

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 67



5–6'2022

Научно-практический журнал

Учредители:

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

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

ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»

Подписка через объединённый



каталог «Пресса России»
или через «Агентство «КнигаСервис»:
подписной индекс — Е71404

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

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:
ООО «Литера»

Дата выхода: апрель 2022

Свободная цена

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 67

5–6'2022

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

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

Зам. главного редактора

профессор, д. м. н. Яковлев С. В.

Отв. за выпуск — Белоусов Д. Ю.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Научные редакторы

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Founders:

Ministry of Health
of the Russian Federation

State Scientific Center for Antibiotics

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

Founded in 1956

Editorial office address:

3a Nagatinskaya st., Moscow, 117105
Russia
Tel.: +7-925-472-30-38
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Head of the Editorial Office:
Ph. D. in biology 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: april 2022

Free price

ISSN 0235-2990

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 67

5–6'2022

MONTHLY JOURNAL

Editor-in-Chief

Corresponding member of the RAS,
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Sidorenko
Deputy Editor-in-chief
Professor, D. Sc. in 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
Academician of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Dmitry A. Sychev
D. Sc. in Chemistry Anna N. Tevyasheva
Professor, D. Sc. in Chemistry Vladimir N. Tishkov
Corresponding member of the RAS, Professor,
D. Sc. in Medicine Alexey V. Tutelyan
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey A. Shlyapnikov
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	Lyudmila P. Zueva
Tatyana A. Bogush	Galina A. Klyasova
Andrey N. Vasiliev	Irina A. Leneva
Valeriy M. Volzhanin	Sergey D. Mitrokhin
Natalya V. Dmitrieva	Victor V. Tets
Yuliya A. Zakharova	Evgenia V. Shikh

**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

- Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Тюренок И. Н.,
Озеров А. А., Баикина О. А., Самотруева М. А.
Оценка противомикробной активности производного
пиримидина в отношении *Staphylococcus aureus*
Куклин Д. Н., Стяжкина С. Н., Иванова М. К.,
Тихонова В. В., Багаутдинов А. Л.,
Гилимханова А. Р., Вахитова А. И.
Действие анолита на патогенную микрофлору
Мартенс Э. А., Железова Л. И., Гостев В. В.,
Лихолетова Д. В., Захаренко С. М.
Молекулярная характеристика *Neisseria meningitidis*
серогруппы W в Санкт-Петербурге
Мартенс Э. А., Железова Л. И., Гостев В. В.,
Лихолетова Д. В., Гладин Д. П.
Антибиотикочувствительность *Neisseria meningitidis*,
выделенных от больных генерализованными формами
менингококковой инфекции и от здоровых носителей

Клинические исследования и практика

- Шогенова А. Р., Кодзокова А. А., Кушкова И. А.,
Мудренова И. А., Тхазаплизева Д. А., Атабаева М. А.,
Атмурзаев А. А., Камбачокова З. А., Камбачокова А. А.
Патогенетическая терапия больных
рецидивирующей герпетической инфекцией
Куцевалова О. Ю., Розенко Д. А., Козель Ю. Ю.,
Семянников В. В., Аушева Т. В., Пустовая И. В.,
Марыков Е. А., Алавердян А. И., Гусак Д. А., Микутин А. В.,
Мирошниченко Д. И., Анисимова А. Г., Боронина Л. Г.
Этиологическая характеристика
возбудителей инфекционных осложнений
у онкологических больных

Обзоры

- Беседнова Н. Н., Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С.,
Ермакова С. П., Кузнецова Т. А.,
Крыжановский С. П., Щелканов М. Ю.
Оболочечные вирусы —
патогенетическая мишень
лечения и контроля COVID-19: мультидисциплинарные
и сравнительно-исторические аспекты
Белов Б. С., Муравьева Н. В., Куликов А. Н.
Иммуногенность вакцин против SARS-CoV-2
у пациентов с ревматическими заболеваниями
Яковлев С. В., Суворова М. П.
Биापнем: клинко-микробиологическая характеристика
и обсуждение места нового карбапенема
в лечении тяжелых инфекций в стационаре.
Точка зрения клинических фармакологов

Изменения в статье

- Никитина Е. В., Цветкова И. А., Калиногорская О. С.,
Гостев В. В., Беланов С. С., Мохов А. С., Калисникова Е. Л.,
Гладин Д. П., Агеев В. А., Сидоренко С. В.
Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*,
циркулирующих у детей с респираторными инфекциями,
оптимизация молекулярных методов оценки

Experimental Research

- 4 Alexandra A. Tsibizova, Anna L. Ysenyavskaya, Ivan N. Tyurenkov,
Alexandr A. Ozerov, Olga A. Bashkina, Marina A. Samotrueva
Evaluation of Antimicrobial Activity
of a Pyrimidine Derivative Against *Staphylococcus aureus*
10 Dmitry N. Kuklin, Svetlana N. Styazhkina, Marina K. Ivanova,
Valentina V. Tikhonova, Andrey L. Bagautdinov,
Aigul R. Gilimkhanova, Aigul I. Vakhitova
The Effect of The Anolyte Solution on Pathogenic Microflora
14 Elvira A. Martens, Lyudmila I. Zhelezova, Vladimir V. Gostev,
Daria V. Likholetova, Sergey M. Zakharenko
Molecular Characterization of *Neisseria meningitidis*
Serogroup W in St. Petersburg
19 Elvira A. Martens, Lyudmila I. Zhelezova, Vladimir V. Gostev,
Daria V. Likholetova, Dmitry P. Gladin
Antibiotic Sensitivity of *Neisseria meningitidis*
Isolated from Patients with Generalized Forms
of Meningococcal Infection and From Healthy Carriers

Clinical Research and Practice

- 25 Alina R. Shogenova, Amina A. Kodzokova, Isabella A. Kushkhova,
Inna A. Mudrenova, Diana A. Tkhasaplizheva,
Marina A. Atabaeva, Alim A. Atmurzaev,
Zareta A. Kambachokova, Amina A. Kambachokova
Pathogenetic Therapy in Patients
with Recurrent Herpetic Infection
30 Olga Yu. Kutsevalova, Dmitri A. Rozenko, Yuliya Yu. Kozel,
Vasily V. Semyannikov, Tatiana V. Ausheva, Irina V. Pustovaya,
Egor A. Marykov, Artem I. Alaverdyan, Darya A. Gusak,
Andrey V. Mikutin, Dmitri I. Miroshnichenko,
Anastasia G. Anisimova, Lyubov G. Boronina
Etiological Characteristics in Causative Agents of Infectious
Complications in Cancer Patients

Reviews

- 39 Natalia N. Besednova, Boris G. Andryukov,
Tatiana S. Zaporozhets, Svetlana P. Ermakova,
Tatiana A. Kuznetsova, Sergey P. Kryzhanovskiy,
Mikhail Yu. Shchelkanov
Enveloped Viruses: Pathogenetic Targets
for Cyanobacterial Lectins
61 Pavel V. Mazin, Rofiya Kh. Khafisyanova, Vladimir P. Mazin,
Aleksey A. Galkin, Adam K. Oskanov
Cycloferon as a Means for Prevention, Treatment,
and Control of COVID-19: Multidisciplinary
and Comparative Historical Aspects
70 Boris S. Belov, Natalia V. Muravyeva, Aleksandr N. Kulikov
Immunogenicity of Vaccines Against SARS-CoV-2
in Patients with Rheumatic Diseases
81 Sergey V. Yakovlev, Margarita P. Suvarova
Biapenem: Clinical and Microbiological Characteristics
and the Place of the New Carbapenem in the Treatment
of Severe Infections in the Hospital.
Clinical Pharmacologists' Point of View

Changes in the Article

- 92 Nikitina Ekaterina V., Tsvetkova Irina A., Kalinogorskaya Olga S.,
Gostev Vladimir V., Belanov Sergey S., Mokhov Alexey S.,
Kalisnikova Ekaterina L., Gladin Dmitry P.,
Ageevets Vladimir A., Sidorenko Sergey V.
Serotype Composition of *Streptococcus pneumoniae*
In Children With Respiratory Infections,
Optimization of Molecular Assessment Methods

* 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.

Оценка противомикробной активности производного пиримидина в отношении *Staphylococcus aureus*

А. А. ЦИБИЗОВА¹, *А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ¹, И. Н. ТЮРЕНКОВ²,
А. А. ОЗЕРОВ², О. А. БАШКИНА¹, М. А. САМОТРУЕВА¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Evaluation of Antimicrobial Activity of a Pyrimidine Derivative Against *Staphylococcus Aureus*

ALEXANDRA A. TSIBIZOVA¹, *ANNA. L. YASINEVSKAYA¹, IVAN N. TYURENKOV²,
ALEXANDR A. OZEROV², OLGA. A. BASHKINA¹, MARINA. A. SAMOTRUEVA¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Целью данного исследования явилась оценка *in vitro* и *in vivo* противомикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus* нового производного пиримидина. Противомикробную активность пиримидинового соединения 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он проводили *in vitro* с использованием тест-культуры штамма *S. aureus*, выделенного из мокроты пациентов, методом серийных разведений в мясо-пептонном бульоне с последующим формированием рядов с концентрацией производного пиримидина 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2 и 1 мкг/мл. В процессе исследования была определена минимально подавляющая концентрация 3-(2-Фенил-2-оксо-этил)хиназолин-4(3H)-он в отношении *S. aureus*. Изучение противомикробной активности изучаемого соединения *in vivo* проводили на модели генерализованной стафилококковой инфекции. Инфекционный процесс моделировали внутрибрюшинным введением *S. aureus* в дозе $\times 10^8$ микробных тел мышам 7-недельного возраста. Все лабораторные мыши были разделены на группы: контроль I — животные, получавшие эквивалентный объём воды для инъекций; контроль II — животные, инфицированные *S. aureus*; группа животных, получавших в качестве лечения препарат сравнения цефтриаксон в дозе 50 мг/кг; опытные животные, получавшие исследуемое соединение в дозе 1/10 от молекулярной массы 26 мг/кг, начиная со дня заражения в течение 7 сут. В процессе эксперимента оценивали выживаемость мышей. По завершении эксперимента проводили подсчёт индекса обсеменённости крови, селезёнки, печени и лёгких. В исследовании была установлена антибактериальная активность производного пиримидина 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в условиях *in vitro* в отношении *S. aureus*: бактериостатическая активность соединения проявляло в концентрации 16 мкг/кг и бактерицидное — 64 мкг/кг. Результаты оценки противомикробной активности в условиях *in vivo* показало, что исследуемое соединение способствует повышению выживаемости лабораторных животных и снижению индекса бактериальной обсеменённости внутренних органов и крови в условиях генерализованной стафилококковой инфекции, что указывает на способность формирования противомикробного иммунитета.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*; генерализованная стафилококковая инфекция; бактерицидная активность; противомикробный иммунитет

Для цитирования: Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Тюренков И. Н., Озеров А. А., Башкина О. А., Самотруева М. А. Оценка противомикробной активности производного пиримидина в отношении *Staphylococcus aureus*. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67: 5–6: 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-4-9>.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activity of a new pyrimidine derivative against *Staphylococcus aureus*. The assessment of the antimicrobial activity of pyrimidine compound 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-one was performed *in vitro* using a test culture of the *S. aureus* strain isolated from patients' sputum by serial dilutions in meat-peptone broth, followed by the formation of sequences with a concentration of pyrimidine derivative 128 mcg/ml; 64 mcg/ml; 32 mcg/ml; 16 mcg/ml; 8 mcg/ml; 4 mcg/ml; 2 mcg/ml; 1 mcg/ml. During the study, the minimum inhibitory concentration of 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-one against *S. aureus* was determined. The antimicrobial activity of the compound under examination was studied *in vivo* using a model of generalized staphylococcal infection. The infectious process was modeled via intraperitoneal administration of *S. aureus* at a dose of $\times 10^8$ microbial bodies to 7-week-old mice. All laboratory mice were divided into 4 groups: control I — animals receiving an equivalent volume of water for injection; control II — animals infected with *S. aureus*; comparison group — a group of animals treated with the comparison drug ceftriaxone at a dose of 50 mg/kg; experimental group — animals treated with the

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Бакинская, 121, Астраханский ГМУ, г. Астрахань, Российская Федерация, 414000.
E-mail: yasen_9@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 121 Bakinskaya st., Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000 Russian Federation.
E-mail: yasen_9@mail.ru

studied compound at a dose of 1/10 of the molecular weight of 26 mg/kg, for 7 days starting from the day of infection. The survival rate of mice during the experiment was evaluated. At the end of the experiment, blood, spleen, liver, and lung contamination indices were calculated. The study established the antibacterial activity of the pyrimidine derivative 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-one under *in vitro* conditions against *S.aureus*: the compound showed bacteriostatic activity in the dilution of 16 mcg/kg and bactericidal activity in dilution of 64 mcg/kg. The results of the assessment of antimicrobial activity *in vivo* showed that the studied compound contributes to the survival of laboratory animals, as well as to a decrease in the index of bacterial contamination of internal organs and blood in conditions of generalized staphylococcal infection, which indicates the ability to form antimicrobial immunity.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; generalized staphylococcal infection; bactericidal activity; antimicrobial immunity

For citation: Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Bashkina O. A., Samotrueva M. A. Evaluation of antimicrobial activity of a pyrimidine derivative against *Staphylococcus aureus*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 5–6: 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-4-9>.

Введение

На сегодняшний день одной из приоритетных задач фармакологии является разработка новых безопасных и эффективных противомикробных лекарственных препаратов, что связано с существующими проблемами антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, такими как развитие антибиотикорезистентности возбудителей, в результате чего наблюдается увеличение числа полирезистентных штаммов микроорганизмов и распространение внутрибольничной инфекции [1–6].

В настоящее время проводится активное изучение фармакологических свойств различных пиридиновых производных, которые рассматриваются как перспективная основа фармацевтических субстанций, что связано с их функциональными свойствами [7]. Доказано, что пиридиновые соединения, являясь структурными единицами нуклеотидов и нуклеозидов, играют ведущую роль в синтезе белковых молекул, дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот, являясь также составной частью коферментов (ФАФС, НАД, ФАД, ФМН и др.), макроэргических соединений (АТФ, ГТФ и др.), витаминов и участвуя в углеводном и липидном обмене [8, 9]. Принимая участие практически во всех обменных процессах, пиридины проявляют разностороннюю биологическую активность, что позволяет на их основе синтезировать лекарственные препараты с различными фармакологическими эффектами, а именно психо- и нейротропными, метаболическими, противовоспалительными, иммуностимулирующими и др. [10, 11]. Наряду с перечисленными свойствами, пиридиновые производные способны оказывать противомикробное, противовирусное и противогрибковое действие [12–15]. Ещё одним преимуществом пиридиновых соединений является сравнительная простота синтеза субстанций на их основе, что обусловлено возможностью присоединения одной или нескольких функциональных групп к стабильному шестичлен-

ному циклу, добиваясь получения сложных структур, характерных для различных лекарственных препаратов [16–18].

На сегодняшний день учёными Волгоградского государственного медицинского университета синтезирован ряд соединений пиридино-вой структуры, фармакологическая активность которых, в том числе и противомикробная, активно изучается. Цель исследования — оценка противомикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus* нового производного пири-мидина *in vitro* и *in vivo*.

Материал и методы

Противомикробная активность пиридинового соединения 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хинозолин-4(3H)-он (VMA-13-02) проводили *in vitro* с использованием тест-культуры штамма *Staphylococcus aureus*, выделенного из мокроты пациентов, проходивших лечение в стационарных условиях ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С. М. Кирова» (г. Астрахань). Определение вида микроорганизма осуществляли с помощью микробиологического анализатора BIOMIC V3 («Giles Scientific», США). Противомикробную активность проводили методом серийных разведений в мясо-пептонном бульоне с последующим формированием рядов с концентрацией производного пиридина 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2 и 1 мкг/мл. Засеянную в пробирки культуру *S.aureus* инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C, после чего центрифугировали и осадок пересеивали на мясо-пептонный агар (МПА). Наличие характерного роста *S.aureus* оценивали визуальным методом. Появление на МПА ровных круглых колоний S-формы диаметром 2–4 мм, свидетельствуют о росте стафилококка. В качестве положительного контроля использовали чашку Петри с МПА с внесённой культурой *S.aureus*. Контрольные ряды сформированы серийными разведениями различной концентрации препарата сравнения — цефтриаксона. В процессе исследования была определена минимально подавляющая концентрация (МПК) 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хинозолин-4(3H)-он в отношении *S.aureus*.

Изучение противомикробной активности изучаемого соединения *in vivo* проводили на модели генерализованной стафилококковой инфекции. Инфекционный процесс моделировали внутрибрюшинным введением *S.aureus* в дозе $\times 10^8$ микробных тел мышам 7-недельного возраста. Все лабораторные мыши были разделены на группы: контроль I — животные, получавшие эквивалентный объём воды для инъекций; контроль II — животные, инфицированные *S.aureus*; группа животных, получавших в качестве лечения препарат сравнения цефтриаксон в дозе 50 мг/кг; опытные животные, получавшие исследуемое соединение в дозе 1/10 от молеку-

лярной массы 26 мг/кг, начиная со дня заражения в течение 7 сут. Пиримидиновое соединение перед введением смешивалось с водой для инъекций до получения тонкой суспензии. В процессе эксперимента оценивали выживаемость мышей. По завершении эксперимента проводили подсчёт индекса обсеменённости крови, селезёнки, печени и лёгких [8].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета Excel и программного обеспечения BIOSTAT, с учётом критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

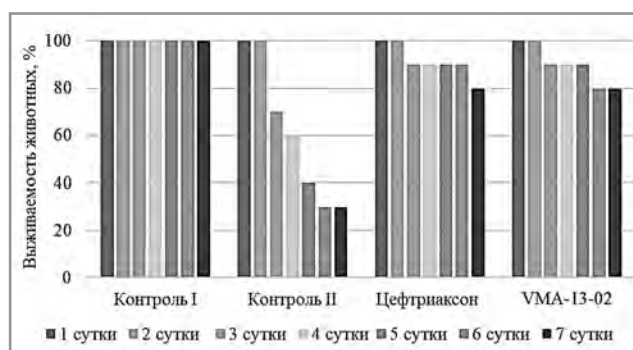
При оценке противомикробной активности цефтриаксона и пиримидинового производного 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он были получены следующие результаты: положительный контроль показал наличие 100% характерного роста *S.aureus*; в концентрациях от 32 до 128 мкг/мл цефтриаксон показал высокую активность, тогда как пиримидиновое соединение было активно в концентрациях 64 и 128 мкг/мл; наличие характерного роста штаммов микроорганизма в менее 25% наблюдалось у препарата сравнения в концентрациях 8 и 16 мкг/мл, а у изучаемого соединения — в 8 и 32 мкг/мл; в концентрациях от 1 до 4 мкг/мл цефтриаксон показал среднюю степень активности, пиримидиновое производное — в концентрации 16 мкг/мл; пиримидиновое соединение в концентрации 8 мкг/мл показало малую активность в отношении *S.aureus* и в концентрациях от 1 до 4 мкг/мл не повлияло на рост микроорганизма, т. е. было не активно (табл. 1, 2).

В исследовании было установлено, что МПК цефтриаксона, при которой данный препарат оказывал бактериостатическую активность в отношении штамма золотистого стафилококка, соответствовала 1 мкг/мл, тогда как для пиримидинового соединения МПК составила —

16 мкг/мл; бактерицидное действие препарат сравнения вызывал в минимальной концентрации 32 мкг/мл, а изучаемая субстанция — в концентрации 64 мкг/мл.

В результате формирования экспериментальной стафилококковой инфекции было установлено, что в группе инфицированных животных, не получавших лечение, наблюдалась на 7-е сутки 70% гибель; при введении препарата сравнения и пиримидиновой субстанции отмечалась к концу эксперимента 20% гибель мышей (рисунок).

При оценке бактериальной обсеменённости внутренних органов животных было установлено, что в группе интактного контроля не наблюдалось характерного роста (ХР) микроорганизмов; в группе нелеченного контроля был зарегистрирован характерный рост стафилококка во всех внутренних органах и крови; при введении в качестве терапевтического средства цефтриаксона был установлен ХР *S.aureus* в крови и лёгких у двух особей; при введении исследуемого соеди-



Визуальная оценка антимикобактериальной активности изониазида в концентрациях 8–128 мкг/мл.
Visual assessment of the antimycobacterial activity of isoniazid at concentrations of 8–128 mcg/ml.

Таблица 1. Противомикробная активность цефтриаксона
Table 1. Antimicrobial activity of ceftriaxone

Разведения с различными концентрациями	Контроль положительный	Цефтриаксон							
		128 мкг/мл	64 мкг/мл	32 мкг/мл	16 мкг/мл	8 мкг/мл	4 мкг/мл	2 мкг/мл	1 мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	++++	—	—	—	+	+	++	++	++

Примечание. Здесь и в табл. 2: «—» — высокоактивные разведения — отсутствие характерного роста; «+» активные разведения — наличие характерного роста менее 25%; «++» разведения средней активности — наличие характерного роста от 25% до 50%; «+++» — малоактивные разведения — наличие характерного роста от 50% до 75%; «++++» — неактивные разведения — наличие характерного роста более 75%.

Note. Here and Table 2: «—» — highly active dilutions — absence of characteristic growth; «+» active dilutions — presence of characteristic growth less than 25%; «++» dilutions of average activity — presence of characteristic growth from 25% to 50%; «+++» — inactive dilutions — presence of characteristic growth from 50% to 75%; «++++» — inactive dilutions — presence of characteristic growth more than 75%.

Таблица 2. Противомикробная активность пиримидинового производного VMA-13-02
Table 2. Antimicrobial activity of pyrimidine derivative VMA-13-02

Разведения с различными концентрациями	Контроль положительный	VMA-13-02							
		128 мкг/мл	64 мкг/мл	32 мкг/мл	16 мкг/мл	8 мкг/мл	4 мкг/мл	2 мкг/мл	1 мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	++++	—	—	+	++	+++	++++	++++	++++

Таблица 3. Влияние производного пиримидина VMA-13-02 на бактериальную обсеменённость крови и внутренних органов**Table 3. Effect of pyrimidine derivative VMA-13-02 on bacterial contamination of blood and internal organs**

Экспериментальные группы	Особь	Печень	Селезёнка	Лёгкие	Кровь
Контроль I (вода/инъекций)	1-10	НР	НР	НР	НР
Контроль II ($\times 10^8$ микробных тел)	1-3	ХР	ХР	ХР	ХР
Цефтриаксон (50 мг/кг)	1-2	НР	НР	НР	НР
	3-6	НР	НР	НР	НР
	7-8	НР	НР	ХР	ХР
VMA-13-02 (26 мг/кг)	1-2, 6-8	НР	НР	НР	НР
	3-5	НР	НР	ХР	ХР

Примечание. ХР — характерный рост *Staphylococcus aureus*; НР — нет роста *Staphylococcus aureus*.

Note: ХР — characteristic growth of *Staphylococcus aureus*; НР — no growth of *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4. Влияние производного пиримидина VMA-13-02 на индекс бактериальной обсеменённости крови и внутренних органов**Table 4. Effect of pyrimidine derivative VMA-13-02 on the index of bacterial contamination of blood and internal organs**

Экспериментальные группы	Печень	Селезёнка	Лёгкие	Кровь
Контроль I (вода/инъекций)	0	0	0	0
Контроль II (10^8 микробных тел)	1,0 $\pm$ 0,08*	1,0 $\pm$ 0,08*	1,0 $\pm$ 0,08*	1,0 $\pm$ 0,08*
Цефтриаксон (50 мг/кг)	0 [#]	0 [#]	0,15 $\pm$ 0,03*	0,15 $\pm$ 0,03*
VMA-13-02 (26 мг/кг)	0 [#]	0 [#]	0,375 $\pm$ 0,05*	0,375 $\pm$ 0,05*

Примечание. «*» и «[#]» — $p < 0,01$ по отношению к показателям групп контроля I и контроля II.

