисахаридов морских водорослей (СПС). Это вызвано необходимостью разработки новых подходов к лечению и профилактике вирусных инфекций и созданию оригинальных препаратов с разными механизмами действия, поскольку повсеместно наблюдается формирование резистентности возбудителей вирусных инфекций к представленным на фармацевтическом рынке лекарствам. Желательно также, чтобы такие препараты кроме противовирусного, обладали бы противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным и другими эффектами для воздействия на различные стороны патогенеза вирусной инфекции. И, главное, к таким новым средствам не должна быстро формироваться устойчивость вирусов.

В 2019 г. в ряду ОРВИ появилась новая тяжёлая коронавирусная инфекция — COVID-19, быстро распространившаяся по всему миру. Пока нет ещё специфических средств, направленных именно на SARS-CoV-2. Для лечения этой болезни используют противовирусные средства, эффективные при других вирусных инфекциях, а также

средства патогенетической терапии, которые в большинстве своём оказывают неблагоприятное побочное действие.

К настоящему времени убедительно доказаны противовирусные потенции уникальных соединений морских водорослей — СПС. Эти биополимеры являются агонистами рецепторов клеток врождённого и адаптивного иммунитета, обладают антиоксидантными, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами и, главное, оказывают вирулицидное действие, препятствуют проникновению вирусов в клетки организма и репликации вирусных частиц. Всё это позволяет надеяться, что СПС могут стать основой для создания лекарственных средств нового поколения с ассоциированной активностью против острых респираторных инфекций и, прежде всего, COVID-19 и гриппа.

СПС способны вмешиваться в разные этапы жизненного цикла вирусов гриппа и коронавирусов. Эти соединения в большинстве случаев блокируют первую стадию (прикрепление возбудителя к поверхности клетки) вирусной инфекции, предотвращают распространение вируса, способность развиваться и приобретать лекарственную устойчивость. СПС ингибируют вирусную репликацию путём блокирования жизненно важных ферментов вирусов, подавляют процесс выхода вирусных частиц из клеток. Они воздействуют на жизненно важные процессы, общие для тяжёлых вирусных воспалительных процессов независимо от этиологии болезни — продукцию цитокинов, миграцию клеток в очаг воспаления и пр. Таким образом, СПС могут служить основой для разработки фармацевтических субстанций, БАД к пище и продуктов функционального питания, эффективно воздействующих на иммунные процессы при болезнях респираторного тракта, в том числе, и при появлении новых генетических вариантов вирусов гриппа и SARS-CoV-2.

Комбинирование таргетных технологий показало многочисленные преимущества СПС в борьбе с вирусными болезнями. Эти соединения могут использоваться у пациентов с COVID-19 и гриппом в комбинации с официальными лекарствами, что даёт возможность уменьшать дозу синтетических терапевтических средств и тем са-

мым снижать развитие побочных эффектов.

Для лечения ОРВИ, в том числе, гриппа и COVID-19, на фармацевтическом рынке в настоящее время представлены только спреи различного состава на основе каррагинанов красных водорослей для назального и орального применения, разрешённые к использованию у больных ОРВИ, а также множество БАД к пище, которые предлагаются для включения в комплекс лечения таких пациентов. Трудности с разработкой лекарственных препаратов на основе СПС обусловлены сложностью их стандартизации, поскольку их необходимо стандартизовать по таким физико-химическим параметрам, как молекулярная масса, моносакхаридный состав, степень сульфатирования, структура боковых цепей, а также тип либо сочетание типов связей между остатками фукозы или других моносакхаридов, входящих в состав СПС. Получение из нативных полисахаридов химически чистых, структурно охарактеризованных и однородных образцов с низкой молекулярной массой или олигомерных фракций с показателями полидисперсности, близким к единице является трудной задачей. Один из подходов к решению этой задачи состоит в применении полисахарид-деградирующих ферментов — фукоидангидролаз, альгинатаза, каррагиназа, сульфатаза [114–116].

Главным нежелательным побочным эффектом СПС могла бы быть их антикоагулянтная активность. Однако пероральное и местное применение (в виде спреев, небулайзеров и пр.) этих соединений в терапевтических дозах вполне безопасно [117, 118].

К положительным свойствам препаратов СПС относятся: высокая антивирусная активность, практически полное отсутствие токсичности и формирования резистентности к ним возбудителей ОРВИ, хорошая растворимость. Значительный выход конечного продукта, большие запасы природных источников и возможность культивирования водорослей обеспечивают относительно низкую стоимость препаратов на основе СПС. Всё это делает СПС перспективными кандидатами для создания лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания с антивирусной и, прежде всего, антикоронавирусной и антигриппозной направленностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об

Литература/References

1. *Breitbart M., Rohwer F.* Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol.* 2005; 13 (6): 278–84. doi: 10/1016/j.tim.2005.04.003.
2. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред.: Д.К. Львова. М.: МИА, 2013; 1200. [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh. Red.: D.K. L'vova. M.: MIA, 2013; 1200. (in Russian)]
3. *L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovskiy S.V., Deryabin P.G.* Zoonotic viruses of Northern Eurasia. *Taxonomy and Ecology.* Academic Press, 2015; 452.
4. *Pagarete A., Ramos A.S., Puntervoll P et al.* Antiviral potential of algal metabolites — a comprehensive review. *Mar Drugs.* 2021; 19 (2): 94.
5. Вирусные инфекции дыхательных путей. В кн.: Пульмонология. Национальное Руководство. Ред.: А.Г. Чучалин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 143–170. [Virusnye infektsii dykhatel'nykh putej. V kn.: Pul'monologiya. Natsional'noe Rukovodstvo. Red.: A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 143–170. (in Russian)]
6. *Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К.* Грипп: история, клиника, патогенез. *Лечащий врач* 2011; 1: 33–38. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., L'vov D.K. Gripp: istoriya, klinika, patogenez. *Lechashchij Vrach* 2011; 1: 33–38. (in Russian)]

7. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G. et al. Evolution of HPAI H5N1 virus in natural ecosystems of Northern Eurasia (2005–2008). *Avian Dis.* 2010; 54: 483–495. doi: 10.1637/8893-042509.
8. Webster R.G., Govorkova E.A. Continuing challenges in influenza. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1323 (1): 115–39. doi: 10.1111/nyas.12462.
9. Laver G., Garman E. Pandemic influenza: its origin and control. *Microbes Infect.* 2002; 4 (13): 1309–16. doi: 10.1016/s1286-4579(02)00013-8.
10. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю. и др. Применение современных молекулярно-генетических технологий для обеспечения биологической безопасности. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014; 3: 115–127. [Lvov D.K., Al'khovskij S.V., Shchelkanov M.Yu. i dr. Primenenie sovremennykh molekulyarno-geneticheskikh tekhnologij dlya obespecheniya biologicheskoy bezopasnosti. Vestnik Rossijskoj Voenno-Meditsinskoj Akademii. 2014; 3: 115–127. (in Russian)]
11. Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Генотипическая структура рода *Influenza A* virus. Вестник РАМН. 2011; 5: 19–23. [Shchelkanov M.Yu., Lvov D.K. Genotipicheskaya struktura roda Influenza A virus. Vestnik RAMN. 2011; 5: 19–23. (in Russian)]
12. Kim H., Webster R.G., Webby R.J. Influenza virus: dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunol.* 2018; 31 (2): 174–183. doi: 10.1089/vim.2017.0141.
13. Носуля Е.В. Острые респираторные инфекции в практике отоларинголога: трудности и перспективы лечения. Фарматека. 2013; 1: 85–87. [Nosulya E.V. Ostrye respiratornye infektsii v praktike otolaringologa: trudnosti i perspektivy lecheniya. Farmateka. 2013; 1: 85–87. (in Russian)]
14. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет 2020; 10 (2): 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. [Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G. i dr. Istoriya izucheniya i sovremennaya klassifikatsiya koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae). Infektsiya i Immunitet. 2020; 10 (2): 221–246. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412. (in Russian)]
15. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань, ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (1): 6–15. [Lvov D.K., Al'khovskij S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. Etiologiya epidemicheskoy vspyshki COVID-19 v g. Ukhan', assotsirovannoy s virusom 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Betacoronavirus, podrod Sarbecovirus): uroki epidemii SARS-CoV. Voprosy Virusologii. 2020; 65 (1): 6–15. (in Russian)]
16. Шестопалов А.М., Кононова Ю.В., Гаджиев А.А. и др. Биоразнообразие и эпидемический потенциал коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) рукокрылых. Юг России: экология, развитие. 2020; 15 (2): 17–34. doi: 10.18470/1992-1098-2020-2-17-34. [Shestopalov A.M., Kononova Yu.V., Gadzhiev A.A. i dr. Bioraznoobrazie i epidemicheskij potentsial koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae) rukokrylykh. Jyug Rossii: Ekologiya, Razvitie. 2020; 15 (2): 17–34. doi: 10.18470/1992-1098-2020-2-17-34. (in Russian)]
17. Щелканов М.Ю., Дунаева М.Н., Москвина Т.В. и др. Каталог вирусов рукокрылых (2020). Юг России: экология, развитие. 2020. 15 (3): 6–30. doi: 10.18470/1992-1098-2020-3-6-30. [Shchelkanov M.Yu., Dunaeva M.N., Moskvina T.V. i dr. Katalog virusov rukokrylykh (2020). Jyug Rossii: Ekologiya, Razvitie. 2020. 15 (3): 6–30. doi: 10.18470/1992-1098-2020-3-6-30. (in Russian)]
18. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. Лечащий врач. 2013; 10: 49–54. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Koronavirusy cheloveka (Nidovirales, Coronaviridae): vozrosshiy uroven' epidemicheskoy opasnosti. Lehashchij Vrach. 2013; 10: 49–54. (in Russian)]
19. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.В. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 2: 94–98. [Shchelkanov M.Yu., Anan'ev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.V. Blizhnevostochnyj respiratornyj sindrom: kogda vspykhnnet tlejushchij ochag? Tikhookeanskij Meditsinskij Zhurnal. 2015; 2: 94–98. (in Russian)]
20. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.В. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 3: 25–29. [Shchelkanov M.Yu., Anan'ev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.V. Epidemicheskaya vspyshka Blizhnevostochnogo respiratornogo sindroma v Respublike Koreya (maj-ijyul' 2015 g.): prichiny, dinamika, vyvody. Tikhookeanskij Meditsinskij Zhurnal. 2015; 3: 25–29. (in Russian)]
21. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020; 71. [Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V. i dr. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: Departament zdavookhraneniya goroda Moskvy, 2020; 71. (in Russian)]
22. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бурцева О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (3): 421–445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burtseva O.A. i dr. COVID-19: etiologiya, klinika, lechenie. Infektsiya i Immunitet. 2020; 10 (3): 421–445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473. (in Russian)]
23. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009; 18. [Lvov D.K., Malyshev N.A., Kolobukhina L.V. i dr. Gripp, vyzvannyj novym pandemicheskim virusom A / H1N1 swl: klinika, diagnostika, lechenie. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Departament zdavookhraneniya g. Moskvy, 2009; 18. (in Russian)]
24. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений. Пульмонология. Приложение. 2010; 1: 9–14. [Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Malyshev N.A. i dr. Strategiya rannej protivovirusnoj terapii pri grippe kak profilaktika tyazhelykh oslozhnenij. Pul'monologiya. Prilozhenie. 2010; 1: 9–14. (in Russian)]
25. Киселев О.И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. СПб.: Росток. 2012; 272. [Kiselev O.I. Khimioterapiya i khimioterapiya grippa. SPb.: Rostok. 2012; 272. (in Russian)]
26. Лаврищева В.В., Бурцева Е.И., Хомяков Ю.Н. и др. Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 в России. Вопросы вирусологии. 2013; 58 (3): 17–21. [Lavrishcheva V.V., Burtseva E.I., Khomyakov Yu.N. i dr. Etiologiya letal'nykh pnevmonij v period razvitiya pandemii, vyzvannoj virusom grippa A (H1N1) pdm09 v Rossii. Voprosy Virusologii. 2013; 58 (3): 17–21. (in Russian)]
27. Gribova V.V., Okun D.B., Shalfeeva E.A. et al. Cloud service for the differential clinical diagnostics of acute respiratory viral diseases (including those associated with highly contagious coronaviruses) with an application of methods of artificial intelligence. *Yakut Medical Journal* 2020; 2: 44–47. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.13.
28. Dutot M., Grassin-Delyle S., Salvador H. et al. A marine-sourced fucoidan solution inhibits toll-like-receptor-3-induced cytokine release by human bronchial epithelial cells. *Int J Biol Macromol.* 2019; 130: 429–436.
29. Richards C., Williams N.A., Fitton, J.H. et al. Oral fucoidan attenuates lung pathology and clinical signs in a severe influenza A mouse model. *Mar Drugs.* 2020; 18: 246.
30. Dou D., Revol R., Ostbye H. et al. Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Front Immunol.* 2018; 9: 1581. doi:10.3389/fimmu.2018.01581.
31. Медицинская вирусология. Ред.: Д.К. Львов. М.: МИА, 2008; 656. [Meditsinskaya virusologiya. Red.: D.K. Lvov. M.: MIA, 2008; 656. (in Russian)]
32. Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Прошина Е.С. и др. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы. Вестник РАМН. 2011; 5: 12–19. [Shchelkanov M.Yu., Fedyakina I.T., Proshina E.S. i dr. Taksonomicheskaya struktura Orthomyxoviridae: sovremennoe sostoyanie i blizhajshie perspektivy. Vestnik RAMN. 2011; 5: 12–19. (in Russian)]
33. Prajapat M., Sarma P., Shekhar N. et al. Drug targets for corona virus: a systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2020; 52: 56–65. doi: 10.4103/ijp.IJP_115_20.
34. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insight into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14: 523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
35. Prasad S., Potdar V., Cherian S. et al. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. *The Indian Journal of Medical Research.* 2020; 151 (2–3): 241–243. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_577_20.
36. Paraiso I.L., Revel J.S., Stevens J.F. Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. *Curr Opin Food Sci.* 2020; 32: 149–155. doi: 10.1016/j.cofs.2020.08.004.
37. Шатунова П.О., Быков А.С., Свечич О.А., Зверев В.В. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журн микробиол эпидемиол иммунобиол.* 2020; 97 (4): 339–345. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6. [Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotenzinprevrashchajushchij ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoy terapii COVID-19. Zhurn Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2020; 97 (4): 339–345. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6. (in Russian)]

38. *Boopathi S., Poma A.B., Kolandaivel P.* Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn.* 2021; 39 (9): 3409–3418. doi: 10.1080/07391102.2020.1758788.
39. *Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н.* Гетероциклические ингибиторы веропоринов в дизайне противовирусных соединений. *Химия гетероциклических соединений.* 2020; 56 (6): 626–635. [Shiryayev V.A., Klimochkin Yu.N. Geterotsiklicheskie inhibitory veroporinov v dizajne antivirusnykh soedinenij. *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenij.* 2020; 56 (6): 626–635. (in Russian)]
40. *Гарафуддинов Р.Р., Мавзютов А.Р., Никоноров Ю.М. и др.* Бетакоронавирус SARS-CoV-2, его геном, разнообразие генотипов и молекулярно-биологические меры борьбы с ним. *Биомика.* 2020; 12 (2): 242–271. [Garafuddinov R.R., Mavzyutov A.R., Nikonorov Yu.M. i dr. Betakoronavirus SARS-CoV-2, ego genom, raznoobrazie genotipov i molekulyarno-biologicheskie mery bor'by s nim. *Biomika.* 2020; 12 (2): 242–271. (in Russian)]
41. *Zapozhets T., Besednova N.* Prospects for the therapeutic application of sulfated polysaccharides of brown algae in diseases of the cardiovascular system: review. *Pharm Biol.* 2016; 54 (12): 3126–3135. doi: 10.1080/13880209.2016.1185444.
42. *Chen L., Huang G.* The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives. *Int J Biol Macromol.* 2018; 115: 77–82. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.056.
43. *Ciejka J., Botwina P., Nowakowska M. et al.* Synthetic sulfonated derivatives of poly(allylamine hydrochloride) as inhibitors of human metapneumovirus. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0214646. doi: 10.1371/journal.pone.0214646.
44. *Hans N., Malik A., Naik S.* Antiviral activity of sulfated polysaccharides from marine algae and its application in combating COVID-19: mini review. *Bioresour Technol Rep.* 2021; 13. doi: 10.1016/j.biteb.2020.100623.
45. *Ермак И.М., Бянкина А.О., Соколова Е.В.* Структурные особенности и биологическая активность каррагинанов — сульфатированных полисахаридов красных водорослей дальневосточных морей России. *Вестник ДВО РАН.* 2014; 1 (173): 80–92. [Ermak I.M., Byankina A.O., Sokolova E.V. Strukturnye osobennosti i biologicheskaya aktivnost' karraginanov — sul'fatirovannykh polisakharidov krasnykh vodoroslej dal'nevostochnykh morej Rossii. *Vestnik DVO RAN.* 2014; 1 (173): 80–92. (in Russian)]
46. *Necas J., Bartosikova L.* Carrageenan: a review. *Veterinari Medicina.* 2013; 58 (4): 187–205. doi: 10.17221/6758-VETMED.
47. *Holdt S.L., Kraan S.* Bioactive compounds in seaweed: functional food applications and legislation. *J Appl Phycol.* 2011; 23: 543–597. doi: 10.1007/s10811-010-9632-5.
48. *Udayangani R.M.A.C., Somasiri G.D.P., Wickramasinghe I., Kim S-K.* Potential health benefits of sulfated polysaccharides from marine algae. *Encyclopedia of Marine Biotechnology: five Volume Set.* 2020; 22: 629–635.
49. *Pacheco-Quito E.M., Ruiz-Caro R., Veiga M.D.* Carrageenan: drug delivery systems and other biomedical applications. *Mar Drugs.* 2020; 18: 583. doi:10.3390/md18110583.
50. *Rosales-Mendoza S., Garcia-Silva I., Gonzalez-Ortega O. et al.* The potential of algal biotechnology to produce antiviral compounds and biopharmaceuticals. *Molecules.* 2020; 25 (18): 4049. doi: 10.3390/molecules25184049.
51. *Damonte E.B., Matulewicz M.C., Cerezo A.S.* Sulfated seaweed polysaccharides as antiviral agents. *Curr Med Chem.* 2004; 11: 2399–2419. doi: 10.2174/0929867043364504.
52. *Leibbrandt A., Meier C., Konig-Schuster M.* Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection. *PLoS One.* 2010; 5: e14320.
53. *Carlucci M.J., Ciancia M., Matulewicz M.C. et al.* Antitherpetic activity and mode of action of natural carrageenans of diverse structural types. *Antiviral Res.* 1999; 43 (2): 93–102. doi: 10.1016/s0166-3542(99)00038-8.
54. *Talarico L.B., Damonte E.B.* Interference in dengue virus adsorption and coating by carrageenans. *Virology* 2007; 33 (2): 473–485. doi:10.1016/j.virol.2007.01.043.
55. *Grassauer A., Weinmuellner R., Meier C. et al.* Iota-carrageenan is a potent inhibitor of rhinovirus infection. *Virology J.* 2008; 5: 107. doi: 10.1186/1743-422X-5-107.
56. *Jang Y., Shin H., Lee M.K. et al.* Antiviral activity of λ-carrageenan against influenza viruses in mice and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 *in vitro*. doi: 10.1101/2020.08.23.255364. COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv.
57. *Chen M-Z., Xie H-G., Yang L-W. et al.* *In vitro* anti-influenza virus activities of sulfated polysaccharide fraction from Gracillaria lemaneiformis. *Virologica Sinica* 2010; 25 (5): 341–351. doi: 10.1007/s12250-010-3137-x.
58. *Wang W., Zhang P., Yu G.L. et al.* Preparation and anti-influenza A virus activity of r-carrageenan oligosaccharide and its sulfated derivatives. *Food Chem.* 2012; 133: 880–888. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.01.108.
59. *Wang W., Zhang P., Hao C. et al.* *In vitro* inhibitory effect of cfrageenan oligosaccharide on influenza A H1N1 virus. *Antivir Res.* 2011; 92: 237–246. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.08.010.
60. *Morokutti-Kurz M., Konig-Schuster M., Koller C. et al.* The intranasal application of zanamivir and carrageenan is synergistically active against influenza A virus in the murine model. *PLoS One.* 2015; 10: e128794. doi: 10.1371/journal.pone.0128794.
61. *Morokutti-Kurz M., Froba M., Graf P. et al.* Iota-carrageenan neutralizes SARS-CoV-2 and inhibits viral replication *in vitro*. *PLoS One* 2021; 16 (2): e0237480. doi: 10.1371/journal.pone.0237480.
62. *Hemila H., Chalker E.* Carrageenan nasal spray may double the rate of recovery from coronavirus and influenza virus infections: re-analysis of randomized trial data. *Research Square* 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-108775/v1.
63. *Tandon R., Mitra D., Sharma P. et al.* Effective Screening of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies in patient serum using lentivirus particles pseudotyped with SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *medRxiv.* 2020; preprint. doi:10.1101/2020.05.21.20108951.
64. *Eccles R., Martensson K, Chen S.C.* Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 889–899. doi: 10.1185/03007991003648015.
65. *Eccles R., Winther B., Johnston S.L. et al.* Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respiratory Research.* 2015; 16: 121. doi:10.1186/s12931-015-028-8.
66. *Fazekas T., Eickhoff P., Pruckner N. et al.* Lessons learned from a double-blind randomised placebo-controlled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold. *BMC Complement. Altern Med.* 2012; 12: 147–152. doi: 10.1186/1472-6882-12-147.
67. *Ludwig M., Enzenhofer E., Schneider S. et al.* Efficacy of a carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2013; 14: 124. doi: 10.1186/1465-9921-14-124.
68. *Koenighofer M., Lion T., Bodenteich A. et al.* Carrageenan nasal spray in virus confirmed common cold: individual patient data analysis of two randomized controlled trials. *Multidiscip Respir Med.* 2014; 9 (1): 57. doi: 10.1186/2049-6958-9-57.
69. *Schutz D., Conzelmann C., Fois G. et al.* Carrageenan containing over-the-counter nasal and oral sprays inhibit epithelial cultures. Downloaded from journals physiology. Org/February,17,2021. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 320: L750–L756. doi: 10.1152/ajplung.00552.2020.
70. *Bansal S., Jonsson C.B., Taylor S.L. et al.* Iota-carrageenan and xylitol inhibit SARS-CoV-2 in cell culture. *bioRxiv preprint.* doi: 10.1101/2020.08.19.225854.
71. *Detalle L., Stohr T., Palomo C. et al.* Generation and characterization of ALX-0171, a potent novel therapeutic nanobody for the treatment of respiratory syncytial virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 6–13 doi: 10.1128/AAC.01802-15.
72. *Moakes R.J.A., Davies S.P., Stamataki Z., Grover L.M.* Formulation of a composite nasal spray enabling enhanced surface coverage and prophylaxis of SARS-CoV-2. *BioRxiv.* doi: biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.18.388645v1.
73. *Xia S., Yan L., Xu W. et al.* A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike. *Sci Adv.* 2019; 5: eaav4580. doi: 10.1126/sciadv.aav4580.
74. *Graf C., Bernkop-Schnürch A., Egyed A. et al.* Development of a nasal spray containing xylometazoline hydrochloride and iota-carrageenan for the symptomatic relief of nasal congestion caused by rhinitis and sinusitis. *Int J Gen Med.* 2018; 11: 275–283. doi: 10.2147/IJGM.S167123.
75. *Caly L., Druce J.D., Catton M.G. et al.* The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research.* 2020; 178: 104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
76. *Figuerola J.M., Lombardo M., Dogliotti A. et al.* Efficacy of a nasal spray containing Iota-carrageenan in the prophylaxis of COVID-19 in hospital personnel dedicated to patients care with COVID-19 disease. *medRxiv preprint* doi: 10.1101/2021.04.13.21255409.
77. *Morokutti-Kurz M., Graf C., Prieschl-Grassauer K.* Amylmetacresol/2,4-dichlorobenzil alcohol, hexylresorcinol, or carrageenan lozenges as active treatments for sore throat. *Int J Gen Med.* 2017; 10: 53–60. doi: 10.2147/IJGM.S120665.
78. *Vishchuk O.V., Tarbeeva D.V., Ermakova S.P., Zvuagintseva T.N.* Structural characteristics and biological activity of fucoidans from the brown algae *Alaria sp.* and *Saccharina japonica* of different reproductive status. *Chem Biodivers.* 2012; 9 (4): 817–828. doi: 10.1002/cbdv.201100266.
79. *Raposo M.F.D., de Moraes A.M.B., de Moraes R.* Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Mar Drugs.* 2015; 13: 2967–3028. doi: 10.3390/md13052967.
80. *Jiao G.L., Yu G.L., Wang W. et al.* Properties of polysaccharides in several seaweeds from Atlantic Canada and their potential anti-influenza viral

- activities. J Ocean Univ China. 2012; 11: 205–212. doi: 10.1007/s11802-012-1906-x.
81. Sun T, Zhang X, Miao Y et al. Studies on antiviral and immuno-regulation activity of low molecular weight fucoidan from *Laminaria japonica*. J Ocean Univ China. 2018; 17: 705–711. doi: 10.1007/s11802-018-3794-1.
 82. Song S, Peng H.R., Wang Q.L. et al. Inhibitory activities of marine sulfated polysaccharides against SARS-CoV-2. Food Funct. 2020; 11: 7415–7420. doi: 10.1039/D0FO02017F
 83. Tokita Y, Nakajima K, Mochida H. et al. Development of a fucoidan-specific antibody and measurement of fucoidan in serum and urine by sandwich ELISA. Biosci Biotechnol Biochem. 2010; 74 (2): 350–357. doi: 10.1271/bbb.90705.
 84. Fitton J.H., Stringer D.N., Karpinić S.S. Therapies from fucoidan: an update. Mar Drugs. 2015; 13 (9): 5920–5946. doi: 10.3390/md13095920.
 85. Wang W, Wu J, Zhang X. et al. Inhibition of influenza A virus infection by fucoidan targeting viral neuraminidase and cellular EGFR pathway. Sci Rep. 2017; 7: 1–14. doi: 10.1038/srep40760.
 86. Hayashi K., Lee J.-B., Nakano T, Hayashi T. Anti-influenza A virus characteristics of a fucoidan from sporophyll of *Undaria pinnatifida* in mice with normal and compromised immunity. Microbes Infect. 2013; 15: 302–309. doi: 10.1016/j.micinf.2012.12.004.
 87. Synytsya A., Bleha R., Synytsya A. Mekabu fucoidan: structural complexity and defensive effects against avian influenza A viruses. Carbohydr Polym. 2014; 111: 633–644. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.05.032.
 88. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. FASEB J. 2008; 22 (3): 659–661. doi: 10.1096/fj.07-9574LSE.
 89. Макаренкова И.Д., Дерябин П.Г., Львов Д.К. и др. Противовирусная активность сульфатированных полисахаридов из бурой водоросли *Laminaria japonica* в отношении инфекции культур клеток, вызванной вирусом гриппа А птиц. Вопросы вирусологии. 2010; 1: 41–45. [Makarenkova I.D., Deryabin P.G., Lvov D.K. i dr. Protivovirusnaya aktivnost' sul'fatirovannykh polisakharidov iz buroy vodorosli *Laminaria japonica* v otnoshenii infektsii kul'tur kletok, vyzvannoj virusom grippa A ptits. Voprosy Virusologii. 2010; 1: 41–45. (in Russian)]
 90. Encarnacao T., Pais A.A.C.C., Campos M.G., Burrows H.D. Cyanobacteria and microalgae: a renewable source of bioactive compounds and other chemicals. Science Progress. 2015; 98 (2): 145–168. doi: 10.3184/003685015X14298590596266.
 91. Fitton J.H., Park A.Y., Karpinić S.S., Stringer D.N. Fucoidan and lung function: value in viral infection. Mar Drugs. 2021; 19 (1): 4. doi: 10.3390/md19010004.
 92. Triana S., Metz Zumarán C., Ramirez C. et al. Single-cell analyses reveal SARS-CoV-2 interference with intrinsic immune response in the human gut. bioRxiv 2020. doi: 10.1101/2020.10.21.348854.
 93. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020; 181: 1036–1045. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
 94. Cox A.J., Cripps A.W., Taylor P.A. et al. Fucoidan supplementation restores faecal lysozyme concentrations in high performance athletes. Mar Drugs. 2020; 18: 412. doi: 10.3390/md18080412.
 95. Jin W, Zhang W, Mitra D. et al. The structure-activity relationship of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoproteins with glucurmannan and sulfated galactofucan from *Saccharina japonica*. Int J Biol Macromol. 2020; 15 (163): 1649–1658. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.184.
 96. Venkataraman T, Frieman M.B. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. Antivir Res. 2017; 143: 142–150. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.03.022.
 97. Kwon P.S., Oh H., Kwon S.-J. et al. 2020; 6; article number 50. doi: 10.1038/s41421-020-00192-8.
 98. Springer Handbook of Marine Biotechnology. Kim (Ed.), Springer, 2015. doi: 10.1007/978-3-642-53971-8.
 99. Song M.S., Marath B.M., Kumar S.S. et al. Unique determinants of neuraminidase inhibitor resistance among N3, N7, and N9 avian influenza viruses. J. Virol. 2015; 89: 10891–10900. doi: 10.1128/JVI.01514-15.
 100. Tako M., Yamashiro Y, Teruya T, Uechi S. Structure-function relationship of rhamnan sulfate isolated from commercially cultured edible green seaweed, *Monostroma nitidum*. Am J Appl Chem. 2017; 5: 38–44. doi: 10.11648/j.ajac.20170502.13.
 101. Terasawa M., Hayashi K., Lee J.-B. et al. Anti-influenza A virus activity of rhamnan sulfate from green algae *Monostroma nitidum* in mice with normal and compromised. Mar Drugs. 2020; 18 (5): 254. doi: 10.3390/md18050254.
 102. Быков А.С., Караулов А.В., Цомартова Д.А. и др. М-клетки — один из важных компонентов в инициации иммунного ответа в кишечнике. Инфекция и иммунитет. 2018; 8 (3): 263–272. [Bykov A.S., Karaulov A.V., Tsomartova D.A. i dr. M-kletki — odin iz vazhnykh komponentov v initsiatsii immunnogo otveta v kishechnike. Infektsiya i Immunitet 2018; 8 (3): 263–272. (in Russian)]
 103. Jung C., Hugot J.P., Barreau F. Peyer's patches: the immune sensors of the intestine. Int J Inflamm. 2010; 2010: 823710. doi: 10.4061/2010/823710.
 104. Ikeda A., Takemura A., Ono H. Preparation of low-molecular weight alginic acid by acid hydrolysis. Carbohydr. Polym. 2000; 42 (4): 421–425. doi: 10.1016/S0144-8617(99)00183-6.
 105. Geng M.Y., Li F.C., Xin X.L. et al. The potential molecular targets of marine sulfated polymannuroguronate interfering with HIV-1 entry interaction between SPMG and HIV-1 gp120 and CD4 molecule. Antivir Res. 2003; 59: 127–135.
 106. Miao B.C., Geng M.Y., Li J. et al. Sulfated polymannuroguronate, a novel anti-acquired immune deficiency syndrome (AIDS) drug candidate, targeting CD4 in lymphocyte. Biochem Pharmacol. 2004; 68: 641–649. doi: 10.1016/j.bcp.2004.04.009.
 107. Liu H.Y., Geng M.Y., Xin X.L. et al. Multiple and multivalent interactions of novel anti-AIDS drug candidates, sulfated polymannuronate (SPMG)-derived oligosaccharides, with gp120 and their anti-HIV activity. Glycobiology. 2005; 15: 501–510.
 108. Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А. Тактика и стратегия этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (6): 126–130. [Mazankova L.N., Cheburkin A.A. Taktika i strategiya etiotropnoj terapii ORVI i grippa u detej. Voprosy Sovremennoj Pediatrii. 2009; 8 (6): 126–130. (in Russian)]
 109. Шамшиева О.В. Этиопатогенетическое лечение гриппа и ОРВИ у детей: новый взгляд на старую проблему. Детские инфекции 2017; 16 (3): 49–54. [Shamshieva O.V. Etiopatogeneticheskoe lechenie grippa i ORVI u detej: novyj vzglyad na staruju problemu. Detskie Infektsiiyu 2017; 16 (3): 49–54. (in Russian)]
 110. Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? Лечащий врач. 2014; 28 (17): 10. [Krasnova E.I., Loskutova S.A., Panassenko L.M. Sovremennyy podkhod k protivovirusnoj terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsij u detej. Kak izbezhat' polipragmazii? Lechashchij Vrach. 2014; 28 (17): 10. (in Russian)]
 111. Стрельникова Н.И., Гладенков А.Ю. Диатомовые водоросли и их использование в стратиграфических и палеогеографических исследованиях. Вопросы современной альгологии 2019; 2 (20): 1–38. [Strel'nikova N.I., Gladenkov A.Jyu. Diatomovye vodorosli i ikh ispol'zovanie v stratigraficheskikh i paleogeograficheskikh issledovaniyakh. Voprosy Sovremennoj Al'gologiiyu 2019; 2 (20): 1–38. (in Russian)]
 112. Lee J.-B., Hayashi K., Hirata M. et al. Antiviral sulfated polysaccharide from *Navicula directa*, a diatom collected from deep-sea water in Toyama Bay. Biol Pharm Bull. 2006; 29 (10): 135–139. doi: 10.1248/bpb.29.2135.
 113. Kim M., Yim J.H., Kim S.-Y. et al. In vitro inhibition of influenza A virus infection by marine microalga-derived sulfated polysaccharide p-KG03. Antivir Res. 2012; 93 (2): 253–259. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.12.006.
 114. Silchenko A. S., Rasin A. B., Kusaykin M. I. et al. Modification of native fucoidan from *Fucus evanescens* by recombinant fucoidanase from marine bacteria *Formosa algae*. Carbohydrate Polymers. 2018; 193: 189–195.
 115. Silchenko A. S., Rasin A. B., Zueva A. O., Kusaykin M. I. et al. Fucoidan sulfatases from marine bacterium *Wenyngzhuangia fucanilytica* CZ1127T. Biomolecules. 2018; 8 (4): 1–20.
 116. Belik A., Silchenko A., Malyarenko O. et al. Two new alginate lyases of PL7 and PL6 families from polysaccharide-degrading bacterium *Formosa algae* KMM 3553T: Structure, properties, and products analysis. Mar Drugs. 2020; 18 (2): Art. N 130. [1–12]
 117. Кузнецова Т.А. Коррекция нарушений иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов (экспериментальные и клинические аспекты). Дисс. ... докт. мед.наук. М.: 2009; 296. [Kuznetsova T.A. Korrektsiya narushenij immuniteta i gemostaza biopolimerami iz morskikh gidrobiontov (eksperimental'nye i klinicheskie aspekty). Diss. ... dokt. med.nauk. Moscow: 2009; 296. (in Russian)]
 118. Крыжановский С.П. Биологически активные вещества из морских гидробионтов в коррекции метаболических нарушений при дислипидемии (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. ... дисс. д.м.н. Владивосток: 2016; 49. [Kryzhanovskij S.P. Biologicheski aktivnye veshchestva iz morskikh gidrobiontov v korrektsii metabolicheskikh narushenij pri dislipidemii (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). Avtoref. ... diss. d.m.n. Vladivostok: 2016; 49. (in Russian)]