Note: «*» and «[#]» — $P < 0.01$ in relation to the indicators of control groups I and control II.

нения ХР микроорганизмов наблюдался у трёх особей в крови и лёгких (табл. 3).

В табл. 4 представлены результаты определения индекса бактериальной обсеменённости, который рассчитывается как отношение положительных проб посева ко всем пробам посевов крови и внутренних органов.

При оценке противомикробной активности производного пиримидина *in vivo* в отношении *S. aureus* был отмечен статистически значимый рост индекса бактериальной обсеменённости внутренних органов и крови в сравнении с интактным контролем. Введение цефтриаксона привело к снижению данного показателя в лёгких и крови в 6,6 раза ($p \leq 0,01$) в сравнении с инфицированной группой животных; в печени и селезёнке стафилококк не высевался. Пиримидиновое соединение способствовало уменьшению индекса обсеменённости в лёгких и крови в 2,6 раза ($p \leq 0,01$) по отношению к контролю II, в печени и селезёнке — индекс снизился до показателя интактного контроля.

Таким образом, в исследовании была установлена антибактериальная активность производного пиримидина 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он в условиях *in vitro* в отношении *S. aureus*: бактериостатическую активность соединения проявляло в концентрации 16 мкг/кг и бактерицидную — 64 мкг/кг. Полученные результаты сопоставимы с показателями, полученными при исследовании препарата сравнения — цефтриаксона.

Результаты оценки противомикробной активности пиримидинового производного 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он в условиях *in vivo* показало, что исследуемое соединение спо-

собствует увеличению выживаемости животных в условиях генерализованной стафилококковой инфекции, что указывает на способность формирования противомикробного иммунитета.

Анализируя химическое строение нового производного пиримидина 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он, установлено, что противомикробное действие данное соединение оказывает за счёт наличия в химической формуле метильного радикала в положении 3. Доказано, что наличие указанного радикала усиливает антимикробную активность лекарственных веществ [18, 19].

Анализ научной литературы показал, что антибактериальное действие пиримидиновых соединений может обеспечиваться за счёт нескольких механизмов, а именно нарушения синтеза нуклеиновых кислот, подавления бактериальной ДНК-топоизомеразы и торможения окислительных реакций метаболизма микроорганизмов [20]. Установлено, что противомикробная активность сульфаниламидных препаратов, являющихся пиримидиновыми производными, достигается с помощью замещения водорода сульфамойльной группы остатками пиримидина. Бактерицидное действие гексэтидина обеспечивается за счёт конкурентного замещения тиамина, приводящего к блокированию окислительных реакций микробных клеток [21]. Пиримидиновый компонент котримоксазола триметоприм проявляет противомикробный эффект за счёт ингибирования дигидрофолатредуктазы бактерий [22, 23]. Принимая во внимание вышеописанные механизмы можно предположить, что противомикробная активность изучаемого пиримидинового производного связана с наличием в химической формуле

фенильного радикала, отвечающего за биоцидную активность, что сопоставимо с химическим строением триметоприма [24, 25].

Заключение

Таким образом, установлено, что пиримидиновое производное 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он оказывает бактерицидное действие в отношении *Staphylococcus aureus* и способствует повышению выживаемости лабораторных животных и снижению индекса бак-

териальной обсеменённости внутренних органов и крови в условиях генерализованной стафилококковой инфекции.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

Литература/References

1. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 1645. doi: 10.2147/IDR.S173867.
2. Павленко Н. В., Козонова З. Г. Проблемы и возможность повышения эффективности антибиотиков. Тенденции развития науки и образования. 2020; 68 (2): 63–66. doi: 10.18411/lj-12-2020-68. [Pavlenko N. V., Kozonova Z. G. Problemy i vozmozhnost' povysheniya effektivnosti antibiotikov. Tendentsii Razvitiya Nauki i Obrazovaniya. 2020; 68 (2): 63–66. https://doi.org/10.18411/lj-12-2020-68 (in Russian)]
3. Mobarki N., Almerabi B., Hattan A. Antibiotic resistance crisis. *Int J Med Dev Ctries.* 2019; 40 (4): 561–564.
4. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20: 1. [Kozlova N. S., Barantsevich N. E., Barantsevich E. P. Antibiotikorezistentnost' vozbuditeley gnoyno-septicheskikh infektsiy v mnogoprofil'nom statSIONARE. Problemy Meditsinskoy Mikologii. 2018; 20: 1. (in Russian)]
5. Рафальский В. В. Антибиотикорезистентность возбудителей неосложнённых инфекций мочевых путей в Российской Федерации. Вестник урологии. 2018; 3: 50–56. doi: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56. [Rafal'skiy V. V. Antibiotikorezistentnost' vozbuditeley neoslozhnennykh infektsiy mochevykh putey v Rossiyskoy Federatsii. Vestnik Urologii. 2018; 3: 50–56. https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56 (in Russian)]
6. Простакишина Ю. М., Шангина О. А. Распространённость антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (S1): 51–52. [Prostakishina Yu. M., Shangina O. A. Rasprostranennost' antibiotikorezistentnosti vozbuditeley nozokomial'nykh infektsiy v ORIT. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2019; 21 (S1): 51–52. (in Russian)]
7. Cruz J. S., de Aguiar A. P. Overview of the Biological Activities of Pyrimido [4, 5-d] pyrimidines. *Mini Rev Med Chem.* 2021; 21 (15): 2138–2168. doi: 10.2174/1389557521666210219160115.
8. Zarenezhad E., Farjam M., Iraqi A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application. *J Mol Structure.* 2021; 1230: 129833. doi: 10.1016/J.MOL-STRUC.2020.129833.
9. Tolba M., El-Dean A., Ahmed M., Hassanien R., Sayed M., Zaki R. et al. Synthesis, reactions, and applications of pyrimidine derivatives. *Current Chemistry Letters.* 2022; 11 (1): 121–138. doi: 10.5267/j.ccl.2021.008.002.
10. Rashid H., Martinez M. A. U., Duarte A. P., Jorge J., Rasool S., Muhammad R. et al. Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines. *RSC Adv.* 2021; 11 (11): 6060–6098. doi: 10.1039/D0RA10657G.
11. Verma V., Joshi C. P., Agarwal A., Soni S., Kataria U. A review on pharmacological aspects of pyrimidine derivatives. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 2020; 10 (5): 358–361. doi: 10.22270/jddt.v10i5.4295.
12. Löffler M., Carrey E. A., Zameitat E. New perspectives on the roles of pyrimidines in the central nervous system. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids.* 2018; 37 (5): 290–306. doi: 10.1080/15257770.2018.1453076.
13. Самотруева М. А., Озеров А. А., Старикова А. А., Габитова Н. М., Мережкина Д. В., Цибизова А. А. и др. Изучение антимикробной активности новых хиназолин-4(3н)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. Фармация и фармакология. 2021; 9 (4): 318–329. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329 [Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Starikova A. A., Gabitova N. M., Merezhkina D. V., Tsibizova A. A. i dr. Izuchenie antimikrobnoy aktivnosti novykh khinazolin-4(3n)-onov po otnosheniyu k *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. Farmatsiya i Farmakologiya. 2021; 9 (4): 318–329. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329 (in Russian)]
14. Цибизова А. А., Озеров А. А., Новиков М. С., Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Тюренков И. Н. Синтез и иммуотропная активность новых производных хиназолина у мышей. Химико-фармацевтический журнал. 2020; 54 (10): 26–29. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-10-26-29 [Tsibizova A. A., Ozerov A. A., Novikov M. S., Samotrueva M. A., Yasyayavskaya A. L., Tyurenkov I. N. Sintez i immunotropnaya aktivnost' novykh proizvodnykh khinazolina u myshey. Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal. 2020; 54 (10): 26–29. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-10-26-29 (in Russian)]
15. Abdellatif K. R., Bakr R. B. Pyrimidine and fused pyrimidine derivatives as promising protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Medicinal Chemistry Research.* 2021; 30 (1): 31–49. doi: 10.1007/s00044-020-02656-8.
16. Hussain M. M. M., Bharthi D. R., Revanasiddappa B. C., Kumar H. Synthesis and Antioxidant activity of novel 2-Mercapto Pyrimidine Derivatives. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2020; 13 (3): 1224–1226. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00225.5
17. Тюренков И. Н., Цибизова А. А., Самотруева М. А., Озеров А. А. Иммуотропные свойства карбонильного производного хиназолина. Астраханский медицинский журнал. 2017; 12 (2): 81–88 [Tyurenkov I. N., Tsibizova A. A., Samotrueva M. A., Ozerov A. A. Immunotropnyye svoystva karbonil'nogo proizvodnogo khinazolina. Astrakhanskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2017; 12 (2): 81–88 (in Russian)]
18. Bulbul M. Z., Chowdhury T. S., Misbah M. M., Ferdous J., Dey S., Hasan I. et al. Synthesis of new series of pyrimidine nucleoside derivatives bearing the acyl moieties as potential antimicrobial agents. *Pharmacia.* 2021; 68: 23. doi: 10.3897/PHARMACIA.68.E56543.
19. Zhuang J., Ma S. Recent Development of Pyrimidine-Containing Antimicrobial Agents. *ChemMedChem.* 2020; 15 (20): 1875–1886. doi: 10.1002/cmdc.202000378.
20. Kumar S., Deep A., Narasimhan B. A review on synthesis, anticancer and antiviral potentials of pyrimidine derivatives. *Current Bioactive Compounds.* 2019; 15 (3): 289–303. doi: 10.2174/1573407214666180124160405.
21. Салмаси Ж. М., Казимирский А. Н., Антонова Е. А., Порядин Г. В. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врождённого и адаптивного иммунитета. Медицинский совет. 2019; 8: 76–82. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-76-82 [Salmasi Zh. M., Kazimirskiy A. N., Antonova E. A., Poryadin G. V. Vliyanie preparatov mestnoy antimikrobnoy terapii na svoystva kletok vrozhdennogo i adaptivnogo immuniteta. Meditsinskiy sovet. 2019; 8: 76–82. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82 (in Russian)]
22. Aljamali N. M., Alsabri I. K. A. Development of Trimethoprim Drug and Innovation of Sulfazane-Trimethoprim Derivatives as Anticancer Agents. *Biomedical and Pharmacology Journal.* 2020; 13 (2): 613–625. doi: 10.13005/bpj/1925.
23. Wróbel A., Arciszewska K., Maliszewski D., Drozdowska D. Trimethoprim and other nonclassical antifolates an excellent template for searching modifications of dihydrofolate reductase enzyme inhibitors. *The Journal of antibiotics.* 2020; 73 (1): 5–27. doi: 10.1038/s41429-019-0240-6.
24. Aljamali N. M., Alsabri I. K. A. Development of trimethoprim drug and innovation of sulfazane-trimethoprim derivatives as anticancer agents. *Biomedical and Pharmacology Journal.* 2020; 13 (2): 613–625. doi: 10.13005/bpj/1925.
25. Haseeb, A., Abourehab, M. A., Almalki, W. A., Almontashri, A. M., Bajawi, S. A., Aljoaid, A. M. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim) dose optimization in pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) management: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022; 19 (5): 2833.

Информация об авторах

Цибизова Александра Александровна — к. фарм. н., доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751

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

Тюренков Иван Николаевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923.

Озеров Александр Александрович — д. х. н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4721-0959

Башкина Ольга Александровна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4168-4851

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

About the authors

Alexandra A. Tsibizova — Ph. D. in pharmaceutics, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751.

Anna L. Yasyavskaya — Ph.D. in medicine, Associate Professor, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Ivan N. Tyurenkov — D. Sc. in medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923.

Alexandr A. Ozerov — D. Sc. in chemistry, Professor, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4721-0959

Olga A. Bashkina — D. Sc. in medicine, Professor, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4168-4851.

Marina A. Samotrueva — D. Sc. in medicine, Professor, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455.

Действие анолита на патогенную микрофлору

Д. Н. КУКЛИН¹, С. Н. СТЯЖКИНА², М. К. ИВАНОВА², В. В. ТИХОНОВА²,
А. Л. БАГАУТДИНОВ¹, *А. Р. ГИЛИМХАНОВА², А. И. ВАХИТОВА²

¹ БУЗ УР Первая республиканская клиническая больница МЗ УР, Ижевск, Россия

² ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия

The Effect of The Anolyte Solution on Pathogenic Microflora

DMITRY N. KUKLIN¹, SVETLANA N. STYAZHKINA², MARINA K. IVANOVA²,
VALENTINA V. TIKHONOVA², ANDREY L. BAGAUTDINOV¹,
*AIGUL R. GILIMKHANOVA², AIGUL I. VAKHITOVA²

¹ First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

² Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

Резюме

В статье проведено экспериментальное исследование антимикробных свойств дезинфицирующего раствора «Анолит» на микроорганизмы *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* методом «Стандарта мутности». Показана высокая активность раствора анолита в отношении возбудителей внутрибольничных инфекций *in vitro*.

Ключевые слова: анолит; микроорганизмы; антимикробные свойства

Для цитирования: Куклин Д. Н., Стяжкина С. Н., Иванова М. К., Тихонова В. В., Багаутдинов А. Л., Гилимханова А. Р., Вахитова А. И. Действие анолита на патогенную микрофлору. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 5–6: 10–13. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-10-13>.

Abstract

An experimental study of the antimicrobial properties of the Anolyte disinfectant solution on the microorganisms *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* was carried out using the «Turbidity Standard» method. The high activity of the Anolyte solution against the pathogens of nosocomial infections *in vitro* was shown.

Keywords: Anolyte; microorganism; antimicrobial characteristics

For citation: Kuklin D. N., Styazhkina S. N., Ivanova M. K., Tikhonova V. V., Bagautdinov A. L., Gilimkhanova A. R., Vakhitova A. I. The effect of the Anolyte solution on pathogenic microflora. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 5–6: 10–13. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-10-13>.

Введение

Одна из наиболее актуальных проблем современной медицинской науки и практического здравоохранения — профилактика внутрибольничных инфекций. Их возбудителями служат в основном патогенные микроорганизмы, полирезистентные к антибиотикам и устойчивые к традиционным дезинфектантам. Инфекции, вызванные патогенной микрофлорой, приобретают всё более важное медицинское значение в связи с ростом числа лиц со сниженной иммунной защитой. Устойчивости возбудителей внутрибольничных инфекций к антибактериальным препаратам уделяется недостаточное внимание, что часто приво-

дит к формированию госпитальных штаммов. Однако, при наличии огромного арсенала лекарственных средств и физиотерапевтических методов, нет ни одного, обладающего одновременно анти-септическим, противовоспалительным, противо-отечным, дезинтоксикационным, обезболивающим и репаративным действием. В связи с этим, наше внимание привлёк активированный электрохимическим методом водный раствор — анолит, который обладает многими вышеперечисленными эффектами. Антимикробные свойства анолита и его влияние на патогенные микроорганизмы описаны рядом исследователей [1–3]. Однако сведения об активности анолита в отношении внутрибольничных возбудителей недостаточны и противо-

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Коммунаров, 281, Ижевская ГМА, г. Ижевск, Россия, 426034.
E-mail: aigul.gilimkhanova@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 281 Kommunarov st., Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, 426034 Russian Federation.
E-mail: aigul.gilimkhanova@yandex.ru

речивы, что и обусловило целесообразность выполнения данного исследования.

Особое место в хирургической клинике занимают гнойные и гнойно-септические инфекции, которые составляют сущность многих заболеваний и послеоперационных осложнений [4–8]. Больные с гнойно-воспалительными заболеваниями составляют 1/3 всех хирургических больных. В арсенале хирургов присутствует множество методов лечения гнойно-воспалительных процессов, но имеющиеся данные литературы указывают, что тот или иной метод обладает рядом недостатков: побочные эффекты (токсичность антибактериальных препаратов), низкая эффективность, мононаправленность действия, дороговизна применения. Поэтому поиск новых доступных и достаточно эффективных дезинфекционных препаратов и разработка методов их контроля являются весьма актуальными для хирургического, урологического и травматологического профилей.

Известно, что многие инфекционные агенты и, в первую очередь, госпитальные штаммы микроорганизмов характеризуются полирезистентностью к антибиотикам и устойчивостью ко многим широко применяемым антисептикам и дезинфицирующим средствам [9, 10].

Цель работы — оценить антимикробный эффект анолита на патогенную микрофлору.

Материал и методы

Все бактериологические эксперименты были проведены *in vitro*. Материалом для исследований служили наиболее часто высеваемые в клинике колонии патогенной бактериальной флоры — *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, которые по своим морфологическим и физиологическим характеристикам соответствуют эталонным штаммам ГИСК им. Л. А. Тарасевича; Анолит в разведении 0,9 % раствором NaCl 1:10; питательные среды; термостат.

Характер действия анолита на микроорганизмы исследовали по методу «стандарта мутности». В данном экспериментальном исследовании результат оценивался по подсчёту количества колоний. При обнаружении в чашке Петри более 50 колоний точный подсчёт не проводился, а характер расчёта считался

«сплошным». При количестве менее 50 производился точный подсчёт колоний.

Работа включала 3 этапа:

I этап. Получение суточных культур микроорганизмов: *S.aureus*, *E.coli*, *E.faecalis*, *K.pneumoniae*, *Paeruginosa* путём посева на питательные среды (мясо-пептонный агар). Чашки с посевами культивировали при температуре 37°C в термостате в течение 20–24 ч.

II этап.

1. Из суточных культур (*S.aureus*, *E.coli*, *E.faecalis*, *K.pneumoniae*, *Paeruginosa*) готовили микробную взвесь по стандарту мутности 10 ЕД. Стандарт мутности на 10 ЕД эквивалентна 10 международным единицам мутности, которые соответствуют следующим концентрациям микробов: 850 млн/мл микробов кишечной группы, 10 млрд/мл микробов коклюшной группы.

2. Из микробной взвеси на 10 ЕД по методу Коха готовили десятикратные разведения. Метод Коха заключается в приготовлении ряда разведений в стерильном изотоническом растворе NaCl.

3. 1 мл рабочего разведения (10^{-4}) смешивали с 1 мл анолита, разведённого 1:10 физиологическим раствором и помещали в термостат на 60 мин, а затем на 24 ч.

4. После 60-минутной инкубации проводили посев на питательные среды. Смесь рабочего разведения и анолита в

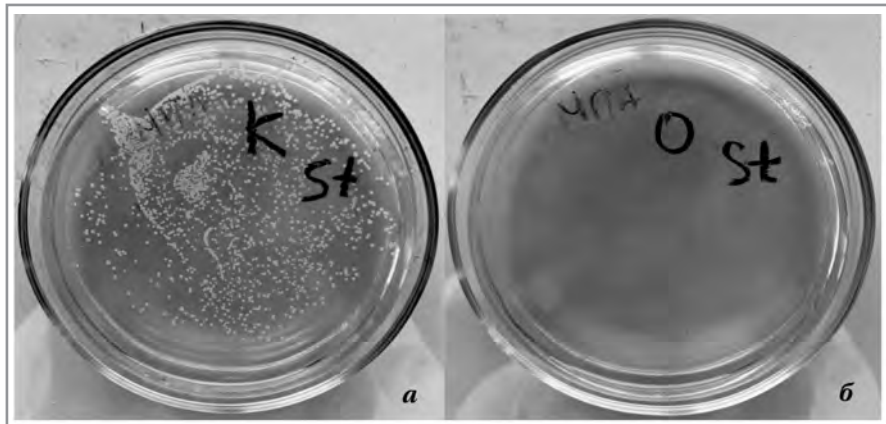


Рис. 1. Бактерицидный эффект воздействия анолита на *S.aureus*.

Здесь и на рис. 2–5: *a* — контроль (микроорганизмы + 0,9% раствор хлорида натрия); *б* — опыт (микроорганизмы + анолит).

Fig. 1. Bactericidal effect of the Anolyte solution on *S.aureus*.

Here and Fig. 2–5: *a* — control (microorganisms + 0.9% sodium chloride solution); *б* — test (microorganisms + Anolyte solution).

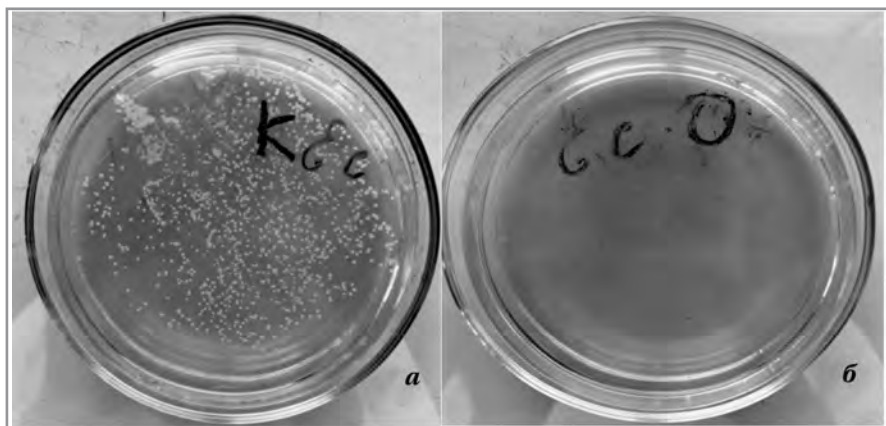


Рис. 2. Бактерицидный эффект воздействия анолита на *E.coli*.

Fig. 2. Bactericidal effect of the Anolyte solution on *E.coli*.

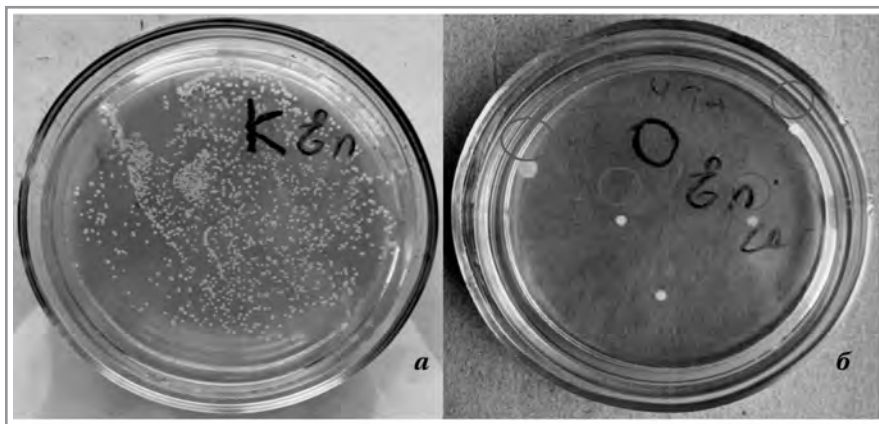


Рис. 3. Бактерицидный эффект воздействия анолита на *E. faecalis*.
Fig. 3. Bactericidal effect of the Anolyte solution on *E. faecalis*.

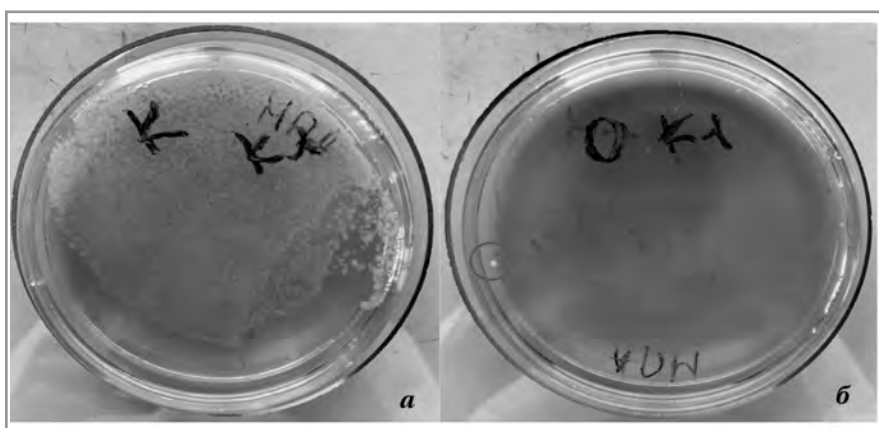


Рис. 4. Бактерицидный эффект воздействия анолита на *K. pneumoniae*.
Fig. 4. Bactericidal effect of the Anolyte solution on *K. pneumoniae*.