Информация об авторах

Беседнова Наталия Николаевна — д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Звягинцева Татьяна Николаевна — д. х. н., главный научный сотрудник лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

Андрюков Борис Георгиевич — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN-код: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

Крыжановский Сергей Петрович — д. м. н., ученый секретарь медицинского объединения ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

Гусева Людмила Георгиевна — главный врач медицинского объединения ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

Щелканов Михаил Юрьевич — д. б. н., директор «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора; заведующий лабораторией вирусологии ФГБУН «Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» ДВО РАН; ведущий научный сотрудник ФГБУН «Национальный научный Центр морской биологии» ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-8610-7623. ResearcherID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN-код: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692

About the authors

Natalia N. Besednova — D. Sc. in medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Tatiana N. Zvyagintseva — D. Sc. in chemistry, G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Boris G. Andryukov — D. Sc. in medicine, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

Tatiana S. Zaporozhets — D. Sc. in medicine, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Tatiana A. Kuznetsova — D. Sc. in medicine, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN code: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

Sergey P. Kryzhanovskiy — D. Sc. in medicine, Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation.

Lyudmila G. Guseva — Chief Physician of the Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences Vladivostok, Russian Federation.

Mikhail Yu. Shchelkanov — D. Sc. in biology, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8610-7623. ResearcherID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692

Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями

*С. В. ЯКОВЛЕВ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы, Москва, Российская Федерация

Clinical Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria

*SERGEY V. YAKOVLEV

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
City Clinical Hospital named after CC Yudin, Moscow, Russian Federation

Резюме

Широкое распространение в стационарах мира, в том числе России, карбапенемаз среди грамотрицательных бактерий порядка Enterobacterales создаёт большие сложности эффективного применения антибиотиков при этих инфекциях в ОРИТ. Цефтазидим–авибактам является первым антибиотиком, разработанным и изученным для лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями. Цефтазидим–авибактам проявляет высокую активность против продуцентов сериновых карбапенемаз классов А и D — КРС и ОХА-48, а в комбинации с азтреонамом эффективен при инфекциях, вызванных продуцентами металло-бета-лактамаз класса В — NDM и VIM. В обзоре проанализированы результаты 19 несравнительных и 10 сравнительных исследований цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными Enterobacterales, а также отдельные клинические наблюдения. По данным несравнительных исследований клиническая эффективность цефтазидима–авибактама составила от 45,0 до 87,2%, в среднем $71,7 \pm 11,3\%$, а эрадикация продуцентов КРС или ОХА-48 карбапенемаз — от 40,0 до 100%, в среднем $65,5 \pm 18,6\%$. Эффективность цефтазидима–авибактама в сравнительных исследованиях составила в среднем $67,9 \pm 17,3\%$, что было достоверно выше по сравнению с другими антибиотиками сравнения (в среднем $44,3 \pm 14,4\%$, $p=0,012$). Лечение цефтазидимом–авибактамом сопровождалось существенно меньшей 30-дневной летальностью по сравнению с другими антибиотиками, соответственно, $23,8 \pm 13,5\%$ и $41,0 \pm 13,6\%$, $p=0,001$. Развитие резистентности Enterobacterales к цефтазидиму–авибактаму во время терапии наблюдается редко, в среднем $5,4 \pm 4,4\%$, что характеризует достаточно низкий потенциал антибиотика в селекции устойчивости. Раннее назначение цефтазидима–авибактама сопровождается лучшими результатами лечения по сравнению с отсроченной терапией. Лечение цефтазидимом–авибактамом инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, ассоциируется с достоверно более высоким шансом выздоровления пациентов и меньшим риском летального исхода по сравнению с другими режимами антибактериальной терапии.

Ключевые слова: карбапенеморезистентные грамотрицательные бактерии; инфекции; ОРИТ; клиническая эффективность; цефтазидим–авибактам

Для цитирования: Яковлев С. В. Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 67–82. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-67-82.

Abstract

The wide spread of carbapenemases among gram-negative bacteria of the Enterobacterales order in hospitals around the world, including Russia, creates great difficulties in the effective use of antibiotics for these infections in the ICU. Ceftazidime-avibactam is the first antibiotic developed and studied for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant enterobacteria. Ceftazidime-avibactam shows high activity against producers of class A and D serine carbapenemases (KPC and OXA-48). In combination with aztreonam it is effective in infections caused by producers of class B metallo-beta-lactamases (NDM and VIM). The review analyzes the results of 19 non-comparative and 10 comparative studies of ceftazidime-avibactam in infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales, as well as case reports. According to the data of non-comparative studies, the clinical efficacy of ceftazidime-avibactam ranged from 45.0 to 87.2%, on average $71.7 \pm 11.3\%$, and the eradication rate of KPC or OXA-48 carbapenemase producers

ranged from 40.0 to 100%, on average 65.5±18.6%. The effectiveness of ceftazidime-avibactam in comparative studies was 67.9±17.3%, which was significantly higher compared to other antibiotics (44.3±14.4%, $P=0.012$). Treatment with ceftazidime-avibactam was accompanied by a significantly lower 30-day mortality in contrast to other antibiotics — 23.8±13.5% and 41.0±13.6%, respectively, $P=0.001$. The development of resistance in Enterobacterales species to ceftazidime-avibactam during therapy is rarely observed, on average 5.4±4.4%, which characterizes a rather low potential of the antibiotic in resistance selection. Early administration of ceftazidime-avibactam is accompanied by better treatment results as opposed to delayed therapy. Treatment of infections caused by carbapenem-resistant enterobacteria with ceftazidime-avibactam is associated with a significantly higher recovery rate and a lower mortality compared to other regimens of antibacterial therapy.

Keywords: carbapenem-resistant gram-negative bacteria; infections; ICU; clinical effectiveness; ceftazidime-avibactam

Для цитирования: Yakovlev S.V. Clinical efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 67–82. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-67-82.

Введение

Антибиотикорезистентность является глобальной проблемой современной медицины. Она приводит к снижению эффективности лечения инфекций, прежде всего нозокомиальных, что сопровождается ростом внутригоспитальной летальности, увеличением длительности лечения пациентов в стационаре [1–3]. Стоимость лечения таких инфекций также серьёзно возрастает, что ложится тяжёлым бременем на финансовые возможности медицинских организаций и системы здравоохранения в целом [4].

Первая тревога за судьбу эффективной антибиотикотерапии была обозначена в конце 90-х годов прошлого века, когда в стационарах Америки, Европы и России стали распространяться грамотрицательные бактерии среди представителей порядка Enterobacterales, которые продуцировали бета-лактамазы классов А и С и характеризовались устойчивостью к антибиотикам первой линии терапии — пенициллинам, цефалоспорином, и ассоциированной устойчивостью к аминогликозидам и фторхинолонам. Это были бета-лактамазы класса А расширенного спектра (БЛРС) и класса С хромосомные (АмрС). К сожалению, этот первый тревожной «звонок» не привёл к принятию адекватных мер по сдерживанию резистентности, во многом благодаря тому, что против этих возбудителей были достаточно надёжны и высокоэффективны карбапенемы, которые постепенно стали рассматриваться как антибиотики первой линии терапии нозокомиальных инфекций.

Однако достаточно скоро возникла новая угроза эффективной антибиотикотерапии — появление у грамотрицательных бактерий бета-лактамаз, гидролизующих карбапенемы — карбапенемаз.

В результате широкого, часто бесконтрольного назначения карбапенемов в последние 10 лет в ОРИТ стали регистрироваться грамотрицательные бактерии, устойчивые к карбапенемам за счёт продукции новых бета-лактамаз — карбапенемаз, причём не только у энтеробактерий, но и неферментирующих бактерий — *Acinetobacter baumannii*

и *Pseudomonas aeruginosa*. Первые карбапенемазы были описаны в середине 90-х годов прошлого столетия — VIM и KPC, в последующем были выявлены новые классы карбапенемаз — OXA type и NDM [5]. Примерно с 2010 г. стало наблюдаться глобальное экстенсивное распространение известных карбапенемаз в стационарах во всех регионах мира, что позволило экспертам ВОЗ высказать реальное опасение о возможном наступлении «постантибиотической эры» из-за крайне ограниченных опций эффективной терапии таких инфекций [6].

Проблема карбапенеморезистентности усугубляется тем, что практически отсутствуют надёжные антибиотики для лечения таких инфекций. Карбапенеморезистентные Enterobacterales характеризуются экстремальной резистентностью, сохраняя чувствительность, как правило, к одному или двум антибиотикам — полимиксину, тигециклину, иногда к фосфомицину. Эффективность этих ранее разработанных антибиотиков при инфекциях, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями мало изучена и в монотерапии не превышает 50% [7–9].

В 2017 г. ВОЗ приняла стратегию по сдерживанию антибиотикорезистентности, усилению системы контроля за применением антимикробных препаратов, внедрению в клиническую практику новых препаратов [10]. Эксперты ВОЗ также обозначили приоритеты в создании и внедрении в практику новых антимикробных препаратов [11], где на первом месте по важности («критическая необходимость» — «Critical Priority») указали антибиотики для лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями.

Настоящий обзор посвящён цефтазидиму-авибактаму, который является первым антибиотиком, разработанным после инициативы ВОЗ для решения проблемы лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными микроорганизмами. В работе проанализированы данные по клинической эффективности цефтазидима-авибактама при

лечении инфекций, вызванных Enterobacterales, продуцирующими различные карбапенемазы и устойчивыми к карбапенемам.

Характеристика карбапенемаз и антимикробная активность цефтазидима-авибактама

Основные типы бета-лактамаз Enterobacterales и их характеристика представлены в табл. 1. Все известные бета-лактамазы относятся к четырём классам Ambler. Активный центр бета-лактамаз классов А, С и D представлен сериновой аминокислотой, поэтому они называются сериновыми; в активный центр бета-лактамаз класса В входит атом цинка, поэтому они называются металло-бета-лактамазами (MBL). По клиническим свойствам бета-лактамазы можно разделить на цефалоспорины, гидролизующие различные цефалоспорины, и карбапенемазы. Цефалоспорины представлены ферментами классов С и А. Карбапенемазы имеются среди бета-лактамаз классов А, В и D. Наибольшее количество типов карбапенемаз имеется в классе А — KPC, GES, IMI, NMC, NME, но наибольшее распространение получили ферменты KPC. В классе В есть три клинически важные карбапенемазы — NDM, VIM, IMP. В классе D наибольшее распространение получила карбапенемаза OXA-48, хотя у энтеробактерий описаны и другие типы OXA карбапенемаз [13].

Цефалоспорины класса А расширенного спектра гидролизуют все цефалоспориновые антибиотики и азтреонам и чувствительны как к ранним ингибиторам бета-лактамаз (сульбактам, клавуланат, тазобактам), так и новому ингибитору небета-лактаманной структуры авибактаму. Цефалоспорины класса С гидролизуют цефалоспорины с I по III поколение (цефепим стабилен к AmpC) и азтреонам; они не чувствительны к ранним ингибиторам, но подавляются авибактамом.

Карбапенемаза класса А KPC гидролизует все цефалоспорины (кроме цефуроксима), азтреонам и карбапенемы, но не действуют на цефтазидим-авибактам за счёт того, что эффективно подавляются авибактамом.

Карбапенемаза класса D OXA-48 гидролизует карбапенемы и все цефалоспорины, за исключением цефтазидима и цефепима, против которых она проявляет слабую активность, так же как и против азтреонама. Ферменты OXA-48 типа не гидролизуют цеф-

Таблица 1. Характеристика наиболее распространённых бета-лактамаз у Enterobacterales и их чувствительность к ингибиторам [12, в модификации]
Table 1. Characteristics of the most common beta-lactamases in Enterobacterales and their sensitivity to inhibitors [12, modified]

Клинические свойства Цефалоспорины	Класс Ambler	Ферменты	Спектр гидролитической активности бета-лактамаз										Чувствительность к ингибиторам					
			Пен	ЦС I	ЦС II	ЦС III	ЦС IV	Азт	Карб	Цефтаз	Ави	СБ	КК	ТБ	Ави			
	С	AmpC	++	++	++	++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
	А	TEM, SHV -широкого спектра TEM, SHV, CTX-M — расширенного спектра (ESBL)	++	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
	А	KPC	++	++	—	—	++	++	+	++	+	++	+	+	+	+	+	+
		GES	++	++	+	+	+	±	±	+	+	±	±	±	±	±	±	+
	Д	IMI, NMC, SME	++	++	+	+	+	+	+	++	++	—	—	—	—	—	—	+
	В	OXA-48 типы	++	++	±	±	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	±
		NDM	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	—
		VIM	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	—
		IMP, SPM	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	—

Примечание. Антибиотики: Пен — пенициллин; ЦС I — цефалоспорины I поколения; ЦС II — цефалоспорины II поколения; ЦС III — цефалоспорины III поколения (цефтазидим); ЦС IV — цефалоспорины IV поколения (цефепим); Азт — азтреонам; Карб — карбапенемы; Цефтаз — цефтазидим. Ингибиторы бета-лактамаз: СБ — сульбактам; КК — клавуланат; ТБ — тазобактам; Ави — авибактам. Гидролитическая активность бета-лактамаз: «++» — сильная; «+» — умеренная или слабая; «±» — варибельная; «—» — отсутствует. Чувствительность к ингибиторам бета-лактамаз: «++» — высокая; «±» — варибельная (чаще есть); «+» — варибельная (чаще нет); «—» — отсутствует.

Note. Antibiotics: Pen — penicillins; ЦС I — 1st generation cephalosporins; ЦС II — 2nd generation cephalosporins; ЦС III — 3rd generation cephalosporins (ceftazidime); ЦС IV — 4th generation cephalosporins (cefepime); Азт — aztreonam; Карб — carbapenems; Цефтаз — ceftazidime; Beta-lactamases inhibitors: СБ — sulbactam; КК — clavulanic acid; ТБ — tazobactam; Ави — avibactam; Hydrolytic activity of beta-lactamases: «++» — strong; «+» — moderate or weak; «±» — variable; «—» — absent. Sensitivity to beta-lactamase inhibitors: «++» — high; «±» variable (more often present); «+» — variable (more often absent); «—» — absent.

тазидим–авибактам как за счёт слабой природной активности против цефтазидима, так и за счёт их подавления авибактамом.

MBL класса В характеризуются наиболее широким природным спектром гидролитической активности, включающем все бета-лактамы, кроме азтреонама. Они не чувствительны к ингибиторам бета-лактамаз, включая авибактам.

Таким образом, наибольшую стабильность к бета-лактамазам проявляет цефтазидим–авибактам, который сохраняет активность против всех цефалоспоринов, а также всех карбапенемаз классов А и D (KPC, GES, SME, OXA-48); препарат не активен только в случае MBL класса В.

В настоящее время карбапенемазопродуцирующие энтеробактерии распространены повсеместно. Между географическими регионами наблюдаются различия в распространении отдельных карбапенемаз.

Карбапенемазы класса А КРС получили наибольшее распространение на Американском континенте, где они являются доминирующими [14]. В Европе КРС карбапенемазы наиболее распространены в Средиземноморском регионе, особенно в Италии и Греции [15]. Именно в этих Европейских странах распространение КРС было расценено как эндемическое [16]. В России КРС карбапенемазы мало распространены, впервые описаны в Санкт-Петербурге [17] и там же в основном встречаются в последние годы [18].

Отличие от КРС, карбапенемазы класса D OXA-48 типа не характерны для США и других стран Америки. В то же время эти карбапенемазы очень широко распространены в Европейских странах, включая Россию. Впервые фермент OXA-48 был выделен у *Klebsiella pneumoniae* в Турции в 2001 г. [19]. В настоящее время в Турции 92% CRE представлены *K. pneumoniae*, продуцирующей OXA-48 карбапенемазы, и здесь отмечен наивысший, 5 эпидемиологический уровень («эндемичная ситуация») [16, 20]. В Испании, Франции, Бельгии и Румынии OXA-48 широко распространены, и в этих странах наблюдается 4-й эпидемиологический уровень («межрегиональное распространение») [15]. В России OXA-48 является самой распространённой карбапенемазой (около 80% среди всех карбапенемаз) [18].

Карбапенемазы класса В относятся к MBL, которые впервые были выявлены в Индии и Пакистане. В этих странах NDM у Enterobacterales является доминирующей карбапенемазой, которая выделяется не только от пациентов в стационаре, но и определяется в грунтовых водах, и даже водопроводной воде [21]. В настоящее время NDM также широко распространены в Китае, а в Европейских странах — в Румынии, Польше и Дании, где характеризуется 4-й эпидемиологический уровень распространения. В России NDM карбапене-

мазы впервые описаны в Санкт-Петербурге [18, 22], а затем в других регионах. NDM является второй по частоте после OXA-48 карбапенемазой в РФ (19%) [18]. В некоторых Европейских странах доминируют другая MBL — VIM, в частности, в Испании, Италии и Венгрии, где зарегистрирован 4-й эпидемиологический уровень распространения этих энзимов [16].

Таким образом, для России наиболее характерны две карбапенемазы — OXA-48 (в среднем 80%) и NDM (19%) с различным межрегиональным распределением; на долю КРС приходится около 1%, однако есть тенденция к их более широкому распространению. В Санкт-Петербурге у Enterobacterales превалирует NDM (57%), а в Москве чаще встречается OXA-48 (89%) [<https://amrmap.ru/>]. В исследовании МАРАФОН [18] в среднем по РФ продукция карбапенемаз документирована у 14,4% штаммов Enterobacterales, из них в 11,4% OXA-48, в 2,7% — NDM. Продукция карбапенемаз наиболее часто наблюдается у *K. pneumoniae* (26,5%), реже — у *P. mirabilis* (5,0%) и *E. coli* (1,9%). Распределение карбапенемаз у *K. pneumoniae* в исследовании было таким: OXA-48 — 81,1%, NDM — 16,3%, OXA-48+NDM — 2,3%, КРС — 0,3%. У *E. coli* выявлены две карбапенемазы — OXA-48 (62,5%) и NDM (37,5%). Следует отметить, что, наряду с карбапенемазами, в среднем 67,8% штаммов энтеробактерий продуцируют БЛРС и 41% — также хромосомные цефалоспорины AmpC, что объясняет высокий уровень устойчивости этих микроорганизмов к незащищённым цефалоспорином.

Учитывая, что в РФ наибольшее распространение получили карбапенемазы класса D — OXA-48, а также цефалоспорины БЛРС и AmpC, цефтазидим–авибактам, преодолевающий эти механизмы резистентности, имеет большой потенциал для эффективного применения в нашей стране.

В различных локальных и межрегиональных микробиологических исследованиях было показано, что грамотрицательные бактерии (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Providencia* spp.), продуцирующие карбапенемазы КРС и OXA-48, в 98–100% сохраняют чувствительность к цефтазидиму–авибактаму [23–26]. Полученные нами данные [27] также подтверждают 100% активность цефтазидима–авибактама в отношении продуцентов OXA-48, а чувствительность к другим антибиотикам была ниже: полимиксину В — 94,4%, тигециклину — 88,9%, амикацину — 72,3%, гентамицину — 68,4%; в отношении продуцентов NDM 100% активность проявлял азтреонам/авибактам, чувствительность к полимиксину В и тигециклину была существенно ниже.

Так как бактерии порядка Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы классов А и D,

сохраняют практически 100% чувствительность к цефтазидиму–авибактаму, мы вправе ожидать высокую эффективность этого антибиотика при этих инфекциях.

Клинические исследования цефтазидима–авибактама

Клинические данные по эффективности цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными Enterobacterales представлены в 19 несравнительных и 10 сравнительных исследованиях, а также в описаниях отдельных случаев применения антибиотика в сложных клинических ситуациях.

Несравнительные клинические исследования. Результаты 14 несравнительных исследований, опубликованные в научных журналах, представлены в табл. 2 [28–41], а 5 исследований, опубликованных в материалах международной конференции ECCMID 2020 г., в табл. 3 [42–46].

Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама, оцененная после окончания терапии, составила от 45,0 до 87,2%, в среднем $71,7 \pm 11,3\%$ (здесь и далее $M \pm SD$), а бактериологическая эффективность (эрадикация возбудителя) — от 40,0 до 100%, в среднем $65,5 \pm 18,6\%$. В 11 исследованиях эффективность цефтазидима–авибактама изучена при инфекциях, вызванных продуцентами КРС карбапенемаз, в 9 работах — продуцентами ОХА-48. Цефтазидим–авибактам применяли как в монотерапии, так и в комбинации с другими антибиотиками, причём во всех работах отмечена равная эффективность в моно- и комбинированной терапии.

30-дневная летальность при применении цефтазидима–авибактама составила от 8,0 до 55,0%, в среднем $30,1 \pm 14,2\%$, что является очень хорошим показателем, учитывая, что в большинстве работ преобладали тяжёлые пациенты в ОРИТ с сепсисом или септическим шоком, а также тот факт, что при инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз КРС или ОХА-48 и леченных другими антибиотиками, цифры летальности обычно существенно выше — от 40 до 72% (в среднем выше 50%) [27, 47–53].

Развитие резистентности Enterobacterales к цефтазидиму–авибактаму во время и после окончания терапии отмечено в 1,4–12,7%, в среднем $5,4 \pm 4,4\%$, что характеризует достаточно низкий потенциал антибиотика в селекции устойчивости.

В нашей работе [43] изучена эффективность цефтазидима–авибактама у 22 пациентов с нозокомиальной инфекцией (нозокомиальная пневмония или абдоминальная инфекция), вызванной *K.pneumoniae* с документированной продукцией карбапенемазы ОХА-48. Инфекция у всех пациентов характеризовалась тяжёлым течением (сепсис или септический шок, среднее значение SOSA было

8,9 баллов. После лечения эрадикация была достигнута у 90,5% пациентов, клиническая эффективность составила 72,7%. Общая летальность была 54,5%, а атрибутивная — 27,3%. Интересные данные получены при анализе времени назначения цефтазидима–авибактама на исходы лечения инфекции. У выживших пациентов цефтазидим–авибактам был назначен в достоверно более ранние сроки по сравнению с умершими пациентами — в среднем, соответственно, на $9,2 \pm 3,2$ и $14,6 \pm 5,2$ день от начала инфекции, различия достоверные ($p=0,012$).

Сходные данные получены в работе E. Temkin с соавт. [30]: у выживших пациентов цефтазидим–авибактам был назначен в среднем на 10-й день от начала инфекции, у умерших — на 5 дней позже, правда, из-за малого числа наблюдений различия не достигли уровня достоверности ($p=0,38$). Однако достоверность различий получена при анализе эффективности: у выздоровевших пациентов цефтазидим–авибактам был назначен в среднем на 9-й день, в случае отсутствия эффекта — на 21-й день ($p=0,06$). Такой же результат отмечен в работе S. Jorgensen с соавт. [36]. Достоверно более высокая клиническая эффективность цефтазидима–авибактама показана в том случае, когда антибиотик назначался в первые 48 ч от возникновения инфекции ($p=0,036$).

В трёх исследованиях проведённый многофакторный анализ показал, что назначение цефтазидима–авибактама является независимым фактором выживания пациентов с инфекцией, вызванной карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями [30, 36, 39].

Интересные данные получены в исследовании E. Shaw с соавт. [31]. В работе изучена эффективность цефтазидима–авибактама в комбинации с азтреонамом при лечении инфекции, вызванной продуцентами MBL NDM-1 или NDM-1 + ОХА-48. Клиническая эффективность составила 60%, 30-дневная летальность — 30%. Авторы делают вывод о возможности эффективного применения этой комбинации в случае продуцентов MBL. В качестве обоснования такой комбинации следует проанализировать гидролитическую активность карбапенемаз и их чувствительность к ингибиторам (см. табл. 1). Стабильность к MBL из всех бета-лактамов проявляет только азтреонам. Однако азтреонам эффективно гидролизует различными цефалоспоринозами (AmpC, ESBL), которые широко распространены у *K.pneumoniae* и других энтеробактерий; кроме того практически всегда штаммы *K.pneumoniae*, несущие гены карбапенемазы NDM или VIM, имеют также один или несколько генов цефалоспориноаз, гидролизующих азтреонам. Поэтому, важная стратегическая задача заключается в том, чтобы защитить азтреонам от гидролиза цефалоспоринозами за счёт добавления ингибитора авибактама (в комбинации с цефтази-

Таблица 2. Результаты 14 несравнительных исследований цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями, опубликованные в научных журналах [28–41]
Table 2. Results of 14 non-comparative studies of ceftazidime-avibactam in infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria, published in scientific journals [28–41]

Исследование: автор, год, страна, методология	Число пациентов	Диагнозы	Характеристика пациентов	Микроорганизмы	Тип карбапенемазы	Клиническая эффективность, %	Бактериологический эффект (%)	Суперинфекция, рецидив, развитие резистентности, %	30-дн. летальность	Примечания	
R. K. Shields, 2016 США, ОЦ, ПС	37	НП — 12, АИ — 10, ИАИ — 4, ИКиМТ — 4, ИМВП — 4.	Ср. возраст 64 г; 30% после ТП; ср. SOFA 5;	<i>Kpn</i> — 84% <i>E. coli</i> — 8% <i>Enterob</i> — 8%	КРС	59,5	73,0	27,0	24,3	Рецидив CRE в течение 90 дн — 22,7%; развитие R у 3 пациентов	Монотерапия 70%; эффективность не различалась при МТ и КТ; ср. ДТ — 14 дн
F. Karp, 2017 США, ОЦ, РС	6	Разные	ИС — 3, ХБП — 2; ср. SOFA 6, ГЛ — 4	<i>Kpn</i> — 6	КРС-3	5/6	3/3, у 3 — НО	Рецидив CRE у 5 из 5 пац. в течение 3 нед	50	ДТ от 7 до 28 дн	
E. Temkin, 2017 Европа и Австралия, МЦ, РС	38	ИАИ — 15, НП — 7, АИ — 7, ИКиМТ — 4, ИМВП — 3, другие — 89,5%	ИС — 10, ТП — 5, ХБП — 7; бактериемия — 4, ИМВП — 3, другие — 89,5%	<i>Kpn</i> — 35, <i>E. coli</i> — 1, <i>Ra</i> — 2	КРС — 67,6%, ОХА-48 — 38,2	68,4	63,2	36,8	39,5	НД (КРС — медиана ДТ — 34,8, 16 дн ОХА-48 — 46,2)	КТ — 65,8%; ОХА-48 — 46,2)
E. Shaw, 2018 Испания, ОЦ, РС	10	Разные НИ	ИС — 5, бактериемия — 50%	<i>Kpn</i> — 10 Все были R к Ц/А, АЗТ, ТИГ МПК = 2, 4 штамма были R к Кол	NDM-1 + ОХА-48	60	НД	НД	30	У 2/6 пациентов с клиническим эффектом был рецидив в течение 90 дн	Все пациенты получили Ц/А + АЗТ
R. K. Shields, 2018 США, ОЦ, ПС	77	НП — 33, АИ — 20, ИМВП — 8, ИАИ — 7, ИКиМТ — 6	ОРИТ — 44, ТП — 18, SOFA — 5, ЗПТ — 16	<i>Kpn</i> — 59, <i>E. coli</i> — 9, <i>Enterob</i> — 5, другие — 4; все были чувствительны к Ц/А	КРС — 58, Нет КРС — 19 (ОХА, не 48 type)	55	68	Персистенция — 18,2, рецидив — 11,7, колонизация — 2,6	19	У 17% больных с эффектом был рецидив в течение 90 дн; развитие R у 8 больных	Ср. ДТ — 14 дн; МТ — 69%; эффективность не различалась при МТ и КТ
A. Sousa, 2018 Испания, ОЦ, ПС	57	ИАИ — 28%, НП — 26%, ИМВП — 25%	Ср. возраст 64 г; сепсис и/или шок — 54%; ХБП — 21%, ОРИТ — 38%, бактериемия — 46%, АРАСНЕ II — 24	<i>Kpn</i> — 54, <i>E. coli</i> — 2, <i>Enterob</i> — 1; все были чувствительны к Ц/А и 75% к Кол	ОХА-48	77	65	10	22	Рецидив в течение 90 дн — 10,5%	МТ 81%, ср. ДТ 13 дн

Продолжение табл. 2.
Table 2. Continued

Исследование: автор, год, страна, методология	Число пациентов	Диагнозы	Характеристика пациентов	Микроорганизмы	Тип карбапенемазы	Клиническая эффективность, %	Бактериологический эффект (%)	Суперинфекция, рецидив, развитие резистентности, %	30-дневная летальность, %	Примечания
S. De la Calle, 2018, Испания, ОЦ, РС	24	ИАИ — 29%, ИМВП — 25%, НП — 21%	ХБП — 44%, ТП — 22%, рак — 22%, ИС — 22%, ОРИТ — 33%	<i>Kpn</i> , все были чувствительны к Ц/А, 94% к Кол	ОХА-48	62,5	НД	Рецидив в течение 90 дн 35%	8,3	ср. ДТ 14 дн., МТ 58,3%
T. Guimaraes, 2019, Бразилия, МЦ, ПС	29	АИ — 41,4%, ИМВП — 27,6%, ИАИ — 13,8%, НП — 10,3%, ИКИМТ — 6,9%	ИС — 37,9%, ТП — 24%, ХБП — 48%, ОРИТ — 59%; ср. кол-во дней госпитализации до назначения Ц/А — 35	<i>Kpn</i> — 28, <i>S.mar-sescens</i> — 2; все были чувствительны к Ц/А	КРС-2	82,7	41,3	НД	51,7	У всех пациентов была корезистентность к карбапенемам и Кол. Стартовая терапия Ц/А — 41,4%, КТ — 48,2%, ср. ДТ 11,8 дн.
S. C. J. Jorgensen, 2019, США, МЦ, РС	203	НП — 37,4%, ИМВП — 19,7%, ИАИ — 18,7%, ИКИМТ — 8,9%	Ср. возраст 62 г, ХБП — 32%, ГД — 14,8%, ИС — 10,8%; SOFA — 5; ОРИТ — 50%	Enterobacteriales — 57,6% (<i>Kpn</i> — 74/117, <i>E.coli</i> — 17/117, <i>Enterob</i> — 15/117); <i>Pa</i> — 31,0%. 96 и 92% штаммов <i>Kpn</i> и <i>Pa</i> были чувствительны к Ц/А	КРС, NDM, ОХА-48	70,9	НД	НД	17,2	Рецидив в течение 30 дн — 5,9%; развитие R у 1 из 62 пациентов
J. J. Caston, 2020, Испания, ОЦ, РС	47	ИАИ — 38,3%, НП — 29,8%, ИМВП — 14,9%, ИКИМТ — 8,4%	Ср. возраст 70 лет; септический шок — 53,2%; бактериemia у 51,1%. Ср. SOFA — 3, АРАСНЕ II — 14	<i>Kpn</i> — 47 R к: Ц/А — 0, Кол — 42,2%, ген-тамицину 27,7%, ПЦ — 53,2%, ФМ — 80,9%	КРС	14 дней: 59,6 30 дней: 78,7	14 дней: 40,4 30 дней: 21,3	У 12,7% отмечено развитие R после лечения Ц/А	23,4	МТ — 72,3%, 1-я линия терапии — 59,6%; медиана ДТ — 14 дн.
H. Kuang, 2020, Китай, ОЦ, РС	20	НП и ИАПВ — 12, ИАИ — 10, АИ — 7	Ср. возраст 54,5 лет; ИС — 20%; ОРИТ — 55%; сепсис — 60%, с.шок — 45%; АРАСНЕ II — 12	<i>Kpn</i> — 18, <i>E.coli</i> — 3, <i>Ab</i> — 4, <i>Pa</i> — 3, <i>Enterob</i> — 1	Сериновые карбапенемазы	30 дней: 45	НД	НД	55	Начало терапии Ц/А от диагностики инфекции в ср. 6,5, 2-я или 3-я линии терапии; дн, медиана ДТ — 16 дн

Продолжение табл. 2.
Table 2. Continued

Исследование: автор, год, страна, методология	Число пациентов	Диагнозы	Характеристика пациентов	Микроорганизмы	Тип карбапенемазы	Клиническая эффективность, %	Бактериологический эффект (%)	Персистенция	Суперинфекция, рецидив, развитие резистентности, %	30-дн. летальность, %	Примечания
I. Karaiskios, 2020, Греция, МЦ, ПС	147	НИ — 87%, ИСМП — 13%; ИМВП — 36,4%, НП/НПивл — 27,3%, ИАИ — 25%, АИ — 21,1%	Ср.возраст 60,9 лет; ОРИТ — 50,3%; Ср.SOFA — 6,7; APACHE II — 16,5; сепсис — 66%, с.шок — 34%; бактериемия — 64,6%	<i>Kpn</i> — 147	КРС — 140, ОХА-48 — 7	81,0	Эрадикация — 50,4, предположительная эрадикация — 37,4%	12,2	Рецидив в течение госпитализации — 6 (4,1%); развитие R у 2 пациентов (1,4%)	20	MT — 46,3%
B. Rathish, 2021, ОЦ, РС	103	АИ — 48%, НП — 16%, ИАИ — 10%, ЦНС — 10%, ИМВП — 9%, ИК и MT — 9%	Ср.возраст 53,2 лет; ср.SOFA — 4,3; ОРИТ — 50 пациентов; с.шок — 29%	<i>Kpn</i> — 49, <i>E. coli</i> — 4, <i>Pa</i> — 4, смешанная — 4	НД	73	НД	НД	НД	27	Эмпирическая терапия — 52, целенаправленная — 51; ср.ДТ 8,1 дн.
M. Tambarello, 2021, Италия, МЦ, РС	577	НИ — 85%, АИ — 68%, ИМВП — 12%, НП — 10%, ИАИ — 6%	Ср.возраст 66 лет; ИС — 11,6%, ТП — 15%, лейкоз — 8%, ГД — 9%; с.шок — 17%, ОРИТ — 24%	<i>Kpn</i> — 577, чувствительность: Ц/А — 100%, ТПК — 78%, Кол — 75%, ФМ — 70%, гентамицин — 60%	КРС	75,4	85,6	У 3,5% пациентов в ранние сроки лечения (до 6 дн) отмечен неуспех и развитие R к Ц/А; ещё у 10,9% наблюдались микробиологический рецидив инфекции	У 3,5% пациентов в ранние сроки лечения (до 6 дн) отмечен неуспех и развитие R к Ц/А; ещё у 10,9% наблюдались микробиологический рецидив инфекции	25	MT — 165, КТ — 412; Медиана ДТ 12 дн.

Примечание. Здесь и в табл. 3: ТП — трансплантация органов или костного мозга; ИС — иммуносупрессия; ГД — гемодиализ; МТ — монотерапия; КТ — комбинированная терапия; ДТ — длительность терапии; ЗПТ — заместительная почечная терапия. НО — невозможно оценить; НД — нет данных; R — резистентность; CRE — Carbapenem-resistant Enterobacterales. Исследования: ОЦ — одноцентровое; МЦ — многоцентровое; ПС — проспективное; РС — ретроспективное. Диагнозы: НП — нозокомиальная пневмония; НПивл — ИВЛ-ассоциированная пневмония; АИ — ангиогенная инфекция; ИАИ — интраабдоминальная инфекция; ИКМТ — инфекция кожи и мягких тканей; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей; ПН — пиелонефрит; НИ — нозокомиальная инфекция. Микроорганизмы: *Kpn* — *Klebsiella pneumoniae*; *E. coli* — *Escherichia coli*; *Enterob* — *Enterobacter* spp.; *Pa* — *Pseudomonas aeruginosa*; *Ab* — *Acinetobacter baumannii*. Антибактериальные препараты: Ц/А — цефтазидим-авибактам; АЗТ — азтреонам; Кол — колистин; ТПК — тигециклин; ФМ — фосфомидин.
Note. Here and in Table 3. TTP — organ or bone marrow transplantation; IS — immunosuppression; HD — hemodialysis; MT — monotherapy; KT — combination therapy; DT — duration of therapy; ZPT — renal replacement therapy. NO — impossible to estimate; ND — no data; R — resistance; CRE — Carbapenem-resistant Enterobacterales. Research: OЦ — single center; МЦ — multicenter; ПС — prospective; РС — retrospective. Diagnoses: НП — nosocomial pneumonia; НПивл — ventilator-associated pneumonia; АИ — angigenic infection; ИАИ — intra-abdominal infection; ИКМТ — skin and soft tissue infection; ИМВП — urinary tract infection; ПН — pyelonephritis; НИ — nosocomial infection. Microorganisms: *Kpn* — *Klebsiella pneumoniae*; *E. coli* — *Escherichia coli*; *Enterob* — *Enterobacter* spp.; *Pa* — *Pseudomonas aeruginosa*; *Ab* — *Acinetobacter baumannii*. Antibacterial drugs: Ц/А — ceftazidime-avibactam; АЗТ — aztreonam; Кол — colistin; ТПК — tigecycline; ФМ — fosfomicin.

Таблица 3. Результаты несравнительных исследований нефгазидима-авибактама при инфекциях, вызванных карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями, опубликованные в тезисах ECCMID 2020 [42–46]

Table 3. Results of non-comparative studies of ceftazidime-avibactam in infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria, published in ECCMID 2020 abstracts [42–46]

Исследование: автор, год, страна, методология	Число пациентов	Диагнозы	Характеристика пациентов	Микроорганизмы	Тип карбапенемазы	Клиническая эффективность (%)	Бактериологический эффект (%)	Персистенция	Суперинфекция, рецидив, развитие резистентности	30-дневная летальность, %	Примечания
M. Aguirregabiria, 2020, Испания, ОЦ, РС	14	АИ — 4, ИАИ — 3, ИМВП — 3, НП — 3, сепсис без источника — 1	Ср. возраст 63,5 лет	<i>Kpn</i> — 9, другие <i>Enterobacterales</i> — 4, <i>Pa</i> — 1	ОХА-48 — 9, КРС — 4	11 из 14 (78,6%)	50	50	НД	21,4	Медиана ДР 5 дн
А. Вуков, 2020 Россия, ОЦ, РС	22	НП/ИВЛ — 40,9%, ИАИ — 22,7%, НП — 9,1%, ИКМП и ИМВП по 4,5%	Бактериemia — 50%, ОРИТ — 87%, НИ — 86%, сепсис и/или шок — 21 пациент; ср. SOFA 8,9, АРАСНЕ II — 18,5	<i>Kpn</i> — 22, <i>Pa</i> — 11, <i>Ab</i> — 4, <i>Pmirabilis</i> — 1	ОХА-48	72,7	90,5	9,5	НД	54,5 (агривная летальность 27,3%)	ср. ДТ 9,3 дн, МТ — 18,2%
Н. Giannarellou, 2020, Греция, МЦ, РС	146	АИ — 102, НП/ИВЛ — 27, ИМВП — 15, другие — 2	Ср. возраст 60,6 лет; ср. АРАСНЕ II — 17,8, SOFA — 7,0; сепсис — 96 (66%), с. шок — 50 (34%)	<i>Kpn</i> — 146	КРС	87,2	56,4	43,6	развитие Р у 3 пациентов (2,1%)	15,5	МТ — 65, КТ — 81
V. Goncette, 2020, Бельгия, ОЦ, РС	33	ИАИ — 24%, НП/ИВЛ — 24%, ИМВП — 24%, инфекция ко-стей — 9%, АИ — 6%	Медиана возраста 59 лет; ОРИТ — 30,3%; сепсис — 36%, с. шок — 9%. Бактериemia 36%	<i>Kpn</i> — 24, <i>Pa</i> — 8, <i>Enterob</i> — 2	<i>Kpn</i> КРС — 22, <i>ESBL</i> — 3, другие — НД	84,3	68,7	31,3	Рецидив — 12,5%; развитие R отмечено у 1 пациента (3%)	29,6	МТ — 76%, КТ — 24%, эмпирическая терапия — 33%, медиана ДТ 11,5 дн.
M. Nunez, 2020, ОЦ, РС	21	ИМВП — 29%, ИАИ — 24%, НП — 23%	Медиана возраста 69 лет; ОРИТ — 66,7%; сепсис/с. шок — 86%	<i>Kpn</i> — 15, <i>Enterob</i> — 2, <i>Pa</i> — 2	ОХА-48 — 14, ИМР — 1, VIM — 1, IMP+ОХА-48 — 1	66,7	НД	НД	НД	38,1	У 1 пациента с острым почечным повреждением отмечено развитие судорог при лечении Ц/А; других НЛР не было

димом). В этом случае азтреонам будет проявлять эффективность в присутствии MBL. Теоретическое обоснование такого подхода и экспериментальные данные его подтверждающие приведены в ряде работ [54–59]. Показано, что цефтазидим–авибактам и азтреонам могут вводиться одновременно [60] в одну центральную линию.

Сравнительные клинические исследования. Результаты 10 сравнительных исследований цефтазидима–авибактама представлены в табл. 4 [61–70]. В 6 исследованиях изучали эффективность терапии инфекций, вызванных продуцентами КРС карбапенемазы, в 3 — преобладали карбапенемазы ОХА-48; в одном исследовании изучена эффективность цефтазидима–авибактама в комбинации с азтреонамом против продуцента MBL. В качестве антибиотиков сравнения в двух исследованиях был колистин, в одном — меропенем/ваборбактам, в остальных — различные комбинации потенциально адекватных антибиотиков.

В 8 из 10 исследований показана достоверно более высокая эффективность цефтазидима–авибактама по сравнению с другими антибиотиками, в двух исследованиях показатели эффективности были одинаковыми.

Положительный клинический эффект при применении цефтазидима–авибактама наблюдался у 40–86% пациентов (в среднем $67,9 \pm 17,3\%$), а на фоне антибиотиков сравнения эффективность была в диапазоне от 20 до 69% (в среднем $44,3 \pm 14,4\%$), причём различия между группами были достоверные ($p=0,012$). Бактериологическая эффективность была указана только в трёх исследованиях и в среднем составила $84,0 \pm 10,0\%$ на фоне цефтазидима–авибактама и $60,7 \pm 3,6\%$ на фоне других антибиотиков, однако различия были недостоверны ввиду малой величины выборки.

30-дневная летальность при применении цефтазидима–авибактама составила от 8 до 50% и в среднем была достоверно меньше ($23,8 \pm 13,5\%$) по сравнению с другими антибиотиками сравнения ($41,0 \pm 13,6\%$), $p=0,001$.

Сходные результаты сравнительной эффективности цефтазидима–авибактама и других антибиотиков при лечении карбапенеморезистентных инфекций продемонстрированы в метаанализе, проведённом Н. Zhong с соавт. [71]. У пациентов при применении цефтазидима–авибактама по сравнению с другими антибиотиками наблюдалась достоверно более высокая вероятность выздоровления (RR = 1,61, 95% ДИ 1,13–2,29) и меньший риск смерти (RR = 0,29, 95% ДИ 0,13–0,63). В другом метаанализе было показано, что вероятность выздоровления пациентов с инфекциями, вызванными карбапенеморезистентными Enterobacterales, не различалась при назначении цефтазидима–авибактама в мо-

нотерапии и в комбинации с другими антибиотиками [72].

Интересные данные приведены в работе R. Shields с соавт. [62]. Все пациенты получали адекватную антибактериальную терапию в среднем через 58 ч после развития сепсиса, при этом 90-дневная выживаемость после применения цефтазидима–авибактама была достоверно выше (92%) по сравнению с другими режимами терапии (55%). Практически важно, что развитие острого почечного повреждения во время лечения наблюдалось существенно реже при применении цефтазидима–авибактама (9%) по сравнению с комбинированными режимами — карбапенем + аминогликозид (17%), карбапенем + колистин (43%).

Несомненный интерес представляют два исследования сравнительной эффективности цефтазидима–авибактама и колистина, так как последний в настоящее время рассматривается как важный антибиотик в случае карбапенеморезистентных возбудителей. В работе D. van Duin с соавт. [63] 38 пациентов получали цефтазидим–авибактам, 99 — колистин для лечения инфекций, вызванных продуцентами КРС карбапенемазы. При применении цефтазидима–авибактама 30-дневная летальность была достоверно ниже (9%) по сравнению с колистином (32%), причём вероятность выздоровления при лечении цефтазидим–авибактамом была на 64% выше (95% ДИ 57–71%) по сравнению с колистином. В исследовании Н. Nakeam с соавт. [70] 32 пациента получали цефтазидим–авибактам, 29 — колистин для лечения инфекций, вызванных продуцентами различных карбапенемаз (ОХА-48 — 62%, NDM — 26%, КРС — 12%). Эффективность лечения и ранняя 72-часовая эрадикация возбудителя была достоверно выше на фоне цефтазидима–авибактама (46,8 и 84,4%) по сравнению с колистином (20,4 и 44,8%).

В работе М. Falcone с соавт. [68] изучена сравнительная эффективность цефтазидима–авибактама в сочетании с азтреонамом и других режимов адекватной антибактериальной терапии инфекций, вызванных продуцентами MBL (NDM, VIM). При комбинации цефтазидима–авибактама и азтреонама эффективность была достоверно выше (75%) по сравнению с другими антибиотиками (48%, $p=0,005$), а 30-дневная летальность ниже, соответственно, 19,0 и 45,8%, $p=0,007$; также отмечено достоверное снижение длительности госпитализации на 51% ($p=0,002$). Многофакторный анализ показал, что при применении цефтазидима–авибактама + азтреонама наблюдается снижение риска клинической неудачи лечения на 14-й день на 70% (HR = 0,30, $p=0,02$) и снижение риска летальности на 83% (HR — 0,17, $p<0,001$).

Таблица 4. Результаты 10 сравнительных исследований цефтазидима-авибактама и других антибиотиков при инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями [61–70]

Исследование: автор, год, страна, методология	Количество пациентов	Характеристика пациентов	Тип карбапенемазы	Успех лечения/выздоровление, %		30-дневная летальность, %	
				Ц/А	Другие	Ц/А	Другие
J. J. Caston, 2017 Испания, РС, МЦ	Ц/А — 8 Другие — 23	Гематологические пациенты с нейтропенией и бактериемией	OXA-48 KPC	85,7	34,8	0,03	25 52,2
R. K. Shields, 2017 США, РС	Ц/А — 13 Другие — 96	Бактериемия	KPC	85	37–48	0,006	8 (90-дн.: 8)
D. Van Duin, 2018 США, РС	Ц/А — 38 Колистин — 99	АИ — 46%, НП — 22%, ИМВП — 14%	KPC	НД	НД	—	9 32
B. M. Alraddadi, 2019 Саудовская Аравия, РС	Ц/А — 10 Другие — 28	Разные инфекции; 70% с бактериемией	OXA-48 (80%) NDM (10%)	40	39	0,99	50 АЛ: 20
M. Tumbarello, 2019 Италия, РС, МЦ	Ц/А — 104 Другие — 104	Бактериемия; разные инфекции	KPC	НД	НД	—	36,5 МТ: 40,9
R. Ackley, 2020 США, РС, МЦ	Ц/А — 105 Мер/В — 26	Разные инфекции; 40% с бактериемией	KPC	61,9	69,2	0,49	19,1
V. Tsolaki, 2020 Греция, РС	Ц/А — 41 Другие — 33	Пациенты в ОРИТ на ИВЛ, разные инфекции, 1/3 с бактериемией	KPC	80,5 ЭР: 94,3	52,8 ЭР: 67,7	0,01 0,02	14,6 38,3
M. Falcone, 2021 Италия, РС, МЦ	Ц/А + АЗ — 52 Другие АА — 50	Разные инфекции; 34% — ИСТ; 27% — септический шок	NDM VIM	75	48	0,005	19,2
J. Gu, 2021 Китай, РС	Ц/А — 42 (69,9% — 1-я линия) Другие АА — 48	Разные инфекции, чаще НП и АИ; 48% — септический шок		66,6 ЭР: 73,8	50,0 ЭР: 68,7	0,046 0,034	19,0
H. A. Naqam, 2021 Саудовская Аравия, РС, МЦ	Ц/А — 32 Колистин — 29	Бактериемия; наиболее частые источники — ИАИ и КААИ	OXA-48 (62%) NDM (26%) KPC (12%)	46,8 ЭР 72 ч: 84,4 ЭР итого- вая: 84,4	20,4 ЭР 72 ч: 44,8 ЭР итого- вая: 75,9	0,047 0,059 0,40	37,5 41,4

Примечание. Методология исследования: РС — ретроспективное; ПС — проспективное; МЦ — проспективное; Ц/А — цефтазидим-авибактам; Мер/В — меропенем/ваборбактам; АЗ — азтреонам. Инфекции: АИ — ангиогенная инфекция; КААИ — катетер-ассоциированная ангиогенная инфекция; НП — нозокомиальная пневмония; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей; ИАИ — интраабдоминальная инфекция. АА — активные антибиотики; МТ — монотерапия (один активный антибиотик); АЛ — атрибутивная летальность; ИСТ — иммуносупрессивная терапия; ЭР — эрадикация; НД — нет данных.
Note. Research methodology: PC — retrospective; PS — prospective; MC — multicenter. Antibiotics: PC/A — ceftazidime-avibactam; Mer/V — meropenem/vaborbactam; AZ — aztreonam. Infections: AI — angiogenic infection; KAAI — catheter-associated angioinfection; NP — nosocomial pneumonia; IMVP — urinary tract infection; IAИ — intra-abdominal infection. AA — active antibiotics; MT — monotherapy (one active antibiotic); AL — attributive lethality; IST — immunosuppressive therapy; ER — eradication; ND — no data.

Описание клинических наблюдений применения цефтазидима–авибактама

Среди многих публикаций клинических наблюдений применения цефтазидима–авибактама в сложных клинических ситуациях и инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, мы выбрали несколько работ, заслуживающих упоминания.

В двух работах приводится опыт успешного лечения инфекционного эндокардита цефтазидимом–авибактамом. В одном случае из крови была выделена *K.pneumoniae*, устойчивая ко всем антибиотикам за счёт продукции нескольких карбапенемаз и цефалоспориноз: NDM, OXA-48, CTX-M-14b, SHV-28, OXA-1. Клинический эффект был достигнут после назначения цефтазидима–авибактама в комбинации с азтреонамом [73]. В другом клиническом случае [74] цефтазидим–авибактам был успешно применён для лечения септического тромбоза с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана, вызванным КРС продуцирующей *K.pneumoniae*.

Приводится клиническое наблюдение успешного лечения пневмонии у больного с муковисцидозом цефтазидимом–авибактамом в комбинации с азтреонамом при выделении из трахеи экстремально резистентного штамма *Burkholderia multivorans* [75].

В трёх статьях обсуждается опыт лечения цефтазидимом–авибактамом тяжёлых полирезистентных инфекций у больных после трансплантации. Цефтазидим–авибактам применяли у 10 пациентов после трансплантации лёгких в связи с развитием инфекции, вызванной *K.pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу КРС-2 и цефалоспориноз CTX-M-65, SHV и TEM разных типов. После лечения эрадикация составила 90%, 30-дневная выживаемость — 100% [76]. В работе K. Cairns с соавт. [77] описываются 4 случая успешного лечения цефтазидимом–авибактамом инфекций, вызванных *Enterobacter cloacae*, продуцирующим MBL IMP-4, после трансплантации органов, а в работе D. Jacobs с соавт. [78] случай лечения бактериемии, вызванной КРС продуцирующей *K.pneumoniae*, у пациента после трансплантации почки и поджелудочной железы.

R. Léon-Vogás с соавт. описали случай успешного лечения цефтазидимом–авибактамом рефрактерной бактериемии, вызванной *K.pneumoniae*, продуцирующей КРС карбапенемазу, в результате вертебрального остеомиелита, паравертебрального абсцесса и пиомиозита поясничной мышцы [79].

Случаи успешного лечения инфекции ЦНС цефтазидимом–авибактамом приводятся в трёх работах: менингит, вызванный продуцентом се-

риновой карбапенемазы *K.pneumoniae* [80], вентикулит у 3 пациентов, вызванный КРС продуцирующей *K.pneumoniae* и экстремально резистентной *Paeruginosa* [81], инфекция спинного мозга и позвоночника с бактериемией, вызванной КРС продуцирующей *K.pneumoniae* [82].

Интересные данные приведены в работе A. Vena с соавт. [83] об эффективности цефтазидима–авибактама при различных инфекциях (нозокомиальная пневмония, ангиогенная инфекция и другие), вызванных *Paeruginosa* и БЛРС-продуцирующими энтеробактериями. Это было многоцентровое исследование, проведённое в 13 больницах Италии. Оценка эффективности проведена у 41 пациента. Все штаммы *Paeruginosa* и БЛРС продуцирующие Enterobacterales, были чувствительны к цефтазидиму–авибактаму, при этом к цефтолозану–тазобактаму и колистину были устойчивы, соответственно, 10,5 и 31,5% штаммов *Paeruginosa*. Клиническая эффективность, оцененная в конце лечения составила в среднем 90,5%, причём при инфекциях, вызванных *Paeruginosa* — 87,5%, а вызванных БЛРС продуцирующими энтеробактериями — 100%. Авторы заключают, что цефтазидим–авибактам высокоэффективен не только в случае сериновых карбапенемаз, но и БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и полирезистентной *Paeruginosa*.

Заключение

Результаты приведённых клинических исследований демонстрируют высокую эффективность цефтазидима–авибактама при лечении инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими сериновые карбапенемазы КРС и OXA-48, а в сочетании с азтреонамом в случае MBL продуцентов — NDM и VIM. В большинстве сравнительных исследований эффективность цефтазидима–авибактама превышала антибиотики сравнения, что сопровождалось более низкой летальностью.

Эти данные свидетельствуют о важном значении цефтазидима–авибактама при целенаправленной терапии инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз КРС и OXA-48. Учитывая показанный в исследованиях риск неуспеха терапии при позднем назначении цефтазидима–авибактама, следует рассматривать его назначение в 1-й линии эмпирической терапии сепсиса у больных в ОРИТ, имеющих факторы риска инфекции, вызванной карбапенеморезистентными энтеробактериями. К таким факторам риска, прежде всего, относятся [12, 84–87]:

- предшествующая терапия карбапенемами;
- высокий уровень устойчивой к карбапенемам *K.pneumoniae* в отделении;
- колонизация кишечника пациента карбапенеморезистентными энтеробактериями;

- длительность нахождения в ОРИТ;
- перевод пациента из другого стационара;
- две и более госпитализации в предшествующие 12 мес.

В Российских рекомендациях СКАТ [84] и клинических рекомендациях по лечению инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями [88], обосновывается эмпирическое и целенаправленное назначение цефтазидима–авибактама при сепсисе, как одну из наиболее эффективных опций антимикробной терапии.

Выводы

1. Цефтазидим–авибактам проявляет стабильность к сериновым карбапенемазам классов А и D (КРС, ОХА-48) и, по данным исследований *in vitro*, чувствительность продуцентов этих карбапенемаз к цефтазидиму–авибактаму составляет от 98 до 100%, намного превосходя чувствительность к колистину, тигециклину и другим антибиотикам.

2. Цефтазидим–авибактам достаточно хорошо изучен в клинической практике и, по данным опубликованных 19 несравнительных исследований, его клиническая эффективность составила от 45,0 до 87,2%, в среднем 71,7±11,3%, а эрадикация продуцентов КРС или ОХА-48 карбапенемаз — от 40,0 до 100%, в среднем 65,5±18,6%.

3. Эффективность цефтазидима–авибактама в сравнительных исследованиях составила в среднем 67,9±17,3%, что было достоверно выше по сравнению с другими антибиотиками сравнения — в среднем 44,3±14,4%, $p=0,012$.

Литература/References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States (2013). 2014. Web site. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/arthreats-2013-508.pdf>.
- Bush K., Courvalin P., Dantas G., Davies J., Eisenstein B., Huovinen P. et al. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Nov 2; 9 (12): 894–6. doi: 10.1038/nrmicro2693.
- Cantas L, Shah S.Q., Cavaco L.M., Manaiá C.M., Walsh E, Popowska M., Garelick H., Birgmann H., Sorum H. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front Microbiol.* 2013 May 14; 4: 96. doi: 10.3389/fmicb.2013.00096.
- Roberts R.R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and social costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1175–84.
- ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antimicrobial resistance 2010: global attention on carbapenemase-producing bacteria. *Euro Surveill.* 2010; 15 (46): 19719. doi: 10.2807/ese.15.46.19719-en.
- Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. Webcast of Q-A Session on global report on surveillance, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1).
- Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20 (7): 1170–1175.
- Igbinosa O., Dogho P., Osadiaye N. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A retrospective review of treatment and outcomes in a long-term acute care hospital. *Am J Infect Control.* 2020; 48 (1): 7–12.
- Falagas M.E., Lourida P., Poulidakos P., Rafailidis P.L., Tansarli G.S. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (2): 654–663.

4. Лечение цефтазидимом–авибактамом сопровождалось существенно меньшей 30-дневной летальностью по сравнению с другими антибиотиками, соответственно, 23,8±13,5% и 41,0±13,6%, $p=0,001$.