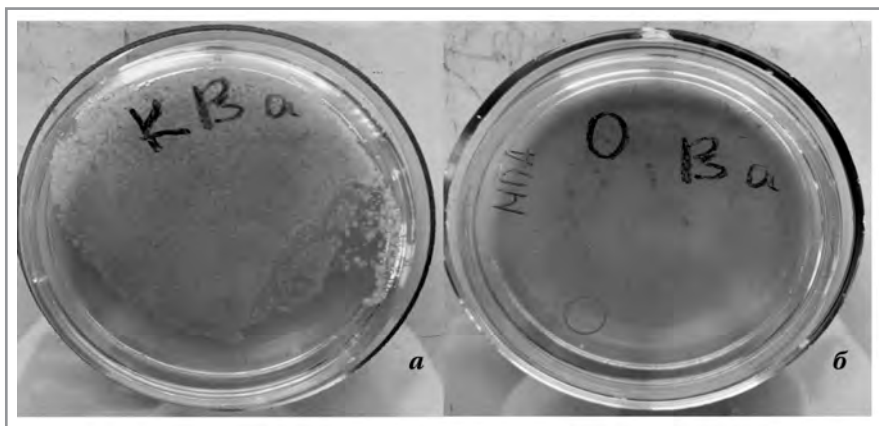


Рис. 5. Бактерицидный эффект воздействия анолита на *Paeruginosa*.
Fig. 5. Bactericidal effect of the Anolyte solution on *Paeruginosa*.

Действие анолита на микроорганизмы The effect of the Anolyte solution on microorganisms

Время действия анолита	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
Через 60 мин	0	м. р.	0	м. р.	5	м. р.	1	с. р.	1	с. р.
Через 1 сут	0	м. р.	0	м. р.	0	м. р.	0	с. р.	0	с. р.

Примечание. «м. р.» — множественный рост; «с. р.» — сплошной рост.

объёме 0,1 мл помещали на мясопептонный агар и равномерно распределяли шпателем и убирали в термостат до следующего дня (на 24 ч).

5. В качестве контроля использовали только микробную взвесь в разведении 10^{-4} . Рабочее разведение в объёме 0,1 мл помещали на мясопептонный агар и равномерно распределяли шпателем по поверхности питательной среды и инкубировали в термостате на 24 ч.

III этап. Учёт полученных результатов.

Результаты и обсуждение

Эксперимент включал в себя качественное определение эффекта прямого действия на колонии патогенной бактериальной флоры *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae* и *Paeruginosa* и определение минимальной активной концентрации анолита для отдельных представителей патогенной микрофлоры (таблица, рис. 1–5).

При проведении экспериментального исследования (в опытных образцах), направленного на определение характера действия анолита в отношении представителей госпитальной бактериальной флоры, было отмечено, что имеется незначительное количество (единичный рост от 1 до 10 колоний) *E. faecalis* регистрировались единичные колонии (5), *K. pneumoniae* — единичные колонии (1), *Paeruginosa* — единичные колонии (1), а также не наблюдалось роста колоний у *S. aureus*, *E. coli*.

Количество колоний микроорганизмов в контрольных посевах составляло: у штаммов *S. aureus* регистрировался множественный рост

(от 10 до 50 колоний), у штаммов *E.coli* регистрировался множественный рост (от 10 до 50 колоний), у штаммов *E.faecalis* регистрировался множественный рост (от 10 до 50 колоний), у штаммов *K.pneumoniae* регистрировался сплошной рост (более 50 колоний), у штаммов *Paeruginosa* регистрировался сплошной рост (более 50 колоний).

Через сутки опыт повторили и роста микроорганизмов ни в одной чашки Петри не наблюдали.

Литература/References

1. Анганова Е.В. Условно-патогенные энтеробактерии: доминирующие популяции, биологические свойства, медико-экологическая значимость. дис. д. б. н.: Иркутск, 2012; 47. [Anganova E.V. Uslovno-patogennye enterobakterii: dominiruyushchie populyatsii, biologicheskie svoystva, mediko-ekologicheskaya znachimost'. dis. d. b. n.: Irkutsk, 2012; 47. (in Russian)]
2. Девятков В.А. Активированная электрохимическим методом вода — анолит в лечении фурункулов. Врач. 1998; 11: 11. [Devyatov V.A. Aktivirovannaya elektrokhimicheskim metodom voda — anolit v lechenii furunkulov. Vrach. 1998; 11: 11. (in Russian)]
3. Николаева А.Р., Стяжкина С.Н., Емельянова А.М. Особенности течения раневого процесса при применении «Ронколейкина» и мази «Левомиколь» при лечении гнойных ран. Сборник избранных статей по материалам научных конференции ГНИИ «Нацразвитие». 2021; 55–58. [Nikolaeva A.R., Styazhkina S.N., Emel'yanova A.M. Oso-bennosti techeniya ranevogo protsessa pri primenenii «Ronkolejkina» i mazi «Levomikolya» pri lechenii gnojnykh ran. Sbornik izbrannykh statej po materialam nauchnykh konferentsii GNII «Natsrazvitiye». 2021; 55–58. (in Russian)]
4. Стяжкина С.Н., Федоров В.Г., Емельянова А.М., Матусевич А.Е., Инозцева Е.А., Субаев Ф.Ф. Актуальные проблемы лечения ожоговых ран у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2019; 21 (1): 99–102. [Styazhkina S.N., Fedorov V.G., Emel'yanova A.M., Matusевич A.E., Inozetseva E.A., Subaev F.F. Aktual'nye problemy lecheniya ozhogovykh ran u patsientov s sindromom displazii soedinitel'noj tkani. Zhurnal nauchnykh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2019; 21 (1): 99–102. (in Russian)]

Информация об авторах

Куклин Дмитрий Николаевич — врач-уролог. БУЗ УР Первая республиканская клиническая больница МЗ УР, Ижевск, Россия

Стяжкина Светлана Николаевна — д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия

Иванова Марина Константиновна — д. м. н., заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия

Тихонова Валентина Васильевна — к. б. н., доцент, кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия

Багаутдинов Андрей Леонидовна — врач-анестезиолог-реаниматолог. БУЗ УР Первая республиканская клиническая больница МЗ УР, Ижевск, Россия

Гилимханова Айгуль Ринатовна — студент 4 курса педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия

Вахитова Айгуль Ильверовна — студент 4 курса педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия

Заключение

Таким образом, применение раствора анолита перспективно для лечения раневых процессов, гнойно-септических осложнений в хирургии, урологии и травматологии. Полученные результаты указывают на бактерицидный эффект в отношении патогенной микрофлоры, что доказывает высокую эффективность анолита при лечении гнойно-воспалительных процессов.

5. Стяжкина С.Н., Михайлова Н.Г., Коньшина К.А., Акимов А.А. Клинический случай забрюшинного абсцесса и пиелонефрита на фоне сахарного диабета 2 типа. Дневник науки. 2019; 29 (5): 7. [Styazhkina S.N., Mikhajlova N.G., Kon'shina K.A., Akimov A.A. Klinicheskij sluchaj zabryjushinnogo abscessa i pielonefrita na fone sakharnogo diabeta 2 tipa. Dnevnik nauki. 2019; 29 (5): 7. (in Russian)]
6. Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Асоскова А.А., Плотникова Е.М. Цитокинотерапия препарата ронколейкина в лечении панкреонекроза. Современные тенденции развития науки и технологий. 2016; 12 (2): 95–98. [Styazhkina S.N., Akimov A.A., Asoskova A.A., Plotnikova E.M. Tsitokinoterapiya preparata ronkolejkina v lechenii pankreonekroza. Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii. 2016; 12 (2): 95–98. (in Russian)]
7. Девятков В.А., Петрова С.В. Нейтральный анолит – антисептик выбора для нужд военно-полевой хирургии. «МИС-РТ» 2002; 27: 4. [Devyatov V.A., Petrova S.V. Neitral'nyj anolit – antiseptik vybora dlya nuzhd voenno-polevoj khirurgii. «MIS-RT» 2002; 27: 4. (in Russian)]
8. Девятков В.А. Новый фактор в патогенезе раневого процесса. Неинвазивные пути подведения нейтрального анолита к гнойно-воспалительному очагу. Пролонгированное действие нейтрального анолита в мази. «МИС-РТ» 2002; 27: 3. [Devyatov V.A. Novyj faktor v patogeneze ranevogo protsessa. Neinvazivnye puti podvedeniya neitral'nogo anolita k gnojno-vospalitel'nomu ochagu. Prolongirovannoe dejstvie neitral'nogo anolita v mazi. «MIS-RT» 2002; 27: 3. (in Russian)]
9. Девятков В.А. О мерах борьбы с госпитальной инфекцией. Врач. 1997; 4: 43. [Devyatov V.A. O merakh bor'by s gospi'tal'noj infektsiej. Vrach. 1997; 4: 43. (in Russian)]
10. Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Цыпин А.Б. Ксеноселезенка в эксперименте и клинике. Монография. Ижевск, 1994; 1: 9–15: 34–38: 83. [Styazhkina S.N., Sitnikov V.A., Tsy-pin A.B. Ksenoselezenka v eksperimente i klinike. Monografiya. Izhevsk, 1994; 1: 9–15: 34–38: 83. (in Russian)]

About the authors

Dmitry N. Kuklin — urologist, First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

Svetlana N. Styazhkina — D. Sc. in medicine, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

Marina K. Ivanova — D. Sc. in medicine, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

Valentina V. Tikhonova — Ph. D. in biology, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

Andrey L. Bagautdinov — intensivist, First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

Gilimkhanova Aigul Rinatovna — 4th year student of the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

Vakhitova Aigul Ilverovna — 4th year student of the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

Молекулярная характеристика *Neisseria meningitidis* серогруппы W в Санкт-Петербурге

Э. А. МАРТЕНС^{1,2}, Л. И. ЖЕЛЕЗОВА¹, *В. В. ГОСТЕВ^{1,2},
Д. В. ЛИХОЛЕТОВА¹, С. М. ЗАХАРЕНКО¹

¹ ФГБУ, «Детский научно-клинический центр по инфекционным болезням Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Molecular Characterization of *Neisseria meningitidis* Serogroup W in St. Petersburg

ELVIRA A. MARTENS^{1,2}, LYUDMILA I. ZHELEZOVA¹, *VLADIMIR V. GOSTEV^{1,2},
DARIA V. LIKHOLETOVA¹, SERGEY M. ZAKHARENKO¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

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

Резюме

В исследование включено 14 изолятов *Neisseria meningitidis* серогруппы W, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции в возрасте 0–17 лет в НИИДИ-ДНКЦИБ в период с 2009 г. по 2020 г., и от носителей. Изоляты от носителей (17–18 лет) были выделены в 2016–2019 гг. Идентификацию выделенных изолятов проводили методом MALDI-TOF масс-спектрометрии с использованием масс-спектрометра Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). Полногеномное секвенирование геномов *Neisseria meningitidis* было проведено на базе платформы Miseq Illumina, при этом была установлена их принадлежность к ST11 (cc11). Результаты проведенного полногеномного секвенирования изучаемых менингококков показали, что в Санкт-Петербурге имеются 2 группы субкластера, относящегося к хадж-кластеру. Кроме того, имеются ближайшие родственные связи с менингококками Англо-Французского и Шведского кластеров Хадж линии.

Ключевые слова: *Neisseria meningitidis*; менингококковая инфекция; полногеномное секвенирование

Для цитирования: Мартенс Э.А., Железова Л.И., Гостев В.В., Лихолетова Д.В., Захаренко С.М. Молекулярная характеристика *Neisseria meningitidis* серогруппы W в Санкт-Петербурге. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 5–6: 14–18. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-14-18>.

Abstract

The study included 14 isolates of *Neisseria meningitidis* serogroup W, isolated from patients with generalized forms of meningococcal infection aged 0–17 years at the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases during the period from 2009 to 2020, as well as from carriers. The isolates from carriers (17–18 years old) were isolated in 2016–2019. The isolates were identified by MALDI-TOF mass spectrometry using a Microflex LT mass spectrometer (Bruker Daltonics, Germany). Whole genome sequencing of *N. meningitidis* was carried out on the basis of the Miseq Illumina platform; it was established that they belong to ST11 (cc11) sequence type. The results of the whole genome sequencing of the studied meningococci showed that there are 2 groups of the subcluster belonging to the Hajj cluster in St. Petersburg. In addition, they show close affinity with meningococci of the Anglo-French and Swedish clusters of the Hajj line.

Keywords: *Neisseria meningitidis*; meningococcal infection; whole genome sequencing

For citation: Martens E. A., Zhelezova L. I., Gostev V. V., Likholetova D. V., Zakharenko S. M. Molecular characterization of *Neisseria meningitidis* serogroup W in St. Petersburg. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 5–6: 14–18. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-14-18>.

Введение

Менингококковая инфекция является строгим антропонозом, её возбудитель *Neisseria men-*

ingitidis относится к бактериям с панмиктической структурой популяции, характеризуется интенсивным горизонтальным генетическим обменом и реализует две крайние стратегии взаимодей-

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул Профессора Попова, д. 9, Детский научно-клинический центр по инфекционным болезням, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: guestvv11@gmail.com

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 9 Professora Popova st., Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, 197022 Russian Federation. E-mail: guestvv11@gmail.com

ствия с хозяином: бессимптомное носительство и тяжёлые генерализованные (инвазивные) инфекции. Эпидемиологический надзор за менингококковой инфекцией и стратегии её вакцинопрофилактики основываются на результатах серогруппового типирования отдельных изолятов и формировании представления о структуре популяции возбудителя на глобальном уровне или в отдельных регионах. Исторически наиболее ранним и практически наиболее важным способом типирования является серогрупповое типирование, определяющее антигенную структуру полисахаридной капсулы. Определение серогрупповой принадлежности менингококков осуществляется как классическим серологическим методом с использованием специфических антисывороток, так и молекулярными методами путём анализа локуса, ответственного за синтез полисахаридной капсулы (ПЦР и секвенирование). Из 12 известных серогрупп менингококков наибольшую часть инвазивных инфекций вызывают бактерии серогрупп А, В и С. Для профилактики инфекций, вызываемых менингококками серогрупп А, С, X, Y и W, доступны вакцины на основе различных комбинаций перечисленных полисахаридов или их конъюгатов с белком носителем, проявляющие большую иммуногенность. Для профилактики инфекций, вызываемых менингококками серогруппы В разработаны рекомбинантные белковые вакцины. Необходимость в белковых вакцинах вызвана тем, что у человека иммунный ответ на полисахарид серогруппы В не развивается из-за его сходства с антигенами человека.

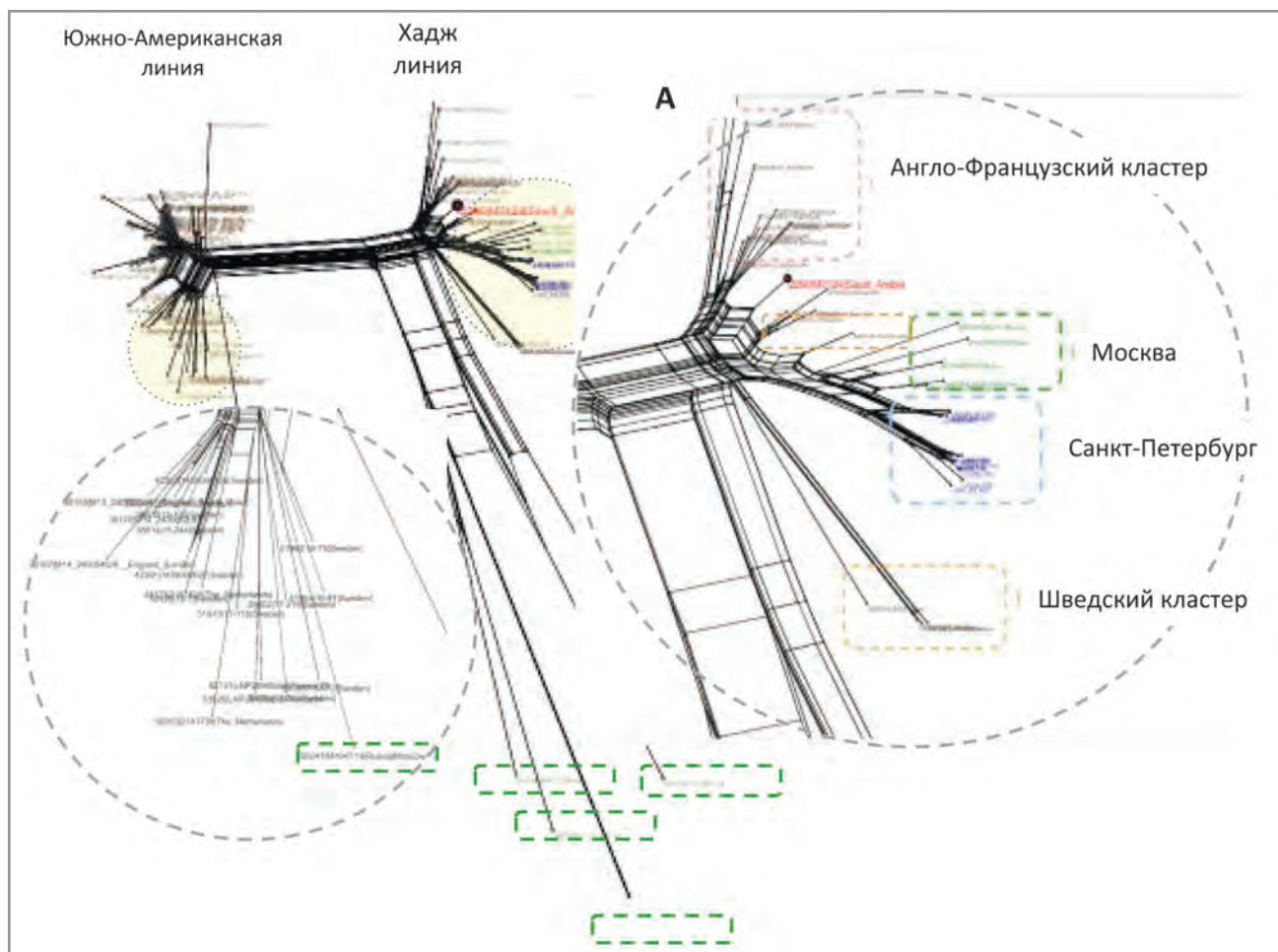
Менингококки оказались первым видом бактерий, для типирования которых был предложен метод мультилокусного сиквенс-типирования (Multilocus Sequence Typing — MLST) [1]. MLST типирование основано на секвенировании фрагментов семи консервативных генов и позволяет выделить в популяции менингококков группы генетически родственных штаммов, получивших название сиквенс-типов (Sequence Types — ST). По состоянию на 30.06.2022 в базе MLST (*Neisseria* typing (pubmlst.org)) описано более 15000 сиквенс-типов. Среди разнообразия сиквенс-типов удаётся выявить более вирулентные, выделяемые при инвазивных инфекциях, и менее вирулентные, выделяемые преимущественно у бессимптомных носителей [2]. Отдельные сиквенс-типы ассоциируются с серогруппами, однако эта связь не абсолютна. Менингококки одной серогруппы обычно представлены множеством сиквенс-типов, в свою очередь отдельные сиквенс-типы могут быть представлены несколькими серогруппами. Более того, возможно переключение капсульного типа. Смысл феномена заключается в изменении структуры и, следовательно, антигенных свойств капсульных полисахаридов вследствие изменения структуры

генов, ответственных за биосинтез капсулы, в результате рекомбинации *in vivo* во время совместного носительства штаммов различных серогрупп [3]. Применение MLST типирования, а также недавно появившаяся возможность полногеномного секвенирования позволили существенно расширить представления о структуре глобальной популяции менингококков.

Для менингококковой инфекции характерна цикличность со сменами ведущих серогрупп и пиками заболеваемости в отдельных регионах через 6–8 лет. В первой половине XX века большинство инвазивных менингококковых инфекций, вероятно вызывали серогруппы А, В и С, однако многие детали сероэпидемиологии менингококков в этот период остались неясными в связи с ограниченными возможностями типирования бактерий в тот период времени. Существенное влияние на популяционную структуру менингококков оказывает вакцинация. Так, наиболее демонстративным эффектом оказалось резкое снижение заболеваемости менингококковой инфекцией серогруппы А в странах африканского «менингитного пояса» после внедрения вакцины MenAfriVac [4, 5].

Одной из наиболее неблагоприятных тенденций последних десятилетий в эпидемиологии менингококковой инфекции следует признать возрастание значение минорных серогрупп W, X, Y, E и негруппируемых изолятов [6]. При этом особого внимания заслуживает генетическая линия сиквенс-типа 11 (ST11) серогруппы W. Менингококки ST11 характеризуются гипервирулентностью, эта генетическая линия была обнаружена среди изолятов, выделенных ещё в 1917 г., в различные периоды она была представлена серогруппами B, C, W и Y [7]. ST11 серогруппы C был причиной вспышки среди военнослужащих в США в 1960-е годы и среди студентов в университетах Великобритании в 1990-е годы [8]. Менингококки ST11 серогруппы W обнаруживали ещё в 70-х годах XX века, однако до 2000 г. они вызывали лишь спорадические заболевания [9]. Ситуация резко изменилась после вспышки среди паломников Хаджа в 2000 г., вызванной менингококками этой линии [10]. Начиная с 2000 г. эти менингококки несут ответственность за крупные эпидемии менингококковой инфекции в «менингитном поясе» в Африке [11], а также эндемические заболевания в Южной Америке, Европе, Соединённом Королевстве и Китае [12–14]. Вместе с тем, результаты исследований методом полногеномного секвенирования показали, что *N.meningitidis* серогруппы W ST11 характеризуются значительной генетической гетерогенностью [15].

Цель работы — молекулярная характеристика *N.meningitidis* серогруппы W ST11 (MenW:cc11) в Санкт-Петербурге и выявление их связи с глобальными генетическими линиями.



Результаты филогенетического анализа геномов *N.meningitidis* ($n=6164$) на основе выравнивания коровой части геномов с использованием алгоритма максимального правдоподобия (Maximum likelihood phylogenetic tree).

Примечание. Представлено усредненное филогенетическое дерево, полученное в программе kSNP3. Сублинии *N.meningitidis* отмечены пунктирными сферами и представлены в увеличенном масштабе: А — Хадж сублиния; В — Южно-Американская сублиния. Геномы изолятов из Санкт-Петербурга и Москвы отмечены зеленым и синим прямоугольниками, соответственно. Синим цветом выделены изоляты шведского субкластера; оранжевым — изоляты англо-французского субкластера. Красным цветом выделен геном предкового штамма (M1724) Хадж линии.

Results of phylogenetic analysis of *N.meningitidis* genomes ($n=6164$) based on the alignment of the core part of the genomes using the Maximum likelihood phylogenetic tree algorithm.

Note. An averaged phylogenetic tree obtained using the kSNP3 program is presented. Sublines of *N.meningitidis* are marked with dotted spheres and are shown on an enlarged scale: A — Hajj sublineage; B — South American subline. The genomes of isolates from St. Petersburg and Moscow are marked with green and blue rectangles, respectively. Isolates of the Swedish subcluster are highlighted in blue; isolates of the Anglo-French subcluster — in orange. The genome of the ancestral strain (M1724) of the Hajj line is highlighted in red.

Материал и методы

Полногеномное секвенирование. Использовали 24-часовые чистые культуры изолятов *N.meningitidis* выросшие на агаре Мюллера–Хинтона (БиоРад, США). Геномную ДНК культур выделяли с использованием наборов PureLink Genome kit (Invitrogen, USA) по протоколу производителя. Концентрацию ДНК определяли на приборе Qubit с использованием наборов DNA High Sensitivity. Мультиплексирование и приготовление ДНК-библиотек проводили с помощью наборов Nextera Flex (Illumina), согласно протоколу производителя. Оценку длин фрагментов ДНК-библиотек проводили на приборе Agilent TapeStation 4150 (США) с наборами High Sensitivity D1000 ScreenTape (Agilent, США). Полногеномное секвенирование проводили на приборе Miseq (Illumina, США), с использованием 300 п.н. парноконцевых прочтений на картридже V3 — 600 (Illumina, США).