5. Лечение цефтазидимом–авибактамом инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, ассоциируется с достоверно более высоким шансом выздоровления пациентов и меньшим риском летального исхода по сравнению с другими режимами антибактериальной терапии.

6. Цефтазидим–авибактам в комбинации с азтреонамом проявляет высокую активность и клиническую эффективность при инфекциях, вызванных продуцентами MBL.

7. Развитие резистентности Enterobacterales к цефтазидиму–авибактаму во время и после окончания терапии наблюдается редко, в среднем 5,4±4,4%, что характеризует достаточно низкий потенциал антибиотика в селекции устойчивости.

8. Раннее назначение цефтазидима–авибактама сопровождается лучшими результатами лечения по сравнению с отсроченной терапией.

Дисклеймер. «Статья подготовлена Сергеем Владимировичем Яковлевым, доктором медицинских наук, профессором кафедры госпитальной терапии №2 1 МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва (Россия), при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер».

- Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. ВОЗ, 2016 г. (доступно на сайте www.who.int). [Global'nyj plan dejstvij po bor'be s ustojchivost'ju k protivomikrobnym preparatam. VOZ, 2016 g. (dostupno na sajte www.who.int). (in Russian)]
- Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO, February 27, 2017. (<https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>)
- Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антимикробной терапии. *Антибиотики и химиотер.* 2020; 65 (5–6): 41–69. [Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Bykov A. O. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Epidemiology, clinical significance, and possibilities for antibiotic therapy optimization. *Antibiotiki b Khimioter.* 2020; 65 (5–6): 41–69. (in Russian)]
- Potter R.F., D'Souza A.W., Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat.* 2016; 29: 30–46.
- Guh A.Y., Bulens S.N., Mu Y. et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012–2013. *JAMA.* 2015 Oct 13; 314 (14): 1479–87.
- van Duin D., Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence.* 2017; 8 (4): 460–469.
- Albiger B., Glasner C., Struelens M.J., Grundmann H., Monnet D.L., European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20 (45): doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.
- Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44 (2): 152–155.
- Сухорукова М.В., Эдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в

- стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 147–159. [Sukhorukova M.V., Edel'shtein M.V., Ivanchik N.V. et al. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Enterobacteriales v staciononakh Rossii: rezul'taty taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON 2015–2016». Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya 2019; 21 (2): 147–159. (in Russian)]
19. *Poirel L., Heritier C., Tolun V., Nordmann P.* Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:15–22.
 20. *Baran I., Aksu N.* Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016; 15: 20.
 21. *Walsh T.R., Weeks J., Livermore D.M., Toleman M.A.* Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 355–62.
 22. *Barantsevich E.P., Churkina I.V., Barantsevich N.E., Pelkonen J., Schlyakhto E.V., Woodford N.* Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68 (5):1204–1206.
 23. *García-Castillo M., García-Fernández S., Gómez-Gil R., Pitart C., Oviaño M., Gracia-Ahufinger I., Díaz-Regañón J., Tato M., Cantón R., iCREST Study Group.* Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from urine specimens obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51 (3): 511–515.
 24. *Spiliopoulou I., Kazmirczak K., Stone G.G.* *In vitro* activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM Global Surveillance Programme (2015–17). *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75 (2): 384–391.
 25. *Piérard D., Stone G.G.* *In vitro* antimicrobial susceptibility of clinical respiratory isolates to ceftazidime-avibactam and comparators (2016–2018). *BMC Infect Dis.* 2021 Jun 23; 21 (1): 600. doi: 10.1186/s12879-021-06153-0.
 26. *Kristóf K., Adámková V., Adler A., Gospodarek-Komkowska E., Rafila A., Billouá S., Mozejko-Pasteuwa B., Kiss F.* *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam and comparators against Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Central Europe and Israel, 2014–2017 and 2018. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021 May 7; 101 (1): 115420. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115420.
 27. *Bykov A., Suvorova M., Sychev I. et al.* Infections in the intensive care unit caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*: clinical and microbiological characteristics and outcome [abstract]. 29th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, The Netherlands, April 13–16, 2019.
 28. *Shields R.K., Potoski B.A., Haidar G., Hao B., Doi Y., Chen L., Press E.G., Kreiswirth B.N., Clancy C.J., Nguyen M.H.* Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis.* 2016 Dec 15; 63 (12): 1615–1618. doi: 10.1093/cid/ciw636.
 29. *Krapp E., Grant J.L., Sutton S.H., Ozer E.A., Barr V.O.* Treating complicated carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections with ceftazidime/avibactam: a retrospective study with molecular strain characterisation. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 Jun; 49 (6): 770–773. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.018.
 30. *Temkin E., Torre-Cisneros J., Beovic B., Benito N., Giannella M., Gilarranz R., Jeremiah C., Loeches B., Machuca L., Jiménez-Martín M.J., Martínez J.A., Mora-Rillo M., Navas E., Osthoff M., Pozo J.C., Ramos Ramos J.C., Rodríguez M., Sánchez-García M., Viale P., Wolff M., Carmeli Y.* Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jan 24; 61 (2): e01964–16. doi: 10.1128/AAC.01964-16.
 31. *Shaw E., Rombauts A., Tubau F., Padullés A., Càmarà J., Lozano T., Cobo-Sacristán S., Sabe N., Grau I., Rigo-Bonnin R., Domínguez M.A., Carratalà J.* Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Apr 1; 73 (4): 1104–1106. doi: 10.1093/jac/dkx496.
 32. *Shields R.K., Nguyen M.H., Chen L., Press E.G., Kreiswirth B.N., Clancy C.J.* Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Apr 26; 62 (5): e02497–17. doi: 10.1128/AAC.02497-17.
 33. *Sousa A., Pérez-Rodríguez M.T., Soto A., Rodríguez L., Pérez-Landeiro A., Martínez-Lamas L., Nodar A., Crespo M.* Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Nov 1; 73 (11): 3170–3175. doi: 10.1093/jac/dky295.
 34. *De la Calle C., Rodríguez O., Morata L., Marco F., Cardozo C., García-Vidal C., Río A.D., Feher C., Pellicé M., Puerta-Alcalde P., Mensa J., Soriano A., Martínez J.A.* Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Apr; 53 (4): 520–524. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015.
 35. *Guimarães T., Nouér S.A., Martins R.C.R., Perdigão Neto L.V., Martins W.M.B.S., Narciso Barbosa A.C., Ferreira A.L.P., Costa S.F., Gales A.C.* Ceftazidime-Avibactam as salvage therapy for infections caused by Enterobacteriales coresistant to carbapenems and polymyxins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Sep 23; 63 (10): e00528–19. doi: 10.1128/AAC.00528-19.
 36. *Jorgensen S.C.J., Trinh T.D., Zasowski E.J., Lagrnf A.M., Bhatia S., Melvin S.M., Steed M.E., Simon S.P., Estrada S.J., Morrisette T., Claeys K.C., Rosenberg J.R., Davis S.L., Rybak M.J.* Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Dec 6; 6 (12): ofz522. doi: 10.1093/ofid/ofz522.
 37. *Castón J.J., Gallo M., García M., Cano A., Escribano A., Machuca I., Gracia-Aufinger I., Guzman-Puche J., Pérez-Nadales E., Recio M., Muñoz M., Martínez-Martínez L., Torre-Cisneros J.; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).* Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: factors associated with clinical efficacy in a single-center cohort. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Sep; 56 (3): 106075. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106075.
 38. *Kuang H., Zhong C., Wang Y., Ye H., Ao K., Zong Z., Lv X.* Clinical characteristics and outcomes of patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections treated with ceftazidime/avibactam. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 Dec; 23: 404–407. doi: 10.1016/j.jgar.2020.10.023.
 39. *Karaiskos I., Daikos G.L., Gkoufa A., Adamis G., Stefanos A., Symbaridi S., Chrysos G., Filiou E., Basoulis D., Mouloudi E., Galani L., Akinosoglou K., Arvaniti K., Masgala A., Petraki M., Papadimitriou E., Galani I., Poulakou G., Routsis C., Giamarellou H.; Hellenic Ceftazidime/Avibactam Registry Study Group.* Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Feb 11; 76 (3): 775–783. doi: 10.1093/jac/dkaa503.
 40. *Rathish B., Wilson A., Warrior A., Prakash S., Babu R., Joy S.* Clinical Outcomes in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections Treated With Ceftazidime-Avibactam: A Single-Center Observational Study. *Cureus.* 2021 Feb 2; 13 (2): e13081. doi: 10.7759/cureus.13081.
 41. *Tumbarello M., Raffaelli E., Giannella M., Mantengoli E., Mularoni A., Venditti M., De Rosa F.G., Sarmati L., Bassetti M., Brindici G., Rossi M., Luzzati R., Grossi P.A., Corona A., Capone A., Falcone M., Mussini C., Treccarichi E.M., Cascio A., Guffanti E., Russo A., De Pascale G., Tascini C., Gentile I., Losito A.R., Bussini L., Conti G., Ceccarelli G., Corcione S., Compagno M., Giacobbe D.R., Saracino A., Fantoni M., Antinori S., Peghin M., Bonfanti P., Oliva A., De Gasperi A., Tiseo G., Rovelli C., Meschiari M., Shbaklo N., Spanu T., Cauda R., Viale P.* Ceftazidime-avibactam use for KPC-Kp infections: a retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2021 Feb 22; ciab176. doi: 10.1093/cid/ciab176.
 42. *Aguirregabiria M., Urieta N.A., Soria L.L., Goikoetxea J., Lopez M.K., Andrés J.L.B.* Effectiveness of ceftazidime-avibactam in a tertiary hospital of Spain. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #5572.
 43. *Bykov A., Suvorova M., Sychev I., Burmistrova E., Ismagilov A., Protzenko D., Yakovlev S.* Clinical experience with ceftazidime-avibactam (CAZ-AV) in the treatment of infections caused by XDR *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-48 carbapenemase. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #5161.
 44. *Giamarellou H., Karaiskos I., Gkoufa A., Routsis K., Adamis G., Stefanos A.* Experience after analysing a ceftazidime/avibactam national registry of infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #5234.
 45. *Goncette V., Layios N., Frippiat F.* Efficacy of ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infections: a retrospective evaluation in a Belgian teaching hospital. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #1152.
 46. *Nunez M., Perez-Bailón A.M., Trigo-Rodríguez M. et al.* Real-life experience with ceftazidime-avibactam in South Spain. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Book 2020, abstract #8318.
 47. *Fraenkel-Wandel Y., Raveh-Brauer D., Wiener-Well Y., Yinnon A.M., Assou M.V.* Mortality due to blaKPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71 (4): 1083–1087.
 48. *Hauck C., Cober E., Richter S.S. et al.* Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 (6): 513–519.
 49. *Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A.* Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017; 7 (1): 32–39.
 50. *Neuner E.A., Yeh J.Y., Hall G.S. et al.* Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 69 (4): 357–362.
 51. *Patel G., Huprikar S., Factor S.H., Jenkins S.G., Calfee D.P.* Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact

- of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (12):1099–1106.
52. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30 (10): 972–976.
 53. Ben-David D, Kordevari R, Keller N et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (1): 54–60.
 54. Marshall S, Hujer A.M., Rojas L.J., Papp-Wallace K.M., Humphries R.M., Spellberg B., Hujer K.M., Marshall E.K., Rudin S.D., Perez F, Wilson B.M., Wasserman R.B., Chikowski L., Paterson D.L., Vila A.J., van Duin D., Kreiswirth B.N., Chambers H.E., Fowler V.G. Jr, Jacobs M.R., Pulse M.E., Weiss W.J., Bonomo R.A. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Mar 24; 61 (4):e02243–16. doi: 10.1128/AAC.02243-16.
 55. Wenzler E, Deraedt M.E, Harrington A.T, Danziger L.H. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo- β -lactamase-producing gram-negative pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017 Aug; 88 (4): 352–354. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.009.
 56. Avery L.M., Nicolau D.P. Assessing the *in vitro* activity of ceftazidime/avibactam and aztreonam among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Defining the zone of hope. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Nov; 52 (5): 688–691. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.011.
 57. Davido B., Fellous L., Lawrence C., Maxime V., Rottman M., Dinh A. Ceftazidime-avibactam and aztreonam, an interesting strategy to overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug 24; 61 (9): e01008–17. doi: 10.1128/AAC.01008-17.
 58. Veeravagavan B., Bakthavatchalam Y.D., Soman R., Swaminathan S., Manesh A., Nagvekar V., Nangia V. Management of serious infections caused by metallo- β -lactamases with or without OXA-48-like expressing Enterobacteriales with aztreonam and ceftazidime/avibactam combination: Dosing strategy for better clinical outcome. *Indian J Med Microbiol.* 2021 Jul;39(3):286–288. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.04.002.
 59. Biagi M., Wu T., Lee M., Patel S., Butler D., Wenzler E. Searching for the optimal treatment for metallo- and serine- β -lactamase producing Enterobacteriaceae: aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam or meropenem-vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Sep 30; 63 (12): e01426–19. doi: 10.1128/AAC.01426-19.
 60. O'Donnell J.N., Xu A., Lodise T.P. Intravenous Compatibility of Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Using Simulated and Actual Y-site Administration. *Clin Ther.* 2020 Aug; 42 (8): 1580–1586.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.06.005.
 61. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P., Loeches B., Tabares S., Temkin L., Torre-Cisneros J., Paño-Pardo J.R. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis.* 2017 Jun; 59: 118–123. doi: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
 62. Shields R.K., Nguyen M.H., Chen L., Press E.G., Potoski B.A., Marini R.V., Doi Y., Kreiswirth B.N., Clancy C.J. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jul 25; 61 (8): e00883–17. doi: 10.1128/AAC.00883-17.
 63. van Duin D., Lok J.J., Earley M., Cober E., Richter S.S., Perez F, Salata R.A., Kalayjian R.C., Watkins R.R., Doi Y., Kaye K.S., Fowler V.G. Jr, Paterson D.L., Bonomo R.A., Evans S; *Antibacterial Resistance Leadership Group*. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2018 Jan 6; 66 (2): 163–171. doi: 10.1093/cid/cix783.
 64. Alraddadi B.M., Saedi M., Qutub M., Alshukairi A., Hassani A., Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis.* 2019 Sep 4; 19 (1): 772. doi: 10.1186/s12879-019-4409-1
 65. Tumbarello M., Treccarichi E.M., Corona A., De Rosa F.G., Bassetti M., Musini C., Menichetti F., Viscoli C., Campolito C., Venditti M., De Gasperis A., Mularoni A., Tascini C., Parruti G., Pallotto C., Sica S., Concia E., Cultrera R., De Pascale G., Capone A., Antinori S., Corcione S., Righi E., Losito A.R., Digaetano M., Amadori E., Giacobbe D.R., Ceccarelli G., Mazza E., Raffaelli F., Spanu T., Cauda R., Viale P. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2019 Jan 18; 68 (3): 355–364. doi: 10.1093/cid/ciy492.
 66. Ackley R., Roshdy D., Meredith J., Minor S., Anderson W.E., Capraro G.A., Polk C. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Apr 21; 64 (5): e02313–19. doi: 10.1128/AAC.02313-19.
 67. Tsolaki V., Mantzarlis K., Mpakalis A., Malli E., Tsimpoukas F., Tsirogianni A., Papagiannitsis C., Zygoulis P., Papadonta M.E., Petinaki E., Makris D., Zakynthinos E. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Feb 21; 64 (3): e02320–19. doi: 10.1128/AAC.02320-19.
 68. Falcone M., Daikos G.L., Tiseo G., Bassoulis D., Giordano C., Galfo V., Leonildi A., Tagliaferri E., Barnini S., Sani S., Farcomeni A., Ghiadoni L., Menichetti F. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriales. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 1; 72 (11): 1871–1878. doi: 10.1093/cid/ciaa586.
 69. Gu J., Xu J., Zuo T.T., Chen Y.B. Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections from carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Ceftazidime-avibactam against CR-KP infections. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021 May 18; 26: 20–25. doi: 10.1016/j.jgar.2021.04.022.
 70. Hakeam H.A., Alasahli H., Albabtain L., Alassaf S., Al Duhailib Z., Althawadi S. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Int J Infect Dis.* 2021 Aug;109:1-7. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.079.
 71. Zhong H., Zhao X.Y., Zhang Z.L., Gu Z.C., Zhang C., Gao Y., Cui M. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Oct; 52 (4): 443–450. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.004.
 72. Onorato L., Di Caprio G., Signoriello S., Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Dec; 54 (6): 735–740. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025.
 73. Alghoribi M.E., Alqurashi M., Okdah L., Alalwan B., AlHebaishi Y.S., Almalli A., Alzayer M.A., Alswaji A.A., Doumith M., Barry M. Successful treatment of infective endocarditis due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* with ceftazidime-avibactam and aztreonam. *Sci Rep.* 2021 May 6; 11 (1): 9684. doi: 10.1038/s41598-021-89255-8.
 74. Iacovelli A., Spaziante M., Moghazzi S., Giordano A., Ceccarelli G., Venditti M. A challenging case of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* septic thrombophlebitis and right mural endocarditis successfully treated with ceftazidime/avibactam. *Infection.* 2018 Oct; 46 (5): 721–724. doi: 10.1007/s15010-018-1166-9.
 75. Barlow G., Morice A. Successful treatment of resistant Burkholderia multivorans infection in a patient with cystic fibrosis using ceftazidime/avibactam plus aztreonam. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Aug 1; 73 (8): 2270–2271. doi: 10.1093/jac/dky136.
 76. Chen W., Sun L., Guo L., Cao B., Liu Y., Zhao L., Lu B., Li B., Chen J., Wang C. Clinical outcomes of ceftazidime-avibactam in lung transplant recipients with infections caused by extensively drug-resistant gram-negative bacilli. *Ann Transl Med.* 2020 Feb; 8 (3): 39. doi: 10.21037/atm.2019.10.40.
 77. Cairns K.A., Hall V., Martin G.E., Griffin D.W.J., Stewart J.D., Khan S.E., Abbott I.J., Meher-Homji Z., Morrissey C.O., Sia C., Love J., Corallo C.E., Bergin P., Sharma A., Basu G., Spencer A., Peleg A.Y. Treatment of invasive IMP-4 Enterobacter cloacae infection in transplant recipients using ceftazidime/avibactam with aztreonam: A case series and literature review. *Transpl Infect Dis.* 2021 Apr; 23 (2): e13510. doi: 10.1111/tid.13510.
 78. Jacobs D.M., DiTursi S., Ruh C., Sharma R., Claus J., Banjade R., Rao G.G. Combination treatment with extended-infusion ceftazidime/avibactam for a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in a kidney and pancreas transplant patient. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Aug; 48 (2): 225-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.002.
 79. León-Borrás R., Álvarez-Cardona J., Vidal J.A., Guiot H.M. Ceftazidime/avibactam for refractory bacteremia, vertebral diskitis/osteomyelitis with pre-vertebral abscess and bilateral psoas pyomyositis secondary to *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria (KPC). *P R Health Sci J* 2018 Jun; 37 (2): 128–131.
 80. Holyk A., Belden V., Lee J.J., Musick W., Keul R., Britz G.W., Lin J. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: a case report. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1; 73 (1): 254–256. doi: 10.1093/jac/dkx358.
 81. Zhou Q., Wang H., Zhan T., Yang X., Wen L. Successful treatment of ventriculitis caused by mdr/xdr gram-negative bacillus using ceftazidime/avibactam: case series and literature review. *Infect Drug Resist.* 2021 May 5; 14: 1691–1701. doi: 10.2147/IDR.S306222.
 82. Bulbin A., Bono C., Philp T., Mariano N., Urban C. Successful Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Harboring a *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Isolated from Lumbar Wound Infection and Blood in a Patient with Hardware Retention. *Case Rep Infect Dis.* 2017; 2017: 9028543. doi: 10.1155/2017/9028543.
 83. Vena A., Giacobbe D.R., Castaldo N., Cattelan A., Mussini C., Luzzati R. et al. Clinical experience with ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria other than carbapenem-resistant Enterobacteriales. *Antibiotics (Basel).* 2020 Feb 9; 9 (2): 71. doi: 10.3390/antibiotics9020071.
 84. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018; 156. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoj meditsinskoj pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Ed. S.V. Yakovleva, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018; 156. (in Russian)]

85. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Под ред. Б.Р. Гельфанда. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017; 408. [Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Ed. B.R. Gel'fanda. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2017; 408. (in Russian)]
86. Bassetti M., Righi E., Vena A., Graziano E., Russo A., Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24 (5): 385–393.
87. Burillo A., Muñoz P, Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (6): 626–637.
88. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Полушин Ю.С., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Шлык И.В., Эдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (1): 52–83. [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Polushin Jyu.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Edel'shtejn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnyimi mikroorganizmami». *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17 (1): 52–83. (in Russian)]

Информация об авторах

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-клинический фармаколог городской клинической больницы им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0001-7606-8608

About the authors

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), City Clinical Hospital named after CC Yudin, Moscow, Russian Federation. ORCID 0000-0001-7606-8608

Терапия COVID-19: место антиревматических препаратов

М. А. ЛИТВИНОВА, Н. В. МУРАВЬЕВА, *Б. С. БЕЛОВ

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

COVID-19 Therapy: the Role of Antirheumatic Drugs

MARIA A. LITVINOVA, NATALIA V. MURAVYEVA, *BORIS S. BELOV

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Резюме

В настоящее время пристальное внимание медицинского и мирового сообщества по-прежнему приковано к новой коронавирусной инфекции, которая стала причиной пандемии в 2020 г. Понимание глубинных механизмов коронавирусной болезни (Coronavirus disease-19 — COVID-19) дало возможность перейти от эмпирического подбора терапии, что наблюдалось в начале пандемии, к патогенетически обоснованному назначению препаратов, в том числе глюкокортикоидов, антикоагулянтов, некоторых противоревматических средств. Однако, несмотря на огромное количество накопленного за 1,5 года научного и клинического материала, интерес к указанной проблеме не ослабевает как из-за существования ряда нерешённых вопросов, так и вследствие постоянного появления новых (нередко, противоречивых) данных.

Ключевые слова: COVID-19; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; гидроксихлорохин; ингибиторы интерлейкина-6; ингибиторы янус-киназ, барицитиниб

Для цитирования: Литвинова М. А., Муравьева Н. В., Белов Б. С. Терапия COVID-19: место антиревматических препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 83–89. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-83-89.

Abstract

Currently, the close attention of the medical and international community is still riveted on the novel coronavirus infection, which caused the pandemic in 2020. Understanding the underlying mechanisms of coronavirus disease-2019 (COVID-19) made it possible to move from the empirical selection of therapy, which was observed at the beginning of the pandemic, to the pathogenetically justified prescription of drugs, including glucocorticoids, anticoagulants, as well as some antirheumatic drugs. However, despite the huge amount of scientific and clinical material accumulated over 1.5 years, the interest in this problem does not wane both due to the existence of a number of unresolved issues, and due to the constant emergence of new (often contradictory) data.

Keywords: COVID-19; non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); glucocorticoids; hydroxychloroquine; inhibitors of interleukin-6; Janus kinase inhibitors, baricitinib

For citation: Litvinova M. A., Muraveva N. V., Belov B. S. COVID-19 therapy: the role of antirheumatic drugs. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 83–89. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-83-89.

Введение

На протяжении 2020–2021 гг. самой обсуждаемой темой медицинского и мирового сообщества является пандемия, вызванная инфекцией SARS-Cov-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). В течение этого времени проводятся многочисленные исследования, касающиеся изучения патогенеза новой коронавирусной инфекции, механизмов иммунного ответа организма человека на SARS-Cov-2, а также возможностей применения различных групп препаратов для лечения коронавирусной болезни (Coronavirus disease-19 — COVID-19). В процессе накопления новых данных появились теоретические пред-

посылки для «репозиционирования» некоторых противоревматических препаратов с целью лечения этого заболевания и его осложнений («drug repurposing») [1]. Поскольку в основе различных причин летальности, включая поражение лёгких, при COVID-19 лежит именно «гипериммунный» ответ, а не только воздействие самого вируса, особое внимание было обращено на лекарственные средства, которые широко применяются в ревматологии и, вероятно, могли бы оказывать положительное влияние на течение коронавирусной инфекции. К ним относятся: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин-ГХ и хлорохин-ХЛ),

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: Каширское шоссе, 34-А, ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой», г. Москва, 115522. E-mail: belovbor@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 34-A Kashirskoe highway, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, 115522 Russian Federation. E-mail: belovbor@yandex.ru

генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и «таргетные» базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) [2].

В данной статье представлены современные данные о применении противоревматических препаратов в терапии COVID-19.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Первой линией препаратов, которые рассматриваются в качестве терапии COVID-19, являются НПВП, обладающие жаропонижающими, обезболивающими и противовоспалительными эффектами.

Следует заметить, что вопрос о целесообразности применения этих препаратов первоначально вызывал значительные споры в медицинском сообществе. В частности, противники использования НПВП утверждали, что приём этих препаратов может быть ассоциирован с несвоевременной диагностикой COVID-19 из-за маскирования ряда симптомов инфекции (в частности, лихорадки) и поздним обращением за медицинской помощью. Также обсуждалась роль НПВП как препаратов, увеличивающих экспрессию ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) и таким образом облегчающих проникновение коронавируса в организм. Более того, было опубликовано несколько сообщений о «серьёзных побочных эффектах», вызванных приёмом НПВП при COVID-19. В частности, речь шла об ухудшении течения COVID-19 на фоне применения ибупрофена. В дальнейшем эти данные были признаны неправомерными в связи с отсутствием научных доказательств [3].

Согласно результатам популяционного когортного исследования, применение НПВП у лиц с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 не было связано с 30-дневной смертностью, госпитализацией, поступлением в отделение интенсивной терапии, необходимостью искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) или гемодиализа [4]. Сходные данные представляет многоцентровое обсервационное проспективное исследование, показавшее, что применение НПВП не повышает риск тяжёлого течения и летальности и даже способствует небольшому повышению выживаемости больных [5].

Исследователями из Эдинбургского университета был опубликован обзор, посвящённый роли простагландинов в патогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, который акцентировал внимание на проблеме целесообразности и безопасности использования НПВП при COVID-19. Так, потенциально положительными эффектами НПВП признаны следующие факты: снижение

риска развития/повышения степени тяжести COVID-19, ускорение процесса выздоровления и предотвращение прогрессирования тяжёлого заболевания до критического уровня. В качестве потенциально отрицательных эффектов рассматривались неблагоприятное влияние на желудочно-кишечный тракт, почки и сердечно-сосудистую систему, обострение аллергии и бронхиальной астмы, повышение риска гиперкоагуляции, что требует тщательного мониторинга, особенно у лиц пожилого возраста с коморбидной патологией [6].

Глюкокортикоиды

Одной из первых групп препаратов, которые начали применять при COVID-19, стали ГК, обладающие широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [7, 8]. Однако в обзоре N. Veronese и соавт. [9] были продемонстрированы противоречивые результаты применения этих препаратов у больных COVID-19. Полученные данные можно объяснить тем, что применение ГК при вирусных заболеваниях может привести не только к иммуносупрессии и повышению вирусной нагрузки, но и к нарастанию риска присоединения инфекций, развитию остеонекроза, метаболических нарушений, психических расстройств и увеличению летальности. В связи с этим применение ГК у пациентов с COVID-19 было одобрено ВОЗ с определённой задержкой во времени [10]. С другой стороны, появились исследования, свидетельствующие о позитивном эффекте применения ГК. Так, в ретроспективном когортном исследовании, проведённом в течение первых месяцев пандемии, было показано, что внутривенное применение метилпреднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 5–7 дней при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в рамках COVID-19 снижает не только частоту летальности, но и риск тромбозов [11]. В другой работе в результате применения ГК продемонстрировано достоверное снижение потребности в ИВЛ, длительности пребывания больных в стационаре и более быстрая нормализация концентрации маркеров воспаления [12]. При этом терапия метилпреднизолоном (2 мг/кг/сутки), по сравнению с дексаметазоном (6 мг/кг/сутки), по всей видимости, показывает лучшие результаты [13].

В ходе контролируемого открытого исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapy) сравнивали различные методы лечения больных COVID-19. Показано, что применение дексаметазона в дозировке 6 мг/сут вплоть до 10 дней позволяет снизить смертность на протяжении 28 дней среди пациентов с COVID-19, получавших респираторную поддержку [14]. Позднее был

опубликован метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных в 12 странах с вовлечением 1700 больных COVID-19, находившихся в критическом состоянии. При сопоставлении с пациентами, получавшими стандартную терапию или плацебо, относительный риск (ОР) развития летального исхода составил для группы дексаметазона 0,64 (95% ДИ, 0,50–0,82; $p < 0,001$), гидрокортизона — 0,69 (95% ДИ, 0,43–1,12; $p = 0,13$) и метилпреднизолона — 0,91 (95% ДИ, 0,29–2,87; $p = 0,87$). Таким образом, применение ГК было связано с более низкой 28-дневной смертностью по сравнению с обычным лечением или плацебо [15].

Весьма интересны результаты наблюдательного исследования (1806 больных), цель которого заключалась в том, чтобы установить, связано ли раннее, т. е. в течение 48 ч от момента постановки диагноза, назначение ГК со снижением смертности или с потребностью в респираторной поддержке. В целом раннее применение ГК не ассоциировалось с уменьшением летальности или необходимостью назначения оксигенотерапии. Однако было показано, что назначение ГК больным с исходным содержанием С-реактивного белка (СРБ) ≥ 20 мг/дл приводит к значительному снижению смертности и потребности в ИВЛ (ОР 0,23; 95% ДИ 0,08–0,70). В то же время у пациентов с исходной концентрацией СРБ < 10 мг/дл лечение ГК было связано со значимо повышенным риском смертности или использования ИВЛ (ОР 2,64; 95% ДИ 1,39–5,03). У больных с исходными уровнями СРБ 10–20 мг/дл раннее назначение ГК существенно не влияло на риски неблагоприятного течения заболевания [16]. В недавно опубликованном метаанализе (73 исследования, 21 350 пациентов) показано, что применение ГК снижает смертность у тяжёлых больных COVID-19 (ОР 0,65; 95% ДИ 0,51–0,83; $p = 0,0006$) [17].

В целом, высокая эффективность ГК, а также их низкая стоимость отличают эти препараты в качестве наиболее выгодных и перспективных при ведении больных с тяжёлым и среднетяжёлым течением COVID-19 [18]. Следует подчеркнуть, что назначение ГК даже при тяжёлых формах COVID-19 не должно быть рутинным. Вопрос о времени назначения и оптимальных дозах ГК остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

Генно-инженерные биологические препараты

Поскольку наиболее тяжёлые и критические проявления COVID-19 связаны с так называемым «цитокиновым штормом», подбор терапии основывается на точечном воздействии на звенья цепи активации данного процесса.

Особое внимание в данном контексте было уделено интерлейкину (ИЛ)-6, при ингибировании которого существенно улучшается прогноз у пациентов с коронавирусной инфекцией [19]. Кроме противовоспалительного эффекта ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб-ТЦЗ, сарилумаб, олоклизумаб), данная группа препаратов также может реализовывать и подавление гиперкоагуляции [20], что является довольно весомым аргументом в пользу их применения при COVID-19.

В ходе международного РКИ EMPACTA (Evaluating Minority Patients with Actemra) была изучена эффективность и безопасность ТЦЗ у 389 госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, которым исходно не проводили ИВЛ. В группе ТЦЗ наблюдалось значимое снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или летального исхода по сравнению с группой плацебо. Однако показатели летальности между группами через 28 дней существенно не отличались. Таким образом, это исследование показало, что ТЦЗ снижает вероятность перевода на ИВЛ у определённой части больных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, но при этом не уменьшает летальность [21]. В ретроспективном когортном исследовании у пациентов с тяжёлой COVID-19-пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отечественные авторы не выявили снижения летальности как при более раннем (до интубации), так и позднем (после начала ИВЛ) введении ТЦЗ в дозе 400 мг по сравнению с контрольными группами больных, получавшими только стандартную терапию [22].

Напротив, S. Gupta и соавт. [23] на большой когорте больных ($n = 4485$) показали, что раннее назначение ТЦЗ снижает 30-дневную смертность. Сходные результаты получены в другом исследовании, включавшем 5776 больных с COVID-19-пневмонией, где продемонстрирована более низкая смертность среди пациентов, получавших комбинацию ГК+ТЦЗ, по сравнению с терапией по стандарту [24].

Согласно двум недавно опубликованным метаанализам, каждый из которых включал более 13000 больных COVID-19, лечение ТЦЗ ассоциируется со снижением смертности и потребности в ИВЛ и не характеризуется нарастанием нежелательных реакций [25, 26]. Однако для повышения статистической мощности метаанализов по-прежнему требуются крупномасштабные РКИ.

Многообещающее направление фармакотерапии новой коронавирусной инфекции связано с ингибированием ИЛ-1, который опосредованно потенцирует гиперпродукцию широкого спектра цитокинов, в том числе ИЛ-6 [27]. Данный факт делает весьма перспективным применение препаратов анакина (рекомбинантный антагонист

рецептора ИЛ-1) и канакинумаб (моноклональное антитело к ИЛ-1-β). Подтверждением этому являются данные нескольких исследований, свидетельствующие об успешном применении анакинры у пациентов с тяжёлым поражением лёгких при COVID-19 [28–31].

Большой интерес представляет исследование CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), которое показало, что лечение канакинумабом приводит к достоверному снижению риска атеротромботических сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца. Учитывая развивающуюся при COVID-19 гиперкоагуляцию, канакинумаб может найти свое место в терапии этого заболевания [32].

Ещё одна возможная точка приложения терапии «цитокинового шторма» при COVID-19 — система комплемента. Недавно внедрённый в клиническую практику препарат экулизумаб подавляет терминальную активность комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Предварительные результаты применения экулизумаба у 4 больных с тяжёлой пневмонией или ОРДС в рамках COVID-19 показали его эффективность и снижение маркеров воспаления. Так, на фоне терапии данным препаратом СРБ в среднем уменьшился с 14,6 мг/дл до 3,5 мг/дл, а средняя продолжительность заболевания составила 12,8 дней [33].

Таргетные базисные противовоспалительные препараты

На сегодняшний день к этой группе относятся препараты, обладающие способностью ингибировать внутриклеточные сигнальные молекулы Янускиназы. Применение указанных лекарственных средств представляется одним из перспективных направлений терапии COVID-19. Первые сообщения о возможном позитивном опыте применения представителя этой группы барицитиниба (БАРИ) при COVID-19 появились ещё в феврале 2020 г. [34]. Предполагаемый механизм действия данного препарата при вирусном заболевании заключается в разрушении AP2-ассоциированной протеинкиназы 1 типа, в результате чего нарушается проникновение вируса в клетки организма, а также дальнейшая внутриклеточная сборка вирусных частиц. Двухнедельное пилотное исследование БАРИ в дозе 4 мг в сутки в сочетании с комбинацией про-

тивовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир) у 12 пациентов с подтверждённой коронавирусной болезнью средней степени тяжести показало существенное улучшение клинических симптомов и параметров дыхательной функции по сравнению с исходным уровнем, а также значимое снижение уровней СРБ ($p < 0,003$). Терапия была отменена у 1 пациента через 10 дней лечения из-за стойкого повышения уровня трансаминаз, вероятно, обусловленного противовирусными препаратами [35].

В декабре 2020 г. были опубликованы результаты двойного слепого РКИ-АСТТ-2, проведённого Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (США), в которое были включены 1033 пациента с умеренным или тяжёлым COVID-19. Больные были разделены на две группы: первая группа получала БАРИ 4 мг в сутки в сочетании с ремдесивиром, вторая группа — ремдесивир в сочетании с плацебо. В группе БАРИ + ремдесивир отмечалось более быстрое клиническое улучшение и восстановление после COVID-19, особенно среди пациентов, получавших кислород или находившихся на ИВЛ [36]. Основываясь на результатах данного исследования, FDA выдало разрешение на экстренное применение БАРИ в сочетании с ремдесивиром для лечения предполагаемого или лабораторно подтверждённого COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте двух лет и старше, требующих дополнительной оксигенации, ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации. В то же время, как подчёркивает FDA, вышеуказанный регуляторный вердикт вынесен в рамках процедуры экстренного разрешения (Emergency Use Authorization — EUA), поэтому БАРИ не разрешён к применению в качестве самостоятельного средства для лечения COVID-19 [37].

В наблюдательном исследовании, в которое были включены больные умеренным и тяжёлым COVID-19, получавшие лопинавир/ритонавир и ГК в сочетании с ГК ($n=50$) или БАРИ в сочетании с ГК ($n=62$), продемонстрировано преимущество терапии БАРИ. Так, применение схемы БАРИ + ГК привело к более выраженному улучшению лёгочной функции (нарастание индекса оксигенации, снижение потребности в дополнительной кислородотерапии) [38].

В недавно опубликованном метаанализе (6 когортных и 5 клинических исследований, 2367 больных) показано, что применение ингибиторов янускиназы — руксолитиниба и БАРИ снижает необходимость в ИВЛ и увеличивает выживаемость больных COVID-19 [39].

Колхицин

В настоящее время существует несколько исследований, посвящённых эффективности колхицина при COVID-19. Так, результаты рандоми-

зированной клинического исследования, проведённого в Греции, свидетельствуют об улучшении клинических исходов и достоверном снижении СРБ у пациентов с COVID-19 на фоне приёма колхицина [40]. В другом исследовании у больных COVID-19, получавших терапию колхицином, по сравнению с контролем, продемонстрировано снижение доли пациентов, получавших дополнительную кислородотерапию на 7-й день лечения (67 и 86%, соответственно, $p=0,001$), а также уменьшение продолжительности госпитализации (7,0 и 9,0 дней, соответственно, $p=0,003$) [41].

Таким образом, колхицин может занять свою нишу в терапии COVID-19, однако для этого требуются масштабные клинические исследования.

Аминохинолиновые препараты — гидроксихлорохин (ГХ) и хлорохин (ХЛ)

Одним из препаратов, который первоначально массово внедрялся в лечебные схемы коронавирусной инфекции, стал ГХ. Предполагалось, что за счёт подавления активности toll-подобных рецепторов и ограничения гликозилирования клеточного рецептора АПФ-2 ГХ будет эффективным средством как для лечения, так и для профилактики COVID-19.

В марте 2020 г. китайскими авторами были опубликованы первые результаты клинических исследований ГХ и ХЛ у больных COVID-19, которые показали, что применение этих препаратов сокращает длительность заболевания, эффективно помогает при кашле, лихорадке, а также положительно влияет на рентгенологическую динамику изменений в лёгких по сравнению с контрольной группой [42, 43]. Вместе с тем, были отмечены недостаточные доказательства эффективности ХЛ и ГХ *in vivo* против SARS-CoV-2, поскольку данные, полученные эмпирически, были противоречивыми, а в имеющихся исследованиях фигурировало слишком малое число пациентов и отсутствовали сведения о долгосрочных эффектах [44]. Более того, британские авторы указали, что в случае необоснованного применения ГХ возможны такие осложнения, как серьёзные кожные побочные реакции, фульминантная печёночная недостаточность и желудочковые аритмии (особенно при назначении с азитромицином), передозировка же данным препаратом опасна и трудно поддаётся лечению [45].

Следует отметить, что предметом активного обсуждения была не только терапевтическая, но и профилактическая роль ГХ при COVID-19. В мае 2020 г. индийские исследователи опубликовали систематический обзор, включавший 45 статей и

5 исследований (в том числе 3 доклинических *in vitro* и 2 клинических). Доклинические исследования показали профилактические эффекты ХЛ и ГХ против вируса SARS-CoV-2, что было подтверждено клинической практикой. Однако авторы справедливо подчеркивали, что оригинальные клинические исследования, касающиеся профилактической роли данных препаратов в отношении COVID-19, на тот период не проводились, поэтому широкое внедрение профилактического приёма ХЛ и ГХ было преждевременным [46]. Более того, по данным А. Mathian и соавт. [47], которые наблюдали 17 больных системной красной волчанкой (СКВ), длительно получавших ГХ и заболевших COVID-19, длительный приём препарата не оказывал профилактического эффекта. Этот факт был подтверждён другими авторами, которые показали, что большинство (64%) из 80 больных СКВ, заболевших COVID-19, исходно длительно принимали ХЛ или ГХ. При этом в зависимости от приёма ХЛ/ГХ частота госпитализаций в связи с COVID-19 не различалась [48].

Профилактический приём ГХ не предотвращал развития коронавирусной инфекции после контакта с COVID-19. Об этом свидетельствуют данные масштабного РКИ, в которое были включены лица без симптомов COVID-19 ($n=821$), 87,6% из них сообщили о верифицированном контакте с COVID-19 с высоким риском заражения (находились на расстоянии менее 1,83 м более 10 мин без маски и очков). Участники исследования были разделены на две группы: первая группа получала ГХ (800 мг однократно, затем 600 мг через 6–8 ч и далее по 600 мг ежедневно в течение 4 дней), вторая группа получала плацебо. Частота испытуемых, заболевших COVID-19, существенно не различалась между участниками, получавшими и не получавшими ГХ (11,8 и 14,3%, соответственно) [49].

В июне 2020 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug administration — FDA) отозвало разрешение на экстренное использование ГХ и ХЛ для лечения COVID-19. Это решение было обусловлено результатами большого РКИ, которое показало, что ГХ и ХЛ не оказывают никакого влияния на снижение вероятности летального исхода или ускорение выздоровления у госпитализированных больных COVID-19 [50]. В Российской Федерации ГХ также был изъят из списка препаратов, рекомендуемых при COVID-19 [51].

Заключение

В настоящее время весь мир охвачен пандемией, и даже по самым оптимистичным прогнозам человечеству в ближайшие несколько лет придётся постоянно помнить о риске инфицирования COVID-19 и профилактических мерах. Тем не ме-

нее, за прошедшие 1,5 года была проведена колоссальная работа как практического, так и научного характера, в результате чего мировое сообщество добилось значительных результатов в понимании патогенеза коронавирусной инфекции, и, следовательно, подходов к её терапии. Однако по-прежнему необходимы крупномасштабные исследования

эффективности и безопасности подходов к терапии COVID-19 (включая различные антиревматические препараты), в том числе — с оценкой отдалённых результатов. Это позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи, следствием чего станут спасённые жизни и сохранение здоровья пациентов.

Литература/References

1. Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (1): 32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0.
2. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (2): 123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58 (2): 123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132. (in Russian)]
3. Based on currently available information, WHO does not recommend against the use of ivabuprofen. Available at: <https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128>.
4. Lund L.C., Kristensen K.B., Reilev M., Christensen S., Thomsen R.W., Christiansen C.F. et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2020; 17 (9): e1003308. doi: 10.1371/journal.pmed.1003308.
5. Bruce E., Barlow-Pay E., Short R., Vilches-Moraga A., Price A., McGovern A. et al. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020; 9; 2586. doi: 10.3390/jcm9082586.
6. Robb C.T., Goepf M., Rossi A.G., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol.* 2020; 177 (21): 4899–4920. doi: 10.1111/bph.15206.
7. Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgerit F. Glucocorticoids—all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol.* 2019; 10: 1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744.
8. Hardy R.S., Raza K., Cooper M.S. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (3): 133–144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y.
9. Veronese N., Demurtas J., Yang L., Tonelli R., Barbagallo M., Lopalco P. et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170.
10. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus [nCoV] infection is suspected. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\[ncov\]-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-[ncov]-infection-is-suspected) (accessed 09.02.2020).
11. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
12. Wang Y., Jiang W., He Q., Wang C., Wang B., Zhou P. et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5 (1): 57. doi: 10.1038/s41392-020-0158-2.
13. Ranjbar K., Moghadami M., Mirahmadizadeh A., Fallahi M.J., Khaloo V., Shahriarirad R. et al. Methylprednisolone or dexamethasone, with one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 436. doi: 10.1186/s12879-021-06130-7.
14. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
15. Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324 (13): 1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
16. Keller M.J., Kitis E.A., Arora S., Chen J.-T., Agarwal S., Ross M.J. et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med.* 2020; 8; 489–493. doi: 10.12788/jhm.3497.
17. Cano E.J., Fonseca Fuentes X., Corsini Campioli C., O'Horo J.C., Abu Saleh O., Odeyemi Y. et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021 Mar; 159 (3): 1019–1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054.
18. Raju R., V.P., Biatris P.S., Chander S.J.U. Therapeutic role of corticosteroids in COVID-19: a systematic review of registered clinical trials. *Futur J Pharm Sci.* 2021; 7 (1): 67. doi: 10.1186/s43094-021-00217-3.
19. Насонов Е.Л. Иммунофармакология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (3): 245–261. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261. [Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease (COVID-19): focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(3): 245–261. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261. (in Russian)]
20. Levi M. Tocilizumab for severe COVID-19: A promising intervention affecting inflammation and coagulation. *Eur J Intern Med.* 2020; 76: 21–22. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.018.
21. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D. et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 384 (1): 20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
22. Мусеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А., Бровка М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 29 (4): 17–25. [Moiseev S., Avdeev S., Tao E., Brovko M., Yavorovskiy A.G., Umbetova K.T. et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020; 29 (4): 17–25. (in Russian)].
23. Gupta S., Wang W., Hayek S.S., Chan L., Mathews K.S., Melamed M.L. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021; 181 (1): 41–51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
24. Narain S., Stefanov D.G., Chau A.S., Weber A.G., Marder G., Kaplan B. et al. Northwell COVID-19 research consortium. Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for coronavirus disease 2019 cytokine storm. *Chest.* 2021 Mar; 159 (3): 933–948. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.275.
25. Rezaei S., Fatemi B., Karimi Majd Z., Minaei H., Peikanpour M., Anjidani N. et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 May; 17 (5): 499–511. doi: 10.1080/1744666X.2021.1908128.
26. Hariyanto T.I., Hardyson W., Kurniawan A. efficacy and safety of tocilizumab for coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Drug Res (Stuttg).* 2021 May; 71 (5): 265–274. doi: 10.1055/a-1336-2371.
27. Mantovani A., Dinarello C.A., Molgora M., Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity.* 2019; 50 (4): 778–795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012.
28. Aouba A., Baldolli A., Geffray L., Verdon R., Bergot E., Martin-Silva N. et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (10): 1381–1382. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
29. Kyriazopoulou E., Panagopoulos P., Metallidis S., Dalekos G.N., Poulakou G., Gatselis N. et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife.* 2021; 10: e66125. doi: 10.7554/eLife.66125.
30. Bozzi G., Mangioni D., Minoia E., Aliberti S., Grasselli G., Barbeta L. et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: an observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (2): 561–566. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.006.
31. Pontali E., Volpi S., Signori A., Antonucci G., Castellaneta M., Buzzi D. et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (4): 1217–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.024.
32. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Balantyne C. et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377 (12): 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
33. Diurno F., Numis F.G., Porta G., Cirillo F., Maddaluno S., Ragozzino A. et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24 (7): 4040–4047. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875.
34. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020; 395 (10223): e30–e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
35. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.

36. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., Tomashek K.M., Wolfe C.R., Ghazaryan V. et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 384 (9): 795–807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
37. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes drug combination for treatment of COVID-19. Доступно по ссылке: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm_medium=email&utm_source=govdelivery
38. Rodriguez-Garcia J.L., Sanchez-Nieves G., Arevalo-Serrano J., Garcia-Gomez C., Jimenez-Vizuete J.M., Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (1): 399–407. doi: 10.1093/rheumatology/keaa587.
39. Chen C.-X., Wang J.-J., Li H., Yuan L.-T., Gale R.P., Liang Y. et al. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Leukemia.* 2021; 35 (9): 2616–2620. doi: 10.1038/s41375-021-01266-6.
40. Deftereos S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., Gargalianos P. et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: The GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (6): e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
41. Lopes M.I., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Amaral N.B., Menezes P.I., Dib S.M. et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open.* 2021 Feb; 7 (1): e001455. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001455.
42. Chen Z., Hu J., Zhang Z., Jiang S., Han S., Yan D. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
43. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14 (1): 72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
44. Gbinigie K., Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open.* 2020; 4 (2): bjgpopen20X101069. doi: 10.3399/bjgpopen20X101069.
45. Ferner R.E., Aronson J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19. *BMJ.* 2020; 369: m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432.
46. Shah S., Das S., Jain A., Misra D.P., Negi V.S. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis.* 2020; 23 (5): 613–619. DOI: 10.1111/1756-185X.13842.
47. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumier M., Cohen-Aubart E., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 837–839. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566.
48. Konig M.F., Kim A.H., Scheetz M.H., Graef E.R., Liew J.W., Simard J. et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (10): 1386–1388. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217690.
49. Bouliware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S., Pastick K.A., Lofgren S.M., Okafor E.C. et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (6): 517–525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.
50. Letter revoking EUA for chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate, 6/15/2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/138945/download>
51. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). Доступно на сайте: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 11 (07.05.2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf. (In Russian)].

Информация об авторах

Литвинова Мария Александровна — ординатор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3136-2755

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

About the authors

Maria A. Litvinova — resident physician, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3136-2755

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in medicine, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Boris S. Belov — D. Sc. in medicine, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Препараты Нифуроксазида в Российской Федерации. Сообщение первое: номенклатура и химико-фармацевтические характеристики состава препаратов

*В. И. КОЧЕРОВЕЦ, С. Г. МАРДАНЛЫ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Nifuroxazide Pharmaceutical Preparations in the Russian Federation. Publication One: Nomenclature, Chemical and Pharmaceutical Characteristics of the Preparations' Composition

* VLADIMIR I. KOCHEROVETS, SEYFADDIN G. MARDANLY

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Резюме

Одним из наиболее используемых в отечественной медицинской практике антимикробных нитрофуранов является нифуроксазид, который отличают высокая терапевтическая эффективность, лекарственная безопасность и экономическая доступность при лечении острой бактериальной диареи, протекающей без ухудшения общего состояния, повышения температуры тела, интоксикации. В Российской Федерации (РФ) в гражданском обороте находятся лекарственные препараты нифуроксазида 19 отечественных и иностранных фармацевтических организаций. Целью настоящего исследования являлся анализ номенклатуры и химико-фармацевтических характеристик вспомогательных веществ (ВВ) в составе препаратов нифуроксазида, получивших государственную регистрацию в РФ. Проведено сравнительное изучение химико-фармацевтических характеристик ВВ 42 препаратов нифуроксазида в капсулах, таблетках и суспензии для приёма внутрь. Отмечен фармако-экономический статус и обозначены перспективы востребованности всех форм выпуска препаратов нифуроксазида в РФ. Показано, что имеются количественные и качественные различия в составе ВВ ряда препаратов нифуроксазида в форме капсул и суспензий.

Ключевые слова: нитрофураны; нифуроксазид; воспроизведенный лекарственный препарат; лекарственные формы; вспомогательные вещества

Для цитирования: Кочеровец В. И., Марданлы С. Г. Препараты нифуроксазида в Российской Федерации. Сообщение первое: номенклатура и химико-фармацевтические характеристики состава препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 90–98. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-90-98.

Abstract

One of the most used antimicrobial nitrofurans in Russian medical practice is nifuroxazide, which is distinguished by high therapeutic efficacy, drug safety, as well as economic availability in the treatment of acute bacterial diarrhea without deterioration of the general condition, fever, and intoxication. In the Russian Federation (RF), nifuroxazide preparations in general circulation are supplied by 19 domestic and foreign pharmaceutical organizations. The aim of this study was to analyze the nomenclature, as well as chemical and pharmaceutical characteristics of excipients (EXs) in the composition of nifuroxazide preparations, which received state registration in the RF. A comparative study of the chemical and pharmaceutical characteristics of EXs of 42 nifuroxazide preparations in the form of capsules, tablets, and suspension for oral administration was carried out. The pharmaco-economic status is noted and the demand prospects for all forms of nifuroxazide preparations in the RF are outlined. Quantitative and qualitative differences in the composition of the EXs of a number of nifuroxazide preparations in the form of capsules and suspensions has been shown.

Keywords: nitorofurans; nifuroxazide; generic; dosage forms; excipients

For citation: Kocherovets V.I., Mardanly S.G. Nifuroxazide pharmaceutical preparations in the Russian Federation. Publication one: nomenclature, chemical and pharmaceutical characteristics of the preparations' composition. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 90–98. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-90-98.

© В. И. Кочеровец, С. Г. Марданлы, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, ПМГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация, 119991. E-mail: kftif@mail.ru

© V. I. Kocherovets, S. G. Mardanly, 2021

*Correspondence to: 8/2 Trubetskaya st., Sechenov University, Moscow, 119991 Russian Federation. E-mail: kftif@mail.ru

В 1990 г. в СССР впервые был зарегистрирован референтный, а затем в 1994 г. в Российской Федерации (РФ) оригинальный лекарственный препарат (ЛП) нифуроксазида [1–3]. Высокая эффективность, безопасность и экономическая доступность препаратов нифуроксазида способствовали широкому применению при лечении острых инфекционных диарей у взрослых и детей во многих странах Европы, Азии, Африки и Латинской Америки [4–8]. Большим практическим опытом применения нифуроксазида располагают медицинские специалисты стран бывшего СССР [9–13]. Наиболее активная работа по изучению применения препаратов нифуроксазида у пациентов с острыми кишечными инфекциями проводится отечественными исследователями в рамках многочисленных клинико-эпидемиологических работ [14–18].

На сегодня в РФ накоплен значительный опыт лекарственной терапии с применением препаратов нифуроксазида при острой и хронической инфекционной диарее [19, 20]. В большинстве исследований отмечена высокая эффективность и безопасность лекарственных препаратов, равно как и широкий спектр противомикробной активности. Они рекомендованы для «стартовой» и эмпирической терапии инфекционной диарее [12, 13, 21–25]. В РФ применение нифуроксазида регламентировано стандартом первичной медико-санитарной помощи детям при диарее и гастроэнтерите предположительно инфекционной этиологии лёгкой степени тяжести [26].

В то же время, обобщающих публикаций клинико-фармацевтической направленности в доступной нам литературе мы не обнаружили. Собственно, об этом косвенно свидетельствуют и данные информационного портала «selleckchem-

ical.com», где представлена динамика рецензируемых публикаций по нифуроксазиду в сравнении с азитромицином [27], одним из ведущих противодиарейных антибиотиков (табл. 1).

Цель исследования — комплексный анализ номенклатуры и химико-фармацевтических характеристик вспомогательных веществ (ВВ) в составе препаратов нифуроксазида, получивших государственную регистрацию в РФ.

Структура продаж препаратов нифуроксазида в РФ

Известно, что объёмы и структура продаж безрецептурных препаратов убедительно свидетельствуют о «популярности» лекарственного средства у пациентов. Особенность процесса приобретения медикамента состоит в том, что, как правило, покупатель решает какому ЛП отдать предпочтение. Существенным подспорьем доступности препаратов нифуроксазида для врача и пациента при лечении острой бактериальной диарее является то обстоятельство, что они одни из немногих антимикробных средств, которые отпускаются безрецептурно. Актуальная структура продаж всех форм выпуска препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в РФ, представлена в табл. 2.

Структурный анализ годовых оборотов препаратов свидетельствует о востребованности всех зарегистрированных форм выпуска препаратов нифуроксазида. По-прежнему лидируют объёмы продаж капсул, которые составляют 86,5–93 млн штук. Вторую позицию занимают препараты, выпускаемые в форме суспензии для приёма внутрь. Объёмы выпуска составили 202,9–240 млн мл. В настоящее время таблетки

Таблица 1. Число научных публикаций по нифуроксазиду и азитромицину с 2015 по 2020 гг. [28]
Table 1. The number of scientific publications on nifuroxazide and azithromycin from 2015 to 2020 [28]

Антимикробные препараты	Год публикации						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Всего
	Количество работ						
Нифуроксазид	7	3	11	8	13	6	48
Азитромицин	554	547	576	675	720	340	3412

Таблица 2. Структура продаж нифуроксазида в РФ в 2018/ 2021** гг.
Table 2. Structure of nifuroxazide sales in the Russian Federation in 2018/2021**

Формы выпуска	Период, г.	Объём продаж, млн руб.	Количество выпускаемой продукции	
			млн штук	млн мл
Капсулы	2018	1430	93	
	2021*	1360	86,5	
Таблетки	2018	118	15	
	2021*	56	6,8	
Суспензия	2018	836		240
	2021*	744		202,9

Примечание. * — июнь 2020 г. — май 2021 г.; # — IQVIA — информационно-технологическая компания в области здравоохранения.

Note. * — June 2020 — May 2021; # — IQVIA is a healthcare IT company.

Таблица 3. Юридические лица, на которые выданы регистрационные удостоверения лекарственных препаратов нифуроксазида [29]

Table 3. Legal entities which received registration certificates of nifuroxazide drugs [29]

N п/п	Юридическое лицо [#]	Страна юридического лица	Дата регистрации препарата		
			лекарственная форма, дозировка		
			капсулы 100 и 200 мг	таблетки п/о 100 мг	суспензия для приема внутрь 200 мг/5 мл
1	ОАО «АВВА РУС»	Россия	06.03.2012		15.01.2018
2	АВВА Фармасьютикалс	Кипр	30.06.2021		04.06.2021
3	ООО «Атолл»	Россия	08.12.2016*		06.12.2016
4	АЛКАЛОИД АД Скопье	Республика Северная Македония	08.07.2019		18.05.2021
5	ОАО «БЗМП»	Республика Беларусь		20.02.2020	
6	Босналек АО	Босния и Герцеговина	31.10.2008		06.11.2008
7	АО «ВЕРТЕКС»	Россия	19.09.2017		
8	АО «Фармацевтическая лаборатория ГАЛЕНИКА	Марокко			21.04.2021
9	ОАО «Гедеон Рихтер»	Венгрия	29.12.2015*	03.03.2009	10.10.2008**
10	ООО «ИРИС»	Россия	16.06.2021*		29.04.2021
11	АО «КРКА, д.д., Ново место»	Словения	31.10.2018*		23.09.2020
12	ООО «Кронофарм	Россия	30.07.2015		24.04.2018
13	АО ФП «Оболенское» «А»	Россия	07.11.2016		19.07.2018
14	ООО «Озон»	Россия	12.01.2018		
15	ЗАО «ОХФК»	Россия	27.11.2015		02.11.2016
16	Санofi-Авентис Франс	Франция	12.08.2011*		
17	ЗАО «ЭКО-лаб»	Россия			23.05.2018
18	ООО «ЮжФарм»	Россия			23.12.2020
19	ООО «ЦФТ»	Россия	14.07.2021		

Примечание. [#] — Производители или обладатели регистрационных удостоверений. * — только 200 мг; ** — 220 мг/5 мл. «А» — выпуск капсул АО «АЛИУМ» (Россия).

Note. [#] — Manufacturers or marketing authorization holders. * — only 200 mg; ** — 220mg / 5 ml. «А» — production of capsules of JSC «ALIUM» (Russia).

оказались аутсайдерами рейтинга продаж, так как их показатель снизился почти на 55%. Это достаточно необычно, если учесть, что отпускная стоимость таблеток, покрытых плёночной оболочкой, почти в два раза дешевле капсулы нифуроксазида. Доза в 200 мг/5 мл жидкой формы оказалась дороже эквивалентных количеств твёрдых форм выпуска, т. е. капсул и таблеток.

Номенклатура препаратов нифуроксазида

Углублённая и адресная оценка номенклатуры препаратов нифуроксазида невозможна без рассмотрения характеристик зарегистрированной в РФ фармацевтической продукции. В настоящее время в нашей стране имеют государственную регистрацию препараты нифуроксазида 19 производителей/заявителей [29]. Это продукция компаний из Республики Беларусь, Боснии и Герцеговины, Венгрии, Кипра, Марокко, Республики Северная Македония, Словении, Франции и одиннадцати отечественных предприятий (табл. 3).

Следует отметить, что только за последние два года (с июля 2019 по июль 2021 гг.) число организаций, зарегистрировавших различные формы выпуска препаратов нифуроксазида в РФ,

выросло почти на 40%. Среди новых юридических лиц четыре зарубежных и три российских фармацевтических компании. Соответственно, это АВВА Фармасьютикалс (Кипр), АЛКАЛОИД АД Скопье (Республика Северная Македония), ОАО «БЗМП» (Республика Беларусь), АО «Фармацевтическая лаборатория ГАЛЕНИКА (Марокко), ООО «ИРИС» (Россия), ООО «ЮжФарм» (Россия), ООО «ЦФТ» (Россия).

Лекарственные препараты нифуроксазида на отечественном фармацевтическом рынке представлены в форме капсул, таблеток и суспензии для приёма внутрь. Капсулы нифуроксазида для перорального приёма и суспензии для приёма внутрь выпускают более десятка зарубежных и отечественных компаний, и только два производителя освоили препараты нифуроксазида в таблетках, покрытых плёночной оболочкой (см. табл. 3).

Препараты нифуроксазида в форме капсул. До последнего времени капсулы являлись ведущей формой выпуска препаратов нифуроксазида в РФ. Так, например, к середине 2019 г. капсулы поставляли 10 из 12 компаний, зарегистрировавшие препараты нифуроксазида в нашей стране. Они выпускались шестью отечественными и четырьмя зарубежными компаниями. При этом 70% из них включили в свою номенклатуру две дозировки: 100 мг и 200 мг.

В настоящее время число поставщиков капсульных препаратов увеличилось на 25% за счёт двух зарубежных и двух отечественных компаний. Среди производителей наблюдается тенденция оптимизировать номенклатуру капсульных препаратов за счёт выпуска только дозировки 200 мг. Это преимущественно компании из стран ЕС: Венгрии, Словении и Франции. В целом 2/3 компаний по-прежнему продолжают выпуск капсул 100 мг и 200 мг.