Биоинформатический анализ. Предварительная обработка полученных парных прочтений (ридов), включающая удаление адаптерных последовательностей, фильтрация по качеству и длине, проводилась с помощью TrimGalore 0.6.01 (http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/trim_galore). Фильтрованные обработанные риды собирали в контиги de novo с помощью пакета программ Unicycler [16]. Полученные сборки геномов были аннотированы в PROKKA [17]. Сравнительный филогенетический анализ с использованием программы kSNP3 [18], включал 6164 генома *N.meningitidis*: 14 геномов, полученных в настоящем исследовании и 6150 геномов серогруппы W из базы данных PubMLST, в том числе геном предкового штамма Хадж клона M1724 [19]. Полученные данные проверялись посредством визуализации полиморфизмов в IGV браузере (<https://software.broadinstitute.org/software/igv/download>).

Результаты и обсуждение

Результаты филогенетического анализа геномов *N.meningitidis* генетической линии MenW:cc11 (14 изолятов, выделенных в Санкт-Петербурге и геномов из международных баз данных, в том числе геномов изолятов, выделенных в Москве) представлены на рисунке. Как уже было показано в предыдущих работах, геномы линии MenW:cc11 делятся на две основные линии: Хадж и Южно-Американскую [8].

Большинство геномов из Москвы и Санкт-Петербурга относятся к линии Хадж. Среди них можно выделить несколько кластеров и субкластеров. Основной кластер российских геномов представлен геномами изолятов родственных со Шведским и Англо-Французским кластерами линии Хадж. Очевидно чёткое разделение на московский и санкт-петербургский субкластеры. Геномы московского субкластера гетерогенны, в пределах санкт-петербургского субкластера выделяются две группы геномов. В одну группу вошли геномы изолятов, выделенных от больных ($n=6$). Вторая представлена семью геномами изолятов, выделенных от носителей и одним геномом изолята, выделенного от больного.

Литература/References

1. Maiden M.C., Bygraves J.A., Feil E., Morelli G., Russell J.E., Urwin R., Zhang Q., Zhou J., Zurth K., Caugant D.A. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3140–3145. doi: 10.1073/pnas.95.6.3140.
2. Yazdankhah S.P., Kriz P., Tzanakaki G., Kremastinou J., Kalmusova J., Musilek M., Alvestad T., Jolley K.A., Wilson D.J., McCarthy N.D. et al. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 5146–5153. doi: 10.1128/JCM.42.11.5146-5153.2004.
3. Stephens D.S., Greenwood B., Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007; 369: 2196–2210. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61016-2.
4. Daugla D.M., Gami J.P., Gamougam K., Naibei N., Mbaindji L., Narbe M., Toralta J., Kodbesse B., Ngadoua C., Coldiron M.E. et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study [corrected]. *Lancet.* 2014; 383: 40–47. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61612-8. Epub 2013 Sep 12.
5. Gamougam K., Daugla D.M., Toralta J., Ngadoua C., Fermon F, Page AL, Djingarey M.H., Caugant D.A., Manigart O., Trotter C.L. et al. Continuing effectiveness of serogroup A meningococcal conjugate vaccine, Chad, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 115–118.
6. Tzeng Y.L., Stephens D.S. A Narrative Review of the W, X, Y, E, and NG of Meningococcal Disease: Emerging Capsular Groups, Pathotypes, and Global Control. *Microorganisms.* 2021, 9 (3): 519. doi: 10.3390/microorganisms9030519.
7. Caugant D.A., Brynildsrud O.B. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18: 84–96. doi: 10.1038/s41579-019-0282-6.
8. Lucidarme J., Hill D.M., Bratcher H.B., Gray S.J., du Plessis M., Tsang R.S., Vazquez J.A., Taha M.K., Ceyhan M., Efron A.M. et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 2015, 71: 544–552.
9. Caugant D.A., Brynildsrud O.B. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2020, 18: 84–96. doi: 10.1038/s41579-019-0282-6.

Информация об авторах

Мартенс Эльвира Акрамовна — заведующий клинико-диагностической лабораторией, младший научный сотрудник, ФГБУ «Детский научно-клинический центр

Среди московских изолятов линии Хадж обнаружено четыре генома, не связанных с выше-описанным кластером, а также один геном, относящийся к Южно-Американской линии.

Несмотря на относительно небольшое количество геномов линии MenW:cc11 из России, включённых в исследование, полученные результаты позволяют сделать некоторые выводы.

Скорее всего импорт изолятов MenW:cc11 в Россию происходил неоднократно. Изоляты линии Хадж, родственные с Англо-Французским и Шведским кластерами, судя по всему, получили существенно большее распространение чем изоляты Южно-Американской линии. При этом уже в ходе эволюции на территории России происходит формирование групп, связанных с отдельными регионами.

Учитывая повышенную вирулентность менингококков линии MenW:cc11, для эпидемиологического наблюдения за указанными микроорганизмами принципиально необходимо применение наиболее современных молекулярных методов, таких как полногеномное секвенирование.

10. Mayer L.W., Reeves M.W., Al-Hamdan N., Sacchi C.T., Taha M.K., Ajello G.W., Schmink S.E., Noble C.A., Tondella M.L., Whitney A.M. et al. Outbreak of W135 meningococcal disease in 2000: not emergence of a new W135 strain but clonal expansion within the electrophoretic type-37 complex. *J Infect Dis.* 2002; 185: 1596–1605. doi: 10.1086/340414.
11. Fazio C., Neri A., Vacca P., Ciammaruconi A., Arghittu M., Barbui A.M., Vocale C., Bernaschi P., Isola P., Galanti I.A. et al. Cocirculation of Hajj and non-Hajj strains among serogroup W meningococci in Italy, 2000 to 2016. *Euro Surveill.* 2019; 24 (4): 1800183. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.4.1800183.
12. Mustapha M.M., Marsh J.W., Harrison L.H. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine* 2016, 34: 1515–1523. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.014.
13. Lucidarme J., Scott K.J., Ure R., Smith A.J., Lindsay D.S.J., Stenmark B., Jacobsson S., Fredlund H., Cameron J.C., Smith-Palmer A. et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill.* 2016; 21 (45): 30395. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.45.30395.
14. Ladhani S.N., Beebejaun K., Lucidarme J., Campbell H., Gray S., Kaczmarek E., Ramsay M.E., Borrow R. Increase in Endemic *Neisseria meningitidis* Capsular Group W Sequence Type 11 Complex Associated With Severe Invasive Disease in England and Wales. *Clin Infect Dis.* 2014; 60 (4): 578–585. doi: 10.1093/cid/ciu881. Epub 2014 Nov 10.
15. Lemos A.P., Gorla M.C., de Moraes C., Willemann M.C.A., Sacchi C.T., Fukasawa L.O., Camargo C.H., Barreto G., Rodrigues D.S., Gonçalves M.G. et al. Emergence of *Neisseria meningitidis* W South American sublineage strain variant in Brazil: disease and carriage. *J Med Microbiol.* 2022; 71 (2). doi: 10.1099/jmm.0.001484.
16. Wick R.R., Judd L.M., Gorrie C.L., Holt K.E. Unicycler: Resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS Comput Biol.* 2017; 13:e1005595. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005595.
17. Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics.* 2014; 30: 2068–2069. doi: 10.1093/bioinformatics/btu153
18. Gardner S.N., Slezak T., Hall B.G. kSNP3.0: SNP detection and phylogenetic analysis of genomes without genome alignment or reference genome. *Bioinformatics.* 2015; 31 (17): 2877–2878. doi: 10.1093/bioinformatics/btv271.
19. <https://pubmlst.org/>

About the authors

Elvira A. Martens — Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Junior Researcher, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Bio-

инфекционных болезней ФМБА России»; ассистент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. WOS Researcher ID: CAG-4447-2022. ORCID: 0000-0001-6093-7493. Scopus Author ID: 57206470215

Железова Людмила Ильинична — к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-8071-3243. WOS Researcher ID: G-9662-2012. Scopus Author ID: 6505716185

Гостев Владимир Валерьевич — к. б. н., старший научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»; Доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. WOS Researcher ID: 55614534400

Лихолетова Дарья Вадимовна — лаборант-исследователь отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Сергей Михайлович — к. м. н., доцент, заместитель директора, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-8666-6118. SCOPUS: 6701402980.

logical Agency; Assistant at the Department of Medical Microbiology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia. WOS Researcher ID: CAG-4447-2022. ORCID: 0000-0001-6093-7493. Scopus Author ID: 57206470215

Lyudmila I. Zhelezova — Ph. D. in medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-8071-3243. WOS Researcher ID: G-9662-2012. Scopus Author ID: 6505716185

Vladimir V. Gostev — Ph. D. in biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. WOS Researcher ID: 55614534400

Daria V. Likholetova — Laboratory researcher at the Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

Sergey M. Zakharenko — Ph. D. in medicine, associate professor; Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-8666-6118. SCOPUS: 6701402980.

Антибиотикочувствительность *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции и от здоровых носителей

Э. А. МАРТЕНС^{1,2}, Л. И. ЖЕЛЕЗОВА¹, *В. В. ГОСТЕВ^{1,2},
Д. В. ЛИХОЛЕТОВА¹, Д. П. ГЛАДИН³

¹ ФГБУ, «Детский научно-клинический центр по инфекционным болезням Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

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

Antibiotic Sensitivity of *Neisseria meningitidis* Isolated From Patients with Generalized Forms of Meningococcal Infection and From Healthy Carriers

ELVIRA A. MARTENS^{1,2}, LYUDMILA I. ZHELEZOVA¹,
*VLADIMIR V. GOSTEV^{1,2}, DARIA V. LIKHOLETOVA¹, DMITRY P. GLADIN³

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

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

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

Резюме

В исследование включено 50 изолятов *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции, и 48 изолятов, выделенных от носителей. Идентификацию выделенных изолятов проводили методом MALDI-TOF масс-спектрометрии с использованием масс-спектрометра Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). Минимальные подавляющие концентрации (МПК) бензилпенициллина, ампициллина, цефтриаксона, меропенема, ципрофлоксацина, азитромицина, рифампицина, хлорамфеникола оценивались методом серийных разведений в агаре с интерпретацией результатов, согласно критериям EUCAST 2021. Клиническая устойчивость к пенициллину выявлена у 7% изолятов. Однако у всех изолятов с МПК > 0,064 мкг/мл ($n=26$) обнаружены мутации в гене *penA*. Снижение чувствительности к рифампицину обнаружено у четырёх изолятов, выделенных от больных и у четырёх — выделенных у носителей. У семи из восьми изолятов со сниженной чувствительностью к рифампицину обнаружены мутации в гене *rpoB*. Устойчивость к цефтриаксону, меропенему, ципрофлоксацину не выявлена.

Ключевые слова: *Neisseria meningitidis*; менингококковая инфекция; антибиотикочувствительность

Для цитирования: Мартенс Э. А., Железова Л. И., Гостев В. В., Лихолетова Д. В., Гладин Д. П. Антибиотикочувствительность *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции и от здоровых носителей. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 5–6: 19–24. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-19-24>.

Abstract

The study included 50 isolates of *Neisseria meningitidis* isolated from patients with generalized forms of meningococcal infection and 48 isolates, which were isolated from carriers. The isolates were identified by MALDI-TOF mass spectrometry using a Microflex LT mass spectrometer (Bruker Daltonics, Germany). Minimum inhibitory concentrations (MICs) of benzylpenicillin, ampicillin, ceftriaxone, meropenem, ciprofloxacin, azithromycin, rifampicin, and chloramphenicol were assessed by the method of serial agar dilution with interpretation of the results according to EUCAST 2021 criteria. Clinical resistance to penicillin was detected in 7% of isolates. However, all isolates with MIC > 0.064 µg/ml ($n=26$) had mutations in the *penA* gene. Decreased sensitivity to rifampicin was found in four isolates isolated from patients and four isolated from carriers. Seven out of eight isolates with reduced sensitivity to rifampicin had mutations in the *rpoB* gene. Resistance to ceftriaxone, meropenem, ciprofloxacin was not detected.

Keywords: *Neisseria meningitidis*; meningococcal infection; antibiotic sensitivity

For citation: Martens E. A., Zhelezova L. I., Gostev V. V., Likholetova D. V., Gladin D. P. Antibiotic sensitivity of *Neisseria meningitidis* isolated from patients with generalized forms of meningococcal infection and from healthy carriers. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 5–6: 19–24. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-19-24>.

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул Профессора Попова, д. 9, Детский научно-клинический центр по инфекционным болезням, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: guestvv11@gmail.com

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 9 Professora Popova st., Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, 197022 Russian Federation. E-mail: guestvv11@gmail.com

Введение

Грамотрицательный диплококк *Neisseria meningitidis* часто обитает в носоглотке человека, не вызывая клинической симптоматики, но в то же время может являться возбудителем менингококковой инфекции. Генерализованные формы заболевания в виде менингита и/или сепсиса являются серьёзной проблемой для общественного здравоохранения во всем мире, связанной прежде всего с высокими показателями смертности и тяжестью отдалённых последствий у выздоровевших пациентов. К 2016 г. менингококковая инфекция остаётся основной причиной смертности от менингита во всех возрастных группах [1]. При этом 10–20% выживших имели тяжёлые осложнения в виде неврологических, зрительных или слуховых нарушений, ампутаций конечностей [2].

Современная стратегия сдерживания распространения менингококковой инфекции основана на вакцинопрофилактике. Однако, несмотря на успехи вакцинопрофилактики в Российской Федерации, как и в большинстве регионов мира, сохраняется спорадическая заболеваемость и регистрируются вспышки менингококковой инфекции. Антибактериальная терапия позволяет резко снизить летальность и сократить число осложнений при развившейся инфекции, химиопрофилактика предотвращает развитие менингококковой инфекции у человека в первые две недели после вакцинации, а также в тех случаях, когда проведение вакцинации невозможно [3, 4].

Препаратами выбора для лечения генерализованных форм менингококковой инфекции с подтверждённым микробиологическим исследованием диагноза являются цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим или цефтриаксон), пенициллин — при выделении чувствительного к нему штамма *N.meningitidis*, хлорамфеникол — при наличии у пациента аллергических реакций на введение бета-лактамов антибиотиков [4]. Для химиопрофилактики заболевания лицам, находящимся в тесном контакте с больными генерализованными формами инфекции, независимо от предшествующей иммунизации против менингококков, используют один из следующих антибиотиков: рифампицин, цефтриаксон, ципрофлоксацин или азитромицин. При этом приём азитромицина для профилактики развития заболевания рекомендован только Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST) на основании данных N. Girgis и соавт. [5].

Поскольку при менингококковой инфекции требуется немедленное назначение антибиотиков практически во всех случаях данные о чув-

ствительности возбудителя отсутствуют. В этой ситуации резко возрастает значение данных об уровне устойчивости к основным антибактериальным препаратам менингококков, циркулирующих в отдельных регионах. На фоне сообщений из различных регионов о росте антимикробной резистентности среди менингококков актуальность исследований по данной проблеме в Российской Федерации возрастает в ещё большей степени. Перечисленные факты определили цели работы — оценку распространённости и расшифровку механизмов резистентности *N.meningitidis* на территории Российской Федерации.

Материал и методы

В исследование включены изоляты *N.meningitidis*, выделенные в лаборатории ДНКЦИБ в период с 2009 по 2020 гг., из стерильных локусов (цереброспинальная жидкость и/или кровь) в ходе рутинной диагностики инвазивных инфекций у детей, а также изоляты полученные из носоглотки в ходе изучения частоты бессимптомного носительства у молодых лиц (17–18 лет) [6]. Для выделения чистых культур использовали рутинные методы, идентификацию выделенных изолятов подтверждали методом MALDI-TOF масс-спектрометрии с использованием масс-спектрометра Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). Минимальные подавляющие концентрации (МПК) бензилпенициллина, ампициллина, цефтриаксона, меропенема, ципрофлоксацина, азитромицина, рифампицина, хлорамфеникола оценивались методом серийных разведений в агаре с интерпретацией результатов согласно критериям EUCAST [7]. Использовались следующие субстанции антибиотиков: пенициллин, ампициллин, меропенем, хлорамфеникол, рифампицин (Molekula, Англия); ципрофлоксацин, цефтриаксон (Sigma, США). Использовали значения эпидемиологических точек отсечения (Epidemiological Cut-Off — ECOFF), предлагаемые EUCAST [7].

Полногеномное секвенирование генома изолятов *N.meningitidis* было проведено на платформы Miseq Illumina. При этом выявлены изменения в мишенях для антибиотиков, приводящие к снижению чувствительности или устойчивости. Полученные парные прочтения были обработаны программой TrimGalore, затем провели сборку геномов с помощью пайплайна Unicycler. Полученные сборки были проаннотированы PROKKA. После этого, был проведён филогенетический анализ изучаемых геномов с использованием kSNP3 и определены группы максимально схожих изолятов. В группах провели поиск полиморфизмов для выявления факторов, ассоциированных с устойчивостью к антибактериальным препаратам. Помимо собственных данных, в работе использовались полногеномные сборки *N.meningitidis* из PubMLST (<https://pubmlst.org/>).

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 50 изолятов *N.meningitidis*, выделенных у пациентов с инвазивными менингококковыми инфекциями и 48 изолятов от здоровых носителей. Данные о распределении МПК изучаемых антибиотиков в отношении всех включённых в исследование изолятов приведены в табл. 1. Существенных различий в чувствительности изолятов, выделенных от пациентов с инвазивными инфекциями и здоро-

Таблица 1. Активность *in vitro* антибиотиков в отношении *N.meningitidis* (распределение МПК в отношении 98 изученных изолятов)

Table 1. *In vitro* activity of antibiotics against *N.meningitidis* (MIC distribution for 98 studied isolates)

	ECOFF	МПК, мкг/мл														S%	R%
		0,002	0,004	0,008	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	
Пенициллин	0,25	9	9	4	3	29	18	11	8	7	0	0	0	0	0	0	93
Цефтриаксон	0,125	92	4	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Меропенем	0,25	10	38	33	12	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Хлорамфеникол	2	0	0	0	0	0	0	0	1	9	82	5	1	0	0	0	99
Рифампицин	0,125	0	0	0	15	25	26	21	3	3	3	0	0	0	0	2	92
Ципрофлоксацин	0,016	11	71	13	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100

Примечание. ECOFF — значение эпидемиологической точки отсечения по EUCAST. S — процент чувствительных штаммов по EUCAST; R — процент устойчивых штаммов по EUCAST. Серым цветом выделены изоляты «дикого» типа (лишённые фенотипических признаков резистентности) по EUCAST.

Note. ECOFF — EUCAST epidemiological cut-off values. S — the percentage of sensitive strains according to EUCAST; R — the percentage of resistant strains according to EUCAST. EUCAST wild-type isolates (devoid of phenotypic signs of resistance) are highlighted in gray.

Таблица 2. Чувствительность *N.meningitidis*, выделенных от пациентов с инвазивными инфекциями и здоровых носителей к антибактериальным препаратам (% чувствительных изолятов)

Table 2. Susceptibility of *N.meningitidis* isolated from patients with invasive infections and healthy carriers to antibacterial drugs (% of susceptible isolates)

Источник выделения	Антибиотики					
	Пенициллин	Цефтриаксон	Меропенем	Ципрофлоксацин	Хлорамфеникол	Рифампицин
Носители (<i>n</i> =48)	92	100	100	100	98	92
Больные (<i>n</i> =50)	94	100	100	100	100	92
Всего	93	100	100	100	99	92

Таблица 3. Чувствительность *N.meningitidis* различных серогрупп к антибактериальным препаратам (% чувствительных изолятов)

Table 3. Antibacterial susceptibility of *N.meningitidis* of different serogroups (% of susceptible isolates)

Серогруппы	Антибиотики					
	Пенициллин	Цефтриаксон	Меропенем	Ципрофлоксацин	Хлорамфеникол	Рифампицин
A (<i>n</i> =5)	100	100	100	100	100	100
B (<i>n</i> =34)	97	100	100	100	100	88
C (<i>n</i> =11)	100	100	100	100	100	82
X (<i>n</i> =3)	100	100	100	100	100	100
Y (<i>n</i> =7)	100	100	100	100	100	100
W (<i>n</i> =27)	100	100	100	100	98	96
NG (<i>n</i> =11)	45	100	100	100	100	91

вых носителей не выявлено (табл. 2). Снижение чувствительности к пенициллину отмечено среди штаммов относящихся к серогруппам B и негруппируемым, к рифампицину — среди серогрупп B и C, а также к негруппируемым; единственный изолят со сниженной чувствительностью к хлорамфениколу относился к серогруппе W (табл. 3).

Из бета-лактамов антибиотиков пенициллин характеризуется наиболее высокими значениями и широким диапазоном МПК. До 2021 г. EUCAST выделял три категории чувствительности *N.meningitidis* к пенициллину: чувствительность (МПК ≤ 0,06 мкг/мл); чувствительность при повышенной экспозиции (МПК = 0,125–0,25 мкг/мл) и устойчивость (МПК > 0,25 мкг/мл). В настоящее время предлагаются только две категории: чувствительность (МПК ≤ 0,25 мкг/мл) и устойчивость (МПК > 0,25 мкг/мл). Значение эпидемиологической точки отсечения составляет 0,25 мкг/мл (<https://mic.eucast.org>). Среди изученных изолятов устойчивость к пенициллину проявляли 7%.

Снижение чувствительности менингококков к бета-лактамам связана с формированием мозаичных генов пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) 2 — *penA* и, возможно, *ropA*. Продукцию бета-лактамаз у менингококков выявляют редко, хотя в последние годы наметилась тенденция к распространению этого механизма [8]. Мозаичные гены формируются в результате горизонтального обмена с непатогенными нейссериями и характеризуются пониженным сродством к бета-лактамам. По состоянию на 15 мая 2022 г в базе данных PubMLST зарегистрировано 1165 аллей гена *penA*, роль в формировании устойчивости к бета-лактамам доказана для пяти аминокислотных замен (F504L, A510V, I515V, G541N и I566V); изоляты, содержащие эти замены, демонстрируют МПК пенициллина более 0,064 мкг/мл [9].

Продукции бета-лактамаз у изолятов, включённых в настоящее исследование, не выявлено. Результаты анализа генов *penA* 26 изолятов со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК — 0,5; 0,25

Таблица 4. Распространение аминокислотных замен в ПСБ2 среди менингококков с различным уровнем чувствительности к пенициллину

Table 4. Distribution of amino acid substitutions in penicillin-binding proteins 2 among meningococci with different levels of sensitivity to penicillin

МПК, мкг/мл	Изолят, N	Сиквенс-тип	Аминокислотные замены в ПСБ2				
			F504L	A5110V	I515V	G541N	I566V
0,5 (n=7)	323	1136	+	+	+	+	+
	79m	12758	+	+	+	+	+
	79	—	+	+	+	+	+
	665	11879	+	+	+	+	+
	97	—	+	+	+	+	+
0,25 (n=8)	43	10033	+	+	+	+	+
	344	7926	+	+	+	+	+
	57	75	+	+	+	+	+
	3249	11	+	+	+	+	+
	286	11	+	+	+	+	+
	175	8256	+	+	+	+	+
	61	11	+	+	+	+	+
	146	11	+	+	+	+	+
	171	—	+	+	+	+	+
	90	11	+	+	+	+	+
0,125 (n=11)	2502	9126	+	+	+	+	+
	60	—	+	+	+	+	+
0,06 (n=18)	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. «+» — наличие аминокислотной замены; «—» — отсутствие аминокислотной замены

Note. «+» — presence of amino acid substitution; «—» — lack of amino acid substitution.