Препараты нифуроксазида в форме таблеток. Эта форма выпуска препаратов нифуроксазида по-прежнему не освоена отечественными производителями. На сегодня только две организации зарегистрировали в РФ таблетки, покрытые плёночной оболочкой, в дозировке 100 мг. Это белорусская и венгерская фармацевтические компании.

Препараты нифуроксазида в форме суспензии для приёма внутрь наиболее динамично растущее направление номенклатуры препаратов нифуроксазида в нашей стране. Если в 2019 г. эта форма входила в перечень продукции восьми компаний, то в настоящее время благодаря клинико-фармацевтической привлекательности, её зарегистрировали ещё шесть компаний, обеспечив рост показателя на 75%. Из 14 организаций, поставляющих в РФ препараты нифуроксазида в форме суспензии для приёма внутрь, шесть являются зарубежными. Отечественные производители представлены восьмью юридическими лицами. Рост в большей мере имел место за счёт иностранных фармацевтических компаний. Четыре организации против двух отечественных. Доминирующее положение занимает дозировка 200 мг в 5 мл суспензии. Недавно была введена в обращение зарубежным производителем новая дозировка суспензии для приёма внутрь (220 мг нифуроксазида в 5 мл), которая на 10% превышает содержание действующего вещества в сравнении с остальными зарегистрированными в РФ препаратами этой группы.

Современная номенклатура препаратов нифуроксазида для медицинского применения в РФ имеет свои особенности:

во-первых, в настоящее время очевиден практический паритет между производителями лекарственных препаратов нифуроксазида в форме капсул и суспензий для приёма внутрь. Таких организаций 15 и 14 с соответствующих сторон;

во-вторых, более 50% компаний выпускают одновременно две лекарственных формы нифуроксазида: капсулы и суспензии для перорального применения и 21 и 16%, соответственно, только капсулы или суспензии. Один производитель представляет исключительно препарат в форме таблеток, покрытых плёночной оболочкой. Также всего одна компания производит и по-

ставляет три лекарственных формы нифуроксазида: капсулы, суспензию и таблетки, покрытые плёночной оболочкой;

в-третьих, снизилось преобладание отечественных производителей, долевое участие которых с 75% уменьшилось до 58%, в то время как зарубежных, соответственно, выросло с 25 до 42%. При этом семь из восьми зарубежных фармацевтических компаний являлись европейскими;

в-четвертых, абсолютное число лекарственных препаратов нифуроксазида представлены генерическими версиями. Данный показатель соответствует уровню в 80–95%, который характерен в целом для всего лекарственного рынка Российской Федерации [30, 31].

Представленные данные свидетельствуют о растущем интересе отечественных и зарубежных фармацевтических компаний к освоению и продвижению лекарственных препаратов нифуроксазида в нашей стране. Более 70% препаратов нифуроксазида из списка Государственного реестра лекарственных средств РФ было зарегистрировано (перерегистрировано) в период с 2017 по 2021 гг. Наиболее динамично происходил процесс регистрации препаратов нифуроксазида в форме суспензии для приёма внутрь, что обеспечило существенный рост номенклатуры препаратов нифуроксазида в целом.

Химико-фармацевтические характеристики состава препаратов нифуроксазида

Стабильное присутствие на отечественном фармацевтическом рынке качественных препаратов нифуроксазида невозможно без проведения регулярных сравнительных исследований, включающих применение современных клинико-фармакологических и клинико-фармацевтических методов. Это особенно актуально для многих воспроизведенных вариантов, доля которых в нашей стране составляет 80–95% [30]. Наличие многочисленных генерических версий и выбор оптимального варианта невозможен без оценки качества, эффективности и безопасности конкретного препарата нифуроксазида. Не последнюю роль при этом играет состав коммерческого лекарственного изделия. Как правило, это интеллектуальная собственность, права на которую имеют разработчик и производитель. Особенно ценными являются оптимально подобранные композиции вспомогательных веществ (ВВ), которые во многом определяют преимущества готового препарата. Известно, что это происходит в условиях сложных взаимосвязей с различными ВВ, оказывающими существенное влияние на биотрансформацию готового лекарственного препарата.

Таблица 4. Состав препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в РФ (капсулы и таблетки п/о) [35]
Table 4. Composition of nifuroxazide preparations registered in the Russian Federation (capsules and film-coated tablets) [35]

N п/п	Действующее вещество	Производители или обладатели регистрационных удостоверений																
		1	2	3	4	6	7	9	10	11	12	13	14	15	16	19	5	9
Формы выпуска		капсулы															таблетки	
Нифуроксазид, количество в мг		а	а	а	а	а	а	б	б	б	а	а	а	а	б	а	в	в
Вспомогательные вещества/наполнители																		
1	Сахароза	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
2	Магния стеарат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	Крахмал кукурузный	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-
4	Крахмал кукурузный прежелатинизированный	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
5	Крахмал картофельный	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
6	Целлюлоза микрокристаллическая	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-
7	Лактитол	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Повидон К-25	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Натрия лаурилсульфат	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Кремния диоксид коллоидного	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
11	Кальция гидрофосфата дигидрат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
12	Маннитол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
13	Тальк	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
14	Желатин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Всего вспомогательных веществ		5	4	4	6	4	3	4	4	4	5	4	4	4	3	4	5	5
Температура хранения, °С		≤25							≤30			≤25		15-25		≤25		
Срок годности препарата, лет		5	2	3	5	5	2	3	2	3	3	3	3	3	5	3	2	5

Примечание. 1 — ОАО «АВВА РУС»; 2 — АВВА Фармасьютикалс; 3 — ООО «Атолл»; 4 — АЛКАЛОИД АД Скопье; 5 — ОАО «БЗМП»; 6 — Босналек АО; 7 — АО «ВЕРТЕКС»; 9 — ОАО «Гедеон Рихтер»; 10 — ООО «ИРИС»; 11 — АО «КРКА, д.д., Ново место»; 12 — ООО «Кронофарм»; 13 — АО ФП «Оболenskое»; 14 — ООО «Озон»; 15 — ЗАО «ОХФК»; 16 — Санофи-Авентис Франс; 19 — ООО «ЦФТ».

«+» — наличие компонента в составе препарата; «-» — отсутствие компонента в препарате; «а» — капсулы 100 мг и 200 мг; «б» — капсулы 200 мг; «в» — таблетки 100 мг.

Note. 1 — AVVA RUS JSC; 2 — AVVA Pharmaceuticals; 3 — Atoll LLC; 4 — Alkaloid AD Skopje; 5 — BPMP «OJSC»; 6 — Bosnalijek JSC; 7 — JSC WERTEKS; 9 — Gedeon Richter Plc.; 10 — IRIS LLC; 11 — Krka, d. d., Novo mesto JSC; 12 — Kronopharm LLC; 13 — JSC PE «Obolenskoe»; 14 — Ozon LLC; 15 — OKHFК CJSC; 16 — Sanofi S.A.; 19 — CFT LLC.

«+» — presence of a component in the composition of the drug; «-» — absence of a component in the preparation; «а» — capsules 100 mg and 200 mg; «б» — capsules 200 mg; «в» — tablets 100 mg.

Природа и физико-химические свойства ВВ в составе препаратов могут влиять на фармакологические и фармакокинетические свойства ЛС. Нередко ВВ способны усиливать либо снижать фармакологическое действие ЛС под влиянием различных причин.

Правильный выбор ВВ позволяет снизить концентрацию активного ингредиента препарата при сохранении терапевтического эффекта и снижении риска побочных эффектов [31].

Несомненно, что это становится очевидным по результатам клинических, а для генериков, как правило, пострегистрационных наблюдений. Следовательно, поиск информативных критериев нормативного регулирования процедуры определения взаимозаменяемости медицинских лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ имеет важное прикладное значение [32–34].

При изучении химико-фармацевтических характеристик препаратов нифуроксазида необходимо учитывать не только степень идентичности активного вещества, но и состав препарата в целом. В составе лекарственного препарата (ЛП) по-

мимо активного вещества (АВ) допускается наличие неограниченного числа ВВ, которые определяются производителями и разработчиками ЛС.

Активное вещество. В качестве АВ в составе 42 изученных препаратов были использованы фармацевтические субстанции нифуроксазида исключительно зарубежного происхождения [29]. На две фармацевтические субстанции в форме порошка испанского и китайского происхождения, которые были включены в Государственный реестр лекарственных средств, соответственно, ещё в 2011 г. и 2014 г., имеется актуализированная нормативная документация (НД). Это НД под номером ФС 000924-101016 от 2016 г. на продукт компании Цзянсу Баоцзун энд Баода Фармахем Ко.Лтд (Китай) со сроком годности 3 года и НД под номером ФС 000207-050221 от 2021 г. на продукт компании Коприма С. Л. (Испания) со сроком годности 5 лет. Именно они указаны в качестве фармацевтических субстанций у абсолютного большинства зарегистрированных в РФ готовых лекарственных препаратов нифуроксазида. Исключение составляет только препарат из Франции, где использо-

Таблица 5. Состав препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в РФ (суспензия) [35]

Table 5. Composition of nifuroxazide preparations registered in the Russian Federation (suspension) [35]

№ п/п	Действующее вещество	Производители или обладатели регистрационных удостоверений														
		1	2	3	4	6	8	9	10	11	12	13	17	18	15	
Нифуроксазид, количество в мг		а	а	а	а	а	с	с	с	а	а	а	а	а	а	
Вспомогательные вещества/ наполнители																
1	Сахароза	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	Мальтитол	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	Пропилпарагидроксибензоат	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	Метилпарагидроксибензоат (нипагин)	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
5	Лактулоза	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6	Симетикон (эмульсия 30%)	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	
7	Карбомер (карбопол 947Р)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
8	Лимонной кислоты моногидрат/безводная	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
9	Ароматизатор	б	б	б	б	б	б	б	б	б	б	б	д	б	б	
10	Апельсина масло	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	Глицерол 99,5%	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12	Сорбитол 70% некристаллический	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	Спирт этиловый/ (96)	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	
14	Повидон К-90	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
15	Камедь ксантановая	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16	Натрия гидроксид	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
17	Натрия цитрат дигидротат	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
18	Натрия бензоат	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
19	Натрия сахаринат	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20	Динатрия эдетат	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
21	Полисорбат 80	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
22	Вода очищенная	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Всего вспомогательных веществ		9	7	8	12	8	9	8	8	7	8	8	7	8	8	
Температура хранения в °С		≤25										15-25				
Срок годности препарата (год)		2	2	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	2	

Примечание. 1 — ОАО «АВВА РУС»; 2 — АВВА Фармасьютикалс; 3 — ООО «Атолл»; 4 — АЛКАЛОИД АД Скопье; 6 — Босналек АО; 8 — АО «Фармацевтическая лаборатория ГАЛЕНИКА»; 9 — ОАО «Гедеон Рихтер»; 10 — ООО «ИРИС»; 11 — АО «КРКА, д.д., Ново место»; 12 — ООО «Кронофарм»; 13 — АО ФП «Оболенское»; 15 — ЗАО «ОХФК»; 17 — ЗАО «ЭКО-лаб»; 18 — ООО «ЮжФарм».

«+» — наличие компонента в составе суспензии; «-» — отсутствие компонента в суспензии; «а» — 200 мг нифуроксазида в 5 мл суспензии; «с» — 220 мг нифуроксазида в 5 мл суспензии; «а» — апельсиновое; «б» — ароматизатор банановый; «д» — ароматизатор дыня.

Note. 1 — AVVA RUS JSC; 2 — AVVA Pharmaceuticals; 3 — Atoll LLC; 4 — Alkaloid AD Skopje; 6 — Bosnalijek JSC; 8 — JSC Pharmaceutical laboratory GALENIKA; 9 — Gedeon Richter Plc.; 10 — IRIS LLC; 11 — Krka, d. d., Novo mesto JSC; 12 — Kronopharm LLC; 13 — JSC PE «Obolenskoe»; 15 — OKHFК CJSC; 16 — Sanofi S.A.; 17 — EKO-Lab CJSC; 18 — YuzhFarm LLC.

«+» — presence of a component in the suspension; «-» — absence of a component in suspension; «а» — 200 mg of nifuroxazide in 5 ml of suspension; «с» — 220 mg of nifuroxazide in 5 ml of suspension; «а» — orange flavor; «б» — banana flavor; «д» — melon flavor.

вана субстанция французского производства (Делфарм Дижон, Булонь-Бийанкур) и препараты из Боснии и Герцеговины, где наряду с испанской субстанцией предусмотрено применение продукта Глобал Кальциум Прайвет Лимитед (Индия). Очевидно, что при всех равных химико-фармацевтических характеристиках субстанций нифуроксазида, вариант с более продолжительным сроком годности может быть предпочтительнее для разработчиков и производителей готовых лекарственных препаратов. Так же следует учитывать и ценовые особенности фармацевтических субстанций азиатского происхождения в адрес, которых высказываются критические замечания [30].

Вспомогательные вещества. Базовый перечень ВВ, включённых в состав 42 коммерческих препаратов нифуроксазида различных форм выпуска для приёма внутрь, представлен в табл. 4, 5.

Количество наименований ВВ в составе препаратов нифуроксазида в форме капсул и таблеток п/о составило 14 позиций. Диапазон присутствия ВВ в одном препарате колебался от 3 до 6 наименований. Две трети препаратов в своём составе имело 4 вещества. Все без исключения содержали магния стеарат. Почти 85% капсульных препаратов содержали сахарозу, в 70–74% целлюлозу микрокристаллическую и крахмал кукурузный в качестве наполнителя. Таким образом, «стандартная» 4-компонентная композиция из ВВ в составе капсул включала магния стеарат, сахарозу, целлюлозу микрокристаллическую и крахмал кукурузный. В единичных случаях присутствовали лактитол, повидон К-25, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, кальция гидрофосфат дигидрат, маннитол и тальк. Примечательно, что именно 6-компонент-

Таблица 6. Содержание базовых вспомогательных веществ в препаратах нифуроксазида (капсулы, суспензия) для приёма внутрь, зарегистрированных в РФ*

Table 6. Content of basic excipients in nifuroxazide preparations (capsules, suspension) for oral administration, registered in the Russian Federation*

Вспомогательные вещества	Содержание веществ в препарате (в мг)**			
	мин./макс. количество	капсулы		суспензия 200 мг/5 мл
		100 мг	200 мг	
Крахмал кукурузный	17,5–88,0	17,5–44,0	68,0–88,0	
Магния стеарат	0,9–8,0	0,9–4,0	1,8–8,0	
Сахароза	35,0–до 630	35,0 — до 460	71 — до 630	893,84–1100#
Целлюлоза микро-кристаллическая	4,5–86,0	4,5–43,0	9,0–86,0	
Метилпарагидрокси-бензоат (нипагин)				5–5,5
Карбомер (карбопол 947Р)				9–12,52
Лимонной кислоты моногидрат/безводная				0,001–0,83
Натрия гидроксид				1,25–2,2
Вода очищенная				до 5 мл

Примечание.* — диапазон содержания вспомогательных веществ 32 препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в РФ (на август 2021 г.). ****** — без учёта ингредиентов оболочек капсул и ароматизаторов; **#** — суспензия 220 мг в 5 мл.

Note.* — The range of excipients of 32 nifuroxazide preparations registered in the Russian Federation (as of August 2021). ****** — Excluding the ingredients of capsule shells and flavorings; **#** — suspension 220 mg in 5 ml.

ный вариант с повидоном К-25, натрия лаурилсульфатом, кремния диоксидом коллоидным и 5-компонентный с кальция гидрофосфатом дигидрата, маннитолом и тальком не содержали сахарозу. Составы ВВ этих двух «безсахарозных» композиций можно признать оригинальными, так как они расширяют круг пациентов, принимающих препараты нифуроксазида в капсулах. Наличие лактитола (ранее лактулозы) в количестве 300 мг в одной капсуле нифуроксазида является уникальным фактом в мировой фармацевтической практике [29].

Перечень ВВ двух препаратов нифуроксазида в форме таблеток, покрытых плёночной оболочкой, полностью идентичен и включает пять наименований без учёта компонентов оболочки (см. табл. 4). Здесь присутствуют желатин, крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат и тальк. Многокомпонентный состав оболочки таблеток представлен веществом Опадрай 11 85Е, которое состоит из поливинилового спирта, полиэтиленгликоля/макрогола 3350, жёлтого хинолинового (Е 104), талька, титана диоксида, индигокармина (Е 132).

Количество наименований ВВ в составе препаратов нифуроксазида в форме суспензии составило 22 позиции. Диапазон присутствия ВВ в одном препарате колебался от 7 до 12 наименований. Около 60% препаратов в своем составе имели 7 веществ. Все без исключения содержали лимонную кислоту безводную, ароматизатор и воду. Почти 93% препаратов в форме суспензии включали метилпарагидроксибензоат (нипагин) и карбомер (карбопол 947Р). В 86% случаев в качестве наполнителя присутствовали натрия гидроксид и сахароза. Таким образом, «стандартный» семикомпонентный состав ВВ в суспензии

включал сахарозу, метилпарагидроксибензоат (нипагин), карбомер (карбопол 947Р), натрия гидроксид, лимонную кислоту безводную, ароматизатор и воду. В единичных случаях в препаратах присутствовали натрия бензоат, натрия сахаринат, динатрия эдетат, глицерол 99,5%, сорбитол 70% некристаллический, мальтитол, пропилпарагидроксибензоат, лактулоза, полисорбат 80, камедь ксантановая, повидон К-90, апельсина масло.

Примечательно, что четыре компании включили в качестве ВВ симетикон (эмульсия 30%). Это известное ветрогонное лекарственное средство, обладающее поверхностно-активными свойствами, с эффектом пеногасителя. Применяется в основном как самостоятельное лекарственное средство у детей и взрослых [29].

Только у двух из 14 препаратов в составе ВВ отсутствовала сахароза. Эти «безсахарозные» композиции можно признать оригинальными, не только с учётом максимального числа ВВ (9 и 12 наименований), но и в связи с возможностью расширить круг принимающих препараты нифуроксазида в суспензии, за счёт пациентов с дефицитом сахаразы. Отсутствие в составе ВВ одного из препаратов метилпарагидроксибензоата, способного вызывать аллергические реакции, также можно оценить позитивно.

Наличие лактулозы в количестве 300 мг в одной из суспензий нифуроксазида является уникальным фактом мировой фармацевтической практики [29].

Относительно ВВ, включённых в состав препаратов нифуроксазида, зарегистрированных в Российской Федерации, можно наблюдать как совпадения, так и различия по качественным и количественным характеристикам (табл. 4–6)

Особенно заметны различия в диапазоне содержания ВВ в составе препаратов в форме капсул. По отдельным ингредиентам очевидны существенные различия в диапазоне абсолютных показателей. Например, по содержанию сахарозы и целлюлозы микрокристаллической эти показатели были наиболее контрастными. Содержание базовых ВВ, за исключением сахарозы, в составе препаратов в форме суспензии имели несущественные количественные различия.

Исчерпывающие исследования влияния ВВ на абсорбцию нифуроксазида, в отличие от нитрофуранов системного действия, отсутствуют. Известно, что после перорального применения препаратов нифуроксазида активное вещество

практически не всасывается из пищеварительного тракта и свое антибактериальное действие оказывает исключительно в просвете кишечника. Нифуроксазид выводится кишечником: 20% в неизменном виде, а остальное количество нифуроксазида — химически изменённым [34].

Заключение

Представленные материалы свидетельствуют, что перечень и диапазон количественного содержания ВВ у большинства воспроизведенных ЛП нифуроксазида во многом аналогичен, что важно для процедуры взаимозаменяемости [31–33, 36].

Литература/References

1. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Официальное издание на 1 июля 1994 г. М.: 1994; 512. [Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennykh sredstv i izdelij meditsinskogo naznacheniya. Ofitsial'noe izdanie na 1 iyulya 1994 g. Moscow: 1994; 512. (in Russian)]
2. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Официальное издание на 1 августа 1996 г. М.: 1996; 608. [Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennykh sredstv i izdelij meditsinskogo naznacheniya. Ofitsial'noe izdanie na 1 avgusta 1996 g. Moscow: 1996; 608. (in Russian)]
3. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Официальное издание на 1 января 2000 г. М.: 2000; 1202. [Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennykh sredstv i izdelij meditsinskogo naznacheniya. Ofitsial'noe izdanie na 1 yanvarya 2000 g. Moscow: 2000; 1202. (in Russian)]
4. Bredoux P Le traitement des diarrheas du nourrisson et de l'enfant de Nifuroxazide. L'Hospital. Information Therapeutics. 1970; 1: 1.
5. Santiago T, Ranoa C. P, Chan E. G., Tejada E. Lourdes nifuroxazide (Ercefuryl) plus oral rehydration solution versus oral rehydration alone in hospitalized pediatric gastroenteritis. *Phil J Microbiol Infect Dis*. 1985; 14 (2): 76–79.
6. Bourée P, Chaput J. C., Krainik F., Michel H., Trépo C. Double-blind controlled study of the efficacy of nifuroxazide versus placebo in the treatment of acute diarrhea in adults. *Gastroenterol Clin Biol*. 1989 May; 13 (5): 469–72. PMID: 2666238 Clinical Trial. French.
7. Bulbulović-Telalović S. Efekti djelovanja nifuroksazida (Ercefuryl), trimetoprim sulfametoksazola i baktisuptila u akutnih dijareja [Effects of nifuroxazide (Ercefuryl), trimetoprim-sulfamethoxazole and baktisubtil in acute diarrhea]. *Med Arh*. 1991; 45(3-4): 105-7. Croatian. PMID: 1366328.
8. Begović B., Ahmedagic S., Calkic L., Vehabović M., Kovacevic S.B., Catic T., Mehic M. Open clinical trial on using nifuroxazide compared to probiotics in treating acute diarrhoeas in adults. *Mater Sociomed*. 2016 Dec; 28 (6): 454–458. doi: 10.5455/msm.2016.28.454-458.
9. Мулладжанова К.А. Применение нифуроксазида в комплексном лечении диарей у детей до 1 года. Актуальная инфектология. 2014; 3 (4): 69–70. [Mulladzhanova K.A. Primenenie nifuroksazida v kompleksnom lechenii diarei u detej do 1 goda. Aktual'naya Infektologiya. 2014; 3 (4): 69–70. (in Russian)]
10. Даминова М.Н., Ахмедова Ш.У., Шерматова З.А., Даминова К.М., Локтева Л.М. Антибактериальная терапия при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. *Sciences of Europe*. 2016; 3 (3): 27–9. [Daminova M.N., Akhmedova Sh.U., Shermatova Z.A., Daminova K.M., Lokteva L.M. Antibakterial'naya terapiya pri ostrykh kishhechnykh infektsiyakh u detej rannego vozrasta. Sciences of Europe. 2016; 3 (3): 27–9. (in Russian)]
11. Абатуров А.Е. Применение нифуроксазида в педиатрической практике. *Здоровье ребенка*. 2008; 3: 67–69 <http://www.mif-ua.com/archive/article/5859> доступ 25.8.21. [Abaturov A.E. Primenenie nifuroksazida v pediatricheskoj praktike. *Zdorov'e Rebenka*. 2008; 3: 67–69 <http://www.mif-ua.com/archive/article/5859> dostup 25.8.21. (in Russian)]
12. Демьяненко Д. Применение нифуроксазида для лечения острых кишечных инфекций бактериальной этиологии. *Здоровье Украины*. 27.03.2015. <https://www.health-ua.com/article/16587-primenenie-nifuroksazida-dlya-lecheniya-ostrykh-kishhechnykh-infektsij-bakterij> доступ 25.8.21. [Dem'yanenko D. Primenenie nifuroksazida dlya lecheniya ostrykh kishhechnykh infektsij bakterial'noj etiologii. *Zdorov'e Ukrainy*. 27.03.2015. <https://www.health-ua.com/article/16587-primenenie-nifuroksazida-dlya-lecheniya-ostrykh-kishhechnykh-infektsij-bakterij> dostup 25.8.21.]
13. Никулина А.А., Кривуша Е.Л., Гирина И.А. Нифуроксазид — стартовый кишечный антисептик при ОКИ. *Здоровье ребенка*. 2018; 13 (5). <http://www.mif-ua.com/archive/article/4643>. доступ 25.8.21. [Nikulina A.A., Krivusha E.L., Girina I.A. Nifuroksazid — startovoy kishhechnyj antiseptik pri OKI. *Zdorov'e Rebenka*. 2018; 13 (5). <http://www.mif-ua.com/archive/article/4643>. dostup 25.8.21. (in Russian)]
14. Горелов А. В., Усенко Д. В., Каджаева Э. П., Ардатская М. Д. Оценка клинической эффективности энтерофурила в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей и его влияния на микробиоценоз кишечника. *Инфекционные болезни*. 2006; 4 (3): 47–50. [Gorelov A. V., Usenko D. V., Kadzhaeva E. P., Ardatskaya M. D. Otsenka klinicheskoy effektivnosti enterofurila v kompleksnoy terapii ostrykh kishhechnykh infektsij u detej i ego vliyaniya na mikrobiotsenoz kishhechnika. *Infektsionnye Bolezni*. 2006; 4 (3): 47–50. (in Russian)]
15. Каджиева Э. П., Усенко Д. В., Горелов А. В., Ардатская М. Д. Современные нитрофураны в лечении кишечных инфекций у детей. *Фарматека*. 2007; 13: 79–82. [Kadzhieva E. P., Usenko D. V., Gorelov A. V., Ardatskaya M. D. Sovremennyye nitrofurany v lechenii kishhechnykh infektsij u detej. *Farmateka*. 2007; 13: 79–82.
16. Плоскирева А. А., Горелов А. В., Усенко Д. В., Бондарева А. В., Тхакушинова Н. Х., Улуханова Л. У. Эффективность этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе. *Инфекционные болезни*. 2011; 9 (4): 79–83. [Ploskireva A. A., Gorelov A. V., Usenko D. V., Bondareva A. V., Tkhakushinova N. Kh., Ulukhanova L. U. Effektivnost' etiotropnoy terapii bakterial'nykh ostrykh kishhechnykh infektsij u detej na sovremennom etape. *Infektsionnye Bolezni*. 2011; 9 (4): 79–83. (in Russian)]
17. Кладова О.В. Применение препарата нифуроксазида в педиатрической практике. *Педиатрия*. 2012; 3: 78–79. [Kladova O.V. Primenenie preparata nifuroksazida v pediatricheskoj praktike. *Pediatriya*. 2012; 3: 78–79. (in Russian)]
18. Бехтерева М.К., Волохова О.А., Вахнина А.В. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей. *Лечащий врач*. 2013; 8: 31–35. [Bekhtereva M.K., Volokhova O.A., Vakhnina A.V. Antibakterial'naya terapiya infektsionnykh diarei u detej. *Lechashchij Vrach*. 2013; 8: 31–35. (in Russian)]
19. Горелов А.В., Николаева С.В., Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А., Михайлова Е.В., Ситников И.Г., Тхакушинова Н.Х., Дондурей Е.В., Краснова Е.И. Эффективность применения нифуроксазида при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2018; 16 (2): 18–26. doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-18-26. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Ploskireva A.A., Ruzhentsova T.A., Mikhailova E.V., Sitnikov I.G., Tkhakushinova N.Kh., Dondurey E.V., Krasnova E.I. Effektivnost' primeniya nifuroksazida pri ostrykh kishhechnykh infektsiyakh bakterial'noj etiologii u detej. *Infektsionnye Bolezni*. 2018; 16 (2): 18–26. doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-18-26. (in Russian)]
20. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А. Нифуроксазид в терапии острых кишечных инфекций у детей: результаты мета-анализа. *Инфекционные болезни*. 2020; 18 (2): 88–96. doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-88-96. [Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlyayev P.V., Garbuzov A.A. Nifuroksazid v terapii ostrykh kishhechnykh infektsij u detej: rezul'taty meta-analiza. *Infektsionnye Bolezni*. 2020; 18 (2): 88–96. doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-88-96. (in Russian)]
21. Горелов А. В., Милюткина Л. Н., Усенко Д. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. М.: 2006; 49. [Gorelov A. V., Milyutina L. N., Usenko D. V. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrykh kishhechnykh infektsij u detej. Moscow: 2006; 49. (in Russian)]
22. Ловердо Р.Г., Штокалов К.Г., Поплавская В.В., Новиков В.А. Стартовая антибактериальная терапия при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 13 (4): 10–14. [Loverdo R.G., Shtokalov K.G., Poplavskaya V.V., Novikov V.A. Startovaya antibakterial'naya terapiya pri ostrykh kishhechnykh infektsiyakh u detej rannego vozrasta *Russkij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 13 (4): 10–14. (in Russian)]