и 0,125 мкг/мл) и 18 случайно отобранных изолятов с более низкими значениями МПК приведены в табл. 4. У всех изолятов со сниженной чувствительностью к пенициллину были выявлены все пять приведённых выше аминокислотных замен, при этом у изолятов с МПК пенициллина 0,06 мкг/мл аминокислотных замен не выявлено.

Изоляты *N.meningitidis*, несущие пять вышеперечисленных аминокислотных замен обычно сохраняют чувствительность к цефалоспорином III поколения. Снижение чувствительности к цефотаксиму было описано у изолятов с аллелью *repA327*, для этой аллели характерно наличие только четырёх из пяти канонических мутаций, но дополнительно выявляются другие аминокислотные замены: I312M, V316T, N512Y and G545S [10, 11]. Среди изолятов, включённых в настоящее исследование снижения чувствительности к цефалоспорином III поколения и карбапенемам не выявлено (см. табл. 1). Необходимо отметить, что характер распределения МПК свидетельствует о большей активности цефтриаксона в отношении менингококков по сравнению с меропенемом. Следует признать, что в настоящее время для менингококков снижение чувствительности к цефалоспорином не является такой серьёзной проблемой как для родственных бактерий — гонококков [12].

Среди изученных изолятов у восьми обнаружено снижение чувствительности к рифампицину, при этом у двух изолятов МПК превышала 32 мкг/мл, а у шести остальных находилась в пределах 0,5–1,0 мкг/мл. У семи изолятов в гене *rrpO* были обнаружены мутации, приводящие к четырём аминокислотным заменам (H553N, A1270R,

H553N и P796L), известным своей ролью в формировании устойчивости к рифампицину.

У одного штамма, выделенного от носителя, с МПК рифампицина 0,5 мкг/мл мутаций в гене *rrpO* обнаружено не было. Интересно отметить, что этот изолят проявлял ассоциированную устойчивость к хлорамфениколу, однако механизм устойчивости расшифровать не удалось, ген хлорамфеникол ацетилтрансферазы, ответственной за устойчивость [13], обнаружен не был. Несмотря на наличие убедительных данных о меньшей эффективности хлорамфеникола при менингитах по сравнению с другими антибиотиками, а также о большей частоте нежелательных явлений [14], антибиотик сохраняет значение в лечении менингококковых инфекций, особенно в странах с ограниченными ресурсами.

Устойчивости к ципрофлоксацину у изученных изолятов выявлено не было, однако один изолят демонстрировал МПК — 0,03 мкг/мл, что выше эпидемиологической точки отсечения (0,016 мкг/мл). Механизм снижения чувствительности к ципрофлоксацину не был выявлен, мутаций в генах ДНК-гиразы, являющихся основным механизмом устойчивости, обнаружено не было. Хотя в настоящее время ципрофлоксацин рекомендован только для профилактики менингококковой инфекции, наблюдаемый в различных регионах рост устойчивости к этому антибиотику вызывает беспокойство [15–19]. К крайне неблагоприятной тенденции следует также отнести появление штаммов, проявляющих ассоциированную устойчивость к пенициллину и ципрофлоксацину [20, 21].

В целом, ситуацию с распространением антимикробной резистентности среди менингококков в Российской Федерации следует признать достаточно благоприятной. Как и в большинстве других регионов наблюдается рост устойчивости к пенициллину, однако устойчивость к цефалоспорином отсутствует, что позволяет рассматривать эти антибиотики как надёжные средства эм-

пирической терапии менингококковых инфекций. Появление устойчивости к рифампицину требует осторожности при его профилактическом применении. На фоне появления устойчивости менингококков к цефалоспорином в различных регионах, наблюдение за антимикробной резистентностью в Российской Федерации необходимо продолжать.

Литература/References

- Collaborators GBDM. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018; 17: 1061–1082. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30387-9.
- Edmond K., Clark A., Korczak V.S., Sanderson C., Griffiths U.K., Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2010; 10: 317–328. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70048-7.
- McNamara L.A., MacNeil J.R., Cohn A.C., Stephens D.S. Mass chemoprophylaxis for control of outbreaks of meningococcal disease. *The Lancet Infectious diseases*. 2018; 18: e272–e81. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30124-5.
- Nadel S. Treatment of Meningococcal Disease. *J Adolescent Health*. 2016; 59: S21–8. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.04.013.
- Girgis N., Sultan Y., Frenck R.W., Jr., El-Gendy A., Farid Z., Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 816–819. doi: 00006454-199809000-00013.
- Sidorenko S., Zakharenko S., Lobzin Y., Zhdanov K., Martens E., Gostev V. et al. Observational study of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in applicants to a military academy in the Russian Federation. *Intern J Infect Dis*. 2019; 81: 12–16. doi: 10.1016/j.ijid.2018.12.012.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>.
- Hong E., Deghmane A.E., Taha M.K. Acquisition of Beta-Lactamase by *Neisseria meningitidis* through Possible Horizontal Gene Transfer. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (9): e00831–18. doi: 10.1128/AAC.00831-18.
- Taha M.-K., Vázquez J.A., Hong E., Bennett D.E., Bertrand S., Bukovski S. et al. Target gene sequencing to characterize the penicillin G susceptibility of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2007; 51: 2784–2792. doi: 10.1128/AAC.00412-07.
- Zapun A., Morlot C., Taha M.K. Resistance to beta-Lactams in *Neisseria* ssp. Due to Chromosomally Encoded Penicillin-Binding Proteins. *Antibiotics (Basel)*. 2016; 5 (4): 35. doi: 10.3390/antibiotics5040035.
- Deghmane A.E., Hong E., Taha M.K. Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72 (1): 95–98. doi: 10.1093/jac/dkw400.
- Młynarczyk-Bonikowska B., Majewska A., Malejczyk M., Młynarczyk G., Majewski S. Multiresistant *Neisseria gonorrhoeae*: a new threat in second decade of the XXI century. *Med Microbiol Immunol*. 2020; 209 (2): 95–108. doi: 10.1007/s00430-019-00651-4.
- Galimand M., Gerbaud G., Guibourdenche M., Riou J.Y., Courvalin P. High-level chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 1998; 339: 868–874. doi: 10.1056/NEJM199809243391302.
- Eliakim-Raz N., Lador A., Leibovici-Weissman Y., Elbaz M., Paul M., Leibovici L. Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 979–996. doi: 10.1093/jac/dku530.
- Singhal S., Purnapatre K.P., Kalra V., Dube S., Nair D., Deb M. et al. Ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 1614–1616. doi: 10.3201/eid1310.060820.
- Skoczynska A., Alonso J.M., Taha M.K. Ciprofloxacin resistance in *Neisseria meningitidis*, France. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 1322–1323. doi: 10.3201/eid1408.080040.
- Wu H.M., Harcourt B.H., Hatcher C.P., Wei S.C., Novak R.T., Wang X. et al. Emergence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* in North America. *N Engl J Med*. 2009; 360: 886–892. doi: 10.1056/NEJMoa0806414.
- Tzanakaki G., Georgakopoulou T., Xirogianni A., Papandreou A., Deghmane A.-E., Magaziotou I. et al. First report of meningococcal ciprofloxacin resistance in Greece due to invasive isolates of the sequence type ST-3129. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39: 2467–2470. doi: 10.1007/s10096-020-03965-x.
- Willerton L., Lucidarme J., Campbell H., Caugant D.A., Claus H., Jacobsson S. et al. Geographically widespread invasive meningococcal disease caused by a ciprofloxacin resistant non-groupable strain of the ST-175 clonal complex. *J Infect*. 2020; 81: 575–584. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.030.
- Potts C.C., Retchless A.C., McNamara L.A., Marasini D., Reese N., Swint S. et al. Acquisition of Ciprofloxacin Resistance Among an Expanding Clade of beta-Lactamase-Positive, Serogroup Y *Neisseria meningitidis* in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: 1185–1193. doi: 10.1093/cid/ciab358.
- Taormina G., Campos J., Sweitzer J., Retchless A.C., Lunquest K., McNamara L.A. et al. Beta-lactamase-producing, ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* isolated from a 5-month-old boy in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021; 10: 379–381. doi: 10.1093/jpids/piaa085.

Информация об авторах

Мартенс Эльвира Акрамовна — заведующий клинико-диагностической лабораторией, младший научный сотрудник, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»; ассистент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. WOS Researcher ID: CAG-4447-2022. ORCID: 0000-0001-6093-7493. Scopus Author ID: 57206470215

Железова Людмила Ильинична — к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-8071-3243. WOS Researcher ID: G-9662-2012. Scopus Author ID: 6505716185

Гостев Владимир Валерьевич — к. б. н., старший научный сотрудник — отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»; доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. WOS Researcher ID: 55614534400

About the authors

Elvira A. Martens — Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Junior Researcher, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Assistant at the Department of Medical Microbiology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia. WOS Researcher ID: CAG-4447-2022. ORCID: 0000-0001-6093-7493. Scopus Author ID: 57206470215

Lyudmila I. Zhelezova — Ph. D. in medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-8071-3243. WOS Researcher ID: G-9662-2012. Scopus Author ID: 6505716185

Vladimir V. Gostev — Ph. D. in biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. WOS Researcher ID: 55614534400

Лихолетова Дарья Вадимовна — лаборант-исследователь отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

Гладин Дмитрий Павлович — к. м. н., доцент, и. о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4975-7110. Scopus Author ID: 6603374770

Daria V Likholetova — Laboratory researcher at the Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

Dmitry P Gladin — Ph. D. in medicine, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4975-7110. Scopus Author ID: 6603374770

Патогенетическая терапия больных рецидивирующей герпетической инфекцией

А. Р. ШОГЕНОВА, А. А. КОДЗОКОВА, И. А. КУШХОВА, И. А. МУДРЕНОВА,
Д. А. ТХАЗАПЛИЖЕВА, М. А. АТАБАЕВА, А. А. АТМУРЗАЕВ,
З. А. КАМБАЧОКОВА, А. А. КАМБАЧОКОВА

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

Pathogenetic Therapy in Patients with Recurrent Herpetic Infection

ALINA R. SHOGENOVA, AMINA A. KODZOKOVA, ISABELLA A. KUSHKHOVA,
INNA A. MUDRENOVA, DIANA A. TKHAZAPLIZHEVA, MARINA A. ATABAEVA,
ALIM A. ATMURZAEV, ZARETA A. KAMBACHOKOVA, AMINA A. KAMBACHOKOVA

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

Резюме

При лечении больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией необходимо использование комплексной терапии, предусматривающей применение как химио-, так и иммунотропных препаратов. Одновременное использование препаратов с различными механизмами действия позволяет достичь большей эффективности, чем при монотерапии. Установлена эффективность применения Циклоферона — индуктора интерферона, оказывающего противовоспалительное и иммуномодулирующее действие в комбинированной терапии у больных лабиальным герпесом. На фоне применения Циклоферона в комплексной терапии с ациклическими нуклеотидами (Ацикловиром) выявлено сокращение продолжительности сроков разрешения высыпаний, уменьшение выраженности общепринятых интоксикационного синдрома, субъективных симптомов (боль, зуд, жжение), признаков воспаления (отёк, гиперемия) в два раза по сравнению с контрольной группой. Также выявлено увеличение продолжительности ремиссии в 2–2,5 раза у больных на фоне приёма циклоферона. Высокая эффективность, хорошая переносимость больными, возможность использования с основными противовирусными химиопрепаратами говорят о целесообразности включения Циклоферона в комплексную терапию больных с рецидивирующей герпетической инфекцией.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции; иммунитет; лабиальный герпес; циклоферон

Для цитирования: Шогенова А. Р., Кодзочкова А. А., Кушхова И. А., Мудренова И. А., Тхазаплизева Д. А., Атабаева М. А., Азмурзаев А. А., Камбачокова З. А., Камбачокова А. А. Патогенетическая терапия больных рецидивирующей герпетической инфекции. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 5–6: 25–29. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-25-29>.

Abstract

When treating patients with recurrent herpesvirus infection, it is necessary to use combination therapy, which involves the use of both chemotherapy and immunotropic drugs. Simultaneous use of drugs with different mechanisms of action allows to achieve greater efficiency than the use of monotherapy. The effectiveness of Cycloferon, an interferon inducer, which has an anti-inflammatory and immunomodulatory effect in combination therapy in patients with labial herpes, has been established. An accelerated elevation of rashes was observed against the background of the use of Cycloferon in combination therapy with acyclic nucleosides (Acyclovir); the severity of general intoxication syndrome, subjective symptoms (pain, itching, burning), and signs of inflammation (edema, hyperemia) decreased by half compared with the control group. Also, an increase in the duration of remission by 2–2.5 times was observed in patients taking Cycloferon. High efficiency, good tolerance by patients, as well as the possibility of using it with the main antiviral chemotherapy drugs indicate the advisability of including Cycloferon in the combination therapy in patients with recurrent herpes infection.

Keywords: herpesvirus infections; immunity; labial herpes; cycloferon

For citation: Shogenova A. R., Kodzokova A. A., Kushkhova I. A., Mudrenova I. A., Tkhasaplizheva D. A., Atabaeva M. A., Atmurzaev A. A., Kambachokova Z. A., Kambachokova A. A. Pathogenetic therapy of patients with recurrent herpetic infection. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 5–6: 25–29. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-25-29>.

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Чернышевского, 173,
КБ государственный университет им. Х. М. Бербекова, г. Нальчик, КБР, Российская Федерация, 360004.
E-mail: k.zareta.7@mail.ru

© Team of Authors, 2022

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

Введение

Герпесвирусные инфекции (ГИ) являются одними из самых распространённых вирусных инфекций человека и представляют собой важную медико-социальную проблему, так как включают вирусные заболевания, вызываемые широко распространёнными представителями семейства *Herpesviridae*. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [1–8]. Инфицированность вирусом простого герпеса (ВПГ) и обусловленная им заболеваемость из года в год растут, опережая скорость прироста населения Земли. В России заболеваемость генитальным герпесом в 2015 г. составила 13,5 случая на 100 тыс. населения: у лиц в возрасте 15–17 лет — 9,4 случая на 100 тыс. населения, а в возрасте старше 18 лет — 16,4 случая на 100 тыс. населения. Согласно данным ВОЗ от 2015 г., в мире 536 млн инфицированных ВПГ 2 типа и 3,7 млрд инфицированных ВПГ 1 типа (67% населения).

Клинически герпесвирусная инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (ВПГ-1, -2) проявляется в виде поражения кожи, полости рта, глаз, генитального тракта и генерализованного герпеса новорождённых. Доказано, что у больных с хроническими герпетическими инфекциями значительно чаще развиваются онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, бесплодие, патология плода. Вирусы герпеса индуцируют процессы атеросклероза, влияют на процесс психического развития человека, могут вызывать патологию нервных клеток. Патогенез герпетической инфекции является иммуноопосредованным [1, 2, 5, 6, 9]. Хроническая герпесвирусная инфекция, представляет собой трудную проблему, всё ещё далекую от своего решения. Это объясняется широкой распространённостью заболевания, недостаточной эффективностью, длительностью и дороговизной существующих методов лечения. Установлено, что около 90% городского населения во всех странах мира, инфицировано одним или несколькими серовариантами герпесвирусов. Причем антитела к ВПГ-1 выявляются у 99%, а к ВПГ-2 у 73% населения. Клинические проявления имеют 10–25% инфицированных, а рецидивирующими формами страдают от 2 до 12%.

Клинический исход первичной герпесвирусной инфекции в значительной мере определяется иммунным статусом организма. В то же время следует отметить, что характер патологических изменений в организме больных герпесом в значительной мере обусловлен возможностью интеграции генома вируса в геном клетки хозяина. Это способствует пожизненной персистен-

ции герпесвируса в организме человека и обуславливает изменения клеточного и гуморального иммунитета. Более того, сегодня герпесвирусные инфекции рассматриваются как инфекционная (приобретённая) болезнь иммунной системы, при которой длительная персистенция вируса в ряде случаев сопровождается продуктивной инфекцией герпесвирусом практически всех клеток иммунной системы, что проявляется их функциональной недостаточностью и способствует формированию иммунодефицита. Герпесвирусы не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, поддерживая длительную персистенцию. Таким образом, возникает своеобразный «порочный круг». Сохраняющиеся в течение всей жизни вируснейтрализующие антитела, хотя и препятствуют распространению, но не предупреждают развитие рецидивов [1, 2, 8–10]. В условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса от клетки по межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путём. Нарушения в иммунном статусе сохраняются как в фазе рецидива, так и в фазе ремиссии, что необходимо учитывать при лечении.

Среди многих проблем, связанных с ВПГ, особого внимания заслуживает вопрос лечения рецидивов и профилактики обострений герпесвирусной инфекции. Его актуальность, в связи с увеличением степени проявлений вирусного процесса, всё больше возрастает. Однако успешная терапия невозможна без понимания патогенеза заболевания, что не раз подчёркивали многие исследователи. Учитывая, что при герпесе, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, для повышения эффективности проводимого лечения в схемы терапии необходимо включать иммуномодулирующие препараты, способствующие коррекции иммунологического статуса больного, а также патогенетические средства, облегчающие состояние пациента и способствующие более действенному применению вышеперечисленных лекарств.

Одновременное использование препаратов с различными механизмами действия позволяет достичь большей эффективности, чем при монотерапии.

В последние годы арсенал иммуномодулирующих средств пополнился новыми эффективными препаратами. Среди них весьма популярным и пер-

спективным в качестве средства противовирусной иммунотерапии является полифункциональный препарат нового поколения — Циклоферон, который совместим с антибиотиками, противовирусными препаратами, повышает их эффективность, обладает антивирусной защитой [11–13]. Циклоферон (меглумина акредонацетат) является производным акридиноуксусной кислоты, обладает широким сектором биологической активности: оказывает иммуномодулирующее, противовирусное, противовоспалительное действие. Циклоферон индуцирует синтез раннего эндогенного интерферона α/β -типа. Основными клетками-продуцентами ИФН после введения препарата являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. По данным ряда авторов, Циклоферон обладает прямым и опосредованным (через выработку ИФН) иммуностимулирующим эффектом [11–13]. Препарат повышает уровень ИФН в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы, активирует стволовые клетки костного мозга, стимулирует образование гранулоцитов, преодолевает гематоэнцефалический барьер. Циклоферон активирует Т-лимфоциты и NK-клетки, нормализует баланс между CD4+ и CD8+ клетками, снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, повышает синтез высокоактивных антител, активирует фагоцитоз, а также стимулирует активность α -ИФН. Преимуществом Циклоферона по сравнению с другими синтетическими препаратами с полифункциональной активностью является низкая токсичность, быстрое проникновение в кровь, высокая биодоступность. Циклоферон быстро выводится из организма: 99% препарата элиминируется почками в неизменном виде в течение 24 ч. Интерферогенная активность сохраняется в течение 3 сут.

Циклоферон обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и противовирусным действием. Его основные фармакологические эффекты обусловлены, способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов. Препарат обратимо, на 6–8 ч, ингибирует избыточную продукцию нитро соединений, активных форм кислорода и других противовоспалительных факторов, определяющих степень местных и общих воспалительных реакций и выраженность интоксикации. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к снижению аутоагрессии и восстановлению функции Т-лимфоцитов. Одновременно препарат стимулирует микробицидную систему нейтрофильных гранулоцитов, ускоряет фагоцитоз и повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

Цель исследования — определить эффективность Циклоферона в комплексном лечении больных рецидивирующим лабиальным герпесом.

Материал и методы

Для достижения поставленных целей обследованные больные рандомизированы в 2 группы, равнозначные и сопоставимые по возрасту, форме течения и тяжести инфекционного процесса. Первая группа (контрольная) — 45 больных, получавшие базисную терапию Ацикловиром по 0,2 г 5 раз, в день в течение 5 дней, и вторая группа — 45 пациентов, которые на фоне базис-терапии получали Циклоферон внутрь по 2 таблетки 1 раз в сутки на 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20-, 23-, 26- и 29-й дни.

Все больные (65 женщин и 25 мужчин) были в возрасте 18–55 лет. Частота рецидивов герпесвирусной инфекции составляла 6–9 рецидивов в год, длительность заболевания от 1 года до 8 лет. Локализацией везикулезной сыпи у больных была красная кайма губ (в т. ч. слизистая внутренней поверхности нижней губы) и кожа близлежащих областей лица, кожа щёк. Нередко пузырьковым высыпаниям предшествовали субъективные ощущения в месте будущих высыпаний, такие как болезненность, зуд, жжение, то есть симптомы-предвестники, которые появляются за 20–36 ч до появления сыпи. У 50% пациентов отмечались продромальные явления в виде субфебрильной температуры, недомогания, слабости, головной боли. Увеличение регионарных лимфатических узлов, отёк и гиперемия тканей отмечались у 50% больных.

Эффективность препарата оценивали по клиническим, биохимическим и иммунологическим критериям.

Результаты проведённых исследований обработаны математически с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica.

Результаты исследования

В результате клинических наблюдений у больных на фоне приёма Циклоферона выявлено сокращение продолжительности сроков разрешения высыпаний, общетоксикационного синдрома, субъективных симптомов (боль, зуд, жжение), признаков воспаления (отёк, гиперемия) в два раза по сравнению с контрольной группой. Также выявлено увеличение продолжительности ремиссии в 2–2,5 раза у больных на фоне приёма Циклоферона. По-видимому, это связано с его противовоспалительным действием. Нежелательных явлений, связанных с приёмом Циклоферона, у обследуемых больных не обнаружено по сравнению с контрольной группой.

Ведущая роль в течение герпесвирусной инфекции принадлежит состоянию иммунной системы больного, резервным возможностям организма [6, 8, 10, 14, 15]. Проведённые исследования показывают, что у больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса определяется иммунная недостаточность, о чём свидетельствуют выраженная Т-лимфоцитопения у большинства больных, снижение содержания CD4+ в 75%, умеренное повышение уровня CD8+ у 67% больных, относительно увеличение количества В-лимфоцитов в фазу рецидива у 79% больных (таблица). Снижение ИРИ достоверно у 59% больных, наблюдается значимое повышение ЦИК у 81% больных. В основе любого воспалительного процесса лежат изменения в иммунном ответе, ко-

Показатели иммунитета у больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией в зависимости от метода лечения

Immunity indicators in patients with recurrent herpesvirus infection depending on the method of treatment

Показатель	Период исследования	Больные, получавшие базис-терапию (Ацикловир)			Больные, получавшие базис-терапию + Циклоферон		
		<i>n</i>	$\bar{X} \pm m$	<i>p</i>	<i>n</i>	$\bar{X} \pm m$	<i>p/p₁</i>
Тл CD 3(%)	Здоровые	40	61±1,1	—	40	61±1,1	—/—
	I	45	51±1,7	<0,001	45	54±1,4	<0,001/>0,05
	II	30	55±1,6	<0,001	30	59±1,5	>0,05/>0,05
	III	20	59±1,3	>0,05	30	61±1,2	>0,05/>0,05
Тх CD 4(%)	Здоровые	40	38±0,5	—	40	38±0,5	—/—
	I	45	30±1,0	<0,001	45	32±1,3	<0,001/>0,05
	II	30	33±1,1	<0,001	30	36±1,2	<0,05/>0,05
	III	20	36±1,3	>0,05	20	38±1,1	>0,05/>0,05
Тс CD 8(%)	Здоровые	40	17±1,1	—	40	17±1,1	—/—
	I	45	23±0,9	<0,001	45	22±0,8	<0,001/>0,05
	II	30	21±0,8	<0,01	30	20±1,0	<0,01/>0,05
	III	20	19±1,0	>0,05	20	17±0,8	>0,05/>0,05
ИРИ	Здоровые	40	2,1±0,03	—	40	2,1±0,03	—/—
	I	45	1,7±0,05	<0,001	45	1,8±0,04	<0,001/>0,05
	II	30	1,9±0,04	<0,01	30	2,0±0,05	>0,05/>0,05
	III	20	2,0±0,04	>0,05	20	2,1±0,07	>0,05/>0,05

Примечание. I — период разгара заболевания; II — период ранней реконвалесценции; III — период поздней реконвалесценции; *p* — достоверность отличий от показателей группы здоровых лиц; *p₁* — достоверность отличия от группы больных, получавших стандартную базис-терапию.

Note. I — the peak of the disease; II — early convalescence; III — late convalescence; *p* — the significance of differences compared to the indicators of a group of healthy individuals; *p₁* —

которые являются одной из причин хронического течения заболевания.

Применение препарата Циклоферон приводит к снижению «вирусной нагрузки» и улучшению показателей иммунного ответа (CD4+ Т-лимфоциты) (см. таблицу).

Содержание CD4+ лимфоцитов достоверно повысилось более значимо в группе больных с Циклофероном, содержание CD8+ — лимфоцитов достоверно снизилось у большинства больных — 78% на фоне лечения Циклофероном, а в группе

стандартной терапии — у 45% больных. Повышение уровня CD4+ клеток и снижение содержания CD8+ лимфоцитов привело к повышению иммунорегуляторного индекса.

Таким образом, на основании литературных данных и результатов нашего исследования, можно сделать вывод о высокой эффективности и безопасности препарата Циклоферон и целесообразности включения этого препарата в комплексную терапию больных с герпесвирусной инфекцией.

Литература/References

- Исаков Д.В., Исаков В.А. Новые аспекты патогенеза простого герпеса. Вестник гематологии. 2016; 12 (4): 13–18. [Isakov D.V., Isakov V.A. Novye aspekty patogenezа prostogo herpesа. Vestnik Gematologii. 2016; 12 (4): 13–18. (in Russian)]
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпес вирусные инфекции человека. 2-е изд. перераб. доп.: руководство для врачей. / Под ред. В.А. Исакова. СПб.: Спец Лит, 2013; 670. ISBN 978-5-299-00454-0. [Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Gerpes virusnye infektsii cheloveka. 2-e izd. pererab. dop.: rukovodstvo dlya vrachej. / Pod red. V.A. Isakova. SPb.: Spets Lit, 2013; 670. ISBN 978-5-299-00454-0. (in Russian)]
- Камбачокова З.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных генитальным герпесом. Вестник Башкортостана. 2012; 3: 46–49. [Kambachokova Z.A. Pokazateli kletochного i ghumoral'nogo immuniteta u bol'nykh genital'nym herpesom. Vestnik Bashkortostana. 2012; 3: 46–49. (in Russian)]
- Викторов Г.Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 14 (5): 104–116. [Vikulov G.Kh. Immunologicheskie aspekty herpes-virusnykh infektsij. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2015; 14 (5): 104–116. (in Russian)]
- Jiang X., Chentoufi A.A., Hsiang C. et al. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can protect neuron-derived C1300 and Neuro2a cells from granzyme B-induced apoptosis and CD8 T-cell killing. J Virol. 2011; 85 (5): 2325–2332. doi: 10.1128/JVI.01791-10. Epub 2010 Dec 22.
- Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями. Инфекционные болезни. 2011; 9 (1): 19–22. [Nagoev B.S., Kambachokova Z.A. Tsitokinoviy status u bol'nykh
- герпесвирусными инфекциями. Infektsionnye Bolezni. 2011; 9 (1): 19–22. (in Russian)]
- Веретенникова М.А. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм. Фундаментальные исследования. 2014; 7–8: 1630–1634. [Veretennikova M.A. Sovremennaya farmakoterapiya herpesа s ispol'zovaniem razlichnykh lekarstvennykh form. Fundamental'nye issledovaniya. 2014; 7–8: 1630–1634. (in Russian)]
- Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Цитокиновый статус больных с герпесвирусными инфекциями. Инфекционные болезни. 2011; 11 (1): 19–23. [Nagoev B.S., Kambachokova Z.A. Tsitokinoviy status bol'nykh s herpesvirusnymi infektsiyami. Infektsionnye bolezni. 2011; 11 (1): 19–23. (in Russian)]
- Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Марданлы С.С., Ротанов С.В. Распространённость вирусов герпеса человека среди контингентов различного возраста. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 2: 50–55. [Mardanly S.G., Arsen'eva V.A., Mardanly S.S., Rotanov S.V. Rasprostranennost' virusov herpesа cheloveka sredi kontingentov razlichного возраста. Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii. 2019; 2: 50–55. (in Russian)]
- Пронькина Н.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Ю.С. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Фундаментальные исследования. 2013; 5 (1): 124–128. [Pron'kina N.S., Bulygin G.V., Kamzalakova N.I., Tikhonova Yu.S. Kharakteristika parametrov immunnogo statusа u bol'nykh khronicheskoy gerpeticheskoy infektsiej s formirovaniem sindroma khronicheskoy ustalosti i immunnой disfunktsii. Fundamental'nye issledovaniya. 2013; 5 (1): 124–128. (in Russian)]

11. Алимбарова Л.М. Применение Циклоферона при лечении герпес вирусной инфекции. Антибиотики и химиотер. 2014; 59 (3–4): 22–29. [Alimbarova L.M. Primenenie Tsikloferona pri lechenii herpes virusnoj infektsii. Antibiotiki i khimioter. 2014; 59 (3–4): 22–29. (in Russian)]
12. Бажанова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение. Экспериментальная клиническая фармакология. 2012; 75 (7): 40–44. [Bazhanova E.D. Tsikloferon: mekhanizm dejstviya, funktsii i primeneniye. Eksperimental'naya Klinicheskaya Farmakologiya. 2012; 75 (7): 40–44. (in Russian)]
13. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П. Клиническая оценка применения циклоферона в комплексном лечении пациентов с острым герпесвирусным оптическим невритом. Вестник ВолгГМУ. 2018; 4 (68): 28–32. [Povalyaeva D.A., Egorov V.V., Smolyakova G.P., Danilova L.P. Klinicheskaya otsenka primeneniya tsikloferona v kompleksnom lechenii patsientov s ostrym herpesvirusnym opticheskim nevitom. Vestnik VolgGMU. 2018; 4 (68): 28–32. (in Russian)]
14. Камбачокова З.А., Хамурзова М.А., Арамисова Р.М. Иммунопатогенетические нарушения у больных герпесвирусными инфекциями. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (9–10): 28–31. [Kambachokova Z.A., Khamurzova M.A., Aramisova R.M. Immunopatogeneticheskie narusheniya u bol'nykh herpesvirusnymi infektsiyami. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 65 (9–10): 28–31. (in Russian)]
15. Kambachokova Z.A., Aramisova R.M., Shogenova M.S. et al. Anti-inflammatory cytokinin is in blood serum of patients with recurrent genital herpes. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2018; 9 (6): 223–227.

Информация об авторах

Шогенова Алина Руслановна — доцент Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; руководитель центра стоматологической терапии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Кодзокова Амина Аниуаровна — студента 6 курса, Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия

Кушхова Изабэлла Аслановна — студента 6 курса, Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Мудренова Инна Асланбековна — студента 6 курса, Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Тхазаплизева Диана Альбертовна — студента 6 курса, Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Атабаева Марина Альбертовна — студента 6 курса, Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Атмурзаев Алим Азгорович — студент 6 курса, Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

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

Камбачокова Амина Аслановна — студента 1 курса, Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

About the authors

Alina R. Shogenova — Associate Professor of the Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery; Head of the Dental Therapy Center, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Amina A. Kodzokova — 6th year student, Faculty of Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Isabella A. Kushkhova — 6th year student, Faculty of Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Inna A. Mudrenova — 6th year student, Faculty of Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Diana A. Tkhasaplizheva — 6th year student, Faculty of Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Marina A. Atabaeva — 6th year student, Faculty of Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Alim A. Atmurzaev — 6th year student, Faculty of Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

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

Amina A. Kambachokova — 1st year student, Faculty of Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Этиологическая характеристика возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных

*О. Ю. КУЦЕВАЛОВА¹, Д. А. РОЗЕНКО¹, Ю. Ю. КОЗЕЛЬ¹,
В. В. СЕМЯННИКОВ¹, Т. В. АУШЕВА¹, И. В. ПУСТОВАЯ¹, Е. А. МАРЫКОВ¹,
А. И. АЛАВЕРДЯН², Д. А. ГУСАК³, А. В. МИКУТИН⁴, Д. И. МИРОШНИЧЕНКО⁴,
А. Г. АНИСИМОВА⁴, Л. Г. БОРОНИНА⁴

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

² ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Etiological Characteristics in Causative Agents of Infectious Complications in Cancer Patients

*OLGA YU. KUTSEVALOVA¹, DMITRI A. ROZENKO¹, YULIYA YU. KOZEL¹,
VASILY V. SEMYANNIKOV¹, TATIANA V. AUSHEVA¹, IRINA V. PUSTOVAYA¹,
EGOR A. MARYKOV¹, ARTEM I. ALAVERDYAN², DARYA A. GUSAK³,
ANDREY V. MIKUTIN⁴, DMITRI I. MIROSHNICHENKO⁴,
ANASTASIA G. ANISIMOVA⁴, LYUBOV G. BORONINA⁴

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

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³ Helmholtz National Research Centre of Eye Diseases, Moscow, Russia

⁴ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

⁵ Ural State University, Yekaterinburg, Russia

Резюме

Актуальность. Риски развития инфекционных осложнений у онкологических больных являются наиболее частыми и тяжёлыми среди всех осложнений. Особую сложность придаёт развитие грибово-бактериальных инфекций. **Цель.** Дать этиологическую характеристику возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных. **Методы.** Исследование проводилось с января 2020 г. по декабрь (включительно) 2021 г. Было обследовано 3662 госпитализированных пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 1 года до 85 лет с клиническими проявлениями инфекционного процесса. Для уточнения этиологии инфекционного процесса и верификации возбудителя использовали традиционный микробиологический метод, для выявления продукции карбапенемаз и БЛРС — фенотипические методы и метод ПЦР в режиме реального времени. **Результаты.** Наиболее подвержены инфекционным осложнениям органы дыхательной системы, кожа и мягкие ткани, а также система крови. В этиологии инфекционных осложнений ведущее место занимают грамотрицательные бактерии. Проведённое микробиологическое исследование позволило установить, что устойчивость к цефалоспорином и к карбапенемам у энтеробактерий реализуется с помощью различных механизмов резистентности. Наиболее важными и представляющими особую опасность являются β -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы. Мониторинг позволил выявить рост карбапенемазопродуцирующих изолятов *Klebsiella pneumoniae* (34,9%), распространение карбапенемаз среди штаммов *Escherichia coli* (5,1%), рост распространения штаммов *Acinetobacter baumannii* с продукцией NDM-групп (32,6%). **Заключение.** Назначения антибактериальных препаратов должны основываться только на результатах микробиологической диагностики. Сложившаяся ситуация требует современных методов микробиологической диагностики: использование только актуальных (периодически обновляющихся) критериев определения чувствительности к антимикробным препаратам, внедрение фенотипических тестов, которые позволяют получить достоверную информацию без проведения молекулярно-генетических методов.

Ключевые слова: инфекционные осложнения; онкологические больные; грамотрицательные бактерии; антибиотикорезистентность

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. 14 линия, д. 63, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.
E-mail: Olga_kutsevalova@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 63, 14 liniya st., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, 344037 Russian Federation. E-mail: Olga_kutsevalova@mail.ru

Для цитирования: Куцевалова О. Ю., Розенко Д. А., Козель Ю. Ю., Семянников В. В., Аушева Т. В., Пустовая И. В., Марьков Е. А., Алавердян А. И., Гусак Д. А., Микутин А. В., Мирошниченко Д. И., Анисимова А. Г., Боронина Л. Г. Этиологическая характеристика возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 5–6: 30–38. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-30-38>.

Abstract

Background. Infectious complications are the most frequent and severe among all complications in cancer patients. The development of fungal-bacterial infections is particularly difficult. **The aim** was to develop an etiological description for the causative agents of infectious complications in oncological patients. **Materials and methods.** The study was conducted from January, 2020 to December (inclusive both dates), 2021. 3662 hospitalized patients (men and women) aged from 1 to 85 years with clinical manifestations of an infection were examined. The traditional microbiological method was used to clarify the etiology of the infectious process and to verify the pathogen. Phenotypic and real-time PCR methods were used for detection of carbapenemase and ESBL production. **Results.** The organs of the respiratory system, skin, soft tissues, and blood are most susceptible to infectious complications. In the etiology of infectious complications, the leading place is occupied by gram-negative bacteria. The conducted microbiological study made it possible to establish that resistance to cephalosporins and carbapenems in enterobacteria is realized through various resistance mechanisms. Extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases are particularly relevant and concerning. Monitoring revealed the growth of carbapenemase-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* (34.9%), the spread of carbapenemase among *Escherichia coli* strains (5.1%), the increase in the spread of *Acinetobacter baumannii* strains with the production of NDM groups (32.6%). **Conclusion.** Prescription of antibacterial drugs should be based only on the results of microbiological diagnostics. The current situation requires modern methods of microbiological diagnostics: the use of only up-to-date (periodically updated) criteria for determining sensitivity to antimicrobial drugs, as well as the introduction of phenotypic tests that provide reliable information without molecular genetic methods.

Keywords: infectious complications; cancer patients; gram-negative bacteria; antibiotic resistance

For citation: Kutsevalova O. Yu., Rozenko D. A., Kozel Yu. Yu., Semyannikov V. V., Ausheva T. V., Pustovaya I. V., Marykov E. A., Alaverdyan A. I., Gusak D. A., Mikutin A. V., Miroshnichenko D. I., Anisimova A. G., Boronina L. G. Etiological characteristics in causative agents of infectious complications in cancer patients. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 5–6: 30–38. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-30-38>.

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1] продолжительность жизни больных со злокачественными новообразованиями в течение последних лет значительно увеличилась. Это связано с достижениями и повышением эффективности хирургических операций, появились новые технологии в химио- и лучевой терапии. Но риск развития инфекционных осложнений у онкологических больных, по-прежнему, остаётся. Именно инфекционные осложнения остаются наиболее частыми и тяжёлыми среди всех осложнений, возникающих у онкологических больных в процессе лечения, и могут быть непосредственной причиной их смерти. Связано это с анемией, истощением, объёмом и длительностью оперативных вмешательств, обширной кровопотерей в ходе операции, опухолевой интоксикацией. Одним из факторов, предрасполагающим к более частому развитию инфекционных процессов у этой категории больных, может быть сама злокачественная опухоль. Особую сложность лечению инфекций у онкологических больных придаёт развитие грибово-бактериальных инфекций [2–8]. У данной группы больных лечение этих осложнений представляет особую сложность, так как для них характерно снижение иммунологического ответа, наличие серьёзных сопутствующих заболеваний, нарушение многих видов обмена. Так, хирургическое лечение, химио-

терапия и лучевая терапии негативно влияют на состояние естественных биологических барьеров, снижая устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды или повышая патогенность сапрофитов, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках.

Инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями и, в частности, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в современной медицине представляют наиболее серьёзную проблему, оказывают существенное влияние на прогноз и исходы заболеваний, остаются нередкой причиной летальности больных в отделениях хирургического профиля, реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [9–12]. Согласно данным ВОЗ [13], наиболее серьёзную опасность, на сегодня, для больных представляют штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, различные представители порядка Enterobacterales (в частности *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) — устойчивые к карбапенемам, особенно продуценты карбапенемаз и бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что характерно для энтеробактерий. Именно эти бактерии на сегодня представляют наиболее серьёзную опасность для больных, так как обладают множественной лекарственной устойчивостью, особенно при таких жизнеугрожающих осложнениях, как инфекции кровотока и пневмония. Для их лечения требуется дорогостоящее медицинское оборудование, дорогостоящее медикаментозное лечение. Распростра-

нение среди энтеробактерий бета-лактамаз расширенного спектра привело к тому, что при лечении тяжёлых госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, цефалоспорины практически полностью утратили своё значение. Препаратами выбора при лечении тяжёлых инфекций стали карбапенемы. Полирезистентные бактерии получили возможность широкого распространения за пределы стационаров, тем самым вызывая тяжёлые внебольничные инфекции и затрудняя проведение своевременной этиотропной антибактериальной терапии [14–18].

В своё время, усовершенствование режимов химиотерапии у онкологических больных приводило к возникновению факторов риска развития инвазивного кандидоза; агранулоцитозу, нарушению целостности слизистых оболочек, длительному применению ЦВК, повторной антибактериальной терапии, длительному парентеральному питанию. При этом повышение интенсивности противоопухолевой терапии может сопровождаться повышением инфекционно-опосредованной летальности за счёт микозов.

Candida spp. являются возбудителями в 9–22% случаев всех внутрибольничных инфекций [19–22].

Таким образом, изменение структуры возбудителей инфекционных осложнений со всё возрастающей ролью грибковых патогенов, рост резистентности к антимикотическим препаратам выводят проблему микробиологической диагностики на новый уровень. Своевременная диагностика является ключом к обеспечению благоприятного исхода [23].

Цель исследования — дать этиологическую характеристику возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных.

Материал и методы

Исследование проводилось с января 2020 г. по декабрь (включительно) 2021 г. Было обследовано 3662 госпитализированных пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 1 года до 85 лет с клиническими проявлениями инфекционного процесса (пневмония, инфекции крови, нагноение хирургических ран, распад швов, перитонит).

Для уточнения этиологии инфекционного процесса и верификации возбудителя использовали традиционный микробиологический метод, который включал в себя микроскопическое исследование и посев на широкий спектр питательных сред, метод иммунно-ферментного анализа, клинико-лабораторные исследования.

Видовую идентификацию микроорганизмов проводили на автоматическом анализаторе VITEK2 (bioMérieux, Франция) и с помощью времяпролётной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass 4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия) в рамках договора о научном сотрудничестве с Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Ре-

комендуемые значения Score $\geq 2,0$ использовали в качестве критерия надёжной видовой идентификации.

Для изучения основных факторов резистентности (генетические детерминанты резистентности) проблемных возбудителей инфекционных осложнений у больных онкологического профиля были отобраны наиболее значимые грамотрицательные бактерии для создания коллекции антибиотикорезистентных штаммов (*K.pneumoniae*, *E.coli*, *Paeruginosa*, *A.baumannii*).

Для интерпретации результатов определения чувствительности использовали рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)» Новая версия 2021-01 [24, 25]. Для контроля качества использовали штаммы: *E.coli* ATCC® 25922, *E.coli* ATCC® 35218 и *Paeruginosa* ATCC® 27853.

Выявление продукции БЛРС. Наличие БЛРС определяли у всех изолятов с МПК минимум одного из исследуемых оксимино-бета-лактамов (цефотаксим, цефтазидим, цефепим) > 1 мг/л на основании фенотипического метода оценки их синергизма с клавулановой кислотой. Заключение о продукции БЛРС делали в случае снижения МПК оксимино-бета-лактама в присутствии клавулановой кислоты в фиксированной концентрации 4 мг/л в 8 и более раз и по наличию или отсутствию синергизма между цефалоспорином III–IV поколения и клавулановой кислотой с помощью метода двойных дисков. Тестированию были подвержены все штаммы *K.pneumoniae* и *E.coli* [26].

Выявление карбапенемаз. Продукцию карбапенемаз определяли фенотипическим методом инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method, CIM). Наличие генов наиболее распространённых металло-бета-лактамаз (VIM, IMP и NDM групп) и сериновых карбапенемаз (групп KPC и OXA-48) у всех изолятов, имеющих значения МПК меропенема и эртапенема $> 0,125$ мг/л, определено методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия) и амплификатора Real-Time CFX (Bio-Rad Laboratories США). В качестве положительных контролей были использованы имеющиеся в коллекции лаборатории штаммы *E.coli*, *K.pneumoniae* и *Paeruginosa*, продуцирующие известные карбапенемазы.

Критерием отбора изолятов для выявления продуцентов карбапенемаз служили: резистентность или сниженная чувствительность к одному или нескольким из карбапенемов (имипенему, меропенему, эртапенему). Продукцию карбапенемаз определяли для всех изолятов энтеробактерий с МПК меропенема $> 0,128$ мг/л фенотипическим методом инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method, CIM) [27, 28].

Выявление металло-бета-лактамаз. О продукции ферментов металло-β-лактамаз (МБЛ) делали заключение по наличию синергизма между диском с ЭДТА и хотя бы одним из бета-лактамовых антибиотиков (цефтазидимом, имипенемом и меропенемом) [29]. Тестированию на продукцию МБЛ были подвержены энтеробактерии с положительным CIM-тестом и *A.baumannii* и *Paeruginosa*, резистентные хотя бы к одному из карбапенемов (имипенему, меропенему). И далее, наличие наиболее распространённых генов приобретённых карбапенемаз определяли с помощью метода ПЦР в режиме реального времени на коммерческих наборах «АмплиСенс® MDR Acinetobacter-OXA-FL», «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия. Для контроля реакции использовали штаммы *K.pneumoniae* и *Paeruginosa* с ранее установленной продукцией карбапенемаз.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США). Для сравнения данных использованы критерии Хи-квадрат Пирсона.

Результаты исследования

Этиологическая характеристика инфекционных осложнений и возбудителей

В зависимости от локализации инфекционного процесса, наиболее частыми были воспалительные процессы кожи и мягких тканей — 1012 (27,6%) случаев и дыхательной системы — 1180 (32,2%), инфекции крови составили 772 (21,1%) случая. Практически с одинаковой частотой распределились воспалительные процессы брюшной полости — 380 (10,4%) и мочевых путей — 312 (8,5%) случаев. В единичных случаях нейроинфекция была отмечена у 6 (0,2%) пациентов (рис. 1).

В результате от 3662 пациентов с различными инфекционными осложнениями возбудитель был верифицирован у 3268 (89,2%). Из них, частота встречаемости в монокультуре составила 89,2% (2 914 пациентов), 10,8% (354 пациентов) — микстинфекция. Бактериальная микстинфекция составила 236 (66,7%). Как правило это были сочетания: *A.baumannii* + *E.faecium*; *K.pneumoniae* + *E.faecium*; *K.pneumoniae* + *Paeruginosa*; *A.baumannii* + *K.pneumoniae* и прочие. Бактериально-грибковые ассоциации составили 118 (33,3%) и состояли в следующих комбинациях: *A.baumannii* + *C.albicans*; *A.baumannii* + *C.albicans*; *K.pneumoniae* + *C.parapsilosis*; *A.baumannii* + *C.glabrata*; *E.faecium* + *C.glabrata*, *K.pneumoniae* + *Aspergillus* spp., *A.baumannii* + *Mucor* spp. и прочие.

Таким образом, в общей сложности от 3662 пациентов было верифицировано 3622 возбудителя, причастных к инфекционным осложнениям, различными методами (микробиологическим методом получены 3434 культуры и серологическим, иммуно-ферментным и методом ИФА и ПЦР верифицировано 188 возбудителей).

У 394 (10,8%) пациентов возбудитель не был обнаружен: у 92 пациентов с пневмонией, 288 пациентов — с подозрением на инфекцию крови, 14 пациентов — с инфекцией мочевых путей.

Микробиологическим методом получили 3434 изолятов бактерий и грибов. Из них: грамотрицательные бактерии составили 2232 (65,0%) изолятов, грамположительные — 1022 (29,8%) изолятов, *Candida* spp. — 89 (2,6%) изолятов и прочие: анаэробные бактерии — 42 (1,2%), *Aspergillus* spp. — 35 (1,0%), *Mucor* spp. — 14 (0,4%) изолятов (рис. 2).