- диатрии. 2009; 3: 59–65. [Loverdo R.G., Shtokalov K.G., Poplavskaya V.V., Novikov V.A. Startovaya antibakterial'naya terapiya pri ostrykh kishchnykh infektsiyakh u detej rannogo vozrasta Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2009; 3: 59–65. (in Russian)]
23. Новокшионов А. А., Мазанкова Л. Н., Учайкин В. Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей в зависимости от типа диареи. Лечение и профилактика. 2013; 4 (8): 62–73. [Novokshonov A. A., Mazankova L.N., Uchajkin V. F. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu OKI u detej v zavisimosti ot tipa diarei. Lechenie i Profilaktika. 2013; 4 (8): 62–73. (in Russian)]
 24. Плоскирева А. А., Горелов А. В. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей. Лечащий врач. 2016; 03: 18. <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436428>. доступ 25.8.21. [Ploskireva A. A., Gorelov A. V. Algoritm terapii ostrykh kishchnykh infektsij u detej. Lechashchij Vrach. 2016; 03: 18. <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436428>. dostup 25.8.21. (in Russian)]
 25. Бехтерева М. К. Инфекционные диареи у детей: тактика диагностики и терапии. В кн.: Болезни кишечника у детей. Под общ. ред. С. В. Бельмера, А. Ю. Разумовского, А. И. Хавкина. Том 2. М.: ИД «Медпрактика», 2018; 372–383. [Bekhtereva M.K. Infektsionnye diarei u detej: takтика diagnostiki i terapii. V kn.; Bolezni kishchnika u detej: takтика diagnostiki i terapii. V kn.; Bolezni kishchnika u detej: Pod obshch. red. S.V.Bel'mera, A.Jyu.Razumovskogo, A.I.Khavkina. Tom 2. Moscow: ID «Medpraktika», 2018; 372–383. (in Russian)]
 26. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. N 714н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при диарее и гастроэнтерите предположительно инфекционной этиологии лёгкой степени тяжести» «Российской газете» от 10 июня 2013 г. N 123/1 (специальный выпуск) (опубликован от 15 февраля 2013 г.) <http://ivo.garant.ru/#/document/70321112/paragraph/1:0> [Priказ Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 9 noyabrya 2012 g. N 714n «Ob utverzhdenii standarta pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi detyam pri diaree i gastroenterite predpolozhitel'no infektsionnoj etiologii legkoj stepeni tyazhesti» «Rossijskoj gazete» ot 10 iyunya 2013 g. N 123/1 (spetsial'nyj vypusk) (opublikovan ot 15 fevralya 2013 g.) <http://ivo.garant.ru/#/document/70321112/paragraph/1:0>. (in Russian)]
 27. Connor B. A. Travelers' Diarrhea <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellow-book/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea>. доступ 4/8/21.
 28. <https://www.selleckchem.com/search.html?searchDTO.searchParam=Nifuroxazide&sp=Nifuroxazide> доступ 17.10.19 и 12.08.21
 29. Государственный реестр лекарственных средств 2021. <http://grls.rosminzdrav.ru> доступ 10.8.2021. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv 2021. <http://grls.rosminzdrav.ru> dostup 10.8.2021.
 30. Соколов А. В., Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К., Нечаева Е. Б., Милкина С. Е. Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2012; 1: 43–49. [Sokolov A.V., Belousov Ju.B., Zyryanov S.K., Nechaeva E.B., Milkina S.E. Puti obespecheniya kachestva i bezopasnosti genericheskikh lekarstvennykh preparatov. Farmakokinetika i Farmakodinamika. 2012; 1: 43–49. (in Russian)]
 31. Кочеровец В. И., Буянтян Н. Д., Олефир Ю. В., Аляутдин Р. Н., Романов Б. К., Прокофьев А. Б. Критерии взаимозаменяемости медицинских препаратов левофлоксацина в Российской Федерации. Химико-фармацевтический журнал. 2016; 50 (10): 41–46. [Kocherovets V.I., Buniatyay N.D., Olefir Ju. V., Alyautdin R. N., Romanov B. K., Prokofev A. B. Kriterii vzaimozamenyaemosti meditsinskikh preparatov levofloksatsina v Rossijskoj Federatsii. Khimiko-Farmatsevticheskij Zhurnal. 2016; 50 (10): 41–46. (in Russian)]
 32. Романов Б. К., Буянтян Н. Д., Олефир Ю. В. и др. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015; 2: 3–8. [Romanov B. K., Buniatyay N. D., Olefir Ju. V. i dr. Rekomendatsii po porjadyku opredeleniya vzaimozamenyaemosti lekarstvennykh preparatov. Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya. 2015; 2: 3–8. (in Russian)]
 33. Романов Б. К., Сакаева И. В., Буянтян Н. Д. и др. Алгоритм оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Российский медицинский журнал. 2015; 5: 43–46. [Romanov B. K., Sakaeva I. V., Buniatyay N. D. i dr. Algoritm otsenki vzaimozamenyaemosti lekarstvennykh preparatov. Rossijskij Meditsinskij Zhurnal. 2015; 5: 43–46. (in Russian)]
 34. Государственный реестр лекарственных средств. Т. II. Типовые клинико-фармакологические статьи. Официальное издание по состоянию на 1 апреля 2008 г. М.: 2008; 1208. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. T. II. Tipovye kliniko-farmakologicheskie stat'i. Ofitsial'noe izdanie po sostoyaniyu na 1 aprelya 2008 g.) Moscow: 2008; 1208. (in Russian)]
 35. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%9d%d0%b8%d1%84%d1%83%d1%80%d0%be%d0%ba%d1%81%d0%b0%d0%b7%d0%b8%d0%b4&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> доступ 11.08.21.
 36. Кочеровец В. И. Актуальные вопросы теории и практики применения топических препаратов метронидазола в дерматологии. Антибиотики и химиотер. 2019; 64 (7–8): 38–43. [Kocherovets V.I. Aktual'nye voprosy teorii i praktiki primeneniya topicheskikh preparatov metronidazola v dermatologii. Antibiotiki i Khimioter. 2019; 64 (7–8): 38–43. (in Russian)]

Информация об авторах

Кочеровец Владимир Иванович — д. м. н., профессор; профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ИПО ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Марданлы Сейфаддин Гашимович — д. м. н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, профессор кафедры эпидемиологии ДПО ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова; профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГТГУ; Москва; Директор по науке, президент компании ЗАО «ЭКОлаб», Электрогорск, Российская Федерация

About the authors

Vladimir I. Kocherovets — D. Sc. in medicine, Professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Seyfaddin G. Mardarly — D. Sc. in medicine, Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

НИФУРОКСАЗИД



www.ekolab.ru

СУСПЕНЗИЯ ОТ ДИАРЕИ

для взрослых и детей с 1-ого месяца жизни

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей

Н. В. СТУРОВ, *С. В. ПОПОВ, В. А. ЖУКОВ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация

Pathogenetic Role and Possibilities for Correction of Gut Microbiota Disorders in Urinary Tract Infections

NIKOLAY V. STUROV, *SERGEY V. POPOV, VLADIMIR A. ZHUKOV

RUDN University, Moscow, Russian Federation

Резюме

В статье представлены современные данные о роли кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевых путей. Показаны основные патогенетические механизмы, способствующие хроническому рецидивирующему течению заболевания, распространению устойчивости к антимикробным препаратам и их связь с нарушениями кишечной микробиоты. Известно, что большинство возбудителей мочевых инфекций происходят из кишечной микробиоты, где они длительно существуют, формируя резервуары. Нормальный состав и функции микробиоты препятствуют колонизации кишечника патогенными бактериями и снижают риск развития данного заболевания. Рассматриваются пути коррекции посредством диеты, пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты. Модуляция кишечной микробиоты может стать перспективным подходом в терапии и профилактике инфекций мочевых путей. Между тем, качественная доказательная база по эффективности рассматриваемой стратегии не сформирована. Требуется дальнейшие исследования в данном направлении.

Ключевые слова: кишечная микробиота; инфекции мочевых путей; пробиотики; трансплантация фекальной микробиоты; лактобактерии

Для цитирования: Стуров Н. В., Попов С. В., Жуков В. А. Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 100–108. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-100-108.

Abstract

The article presents current data on the role of gut microbiota in the development of urinary tract infections. The main pathogenetic mechanisms contributing to the chronic recurrent course of the disease, the spread of antimicrobial resistance, as well as their connection to the disorders of gut microbiota are shown. It is known that most pathogens of urinary infections originate from the gut microbiota, where they exist for a long time, forming reservoirs. The normal composition and functions of the microbiota prevent colonization of the intestine by pathogenic bacteria and reduce the risk of developing this disease. Ways of correction through diet, probiotics, as well as fecal microbiota transplantation are considered. Modulation of gut microbiota may be a promising approach in the treatment and prevention of urinary tract infections. Meanwhile, a qualitative evidence base on the effectiveness of this strategy has not been formed. Further research in this direction is required.

Keywords: gut microbiota; urinary tract infections; probiotics; fecal microbiota transplantation; lactobacilli

For citation: Sturov N. V., Popov S. V., Zhukov V. A. Pathogenetic Role and Possibilities for Correction of Gut Microbiota Disorders in Urinary Tract Infections. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 100–108. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-100-108.

Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одной из самых распространённых нозологий в современной структуре инфекционных заболеваний [1, 2]. До 50% всех женщин хотя бы раз в

жизни сталкивались с эпизодами ИМП [3, 4]. Развитие заболевания сопровождается снижением качества жизни пациентов, социальными и экономическими последствиями [5–7]. Снижение качества жизни пациентов обусловлено симптомами заболевания, частой необходимостью

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Миклухо-Маклая, 6, РУДН, г. Москва, Российская Федерация, 117198.
E-mail: servit77@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 32 11th Parkovaya Street, Pulmonology Research Institute, Moscow, 105077 Russian Federation.
E-mail: servit77@yandex.ru

проведения посевов мочи и визуализационных исследований, неоднократными визитами к врачу, связанными с хроническим и часто рецидивирующим течением ИМП [7–10]. В основе патогенеза ИМП лежит воспалительная реакция в ответ на бактериальную инвазию эпителия мочевых путей, проявляющаяся симптомами, лейкоцитурией и бактериурией. Восходящая миграция кишечных бактерий является наиболее частым путём проникновения возбудителей в мочевые пути, что позволяет рассматривать ИМП как вариант эндогенной инфекции и подчёркивает важную роль кишечной микробиоты (КМ) в развитии данного заболевания [1, 11–14].

Кишечная микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник человека и образующих микробиологическую систему, которая находится в состоянии динамического равновесия. В этой системе реализуется сложный комплекс взаимодействий бактерий между собой, в результате чего образуются микробные ассоциации, занимающие определённые метаболические ниши. Другой комплекс взаимодействий реализуется в системе «КМ — хозяин», в процессе которого регулируются многие функции макроорганизма. Нормальная КМ поддерживает состояние гомеостаза, является важным фактором в формировании здоровья человека и выполняет множество функций: способствует перевариванию пищи, участвует в метаболизме макроэлементов и желчных кислот, синтезирует витамины и незаменимые аминокислоты, а также поддерживает целостность слизистого барьера, защищает макроорганизм от патогенов и участвует в формировании иммунной защиты [15–17].

Состав и функции КМ во многом изучены благодаря использованию молекулярно-генетических методов, таких как секвенирование 16S рРНК. Такие методы позволяют определять новые, ранее неизвестные штаммы микроорганизмов, сравнивать их между собой и оценивать вклад отдельных генов в формирование вирулентности и патогенных способностей штаммов [18]. В кишечнике сосуществуют порядка 1014 различных микроорганизмов, что сопоставимо с количеством клеток в человеческом теле, а совокупность всех генов микроорганизмов во много раз превышает собственный геном человека [19]. КМ подразделяется на облигатную (резидентную, индигенную), составляющую большую часть и выполняющую важные для человека функции, и факультативную (транзиторную). В норме доминирующими представителями в кишечнике взрослого человека являются бактерии филотипов *Firmicutes* (к ним относятся бактерии рода *Lactobacillus*) и *Bacteroidetes*. На долю этих двух филотипов приходится около 90% микробиоты.

Остальную долю в структуре занимают: *Actinobacteria* (к ним относится род *Bifidobacterium*), *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria* [20–22]. Известно, что комменсальные бактерии способны передаваться в популяции и препятствовать колонизации патогенными бактериями, распространяющимися подобным образом [23]. На состав и функции КМ оказывают воздействие внешние факторы: диета, физическая активность, алкоголь, курение, стресс, медикаменты, в особенности антимикробные препараты. Качественный и количественный состав КМ также может изменяться в зависимости от возраста или наличия сопутствующих заболеваний, в том числе инфекций [18, 24–30]. Нарушение состава КМ (дисбиоз) повышает риск развития некоторых заболеваний, включая ИМП [31–33].

Взаимосвязь нарушения микробиоты кишечника с развитием инфекции мочевых путей

Основными возбудителями неосложнённых ИМП в России являются энтеробактерии (91,7%). Наиболее частые виды из них — *Escherichia coli* (74,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (9,6%) [34]. Частота, спектр и свойства уропатогенов, в том числе резистентность к антимикробным препаратам, могут в значительной степени различаться в зависимости от географического положения. Это характерно как для внебольничных, так и для внутрибольничных ИМП [4, 35]. Многие уропатогены являются частью КМ [22, 29]. Это обуславливает повышение риска развития заболевания у пациентов с нарушением состава и функций КМ. Обнаружено, что увеличение на 1% количества *Escherichia* spp. или *Enterococcus* spp. в кишечнике является независимым фактором риска бактериурии и ИМП [36]. В работе V. L. Tchesnokova и соавт. [37] показано, что у 8,8% здоровых женщин, без предшествующей ИМП, в кишечнике присутствовала устойчивая к фторхинолонам уропатогенная *E.coli*, обладающая повышенной способностью к персистенции, а также к проникновению в мочевыводящие пути с развитием бактериурии. В исследовании K. L. Nielsen и соавт. [38] было продемонстрировано, что у 42 (87%) из 48 пациентов возбудитель ИМП, выделенный из мочи пациентов, был обнаружен у них и в фекальной флоре. Кроме того, у 26 (54%) пациентов штамм возбудителя ИМП преобладал над другими клонами в фекальной флоре, а в 11 (23%) случаях занимал промежуточное положение. Отмечается, что у остальных 6 (13%) пациентов в фекальной флоре также могли находиться соответствующие возбудители ИМП, которые, вероятно, не были обна-

ружены из-за ограничений в методике исследования или источником инфекции, предположительно, могла служить микробиота влагалища [38].

Уропатогены способны длительно существовать в составе КМ, конкурируя за питательные вещества с другими её представителями, обуславливая бессимптомную кишечную колонизацию [37, 39]. Так образуется резервуар уропатогенной флоры и появляется возможность распространения инфекционных штаммов в популяции и развития ИМП (особенно у членов одной семьи) [37, 40, 41]. Идентификация штаммов уропатогенных бактерий в образцах кала и мочи показала возможность их миграции между кишечным резервуаром и мочевыводящими путями [42]. Такая миграция способствует повышению распространённости определённых штаммов, а также ведёт к увеличению числа антибиотикорезистентных бактерий в популяции [37, 40, 41].

ИМП чаще развиваются у женщин, вследствие анатомических особенностей уретры и её близкого расположения к анусу. Это способствует миграции уропатогенных штаммов из кишечника и колонизации ими вагинальной и периуретральной областей, что является первоначальным этапом в патогенезе ИМП [1, 14, 43, 44]. Далее происходит миграция уропатогенов в просвет мочевого пузыря и адгезия к поверхности зонтичных клеток, чему способствуют дополнительные факторы вирулентности, такие как бактериальные адгезины FimH. Уропатогены способны проникать внутрь клеток, образуя внутриклеточные бактериальные сообщества (IBCs). С помощью такой формы персистенции происходит размножение уропатогенов и формирование покоящихся внутриклеточных резервуаров (QIRs) в нижележащих эпителиальных клетках. Это помогает возбудителю защищаться от внешних механических и иммунологических воздействий со стороны макроорганизма. Выход уропатогенов из IBCs приводит к реинвазии соседних клеток. В ответ на инвазию развивается воспалительный процесс в мочевом пузыре с соответствующей клинической картиной. Такая система позволяет уропатогенам длительно персистировать и сохранять свою жизнеспособность в течение многих месяцев, а при некоторых обстоятельствах — мигрировать выше по мочевыводящим путям, колонизировать почки с развитием пиелонефрита [14, 44]. Кроме того, в работе В. Owingi и соавт. [45] была показана возможность транслокации уропатогенных *E. coli* (UPEC) через эпителий кишечника в кровоток, а затем в органы мочевыводящей системы.

Успешному выживанию уропатогенов в кишечнике, а также миграции и колонизации мочевыводящих путей способствуют кодируемые бактериями факторы вирулентности, которые являются предметом значительного коли-

чества современных исследований. Было показано, что наличие факторов fimH, fyuA, ompT, traT, и kpsMTH коррелирует с образованием прочной биоплёнки, множественной лекарственной устойчивостью и синтезом гемолизина [46]. Факторы вирулентности представляют собой токсины, пили, адгезины и прочие элементы, приобретаемые бактериями в процессе филогенеза и повышающие их способность к адгезии, инвазии и активной жизнедеятельности в конкурентных условиях среды кишечника, а также распространению в мочевыводящих путях [1, 47–51]. Факторы вирулентности могут быть переданы другим бактериям, приобретены в процессе миграции, а также их экспрессия может зависеть от состава и функций окружающей микробиоты. При наличии определённых питательных веществ, вырабатываемых другими бактериями, патогенные штаммы могут экономить энергию, останавливая экспрессию отдельных факторов [31, 52, 53].

Наиболее вирулентной филогруппой *E. coli* является группа B2. Именно представители этой группы чаще всего становятся возбудителями ИМП. Предполагается, что менее патогенные штаммы должны приобретать дополнительные факторы вирулентности для возможности успешного инфицирования мочевыводящих путей [52–54]. Между тем, до настоящего времени чёткой геномной подписи уровирулентности не идентифицировано, что означает сохраняющуюся невозможность прогнозировать развитие эпизода ИМП на основании наличия у штаммов определённых факторов вирулентности [54, 55]. В исследовании К. L. Nielsen и соавт. [55] было установлено, что возбудители ИМП практически неотличимы от своих фекальных аналогов у одних и тех же пациентов. Кроме этого, было показано, что у здоровых, никогда ранее не болевших ИМП женщин в кишечнике содержались штаммы филогрупп B2, способные вызывать данное заболевание. Эти результаты демонстрируют, что штаммы UPEC способствовали вирулентности [54, 55]. Восприимчивость к развитию ИМП связана с дисфункцией мочевыводящих путей и/или генетическими механизмами; участвующие в контроле врождённого иммунного ответа на инфы успешно колонизировать как кишечник, так и мочевой пузырь без дополнительной адаптации [55]. Таким образом, риск развития ИМП определяется не только конкретными факторами патогенности штамма, а сочетанием вариabельной восприимчивости хозяина и свойств бактерии, включая местные IgA, препятствующие колонизации слизистой оболочки мочевого пузыря [56, 57].

Особенности течения инфекции мочевых путей, связанные с нарушением микробиоты кишечника

Наиболее характерной особенностью течения ИМП у женщин является тенденция к частым рецидивам, возникающим обычно в первые три месяца после перенесённой первичной инфекции, что свидетельствует о недостаточной эффективности современной терапии и профилактики эпизодов данного заболевания [8, 10, 58]. При этом поведенческие меры, используемые для профилактики, также зачастую оказываются неэффективными [7]. Известно, что важными факторами риска рецидивирования ИМП являются нарушение КМ и резистентность возбудителей к используемым антимикробным препаратам [59, 60]. Предполагается, что основными независимыми путями рецидивирования являются формирование резервуара уропатогенов в кишечнике с последующей колонизацией мочевого пузыря или длительная персистенция бактерий в мочевыводящих путях [42]. Наибольшее значение в риске рецидива ИМП отводится изменениям качественного и количественного состава КМ с формированием резервуара уропатогенных штаммов [14, 36, 61, 62]. Известно, что развитию инфекции часто предшествует нарастание уропатогенов в кишечнике. Идентификация штаммов возбудителей ИМП в последовательно собранных образцах мочи и фекалий показала повторяющуюся передачу уропатогенов между мочевыводящими путями и их кишечным резервуаром. В исследовании R. Thäner и соавт. [42] обнаружено, что уропатогенные штаммы способны сохраняться в кишечных резервуарах даже после проведения курса антимикробной терапии ИМП и достижения стерильных образцов мочи, а затем вызывать повторные эпизоды заболевания. В другом исследовании, проведённом В. М. Forde и соавт. [13], наблюдали пациентку с рецидивирующей ИМП в течение 5 лет, кишечник которой был постоянно колонизирован группой уропатогенов штамма ST131, способных вызывать развитие заболевания, несмотря на терапию несколькими антибиотиками. В работе Н. L. Schreiber и соавт. [54] наблюдали высокую частоту рецидивов ИМП, возбудителем которой являлся один и тот же штамм.

В течение ряда лет предполагали, что у здоровых людей моча стерильна до того, как достигнет уретры. В настоящее время это объясняется неспособностью стандартных микробиологических методов идентифицировать значительную часть видов бактерий в моче. Современные данные многочисленных исследований показывают, что мочевыводящие пути являются местом обитания большого разнообразия видов бактерий,

которые предположительно играют защитную роль, а дисбаланс в их среде опасен развитием функциональных нарушений и инфекций [63–67]. Защитная роль микробиоты была показана в работе D. Horwitz и соавт. [60], где пациенты с развившейся ИМП обладали меньшим микробным разнообразием мочи по сравнению с теми, у которых за время исследования не было отмечено новых эпизодов заболевания. Подобные результаты отмечаются в работе К. J. Thomas-White и соавт. [68], где послеоперационный риск развития ИМП был ассоциирован с истощением популяций *Lactobacillus* и увеличением количества патогенов в микробиоме мочи.

Таким образом, в настоящее время получены данные о взаимосвязи нарушения КМ с развитием и течением ИМП. В связи с этим особый интерес представляют результаты исследований, посвящённых изучению возможностей коррекции нарушения КМ в комплексной терапии и профилактике рецидивов ИМП.

Коррекция кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей

Высокая частота рецидивов и растущая устойчивость уропатогенов к антимикробным препаратам наряду со значимостью комменсальных представителей микробиоты обуславливают необходимость исследования возможностей применения альтернативных неантибиотических средств для лечения и профилактики рецидивов ИМП [14, 69, 70]. Одним из перспективных методов такого лечения может оказаться коррекция КМ [1, 14, 36]. Определено, что регуляция микробиома мочевыводящих путей возможна путём коррекции КМ. Это достигается за счёт модификации диеты и применения пробиотиков.

Установлено, что диета, основанная на растительной пище, с высоким содержанием в рационе овощей и фруктов, включающая различные бобовые и злаковые продукты, а также с ограничением употребления или полным отказом от мяса и яиц, связана с разнообразием полезных комменсальных бактерий. У людей, придерживающихся данного типа питания, в КМ отмечается большое содержание различных полезных бактерий фило типа *Firmicutes* (в т.ч. *Lactobacillus* spp., *Ruminococcus* spp., *Eubacterium rectale* и *Roseburia* spp.) [71–73]. Было показано, что высокая относительная численность представителей родов *Faecalibacterium* и *Romboutsia* (тип *Firmicutes*) ассоциирована со снижением риска развития ИМП [32]. Увеличение относительной численности *Bifidobacterium* spp. также связано с диетой, основанной на растительном рационе и большом содержании в нем богатых клетчаткой

продуктов [71, 73]. J.-C. Lagier и соавт. [74] продемонстрировали возможность *Lactobacillus reuteri*, попадающей в желудочно-кишечный тракт вместе с употреблением йогурта, колонизировать мочевыводящие пути. Употребление подобных продуктов, содержащих пробиотические штаммы, также ассоциировано со снижением риска развития ИМП [75]. Напротив, употребление мяса, в особенности приверженность основанной исключительно на продуктах животного происхождения диетам, употребление продуктов питания с высоким содержанием жира/сахара и низким содержанием клетчатки уменьшает количество полезных *Firmicutes*, а также способствует увеличению относительной численности патогенов в КМ. При этом даже краткосрочная диета способна изменять состав микробиоты, а при длительном соблюдении данного типа питания может повышаться риск развития некоторых заболеваний [71, 73, 76].

Пробиотиками являются апатогенные для человека бактерии, способные проявлять в отношении патогенной флоры антагонистическую активность и способствовать восстановлению нормального состава КМ [77]. Согласно современному консенсусному определению, пробиотики — это «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [78]. Чаще всего в качестве пробиотиков используют штаммы молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Streptococcus* и т.д.), представителей *Bifidobacterium* и *Saccharomyces boulardii* [78, 79]. Полезные свойства и возможности применения этих микроорганизмов изучаются в отношении различных заболеваний, в том числе при ИМП. Влияние лактобацилл на развитие ИМП может быть реализовано за счёт: конкуренции с уропатогенами за питательные вещества и локусы прикрепления к слизистой оболочке; ингибирующего влияния, подавления экспрессии генов вирулентности посредством выработки продуктов жизнедеятельности (перекись водорода, органические кислоты и снижение pH среды); образования антимикробных пептидов — бактериоцинов, оказывающих бактерицидное действие [80–83].

Результаты некоторых исследований продемонстрировали значительную ингибирующую активность лактобацилл и других пробиотических штаммов бактерий в отношении уропатогенов, в том числе устойчивых к антибиотикам, и подавление их способности к адгезии *in vitro* [84–87]. Так, при оценке способности пробиотических штаммов подавлять рост уропатогенов на различных средах, зоны ингибирования различались для разных комбинаций пробиотик — патоген, но в большинстве случаев превышали 10 мм, максимально составляя до 33 мм в диаметре [84–86]. В

работе D. G. de Llano и соавт. [87] была показана способность пробиотиков подавлять адгезию уропатогенов к клеткам мочевого пузыря. Процент ингибирования также различался для разных комбинаций пробиотик — уропатоген и находился в диапазоне от 16,5% до 53,7%. При оценке влияния пробиотиков *in vivo* на развитие ИМП существующими исследованиями были получены неоднозначные результаты. Известно, что пробиотики, как и диета, способны регулировать КМ [88, 89].

Между тем, только небольшое число работ с ограниченным числом испытуемых оценивали непосредственное влияние приёма пероральных пробиотиков на развитие ИМП. Была проведена оценка эффективности 12-месячной профилактики пероральными препаратами *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 по сравнению с ежедневным приёмом 480 мг триметоприма-сульфаметоксазола. В группе антибиотиков частота эпизодов заболевания снизилась в среднем с 7 до 2,9 в год, а в группе пробиотиков — с 6,8 до 3,3 эпизодов в год. Кроме того, устойчивость к антибиотикам увеличилась в группе триметоприма-сульфаметоксазола с начальных значений 20–40% до 80–95%, чего не наблюдалось в группе пробиотиков [90].

Некоторые исследования отмечают эффективность сочетания пробиотических штаммов, клюквы и витамина С для профилактики рецидивов ИМП [91, 92]. F. Murina и соавт. [93] исследовали сочетание штаммов *Lactobacillus paracasei* LC11, клюквы и D-маннозы. Сообщается, что у 52,9% участников контрольной группы развились рецидивы ИМП, в то время как в группах комбинированного лечения доля заболевших составила 15,5 и 16,0%. В некоторых исследованиях было показано отсутствие изменений в соотношении уропатоген/лактобациллы в моче при приёме пробиотиков GR-1 и RC-14 в течение 3 мес. [94]. Отсутствовал значимый эффект и в исследовании приёма штаммов пробиотиков RC-14, GR-1, LGG и BB-12 у больных с повреждением спинного мозга и ИМП [95]. Можно надеяться, что дальнейшее изучение возможности коррекции КМ при использовании пробиотиков у пациентов с ИМП будет способствовать рациональному их применению.

Одним из возможных методов коррекции КМ является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), представляющая собой перенос фекальной микробиоты от здорового донора реципиенту [96]. Хотя в настоящее время единственным показанием к ТФМ является лечение рецидивирующей инфекции *Clostridioides difficile*, результаты некоторых исследований демонстрируют эффективность этого метода при ИМП со значительным снижением частоты её реци-

дивов [97–99]. Ретроспективный анализ показал снижение частоты ИМП в среднем от 4 эпизодов в год до 1 у пациентов, перенесших ТФМ для терапии инфекции *Clostridioides difficile*. Так же было показано улучшение профиля чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, вызывающих ИМП [97].

Ряд клинических случаев свидетельствует о потенциальной эффективности коррекции КМ с помощью данного метода в отношении ИМП. Так, был продемонстрирован клинический случай, в котором у пациентки с 25-летней историей рецидивирующей ИМП в анамнезе после ТФМ полностью исчезли симптомы заболевания, а за 25 последующих месяцев наблюдения отсутствовали рецидивы [100]. В другом клиническом случае, после ТФМ отсутствовали рецидивы ИМП в период 12-месячного наблюдения реципиента почечного трансплантата, а ранее выявленная *K. pneumoniae*, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра, в дальнейшем не определялась в образцах мочи и кала, предоставленных спустя 4 и 8 мес. от трансплантации микробиоты [101].

Подобные результаты описаны для пациентки с синдромом раздражённого кишечника и часто рецидивирующей ИМП (5 эпизодов за 6 мес., 3 из них за 2 мес. до исследования), у которой также отсутствовали рецидивы инфекции и рост микробов в моче через 8 мес. после ТФМ [98]. Аналогично, у пациентки с рецидивирующей ИМП и дисбиозом с преобладанием в КМ Enterobacteriaceae (74%), после ТФМ отсутствовали новые эпизоды инфекции, относительная численность Enterobacteriaceae в кишечнике снизилось до 0,07%, а микробное разнообразие было сопоставимо с составом КМ донора [102]. Данные результаты свидетельствуют о важности роли КМ у пациентов с ИМП и успешном влиянии её коррекции на частоту эпизодов заболевания. ТФМ может оказаться перспективным

методом коррекции КМ у пациентов с ИМП и требует дальнейшего изучения [103, 104].

Заключение

ИМП широко распространены в современном мире. На сегодняшний день доказана связь развития заболевания с изменениями в КМ. Состав и функции КМ являются предметом многочисленных исследований. Нормальная КМ способствует поддержанию гомеостаза, участвует в метаболических процессах и синтезе полезных веществ, препятствует развитию заболеваний. Снижение микробного разнообразия комменсальных бактерий и увеличение содержания патогенов ассоциированы с повышением риска развития ИМП, а формирование кишечных резервуаров уропатогенов обуславливает хроническое течение заболевания с частыми рецидивами и способствует значительному распространению устойчивости к антибиотикам среди возбудителей. В связи с этим изучается применение альтернативных стратегий терапии и профилактики путём коррекции КМ. Было показано, что устранение нарушений в КМ способствует профилактике рецидивов ИМП. Коррекция микробиоты возможна посредством диеты, использования пробиотиков и методики ТФМ. Между тем, данные немногочисленных исследований показали различную эффективность обозначенных методов в отношении ИМП, а качественная доказательная база по их использованию ещё не сформирована. Использование методик коррекции КМ может стать перспективным терапевтическим подходом в лечении и профилактике ИМП и требует дальнейшего изучения.

Работа выполнена в рамках НИР №033802-0-000 «Исследование микрофлоры кишечника и методов её коррекции у пациентов с заболеваниями почек и мочевыводящих путей».

Литература/References

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13 (5):269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
2. Frumkin K. Bacteriology of urinary tract infections in emergency patients aged 0–36 months. *J Emerg Med.* 2015;48 (4): 405–415. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.11.004.
3. Suskind A.M., Saigal C.S., Hanley J.M., Lai J., Setodji C.M., Clemens J.Q. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology.* 2016; 90: 50–55. doi: 10.1016/j.urology.2015.11.051.
4. Tandogdu Z., Wagenlehner F.M.E. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016; 29 (1): 73–79. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228.
5. Gaitonde S., Malik R.D., Zimmern P.E. Financial Burden of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: A Time-driven Activity-based Cost Analysis. *Urology.* 2019; 128: 47–54. doi: 10.1016/j.urology.2019.01.031.
6. Renard J., Ballarini S., Mascarenhas T., Zahran M., Quimper E., Choucair J., Iselin C.E. Recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality of life: a prospective, observational study. *Infect Dis Ther.* 2015; 4 (1): 125–135. doi: 10.1007/s40121-014-0054-6.

7. Wagenlehner F., Wullt B., Ballarini S., Zingg D., Naber K.G. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018; 18 (1): 107–117. doi: 10.1080/14737167.2017.1359543.
8. Brubaker L., Carberry C., Nardos R., Carter-Brooks C., Lowder J.L. American Urogynecologic Society Best-Practice Statement: Recurrent Urinary Tract Infection in Adult Women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018; 24 (5): 321–335. doi: 10.1097/SPV.0000000000000550.
9. Medina M., Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019; 11. doi: 10.1177/1756287219832172.
10. Rich S.N., Klann E.M., Almond C.R., Larkin E.M., Nicolette G., Ball J.D. Associations between antibiotic prescriptions and recurrent urinary tract infections in female college students. *Epidemiol Infect.* 2019; 147: e119. doi: 10.1017/S0950268818003369.
11. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med.* 2016; 22 (11): 946–957. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003.
12. Aragón I.M., Herrera-Imbroda B., Queipo-Ortuño M.I., Castillo E., Del Moral J.S., Gómez-Millán J., Yucel G., Lara M.F. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *European Urology Focus.* 2018; 4 (1): 128–138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.

13. Forde B.M., Roberts L.W., Phan M.-D., Peters K.M., Fleming B.A., Russell C.W., Lennherr S.M., Myers J.B., Barker A.P., Fisher M.A., Chong T., Yin W., Chan K., Schembri M.A., Mulvey M.A., Beatson S.A. Population dynamics of an *Escherichia coli* ST131 lineage during recurrent urinary tract infection. *Nature Communications*. 2019; 10 (1): 3643. doi: 10.1038/s41467-019-11571-5.
14. Klein R.D., Hultgren S.J. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*. 2020; 18 (4): 211–226. doi: 10.1038/s41579-020-0324-0.
15. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017; 474 (11): 1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
16. Rowland J., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018; 57 (1): 1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.
17. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*. 2017; 18 (1): 2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.
18. Kährström C.T., Pariente N., Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease. *Nature*. 2016; 535 (7610): 47–47. doi: 10.1038/535047a.
19. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*. 2016; 14 (8): e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
20. Harnsen H.J.M., de Goffau M.C. The Human Gut Microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 902: 95–108. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_7.
21. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mendel D.R., Fernandes G.R., Tap J., Bruls T., Batto J.M., Bertalan M., Borruel N., Casellas F., Fernandez L., Gautier L., Hansen T., Hattori M., Hayashi T., Kleerebezem M., Kurokawa K., Leclerc M., Levenez F., Manichanh C., Nielsen H.B., Nielsen T., Pons N., Poulain J., Qin J., Sicheritz-Ponten T., Tims S., Torrents D., Ugarte E., Zoetendal E.G., Wang J., Guarner F., Pedersen O., de Vos W.M., Brunak S., Doré J., MetaHIT Consortium, Antolin M., Artiguenave F., Blottiere H.M., Almeida M., Brechot C., Cara C., Chervaux C., Cultrone A., Delorme C., Denariac G., Dervyn R., Foerster K.U., Friss C., van de Guchte M., Guedon E., Haimet F., Huber W., van Hylckama-Vlieg J., Jamet A., Juste C., Kaci G., Knol J., Lakhdari O., Layec S., Le Roux K., Maguin E., Mérieux A., Melo Minardi R., M'rini C., Muller J., Oozeer R., Parkhill J., Renault P., Rescigno M., Sanchez N., Sunagawa S., Torrejon A., Turner K., Vandemeulebrouck G., Varela E., Winogradsky Y., Zeller G., Weissenbach J., Ehrlich S.D., Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473 (7346): 174–180. doi: 10.1038/nature09944.
22. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (29): 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
23. Browne H.P., Neville B.A., Forster S.C., Lawley T.D. Transmission of the gut microbiota: spreading of health. *Nat Rev Microbiol*. 2017; 15 (9): 531–543. doi: 10.1038/nrmicro.2017.50.
24. Coman V., Vodnar D.C. Gut microbiota and old age: Modulating factors and interventions for healthy longevity. *Exp Gerontol*. 2020; 141: 111095. doi: 10.1016/j.exger.2020.111095.
25. Hasan N., Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019; 7: e7502. doi: 10.7717/peerj.7502.
26. Wen L., Duffy A. Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2017; 147 (7): 1468S–1475S. doi: 10.3945/jn.116.240754.
27. Engen P.A., Green S.J., Voigt R.M., Forsyth C.B., Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res*. 2015; 37 (2): 223–236.
28. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (7): 2219–2241. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2219.
29. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7 (1). doi: 10.3390/microorganisms7010014.
30. Valeriani E., Gallè F., Cattaruzza M.S., Antinozzi M., Gianfranceschi G., Postiglione N., Romano Spica V., Liguori G. Are nutrition and physical activity associated with gut microbiota? A pilot study on a sample of healthy young adults. *Ann Ig*. 2020; 32 (5): 521–527. doi: 10.7416/ai.2020.2372.
31. Bäuml A.J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016; 535 (7610): 85–93. doi: 10.1038/nature18849.
32. Magruder M., Edusei E., Zhang L., Albakry S., Satlin M.J., Westblade L.F., Malha L., Sze C., Lubetzky M., Dadhania D.M., Lee J.R. Gut commensal microbiota and decreased risk for Enterobacteriaceae bacteriuria and urinary tract infection. *Gut Microbes*. 2020; 12 (1). doi: 10.1080/19490976.2020.1805281.
33. Duvallet C., Gibbons S.M., Gurry T., Irizarry R.A., Alm E.J. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. 2017; 8. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8.
34. Палагин И.С., Сухорюкова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (2): 134–146. doi: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnych A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. and «DARMIS-2018» Study group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study «DARMIS-2018». *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21 (2): 134–146. doi: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146. (in Russian)]
35. Choe H.-S., Lee S.-J., Cho Y.-H. et al. Aspects of urinary tract infections and antimicrobial resistance in hospitalized urology patients in Asia: 10-Year results of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU). *J Infect Chemother*. 2018; 24 (4): 278–283. doi: 10.1016/j.jiac.2017.11.013.
36. Magruder M., Sholi A.N., Gong C., Zhang L., Edusei E., Huang J., Albakry S., Satlin M.J., Westblade L.F., Crawford C., Dadhania D.M., Lubetzky M., Taur Y., Littman E., Ling L., Burnham P., De Vlaminc I., Pamer E., Suthanthiran M., Lee J.R. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 5521. doi: 10.1038/s41467-019-13467-w
37. Tchesnokova V.L., Rechkina E., Chan D., Haile H.G., Larson L., Ferrier K., Schroeder D.W., Solyanik T., Shibuya S., Hansen K., Ralston J.D., Riddell K., Scholes D., Sokurenko E.V. Pandemic uropathogenic fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* have enhanced ability to persist in the gut and cause bacteriuria in healthy women. *Clin Infect Dis*. 2020; 70 (5): 937–939. doi: 10.1093/cid/ciz547.
38. Nielsen K.L., Dynesen P., Frimodt-Møller N. Faecal *Escherichia coli* from patients with *E.coli* urinary tract infection and healthy controls who have never had a urinary tract infection. *Journal of medical microbiology*. doi: 10.1099/jmm.0.068783-0.
39. Conway T., Cohen P.S. Commensal and pathogenic *Escherichia coli* metabolism. *Microbiol Spectr*. 2015; 3 (3). doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0006-2014.
40. Madigan T., Johnson J.R., Clabots C., Johnston B.D., Porter S.B., Slater B.S., Banerjee R. Extensive Household Outbreak of Urinary Tract Infection and Intestinal Colonization due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Sequence Type 131. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (1): e5–12. doi: 10.1093/cid/civ273.
41. Mohamed M., Clabots C., Porter S.B., Bender T., Thuras P., Johnson J.R. Large fecal reservoir of *Escherichia coli* sequence type 131-H30 subclone strains that are shared within households and resemble clinical ST131-H30 isolates. *J Infect Dis*. 2020; 221 (10): 1659–1668. doi: 10.1093/infdis/jiz669.
42. Thänert R., Reske K.A., Hink T., Wallace M.A., Wang B., Schwartz D.J., Seiler S., Cass C., Burnham C.A., Dubberke E.R., Kwon J.H., Dantas G. Comparative genomics of antibiotic-resistant uropathogens implicates three routes for recurrence of urinary tract infections. *mBio*. 2019; 10 (4). doi: 10.1128/mBio.01977-19.
43. Sabih A., Leslie S.W. Complicated Urinary Tract infections. in: *StatPearls*. statpearls publishing; 2020. Accessed November 29, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>
44. Terlizzi M.E., Gribaudo G., Maffei M.E. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol*. 2017; 8. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566.
45. Owrangi B., Masters N., Kuballa A., O'Dea C., Vollmerhausen T.L., Katouli M. Invasion and translocation of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from urosepsis and patients with community-acquired urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37 (5): 833–839. doi: 10.1007/s10096-017-3176-4.
46. Baldiris-Avila R., Montes-Robledo A., Buelvas-Montes Y. Phylogenetic classification, biofilm-forming capacity, virulence factors, and antimicrobial resistance in uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC). *Curr Microbiol*. 2020; 77 (11): 3361–3370. doi: 10.1007/s00284-020-02173-2.
47. Conover M.S., Ruer S., Taganna J. et al. Inflammation-Induced Adhesin-Receptor Interaction Provides a Fitness Advantage to Uropathogenic *E.coli* during Chronic Infection. *Cell Host Microbe*. 2016; 20 (4): 482–492. doi: 10.1016/j.chom.2016.08.013.
48. Kalas V., Pinkner J.S., Hannan T.J., Hibbing M.E., Dodson K.W., Holehouse A.S., Zhang H., Tolia N.H., Gross M.L., Pappu R.V., Janetka J., Hultgren S.J. Evolutionary fine-tuning of conformational ensembles in FimH during host-pathogen interactions. *Sci Adv*. 2017; 3 (2): e1601944. doi: 10.1126/sciadv.1601944.
49. Luterbach C.L., Mobley H.L.T. Cross talk between MarR-like transcription factors coordinates the regulation of motility in uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2018; 86 (12). doi: 10.1128/IAI.00338-18.
50. Spaulding C.N., Klein R.D., Ruer S., Kau A.L., Schreiber H.L., Cusumano Z.T., Dodson K.W., Pinkner J.S., Fremont D.H., Janetka J.W., Remaut H., Gordon J.L., Hultgren S.J. Selective depletion of uropathogenic *E.coli* from the gut by a FimH antagonist. *Nature*. 2017; 546 (7659): 528–532. doi: 10.1038/nature22972.
51. Subashchandrabose S., Mobley H.L.T. Virulence and fitness determinants of uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2015; 3 (4). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0015-2012.
52. Nielsen K.L., Stegger M., Godfrey P.A., Feldgarden M., Andersen P.S., Frimodt-Møller N. Adaptation of *Escherichia coli* traversing from the faecal

- environment to the urinary tract. *Int J Med Microbiol.* 2016; 306 (8): 595–603. doi: 10.1016/j.ijmm.2016.10.005.
53. Hashemzadeh Z., Kalantar-Neyestanaki D., Mansouri S. Association between virulence profile, biofilm formation and phylogenetic groups of *Escherichia coli* causing urinary tract infection and the commensal gut microbiota: A comparative analysis. *Microb Pathog.* 2017; 110: 540–545. doi: 10.1016/j.micpath.2017.07.046.
 54. Schreiber H.L. 4th, Conover M.S., Chou W.C., Hibbing M.E., Manson A.L., Dodson K.W., Hannan T.J., Roberts P.L., Stapleton A.E., Hooton T.M., Livny J., Earl A.M., Hultgren S.J. Bacterial virulence phenotypes of *Escherichia coli* and host susceptibility determine risk for urinary tract infections. *Sci Transl Med.* 2017; 9 (382). doi: 10.1126/scitranslmed.aaf1283.
 55. Nielsen K.L., Stegger M., Kiiil K., Godfrey P.A., Feldgarden M., Lilje B., Andersen P.S., Fridmott-Møller N. Whole-genome Comparison of Urinary Pathogenic *Escherichia coli* and Faecal Isolates of UTI Patients and Healthy Controls. *Int J Med Microbiol.* 2017; 307 (8): 497–507. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.09.007.
 56. Köves B., Wullt B. The Roles of the Host and the Pathogens in Urinary Tract Infections. *European Urology Supplements.* 2016; 15 (4): 88–94. doi: 10.1016/j.eurups.2016.04.005.
 57. Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15 (10): 655–663. doi: 10.1038/nri3887.
 58. The European Association of Urology. EAU Guidelines: Urological Infections. Uroweb. Accessed December 25, 2020. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
 59. Faine B.A., Harland K.K., Porter B., Liang S.Y., Mohr N. A clinical decision rule identifies risk factors associated with antimicrobial-resistant urinary pathogens in the emergency department: a retrospective validation study. *Ann Pharmacother.* 2015; 49 (6): 649–655. doi: 10.1177/1060028015578259.
 60. Horwitz D., McCue T., Mapes A.C., Ajami N.J., Petrosino J.F., Ramig R.F., Trautner B.W. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. *J Infect.* 2015; 71 (3): 358–367. doi: 10.1016/j.jinf.2015.05.014.
 61. Köves B., Cai T., Veeratterapillay R., Pickard R., Seisen T., Lam T.B., Yuan C.Y., Bruyere F., Wagenlehner F., Bartoletti R., Geerlings S.E., Pilatz A., Pradere B., Hofmann E., Bonkat G., Wullt B. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A systematic review and meta-analysis by the European association of urology urological infection guidelines panel. *European Urology.* 2017; 72 (6): 865–868. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.014.
 62. Bahadori M., Motamedifar M., Derakhshandeh A., Firouzi R., Motamedi Borojeni A., Alinejad M., Naziri Z. Genetic relatedness of the *Escherichia coli* fecal population and strains causing urinary tract infection in the same host. *Microbiologyopen.* 2019; 8 (6): e00759. doi: 10.1002/mbo3.759.
 63. Magistro G., Stief C.G. The Urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? *Eur Urol Focus.* 2019; 5 (1): 36–38. doi: 10.1016/j.euruf.2018.06.011.
 64. Mueller E.R., Wolfe A.J., Brubaker L. Female urinary microbiota. *Curr Opin Urol.* 2017; 27 (3): 282–286. doi: 10.1097/MOU.0000000000000396.
 65. Thomas-White K., Brady M., Wolfe A.J., Mueller E.R. The bladder is not sterile: History and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016; 11 (1): 18–24. doi: 10.1007/s11884-016-0345-8.
 66. Thomas-White K., Forster S.C., Kumar N., Van Kuiken M., Putonti C., Stares M.D., Hilt E.E., Price T.K., Wolfe A.J., Lawley T.D. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat Commun.* 2018; 9. doi: 10.1038/s41467-018-03968-5.
 67. Whiteside S.A., Razvi H., Dave S., Reid G., Burton J.P. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015; 12 (2): 81–90. doi: 10.1038/nrurol.2014.361.
 68. Thomas-White K.J., Gao X., Lin H., Fok C.S., Ghanayem K., Mueller E.R., Dong Q., Brubaker L., Wolfe A.J. Urinary microbes and post-operative urinary tract infection risk in urogynecologic surgical patients. *Int Urogynecol J.* 2018; 29 (12): 1797–1805. doi: 10.1007/s00192-018-3767-3.
 69. Beerepoot M., Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens.* 2016; 5 (2). doi: 10.3390/pathogens5020036
 70. Matulay J.T., Mlynarczyk C.M., Cooper K.L. Urinary Tract infections in women: pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016; 11 (1): 53–60. doi: 10.1007/s11884-016-0351-x.
 71. Simpson H.L., Campbell B.J. Review article: dietary fibre–microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42 (2): 158–179. doi: 10.1111/apt.13248.
 72. De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., La Storia A., Laghi L., Serrazanetti D.I., Di Cagno R., Ferracino L., Lazzi C., Turroni S., Cocolin L., Brigidi P., Neviani E., Gobbetti M., O'Toole P.W., Ercolini D. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016; 65 (11): 1812–1821. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309957.
 73. Sakkas H., Bozidis P., Touzios C., Kolios D., Athanasίου G., Athanasopoulou E., Gerou I., Gartzonika C. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56 (2). doi: 10.3390/medicina56020088.
 74. Lagier J.-C., Mekhalif F., Merhej V., Chaudet H., Delerce J., Levasseur A., Raoult D. Lactobacillus reuteri: direct passage from ingested yogurts to urine microbiota. *bioRxiv.* Published online December 12, 2019; 2019.12.11.872788. doi: 10.1101/2019.12.11.872788.
 75. Kontiokari T., Laitinen J., Järvi L., Pokka T., Sundqvist K., Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77 (3): 600–604. doi: 10.1093/ajcn/77.3.600.
 76. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505 (7484): 559–563. doi: 10.1038/nature12820.
 77. Европейское региональное бюро ВОЗ. Англо-русский глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации (2009). Ссылка активна на 25.12.2020. <https://www.euro.who.int/ru/publications/bibliographical-databases/terminology-glossariesclassifications> [WHO Regional Office for Europe. English-Russian Glossary of Key Terms on Vaccinology and Immunization (2009). Accessed December 25, 2020. <https://www.euro.who.int/ru/publications/bibliographical-databases/terminology-glossariesclassifications> (in Russian)]
 78. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11 (8): 506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
 79. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Труханов А.С., Успенский Ю.П., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Лапина Т.Л., Маслеников Р.В., Ульянин А.И. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020; 30 (2): 76–89. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Uspenskiy Yu.P., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Ulyanin A.I. Practical recommendations of scientific society for the study of human microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for probiotics in treatment and prevention of gastroenterological diseases in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020; 30 (2): 76–89. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89. (in Russian)]
 80. Sihra N., Goodman A., Zakri R., Sahai A., Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nature Reviews Urology.* 2018; 15 (12): 750–776. doi: 10.1038/s41585-018-0106-x.
 81. Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Morales-Medina J.C., Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J Clin Pathol.* 2016; 69 (3): 187–203. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202976.
 82. Chikindas M.L., Weeks R., Drider D., Chistyakov V.A., Dicks L.M.T. Functions and emerging applications of bacteriocins. *Curr Opin Biotechnol.* 2018; 49: 23–28. doi: 10.1016/j.copbio.2017.07.011.
 83. Ng Q.X., Peters C., Venkatanarayanan N., Goh Y.Y., Ho C.Y.X., Yeo W-S. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Medical Hypotheses.* 2018; 114: 49–54. doi: 10.1016/j.mehy.2018.03.001.
 84. Hsuan Liu Y., Ying Ho C. Inhibitory effect of lactic acid bacteria on uropathogenic *Escherichia coli* — induced urinary tract infections. *J Prob Health.* 2016; 04 (02). doi: 10.4172/2329-8901.1000144.
 85. Shim Y.H., Lee S.J., Lee J.W. Antimicrobial activity of lactobacillus strains against uropathogens. *Pediatr Int.* 2016; 58 (10): 1009–1013. doi: 10.1111/ped.12949.
 86. Manzoora A., Ul-Haq I., Baig S., Qazi J.I., Seratlic S. Efficacy of locally isolated lactic acid bacteria against antibiotic-resistant uropathogens. *Jundishapur J Microbiol.* 2016; 9 (1). doi: 10.5812/jjm.18952.
 87. de Llano D.G., Arroyo A., Cárdenas N., Rodríguez J.M., Moreno-Arribas M.V., Bartolomé B. Strain-specific inhibition of the adherence of uropathogenic bacteria to bladder cells by probiotic *Lactobacillus* spp. *Pathogens and Disease.* 2017; 75 (ftx043). doi: 10.1093/femspd/ftx043.
 88. Wosinska L., Cotter P.D., O'Sullivan O., Guinane C. The Potential Impact of Probiotics on the Gut Microbiome of Athletes. *Nutrients.* 2019; 11 (10). doi: 10.3390/nu11102270.
 89. Wieërs G., Belkhir L., Enaud R., Leclercq S., Philippart de Foy J.M., Dequenne I., de Timary P., Cani P.D. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 9. doi: 10.3389/fcimb.2019.00454.
 90. Beerepoot M.A., ter Riet G., Nys S., van der Wal W.M., de Borgie C.A., de Reijke T.M., Prins J.M., Koeijers J., Verbon A., Stobberingh E., Geerlings S.E. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2012; 172 (9): 704–712. doi: 10.1001/archinternmed.2012.777.
 91. Montorsi F., Gandaglia G., Salonia A., Briganti A., Mirone V. Effectiveness of a combination of cranberries, *Lactobacillus rhamnosus*, and vitamin

- C for the management of recurrent urinary tract infections in women: Results of a pilot study. *Eur Urol*. 2016; 70 (6): 912–915. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.042.
92. Koradia P, Kapadia S, Trivedi Y, Chanchu G, Harper A. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019; 17 (9): 733–740. doi: 10.1080/14787210.2019.1664287.
 93. Murina E, Vicariotto E, Lubrano C. Efficacy of an orally administered combination of *Lactobacillus paracasei* LC11, cranberry and D-mannose for the prevention of uncomplicated, recurrent urinary tract infections in women. *Urologia*. 2021; 88 (1): 64–68. doi: 10.1177/0391560320957483.
 94. Wolff B.J., Price T.K., Joyce C.J., Wolfe A.J., Mueller E.R. Oral probiotics and the female urinary microbiome: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51 (12): 2149–2159. doi: 10.1007/s11255-019-02282-3.
 95. Toh S.L., Lee B.B., Ryan S., Simpson J.M., Clezy K., Bossa L., Rice S.A., Marial O., Weber G.H., Kaur J., Boswell-Ruys C.L., Goodall S., Middleton J.W., Tuderhope M., Kotsiou G. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a randomised controlled trial. *Spinal Cord*. 2019; 57 (7): 550–561. doi: 10.1038/s41393-019-0251-y.
 96. Bakker G.J., Nieuwdorp M. Fecal Microbiota Transplantation: Therapeutic Potential for a Multitude of Diseases beyond *Clostridium difficile*. *Microbiology Spectrum*. 2017; 5 (4). doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0008-2017.
 97. Tariq R., Pardi D.S., Tosh P.K., Walker R.C., Razonable R.R., Khanna S. Fecal microbiota transplantation for recurrent clostridium difficile infection reduces recurrent urinary tract infection frequency. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (10): 1745–1747. doi: 10.1093/cid/cix618.
 98. Hocquart M., Pham T., Kuete E., Tomei E., Lagier J.C., Raoult D. Successful Fecal Microbiota Transplantation in a Patient Suffering From Irritable Bowel Syndrome and Recurrent Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6 (10): ofz398. doi: 10.1093/ofid/ofz398.
 99. Biehl L.M., Cruz Aguilar R., Farowski F, Hahn W., Nowag A., Wisplinghoff H., Vehreschild M.J.G.T. Fecal microbiota transplantation in a kidney transplant recipient with recurrent urinary tract infection. *Infection*. 2018; 46 (6): 871–874. doi: 10.1007/s15010-018-1190-9.
 100. Wang T., Kraft C.S., Woodworth M.H., Dhare T., Eaton M.E. Fecal microbiota transplant for refractory *Clostridium difficile* infection interrupts 25-year history of recurrent urinary tract infections. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5 (2). doi: 10.1093/ofid/ofy016.
 101. Grosen A.K., Povlsen J.V., Lemming L.E., Jørgensen S.M.D., Dahlerup J.F., Hvas C.L. Faecal microbiota transplantation eradicated extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* from a renal transplant recipient with recurrent urinary tract infections. *Case Rep Nephrol Dial*. 2019; 9 (2): 102–107. doi: 10.1159/000502336.
 102. Aira A., Rubio E., Vergara Gómez A., Fehér C., Casals-Pascual C., González B., Morata L., Rico V., Soriano A. rUTI Resolution after FMT for *Clostridioides difficile* infection: A case report. *Infect Dis Ther*. 2021; 10 (2): 1065–1071. doi: 10.1007/s40121-020-00365-8.
 103. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., Rajilić-Stojanović M., Kump P, Satokari R., Sokol H., Arkkila P, Pintus C., Hart A., Segal J., Aloï M., Masucci L., Molinaro A., Scaldaferrì E, Gasbarrini G., Lopez-Sanroman A., Link A., de Groot P, de Vos W.M., Högenauer C., Malfertheiner P, Mattila E., Milosavljević T., Nieuwdorp M., Sanguinetti M., Simren M., Gasbarrini A.; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017; 66 (4): 569–580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
 104. Allegretti J.R., Mullish B.H., Kelly C., Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet*. 2019; 394 (10196): 420–431. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8.

Информация об авторах

Стуров Николай Владимирович — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики, заместитель директора по учебной работе Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3138-8410

Попов Сергей Витальевич — д. м. н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач-уролог, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0567-4616

Жуков Владимир Андреевич — аспирант кафедры общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-9995-264X

About the authors

Nikolay V. Sturov — Ph. D. in medicine, Associate Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3138-8410

Sergey V. Popov — D. Sc. in medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0567-4616

Vladimir A. Zhukov — post-graduate student of the Department of General Medical Practice, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-9995-264X

Противовирусный препарат

МНН Риамиловир

ТРИАЗАВИРИН®



ТРИАЗАВИРИН - оригинальный препарат группы азолоазинов. Препарат этиотропного действия широкого спектра противовирусной активности.

Механизм действия: ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов.

- Обладает высокой противовирусной эффективностью.
- Хорошо переносится пациентами.
- Безопасен по показателям мутагенности и риску канцерогенеза.
- Отнесен к малотоксичным лекарственным средствам IV класса по острой, подострой и хронической токсичности.
- Не оказывает аллергизирующего и иммунотоксичного действия.

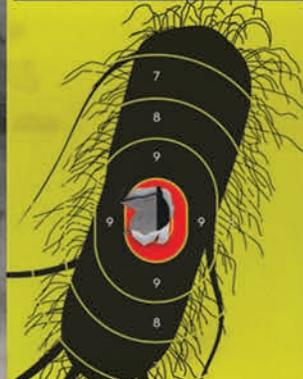
www.triazavirin.ru

P. aeruginosa



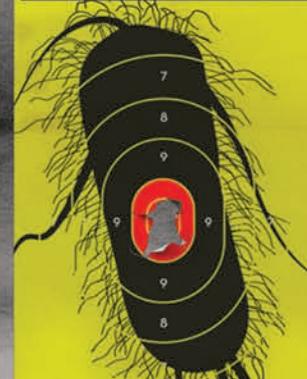
Включая цефтазидим-резистентные штаммы

**БЛРС-продуцирующие
*Enterobacteriaceae***



В-лактамазы расширенного спектра

**Карбапенем-резистентные
*Enterobacteriaceae***



КРС, ОХА-48 и др.

Завицефта – препарат выбора для пациентов с тяжелой грамотрицательной инфекцией, когда выбор терапии может быть критичным¹



У взрослых и детей старше 3 месяцев:²

- осложненные интраабдоминальные инфекции
- осложненные инфекции мочевых путей, включая пиелонефрит
- нозокомиальная пневмония (включая НП_{ивл})
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии

У взрослых:

- бактериемия, которая возникает или предположительно связана с:
 - осложненной интраабдоминальной инфекцией
 - осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
 - с госпитальной пневмонией (включая НП_{ивл}).

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®

МНН: цефтазидим+ [авибактам].
Фармакологические свойства: авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактаманой структуры. Он ингибирует бета-лактамазы классов А и С и некоторые бета-лактамазы класса D по AmBler, включая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), КРС и ОХА-48 карбапенемазы; в также ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса В (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D. Авибактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью *in vitro*. Цефтазидим – антибиотик широкого спектра действия класса цефалоспоринов, активность которого в отношении многих значимых грамотрицательных и грамположительных патогенных бактерий показана *in vitro*. Цефтазидим нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в результате взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), что приводит к разрушению клеточной стенки и гибели бактерий.
Показания к применению: Лечение следующих инфекций у взрослых пациентов, подростков и детей (от 3-х месяцев и старше):
 • осложненные интраабдоминальные инфекции;
 • осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
 • госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
 • инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.
 Лечение взрослых пациентов с бактериемией, которая возникает в связи или предположительно связана с осложненной интраабдоминальной инфекцией, осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, или с госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких. Следует учитывать официальные рекомендации по применению антибактериальных препаратов.
Противопоказания:
 • Гиперчувствительность к авибактаму, цефтазидиму или натрия карбонату (вспомогательному веществу, входящему в состав препарата).
 • Гиперчувствительность к цефалоспорином.
 • Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактаманую структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).
 • Детский возраст до 3 мес (эффективность и безопасность не установлены).
 • Детский возраст до 2 лет с оценяваемым клиренсом креатинина <16 мл/мин/1.73 м².
 *Расширено по усовершенствованной формуле Шварца.
С осторожностью: пациенты с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактаманую структуру; пациенты с нарушением функции почек; пациенты детского возраста старше 3 мес.
Способ применения и дозы:
 Дозировка у взрослых с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин: Содержимое одного флакона препарата Завицефта (2000 мг цефтазидима + 500 мг авибактама) вводится внутривенно в виде инфузии соответствующим объемом в течение 2 часов. Инфузия проводится каждые 8 часов.

Рекомендуется следующая продолжительность терапии:
 • осложненные интраабдоминальные инфекции – 5-14 суток;
 • осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит – 5-10 суток;
 • госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ – 7-14 суток;
 • инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии – продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение.
Дозировка у пациентов детского возраста с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин/1.73 м²: Рекомендуемая доза препарата Завицефта у детей (от 3 месяцев до 18 лет) зависит от возраста и веса пациента (см. таблицу 2 полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®). Продолжительность терапии должна определяться тяжестью инфекции, локализацией инфекции, клиническим и бактериологическим ответом пациента на лечение.
Применение у особых групп пациентов:
 Требуется коррекция дозы у взрослых пациентов с оценяваемым КК ≤ 50 мл/мин и у пациентов детского возраста старше 3 мес с оценяваемым клиренсом креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин/1.73 м² согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®.
Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: кандидоз (включая вульвовагинальный кандидоз и кандидоз ротовой полости), эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, головная боль, головокружение, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, макулопупулярная сыпь, крапивница, зуд, тромбоз в месте инфузии, флебит в месте инфузии, повышение температуры тела.
Передозировка: Передозировка может приводить к неврологическим нарушениям, обусловленным цефтазидимом, которые включают энцефалопатию, судороги и кому. Концентрация цефтазидима в сыворотке крови можно снизить с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами: авибактам и цефтазидим в клинически значимом диапазоне экспозиции не ингибируют основные транспортеры в почках и печени, поэтому вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с помощью этих механизмов считается низкой. Применение цефалоспоринов в высоких дозах в комбинации с нефротоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды или мощные диуретики, может привести к нарушению функции почек.
Особые указания: как и при применении всех бета-лактаманых антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций повышенной чувствительности. Важно помнить о возможности развития антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время терапии препаратом Завицефта или после ее окончания.
Условия отпуска: по рецепту.
Форма выпуска: Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг + 500 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл.
Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-004289 от 15.05.2017.



ООО «Пфайзер Инновации»: 123112, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С) тел.: + 7 (495) 287-50-00, факс: + 7 (495) 287-53-00



Служба медицинской информации MedInfo.Russia@Pfizer.com Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

1. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Прощенко. – М.: Издательство «Евро», 2018. – 156 с. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Завицефта® ЛП 004289.