Другими методами смогли верифицировать 188 возбудителей. От общего же количества всех верифицированных частота встречаемости была: *Mycoplasma pneumoniae* — 10 (0,3%), *Mycobacterium tuberculosis* — 9 (0,2%), антиген *Aspergillus* spp. — 27 (0,7%), *C.difficile* — 14 (0,4%). Мананновый антиген *Candida* spp. был положительным у 122 (3,4 %) пациентов с подо-

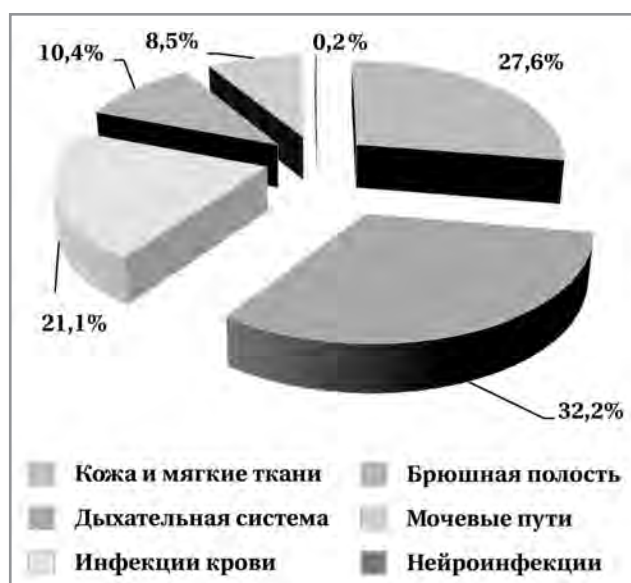


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации инфекции (n=3662).

Fig. 1. Distribution of patients depending on the localization of infection (n=3662).

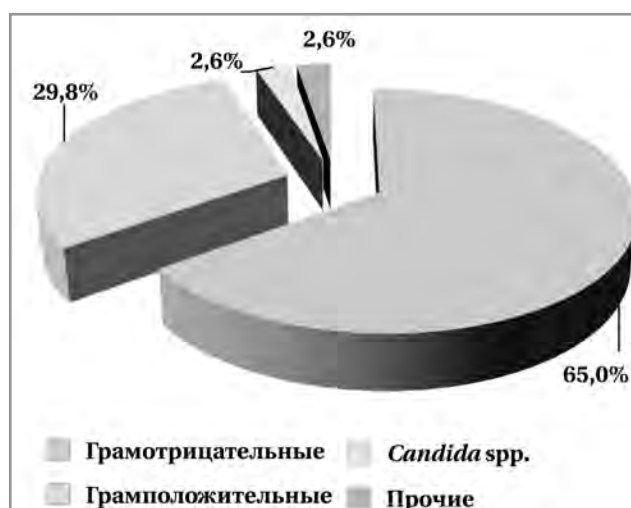


Рис. 2. Распределение (%) по частоте встречаемости выделенных микробиологическим методом культур (n=3622).

Fig. 2. Distribution (%) by frequency of occurrence of cultures isolated by microbiological method (n=3622).

зрением на инфекцию крови. При нейроинфекции существенную роль сыграл метод агглютинации для обнаружения *Cryptococcus neoformans*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. Возбудители были обнаружены каждый по 2 случая и суммарно составили 0,1%.

Среди всех осложнений следует добавить сопутствующее, которое возникало на фоне использования антибиотиков — псевдомембранозный колит. Частота встречаемости токсин-продуцирующих штаммов (цитотоксин TcdA и TcdB) *C.diff-*

ficile составила 14 (0,4%) случаев от общего числа верифицированных возбудителей инфекционного процесса, но в то же время 10,2% от 137 больных с подозрением на заболевание.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к крайне приоритетной группе относятся бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, которые представляют особенно серьёзную опасность для пациентов больницы, ЛРЦ, для лечения которых требуются медицинские устройства, такие как аппараты для искусственной вентиляции лёгких и венозные катетеры. В эту группу входят *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *E.coli*, *Klebsiella* spp. Они могут вызывать тяжёлые и часто смертельные инфекции (инфекции кровотока и пневмонию) [30]. Согласно полученным данным, основную группу возбудителей в нашем исследовании также составили грамотрицательные бактерии — 2232 (61,6%).

По частоте встречаемости грамотрицательные бактерии распределились в следующем порядке (рис. 3). Наиболее частым возбудителем была *K.pneumoniae* — 781 (35,0%) изолятов, практически с одинаковой частотой встречались *A.baumannii* — 491 (21,9%) и *Paeruginosa* — 390 (17,5%), реже *E.coli* — 372 (16,7%). Прочие грамотрицательные бактерии насчитывали 198 (8,9%) штаммов, в эту группу вошли *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus* spp., *Burkholderia cepacia*, новые возбудители инфекции крови — *Ralstonia insidiosa*, *Achromobacter xylosoxidans* и другие грамотрицательные.

Результаты исследования антибиотикорезистентности

Представители порядка Enterobacterales.

Для штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli* сохранялся высокий уровень резистентности к цефалоспорином, в частности за счёт продукции БЛРС. Частота встречаемости представлена в табл. 1.

Таблица 1. Частота встречаемости продуцентов БЛРС среди штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli*
Table 1. Frequency of occurrence of BLRS producers among *K.pneumoniae* and *E.coli* strains

Микроорганизмы	Всего изолятов	Маркеры резистентности	Количество изолятов	%
<i>K.pneumoniae</i>	781	БЛРС	730	93,5
<i>E.coli</i>	372		281	75,5

Таблица 2. Частота резистентности к цефалоспорином у штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli*
Table 2. Frequency of resistance to cephalosporins in *K.pneumoniae* and *E.coli* strains

Антибиотик	<i>K.pneumoniae</i> , n=781		<i>E.coli</i> , n=372	
	Ч + У	Р	Ч + У	Р
Цефотаксим	4,4	747 (95,6%)	21,2	293 (78,8%)
Цефтазидим	3,6	753 (96,4%)	19,9	298 (80,1%)
Цефепим	8,3	716 (91,7%)	25,0	279 (75,0%)

Таблица 3. Частота встречаемости продуцентов карбапенемаз среди штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli*
Table 3. Frequency of occurrence of carbapenemase producers among *K.pneumoniae* and *E.coli* strains

Микроорганизмы	Всего изолятов	Маркеры резистентности	Количество изолятов	%
<i>K.pneumoniae</i>	781	Карбапенемазы	273	34,9
<i>E.coli</i>	372		19	5,1

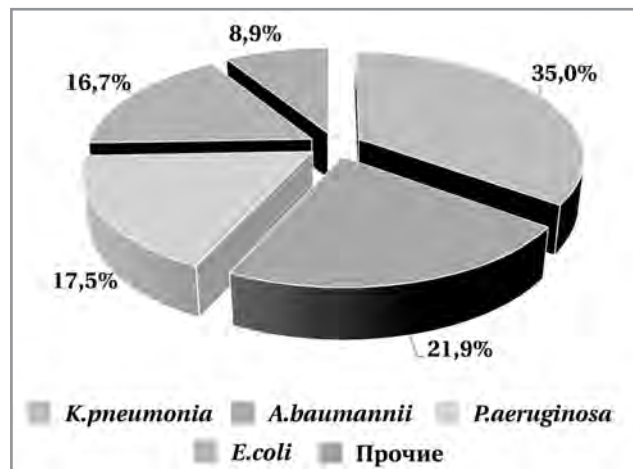


Рис. 3. Частота встречаемости исследуемых изолятов грамотрицательных бактерий (n=2232).

Fig. 3. Frequency of occurrence of the studied isolates of gram-negative bacteria (n=2232).

И как следствие, исследуемые штаммы *K.pneumoniae* и *E.coli* проявляли высокий уровень резистентности к основным цефалоспорином, а именно: к цефотаксиму — 96,7 и 71,2%, цефтазидиму — 95,5 и 54,0%, цефепиму — 95,5 и 54,0%, соответственно (табл. 2)

Продукция карбапенемаз была выявлена у 34,9% штаммов *K.pneumoniae* и 5,1% штаммов *E.coli* (табл. 3), резистентность к эртапенему, меропенему, имипенему составила 61,7% и 6,7%; 55,6 и 5,6%; 58,1 и 5,6%, соответственно, для штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli* (табл. 4).

По результатам молекулярно-генетических исследований наиболее распространёнными детерминантами резистентности по-прежнему остаются сериновые карбапенемазы ОХА-48-групп, имеют место продуценты металло-бета лактамаз. Особое внимание вызывают штаммы с наличием нескольких генов резистентности —

Таблица 4. Частота резистентности к карбапенемам у штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli***Table 4. Frequency of resistance to carbapenems in *K.pneumoniae* and *E.coli* strains**

Антибиотик	<i>K.pneumoniae</i> , n=781		<i>E.coli</i> , n=372	
	Ч + У	Р	Ч + У	Р
Эртапенем	38,3	482 (61,7%)	93,3	25 (6,7%)
Меропенем	44,5	434 (55,6%)	99,2	21 (5,6%)
Имипенем	41,9	454 (58,1%)	99,3	21 (5,6%)

Таблица 5. Генетические детерминанты резистентности у штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli***Table 5. Genetic determinants of resistance in *K.pneumoniae* and *E.coli* strains.**

Микроорганизмы	Всего изолятов	Маркеры резистентности	Количество изолятов	%
<i>K.pneumoniae</i>	781	БЛРС	730	93,5
		OXA-48-гр	86	11,0
		NDM + OXA-48-гр	16	2,0
		NDM- групп	171	21,9
<i>E.coli</i> 372	БЛРС	281	75,5	
		NDM-групп	15	4,0
		KPC + NDM-групп	4	1,1

Таблица 6. Частота встречаемости и типы карбапенемаз у изолятов *A.baumannii***Table 6. Frequency of occurrence and types of carbapenemases in *A.baumannii* isolates**

Микроорганизм	Всего изолятов	Типы карбапенемаз	Количество изолятов	%
<i>A.baumannii</i>	491	OXA-24/40-групп	282	57,4
		OXA-23- групп	47	9,6
		OXA-24/40- и OXA-23-гр	2	0,4
		NDM-групп	160	32,6

молекулярного класса МБЛ и OXA-48, сочетанная продукция карбапенемаз МБЛ — OXA-48 и БЛРС.

Все полученные карбапенемазы у штаммов *E.coli* относились к МБЛ NDM-групп. Появились штаммы *E.coli* с продукцией KPC и NDM-групп (табл. 5).

Таким образом, из 781 штаммов *K.pneumoniae* только 51 (6,5%) штамм был без генетических детерминант резистентности. Все 273 штамма, продуцирующие карбапенемазы, были резистентны к цефалоспорином III–IV поколения. Сочетанная продукция БЛРС и карбапенемаз обнаружена у 222 (28,4 %) штаммов. Продуценты БЛРС без карбапенемаз составили 508 (65,1%) штаммов *K.pneumoniae*.

По данным наших исследований, наблюдается увеличение ($p=0,0802$) частоты встречаемости карбапенемазопродуцирующих изолятов *K.pneumoniae* (показатель 25,5% за период 2018–2019 гг. в сравнении с 34,9% за период 2020–2021 гг.), существенно ($p=0,0027$) увеличилась частота встречаемости продуцентов NDM-групп (показатель 11,0% за период 2018–2019 гг. в сравнении с 23,9% за период 2020–2021 гг.).

В отношении штаммов *E.coli*, по-прежнему сохраняется высокий уровень продуцентов БЛРС (75,5%) и низкий уровень резистентности карбапенемаз (5,1%). NDM-групп составляют основную группу — 15 (4,0%) штаммов. За период 2020–2021 гг. появились ассоциации KPC + NDM-групп — 4 (1,1%) штамма.

***A.baumannii*.** В настоящее время *Acinetobacter baumannii* является одним из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций. Список

препаратов для лечения инфекций, вызванных бактериями рода *Acinetobacter*, очень ограничен в связи с низкой природной чувствительностью к большинству β -лактамов антибиотиков. При этом наблюдается высокий уровень резистентности к имеющимся препаратам. Это затрудняет выбор для лечения.

По нашим данным, из 491 штамма *A.baumannii* резистентными к имипенему и меропенему были 359 (73,1%) штаммов.

Наличие генов приобретённых карбапенемаз молекулярного класса D, относящихся к группам OXA-24/40, составили основную группу — 282 (57,4%) штаммов. Реже встречались OXA-23 — 47 (9,6%) штаммов. OXA-58 не обнаружены.

Одновременное наличие генов OXA-24/40- и OXA-23-подобных бета-лактамаз обнаружено у 2 (0,4%) штаммов *A.baumannii*. Гены молекулярного класса МБЛ, группы NDM обнаружены у 32,6% (160 штаммов) изолятов *A.baumannii*. Наблюдается стойкий рост распространения штаммов *A.baumannii* NDM-групп (25,0% за период 2018–2019 гг.). У всех исследованных изолятов *Acinetobacter* spp. не было найдено генов GES-5- и GES-2-подобных карбапенемаз. Результаты представлены в табл. 6.

***P.aeruginosa*.** *Paeruginosa* на протяжении многих лет остаётся одним из ведущих патогенов в России и также обладает сниженной природной чувствительностью к основным бета-лактамам антибиотикам, в том числе к пенициллинам и цефалоспорином.

По нашим данным, резистентность к карбапенемам (имипенему и меропенему) составляет 60,3% (235 штаммов) и 61,8% (241 штаммов), со-

Таблица 7. Частота встречаемости и типы карбапенемаз у изолятов *P. aeruginosa*
Table 7. Frequency of occurrence and types of carbapenemases in *P.aeruginosa* isolates

Микроорганизм	Всего изолятов	Типы карбапенемаз	Количество изолятов	%
<i>P.aeruginosa</i>	390	VIM групп	130	33,3

ответственно. Резистентность за счёт генов приобретённых МБЛ VIM групп была обнаружена у 390 штаммов *P.aeruginosa* и составила 33,3% (табл. 7). Сериновые карбапенемазы группы GES-5 за текущий период не были обнаружены.

Таким образом, рост устойчивости к карбапенемам среди нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* обусловлен в основном за счёт эффлюкса, инактивации, хромосомных мутаций, модификации мишени, снижения проницаемости внешних структур. Не отмечено существенного увеличения и распространения штаммов-продуцентов карбапенемазы, главным образом МБЛ группы VIM и сериновых карбапенемаз группы GES-5.

Обсуждение и заключение

Данные исследования показали, что наиболее подвержены инфекционным осложнениям органы дыхательной системы, кожа и мягкие ткани, а также система крови. В этиологии инфекционных осложнений ведущее место занимают грамотрицательные бактерии.

Несмотря на то, что грамположительные бактерии по частоте встречаемости составляют практически 30%, они не вызывают особой сложности при лечении. Существует ряд препаратов старых и новых с хорошей чувствительностью, биодоступностью. Грамотрицательные бактерии на сегодняшний день лидируют в этиологии возбудителей и, что не менее важно, обладают полирезистентностью, являются продуцен-

тами различных механизмов резистентности, что существенно усложняет выбор препарата при эмпирической терапии.

Проведённое микробиологическое исследование позволило установить, что устойчивость к цефалоспорином у энтеробактерий и к карбапенемам реализуется с помощью различных механизмов резистентности. Наиболее важными и представляющими особую опасность являются β -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы. Мониторинг позволил выявить рост карбапенемазопродуцирующих изолятов *K.pneumoniae* (34,9%), распространение карбапенемаз среди штаммов *E.coli* (5,1%). Наблюдается рост распространения штаммов *A.baumannii* с продукцией NDM-групп (32,6 %).

Неспособность разрабатывать, производить и распространять новые эффективные антибиотикотерапевтические препараты усугубляет проблему устойчивости к противомикробным препаратам и ставит под угрозу способность успешно лечить бактериальные инфекции [31].

Назначения антибактериальных препаратов должны основываться только на результатах микробиологической диагностики. Сложившаяся ситуация требует современных методов микробиологической диагностики: использование только актуальных (периодически обновляющихся) критериев определения чувствительности к антимикробным препаратам, внедрение фенотипических тестов, которые позволяют получить достоверную информацию без проведения молекулярно-генетических методов.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения /https://www.who.int/ru/Vsemirnaya_organizatsiya_zdravookhraneniya /https://www.who.int/ru/
2. Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (2): 142–149. [Klyasova G.A., Fedorova A.V., Frolova I.N., Khrulnova S.A., Vetokhina A.V. Antibiotic resistance of hospital *Enterococcus* spp. strains isolated from blood culture of patients with tumors of the blood system: results of a multicenter study. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2018; 20(2): 142–149. (in Russian)].
3. Алехин А.В., Арутюнов Г.П., Баженко С.Ф., Баялиева А.Ж., Журавлева М.В. и др. Резолюция совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищённых бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64 (1–2): 34–36. [Alekhin A.V., Arutyunov G.P., Baghenko S.F., Bayaliyeva A.ZH., Zhuravleva M.V. i dr. Rezolyutsiya soвета ekspertov po voprosu ispol'zovaniya ingibitorozashchishchennykh beta-laktamov v lechenii vnebol'nichnykh i nozokomial'nykh infektsiy 11 fevralya 2019 g., Moscow: Antibiotiki i Khimioter. 2019; 64 (1–2): 34–36. (in Russian)].
4. Козлова Н.С., Мокрова Е.В., Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е. Антибиотикорезистентность неферментирующих грамотрицательных бактерий в многопрофильном стационаре. Инновации в медицин-

- ской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии: к 135-летию со дня рождения академика В.М. Аристовского: Всероссийская научно-практическая конференция (сборник материалов) 2017; 162–163. [Kozlova N.S., Mokrova Ye.V., Barantsevich Ye.P., Barantsevich N.Ye. Antibiotikorezistentnost' nefermentiruyushchikh gramotritsatel'nykh bakteriy v mnogoprofil'nom stat-sionare. Innovatsii v meditsinskoj, farmatsevticheskoy, veterinarnoj i ekologicheskoy mikrobiologii: k 135-letiyu so dnya rozhdeniya akademika V.M. Aristovskogo: Vserossiyskaya Nauchno-Prakticheskaya Konferentsiya (Sbornik Materialov) 2017; 162–163. (in Russian)].
5. Михалкина Е.В., Скачкова Л.С., Кум О.И., Фоменко Ю.А. Социально-экономические предикторы злокачественных новообразований. Журнал институциональных исследований. 2020; 3: 122–141. [Mikhalkina E.V., Skachkova L.S., Kum O.I., Fomenko Yu.A. Socio-economic predictors of malignant neoplasms. Journal of Institutional Studies. 2020; 3: 122–141. (in Russian)].
6. Агеев В.А., Лазарева И.В., Сидоренко С.В. Проблема устойчивости к карбапенемным антибиотикам: распространение карбапенемаз в мире и России, эпидемиология, диагностика, возможности лечения. Фарматека. 2015; 14 (307): 9–16. [Ageyevets V.A., Lazareva I.V. Sidorenko S.V. Problema ustoychivosti k karbapenemnym antibiotikam: rasprostraneniye karbapenemaz v mire i Rossii, epidemiologiya, diagnostika, vozmozhnosti lecheniya. Farmateka. 2015; 14 (307): 9–16. (in Russian)].
7. Яковлев С.В., Суворова М.П., Елисеева Е.В. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Литтерра. 2015; Р. 421–436. [Yakovlev S.V., Suvorova

- M.P., Eliseeva E.V. Strategic and tactical issues of the rational use of antibacterial drugs in a hospital. Rational antimicrobial pharmacotherapy: a guide for practitioners. Ed. 2nd, revised. and additional Moscow: Littera. 2015; P. 421–436. (in Russian)].
8. Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брико Н.И., Бруси́на Е.Б. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7–1): 15–51. [Yakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N., Beloborodov V.B., Briko N.I., Brusina E.B. et al. AMS Program (Strategy for Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient care. Guidelines for medical institutions in Moscow. Consilium Medicum. 2017; 19(7–1): 15–51.].
 9. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р. 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., Eidelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shaydullina E.R. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacterales in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study «MARATHON 2015–2016». Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21(2): 147–159.].
 10. Эйдельштейн М.В., Шук Е.А., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Издательство: Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии». 2019; 21 (2): 160–170. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.160-170 [Eidelstein M.V., Shuk E.A., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study 2MARATHON 2015–2016». Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21 (2): 160–170. (in Russian)].
 11. Куцевалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. Медицинский вестник Юга России. 2019; 10 (3): 83–90. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3> (in Russian). [Kutsevalova O.Yu., Pokudina I.O., Rozenko D.A., Martynov D.V., Kaminsky M.Yu. Modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov region. Medical Herald of the South of Russia. 2019; 10(3): 91–96. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>.]
 12. Куцевалова О.Ю., Кит О.И., Панова Н.И., Розенко Д.А., Якубенко С.В. и др. Современные тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. Антибиотики и химиотер. 2018; 63 (11–12): 24–30. [Kutsevalova O.Yu., Kit O.I., Panova N.I., Rozenko D.A., Yakubenko S.V. Modern trends in antibiotic resistance of gram-negative pathogens of nosocomial infections in the Rostov region. Antibiotics and chemotherapy. 2018; 63 (11–12): 24–30. (in Russian)].
 13. O'Donnell J.N., Putra V., Lodise T.P. Treatment of patients with serious infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: How viable are the current options? Pharmacotherapy. 2021 Sep; 41 (9): 762–780. doi: 10.1002/phar.2607. Epub 2021 Jul 22.
 14. Ортенберг Э.А., Шпилкина Л.В., Хохлявина Р.М. Клиническая значимость и динамика антибиотикорезистентности грамотрицательных неферментирующих бактерий (НГОБ) в многопрофильном стационаре (локальные данные). Университетская медицина Урала. 2017; 3 (4): 32–34. [Ortenberg E.A., Shpilkina L.V., Khokhlyavina R.M. Clinical significance and dynamics of antibiotic resistance of gram-negative nonfermenting bacteria (NFB) in a multidisciplinary hospital (local data). University Medicine of the Urals. 2017; 3 (4): 32–34 (in Russian)].
 15. Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Алавердян А.И., Гусак Д.А. Анализ этиологической структуры инфекций кровотока с использованием автоматического бактериологического анализатора ЮНОНА® LABSTAR 100. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (2): 101–105. [Kutsevalova O.Yu., Kozel Yu.Yu., Alaverdyan A.I., Gusak D.A. Analysis of the etiological structure of bloodstream infections using automatic bacteriological analyzer JUNONA® LABSTAR 100. Clinical Laboratory Diagnostics. 2022; 67 (2): 101–105. (in Russian)].
 16. Тонко О.В. Проблемы профилактики возникновения и распространения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, в детских стационарах. Клиническая инфектология и паразитология. 2019; 8 (4): 593–602. [Tonko O.V. Problemy profilaktiki vozniknoveniya i rasprostraneniya infektsii, vyzvannykh gramotritsatel'nyimi bakteriyami s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu, v detskikh statsionarakh. Klinicheskaya Infektologiya i Parazitologiya. 2019; 8 (4): 593–602. (in Russian)].
 17. Шалекенов Б.У., Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А., Адамбеков Д.А., Шалекенов С.Б. Видовая структура и молекулярно-генетическая характеристика антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов урологического отделения. Урология. 2018; 1: 77–83. [Shalekenov B.U., Bisekenova A.L., Ramazanova B.A., Adambekov D.A., Shalekenov S.B. Vidovaya struktura i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika antibiotikorezistentnykh shtammov gramotritsatel'nykh mikroorganizmov, vydelennykh ot patsiyentov urologicheskogo otdeleniya. Urologiya. 2018; 1: 77–83 (in Russian)].
 18. Шук Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Издательство: Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии». 21 (2): 171–180. <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.2.171-180>. [Shuk E.A., Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015–2016» Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21 (2): 171–180. <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.2.171-180> (in Russian)].
 19. Куцевалова О.Ю., Лысенко И.Б., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В. Комплексный подход к диагностике бактериальных и грибковых инфекций кровотока у пациентов онкологического профиля. Южно-Российский онкологический журнал. 2020; 1 (4): 15–21. [Kutsevalova O.Yu., Lysenko I.B., Kozel Yu.Yu., Dmitrieva V.V., Kozuyk O.V. An integrated approach to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1 (4): 15–21 (in Russian)].
 20. Динкина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б., Игнатиева С.М., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н. Инвазивный кандидоз на фоне антифунгальной профилактики у ребенка с саркомой Юинга: описание клинического случая и обзор литературы. Окогематология. 2019; 14 (4): 59–64. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-4-59-66>. [Dinikina Yu.V., Shadrivova O.V., Belogurova M.B., Ignatieva S.M., Bogomolova T.S., Klimko N.N. Breakthrough invasive candidiasis in pediatric patient with Ewing's sarcoma: clinical case report and literature review. Oncohematology. 2019; 14 (4): 59–64. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-4-59-66>. (in Russian)].
 21. Куцевалова О.Ю., Янковская Г.В., Аствацатурьян Е.И. Характеристика возбудителей инвазивного кандидоза. Проблемы медицинской микологии. 2014; 16 (2): 97. [Kutsevalova O.Yu., Yankovskaya G.V., Astvatsaturyan E.I. Characterization of causative agents of invasive candidiasis. Problems of Medical Mycology. 2014; 16(2):97. (in Russian)].
 22. Clancy C.J., Nguyen M.H. Finding the «missing 50%» of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. Clinical Infectious Diseases. 2013; 56 (9): 1284–1292. doi:10.1093/cid/cit006
 23. Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Нифантьев Н.Э., Антонец А.В., Крылов В.Б. Значение разработки новых манных тестов в диагностике инвазивного кандидоза у онкологических больных. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (3): 42–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-5>. [Kutsevalova O.Yu., Kozel Yu.Yu., Nifantiev N.E., Antonets A.V., Krylov V.B. Significance of the development of new mannans tests in the diagnosis of invasive candidiasis in cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2 (3): 42–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-5>. (in Russian)].
 24. Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия 2021-01 Год утверждения (частота пересмотра): 2021 (пересмотр ежегодно) <https://www.antibiotic.ru/files/clrec-dsma2021>. [Rekomendatsii «Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam» Versiya 2021-01. God utverzhdeniya (chastota peresmotra): 2021 (peresmotr ezhegodno) <https://www.antibiotic.ru/files/clrec-dsma2021>.]
 25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 10.0., 2020. [http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed August 01, 2020].
 26. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Ver 2.0. 2017. [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf. Accessed June 24, 2019].
 27. Van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., Bootsma H.J., de Neeling A.J., Schouls L.M. The Carbapenem inactivation method (CIM), a simple and lowcost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. PLOS One. 2015; 10: e0123690.
 28. Ma B., Fang C., Lu L., Wang M., Xue X.Y., Zhou Y., Li M., Hu Y., Luo X., Hou Z. The antimicrobial peptide thanatin disrupts the bacterial outer membrane and inactivates the NDM-1 metallo-β-lactamase. Nature Communications. 2019; 10: 3517. doi: 10.1038/s41467-019-11503-3.

29. Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Степанова М.Н. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий. Клиническая микробиология и антибиотикотерапия. 2007; 9 (3): 211–218. [Shevchenko O.V., Eydel'shteyn M.V., Stepanova M.N. Metallo-β-laktamazy: znachenіye i metody vyvavleniya u gramotritsatel'nykh nefermentiruyushchikh bakteriy. Klinicheskaya mikrobiologiya i antibiotikoterapiya. 2007; 9 (3): 211–218. (in Russian)].

30. Доклад ВОЗ: новые антибиотики не решают проблему резистентности. <https://news.un.org/ru/story/2021/04/1400972>. [Doklad VOZ: novye antibiotiki ne reshajut problemu rezistentnosti. <https://news.un.org/ru/story/2021/04/1400972>].

31. Karaman R., Jubeh B., Breijyeh Z. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules*. 2020; 25 (12): 2888. doi: 10.3390/molecules25122888

Информация об авторах

Куцевалова Ольга Юрьевна — к. б. н., заведующая лабораторией клинической микробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7452-6994

Розенко Дмитрий Александрович — к. м. н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5563-484X

Козель Юлия Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая отделением детской онкологии, врач-детский онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6681-3253

Семянников Василий Викторович — врач-клинический фармаколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1429-8528

Аушева Татьяна Валерьевна — к. м. н., врач-онколог, старший научный сотрудник отдела опухолей мягких тканей и костей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7073-9463

Пустовая Ирина Викторовна — к. м. н., врач-челюстно-лицевой хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7884-7995

Марыков Егор Андреевич — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8516-9646

Алавердян Артем Ильич — аспирант ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Россия, Москва. ORCID: 0000-0002-6369-7699

Гусак Дарья Александровна — аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, Москва. ORCID: 0000-0002-6917-8259

Микутин Андрей Владимирович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации N1, врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-2154-2699

Мирошниченко Дмитрий Иванович — врач-клинический фармаколог отдела клинической фармакологии ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-2868-0103

Анисимова Анастасия Григорьевна — врач — стажёр общепольничного медицинского персонала инфекционного госпиталя ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». ORCID: 0000-0003-1636-8558

Боронина Любовь Григорьевна — д. м. н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0000-0003-0152-962X

About the authors

Olga Yu. Kutsevalova — Ph. D. in biology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7452-6994

Dmitri A. Rozenko — Ph. D. in medicine, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5563-484X

Yuliya Yu. Kozel — D. Sc. in medicine, Professor, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6681-3253

Vasily V. Semyannikov — clinical pharmacologist at the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1429-8528

Tatiana V. Ausheva — Ph. D. in medicine, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7073-9463

Irina V. Pustovaya — Ph. D. in medicine, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7884-7995

Egor A. Marykov — anesthesiologist-resuscitator at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8516-9646

Artem I. Alaverdyan — postgraduate student, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6369-7699

Darya A. Gusak — postgraduate student, Helmholtz National Research Centre of Eye Diseases, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6917-8259

Andrey V. Mikutin — Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation N1, anesthesiologist-resuscitator, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2154-2699

Dmitri I. Miroshnichenko — Clinical Pharmacologist at the Department of Clinical Pharmacology, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2868-0103

Anastasia G. Anisimova — trainee doctor, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-1636-8558

Lyubov G. Boronina — D. Sc. in medicine, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0152-962X

Оболочечные вирусы — патогенетическая мишень лектинов цианобактерий

*Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, Б. Г. АНДРЮКОВ^{1,2}, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹, С. П. ЕРМАКОВА³,
Т. А. КУЗНЕЦОВА¹, С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ⁴, М. Ю. ЩЕЛКАНОВ^{1,5}

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

² Дальневосточный федеральный университет (ДФУ), Школа медицины, Владивосток, Россия

³ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (ТИБОХ ДВО РАН), Владивосток, Россия

⁴ Медицинское объединение ДВО РАН, Владивосток, Россия

⁵ ФГБУН «Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» ДВО РАН, Владивосток, Россия

Enveloped Viruses: Pathogenetic Targets for Cyanobacterial Lectins

*NATALIA N. BESEDNOVA¹, BORIS G. ANDRYUKOV^{1,2}, TATIANA S. ZAPOROZHETS¹,
SVETLANA P. ERMAKOVA³, TATIANA A. KUZNETSOVA¹, SERGEY P. KRYZHANOVSKY⁴,
MIKHAIL YU. SHCHELKANOV^{1,5}

¹ Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology by Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia

² Far Eastern Federal University (FEFU), Vladivostok, Russia

³ Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

⁴ Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

⁵ Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Резюме

Лектины — группа углеводсвязывающих высокоспецифичных белков с широким спектром действия, участвующих в так называемой «первой линии» защиты организма. Эти уникальные биомолекулы проявляют высокую специфичность к различным моно- и олигосахаридам, в первую очередь, гликоконъюгатам вирусов и бактерий. Лектины цианобактерий эффективны против оболочечных вирусов и являются привлекательной альтернативой существующим синтетическим лекарственным препаратам. Известно практически полное отсутствие формирования резистентности у вирусов к этим соединениям. Цель обзора — анализ, обобщение и обсуждение результатов экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*, иллюстрирующих механизмы действия и противовирусные эффекты лектинов, полученных из цианобактерий, в отношении наиболее опасных и социально значимых вирусов: SARS-Cov-2, ВИЧ, вируса Эбола, гриппа и гепатита С. Кроме того, мы рассмотрим некоторые трудности, которые необходимо преодолеть для получения эффективных противовирусных препаратов в будущем.

Ключевые слова: цианобактерии (ЦБ); метаболиты; оболочечные вирусы; лектины; лечебные средства; профилактические средства

Для цитирования: Беседнова Н.Н., Андрюков Б.Г., Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Кузнецова Т.А., Крыжановский С.П., Щелканов М.Ю. Оболочечные вирусы — патогенетическая мишень лектинов цианобактерий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 5–6: 39–60. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-39-60>.

Abstract

Lectins are a group of highly specific carbohydrate-binding proteins with a wide spectrum of action, involved in the so-called «first line» of body defense. These unique biomolecules show high specificity for various mono- and oligosaccharides, primarily for viral and bacterial glycoconjugates. Cyanobacteria lectins are effective against enveloped viruses and are an appealing alternative to existing synthetic drugs. Virtually complete absence of resistance formation in viruses to these compounds is known. The purpose of this review is to analyze, summarize, and discuss the results of experimental studies *in vivo* and *in vitro*, illustrating the mechanisms of action and antiviral effects of lectins obtained from cyanobacteria in relation to the most dangerous and socially significant viruses: SARS-Cov-2, HIV, Ebola viruses, influenza, and hepatitis C. In addition, the article outlines some of the challenges that must be overcome in order to obtain effective antiviral drugs in the future.

Keywords: cyanobacteria (CB); metabolites; enveloped viruses; lectins; therapeutic agents; prophylactic agents

For citation: Besednova N. N., Andryukov B. G., Zaporozhets T. S., Ermakova S. P., Kuznetsova T. A., Kryzhanovsky S. P., Shchelkanov M. Yu. Enveloped viruses: pathogenetic targets for cyanobacterial lectins. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 5–6: 39–60. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-39-60>.

© Коллектив авторов, 2022

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

© Team of Authors, 2022

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

Цианобактерии и их метаболиты

Микроводоросли представлены зелёными (Chlorophyta), сине-зелёными (Cyanobacteria), желто-зелёными (Ochromytha и Xanthophyta), золотистыми (Ochromytha и Chrysophyta) водорослями и диатомовыми (Bacillariophyta) [1]. Существует более 50000 различных видов микроводорослей, из которых охарактеризованы лишь немногие [2]. Большое внимание учёных в настоящее время привлечено к цианобактериям (раньше их называли сине-зелёными водорослями) в связи с высокой биологической активностью их вторичных метаболитов.

Цианобактерии (ЦБ) появились около 3 млрд лет назад, положив начало переходу Земли от анаэробных к аэробным условиям посредством фотосинтеза [3]. В течение своей эволюции ЦБ стали одними из самых разнообразных и широко распространённых прокариот, занявших множество ниш в наземных, планктонных и донных местообитаниях. Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о том, что ЦБ использовались человеком примерно с 1500 г. до н. э. для лечения подагры, свищей и рака [4].

Это огромное сообщество грамотрицательных бактерий представляет собой одну из древнейших групп организмов, предки пластов высших растений [5], включающую в себя одноклеточные и нитчатые виды, способные и неспособные к фотосинтезу, симбиотические, токсигенные и хищные виды. Размеры генома ЦБ составляют от 1 до 10 Мб [6]. Цианобактерии не имеют ядра и мембраносвязанных органелл и могут связывать атмосферный азот. Некоторые виды ЦБ, например, *Chroococcus* sp., *Pormidium* sp., имеют дополнительные внешние оболочки, которые можно отнести к капсулам, оболочкам, слизистому слою [7]. По уникальным метаболическим характеристикам эти микроорганизмы схожи с эукариотическими водорослями. Включение ЦБ в таксономические схемы бактерий произошло только в 1978 г. [8]. Однако лишь в 1999 г. ЦБ были включены в Правила Международного комитета по систематической бактериологии, и таксономическое положение их, особенно новых видов, до настоящего времени продолжает быть предметом дискуссий [9].

Основными источниками важных для медицины природных соединений являются преимущественно морские ЦБ отрядов *Oscillatoriales*, *Nostocales*, *Chroococcales*. Использование современных геномных и метаболомных подходов (масс-спектрометрия и ЯМР-спектроскопия) позволило установить, что морские ЦБ являются неисчерпаемым источником структурно уникальных природных продуктов [10].

Cyanobacteria and Their Metabolites

Microalgae are represented by green (Chlorophyta), blue-green (Cyanobacteria), yellow-green (Ochromytha and Xanthophyta), golden (Ochromytha and Chrysophyta) algae and diatoms (Bacillariophyta) [1]. There are over 50,000 different species of microalgae, of which only a few have been characterised [2]. Cyanobacteria (formerly known as blue-green algae) are of particular interest to researchers due to the high biological activity of their secondary metabolites.

Cyanobacteria (CB) appeared about 3 billion years ago, initiating the transition of the Earth from anoxygenic to oxygenic conditions through photosynthesis [3]. During their evolution, CBs have become one of the most diverse and widespread prokaryotes, occupying many niches in terrestrial, planktonic, and benthic habitats. The information available in the literature indicates that humans have used CBs since about 1500 BC for the treatment of gout, fistula and cancer [4].

This massive community of gram-negative bacteria is one of the oldest groups of organisms, the ancestors of the plastids of higher plants [5]. They include unicellular and filamentous species, photosynthetic and non-photosynthetic, symbiotic, toxigenic, and predatory species. The size of the CB genome is from 1 to 10 Mb [6]. CBs do not have a nucleus and membrane-bound organelles and can bind atmospheric nitrogen. Some types of CB, for example, *Chroococcus* sp., and *Pormidium* sp., have additional outer shells (capsules, shells, mucous layer) [7]. By unique metabolic characteristics, these microorganisms are similar to eukaryotic algae. Their inclusion in the taxonomic systematisation of bacteria occurred only in 1978 [8]. However, in 1999 they were recognised by the International Committee on Systematic Bacteriology (ICSB). Still, their taxonomic position, especially of new species, continues to be the subject of discussion today [9].

The primary sources of natural compounds important for medicine are mainly marine CBs of the *Oscillatoriales*, *Nostocales*, and *Chroococcales* orders. The use of modern genomics and metabolomics approaches (mass spectrometry and NMR spectroscopy) made it possible to establish that marine CBs are an inexhaustible source of structurally unique natural products [10].

CBs produce a variety of metabolites (endo- and exopolysaccharides, lectins, proteins, polyphenols, etc.), including more than 2000 secondary metabolites [11]. As it turned out, these cyanometabolites have highly diverse biological activity (anti-inflammatory, immunomodulatory, antitumor, antioxidant, and others). However, their antiviral activity has been studied to a lesser extent [12]. A

Цианобактерии продуцируют разнообразные метаболиты (эндо- и экзополисахариды, лектины, протеины, полифенолы и др.). По последним данным, обнаружено более 2000 вторичных метаболитов цианобактерий [11], для которых определены 14 различных типов активности (противовоспалительная, иммуномодулирующая, противовопуховая, антиоксидантная и пр.). По сравнению с другими видами активности цианометаболитов противовирусные эффекты их изучены в меньшей степени [12]. Достаточно большое число исследований посвящено лектинам ЦБ [13].

Лектины цианобактерий — мономерные или димерные белки с уникальными аминокислотными последовательностями и чрезвычайно высоким сродством и специфичностью к углеводам, преимущественно к олигосахаридам, в меньшей степени — к моносахаридам. Эти соединения проявляют активность в наномолярном диапазоне, но различаются по углеводной специфичности и распознают разные эпитопы на олигосахаридах с высоким содержанием маннозы [14]. Оболочки многих вирусов богаты массивами специфических сахаров, сложными, повторяющимися маннозными гликанами, прикрепленными к поверхности. Такое содержание маннозы редко встречается в клетках млекопитающих, в связи с чем лектины цианобактерий являются селективными антимикробными агентами с высокой аффинностью, нацелены на оболочечные вирусы, имеют широкий противовирусный потенциал, и, как предполагают учёные, вряд ли будут токсичными для клеток человека [13, 15].

Лектины ЦБ, имеющие значение для медицины, включают циановирин-N (CVN), сцитовирин (SVN), микровирин (MVN), лектин *Microcystis viridis* (MVL) и агглютинин *Oscillatoria agardhii* (OAA).

CVN — лектин, выделенный из ЦБ *Nostoc ellipsosporum*, действует как псевдоантитело [16]. CVN имеет высокое сродство к эпитопу $\text{Man}\alpha 1 \rightarrow 2\text{Man}$ в форме диманнозида ($\text{Man}\alpha 1 \rightarrow 2\text{Man}$) и линейного триманнозида ($\text{Man}\alpha 1 \rightarrow 2\text{Man}\alpha 1 \rightarrow 2\text{Man}$), расположенных на концевых ответвлениях N-связанных олигосахаридов с высоким содержанием маннозы (Man-8 и Man-9) на поверхностных гликопротеинах вируса. Состоит из полипептида длиной 101 аа, включающего 4 остатка цистеина, образующих две внутрицепочечные дисульфидные связи, стабилизирующие структуру белка и определяющие его противовирусную активность [17]. Циановирин-N проявляет мощную активность *in vitro* и *in vivo* против ВИЧ и других лентивирусов в наномолярных концентрациях. Ингибирует также вирус простого герпеса-6 и вирус кори *in vitro* [18]. CVN может быть в димерной и мономерной формах, в то время как другие лектины цианобактерий — лектин *Microcystis viridis* и сцитовирин (SCV) — только в мономерной форме.

significant number of studies are devoted to CB lectins [13].

CB lectins are monomeric or dimeric proteins with unique amino acid sequences and high affinity and specificity for carbohydrates, mainly for oligosaccharides and, to a lesser extent, for monosaccharides. These metabolites are active in the nanomolar range, specialising in recognising different epitopes of high-mannose oligosaccharides [14]. The envelopes of many viruses are rich in arrays of specific carbohydrates and complex, repetitive mannose glycans attached to the surface. This content of mannose is rarely found in mammalian cells. Thus, CB lectins are selective antiviral agents with high affinity. They have broad antiviral potential but primarily target enveloped viruses and are unlikely to be toxic to human cells [13, 15].

The group of CB lectins important for medicine includes cyanovirin-N (CV-N), scytovirin (SVN), microvirin (MVN), *Microcystis viridis* lectin (MVL) and agglutinin *Oscillatoria agardhii* (AOA).

CV-N is a lectin isolated from CB *Nostoc ellipsosporum* that acts as a pseudo-antibody [16]. CV-N has a high affinity for the $\text{Man}\alpha 1 \rightarrow 2\text{Man}$ epitope in the form of dimannosides ($\text{Man}\alpha 1 \rightarrow 2\text{Man}$) and linear trimannosides ($\text{Man}\alpha 1 \rightarrow 2\text{Man}\alpha 1 \rightarrow 2\text{Man}$) located on the terminal branches of N-linked high mannose oligosaccharides (Man-8 and Man-9) on the surface glycoproteins of the virus. It consists of a 101 amino acid-long polypeptide, including 4 cysteine residues, forming two intrachain disulfide bonds that stabilise the protein structure and determine its antiviral activity [17]. CV-N exhibits potent *in vitro* and *in vivo* activity against HIV and other lentiviruses at nanomolar concentrations. In addition, this lectin also inhibits herpes simplex virus-6 and measles virus *in vitro* [18]. CV-N can be in dimeric and monomeric forms, while other CB lectins — *Microcystis viridis* lectin and scytovirin (SCV) — only in monomeric form.

SCV is a lectin that was first isolated from an aqueous extract of CB *Scytonema varium*. It consists of a polypeptide 95 amino acid-long containing 5 intrachain disulfide bonds. The molecular weight of the lectin is 9.7 kDa.

Microvirin (MVN) is a lectin isolated from CB *Microcystis aeruginosa* PCC7806. The molecular weight of the lectin is 14.3 kDa. CBs are attracted by the simplicity of controlling the cultivation conditions and obtaining a sufficient amount of metabolites, as well as the possibility of their use in various fields of biotechnology.

The purpose of this review is to analyse, summarise and discuss the results of experimental studies *in vivo* and *in vitro*, illustrating the regulatory mechanisms of the expression of CB lectins and the antiviral effect of these compounds in relation to the most dangerous and socially significant viruses: HIV, SARS-

Сцитовирин (SCV) — лектин, выделенный из водного экстракта цианобактерии *Scytonema varium*. Состоит из полипептида длиной 95 аа, содержащего 5 внутрицепочечных дисульфидных связей. Молекулярная масса лектина 9,7 кДа.

Микровирин (MVN) — лектин, выделен из цианобактерии *Microcystis aeruginosa* PCC7806. Молекулярная масса лектина 14,3 кДа.

Цианобактерии привлекают простотой управления условиями культивирования и получения достаточного количества метаболитов цианобактерий, а также возможностью их использования в разных областях биотехнологии.

В настоящем обзоре представлены материалы по противовирусному действию лектинов, полученных из цианобактерий, по отношению к наиболее опасным и социально значимым вирусам: ВИЧ, SARS-COV-2, вирусу Эбола, вирусам гриппа, вирусу гепатита С.

Глобальные процессы — изменение климата, неудовлетворительные санитарные условия жизни в различных регионах земного шара, миграционные процессы, тесное взаимодействие человека с природой и населяющим её животным миром, перенос насекомых-переносчиков из одних регионов в другие повышают риск распространения опасных для человека вирусных инфекций [19–22]. Ситуацию усугубляет быстрое появление новых мутантов возбудителей, в короткие сроки развивается резистентность к используемым агентам. Ассортимент эффективных и доступных лекарств широкого спектра действия для профилактики и лечения вирусных инфекций очень ограничен, в связи с чем учёные обращаются к природным источникам, в том числе, и к цианобактериям и их метаболитам [23].

Для создания высокоэффективных недорогих препаратов желательно использовать соединения, которые имеют достаточно большой набор мишеней на различных стадиях развития возбудителей на протяжении всего инфекционного процесса [24].

Жизненный цикл оболочечных вирусов

Жизненный цикл вирусов включает следующие этапы:

1. адсорбция вирусов на мембране клетки (рецепция вируса);
2. слияние вирусной и клеточной мембран (фузия) или формирование эндосомы с последующей фузией;
3. депротеинизация вирусного генома;
4. у ретровирусов (Orterviraes: Retroviridae) — дополнительный синтез провирусной ДНК на матрице РНК;

COV-2, Ebola virus, influenza viruses, hepatitis C virus. In addition, we will consider the difficulties that must be overcome to develop effective drugs to prevent and treat viral infections in the future.

Global processes — climate change, unsatisfactory sanitary conditions of life in various regions of the globe, migration processes, close interaction of man with nature and the animal world inhabiting it, the transfer of insect vectors from one area to another increase the risk of the spread of viral infections dangerous to humans [19–22]. The situation is aggravated by the rapid emergence of new mutants of pathogens, and resistance to the agents used develops in a short time. The range of effective and affordable broad-spectrum drugs for the prevention and treatment of viral infections is minimal, and therefore scientists are turning to natural sources, including CB and their metabolites [23].

To create highly effective, inexpensive drugs, it is desirable to use compounds with a sufficiently large set of targets at various stages of pathogen development throughout the entire infectious process [24].

Life Cycle of Enveloped Viruses

The life cycle of viruses includes the following stages:

- 1 — adsorption of viruses on the cell membrane (reception of the virus);
- 2 — fusion of viral and cell membranes (fusion) or formation of an endosome followed by fusion;
- 3 — deproteinization of the viral genome;
- 4 — in retroviruses (Orterviraes: Retroviridae) — additional synthesis of proviral DNA on an RNA matrix;
- 5 — synthesis of virus components (viral nucleic acids and viral structural proteins);
- 6 — formation (assembly) of mature daughter virions;
- 7 — budding of daughter virions from the cell.

The fusion stage is mediated by a complex set of protein interactions, the key point of which is the release of a hydrophobic fragment of one or more hydrophobic protein fragments (viral and / or cellular) — the so-called, fusion peptides — which anchor in the opposite lipid membrane and form a fusion pore; the latter gradually expands to a size that allows the viral nucleocapsid to penetrate into the cytoplasm of the target cell [25–27].

Interaction of Lectins with Viruses

Algae and CB lectins can inhibit viral replication at different stages of the life cycle, as well as enhance the immune response of the host organism, and exhibit anti-inflammatory and antioxidant properties, i.e. influence different and different signalling path-

5. синтез компонентов вирусов (вирусных нуклеиновых кислот и вирусных структурных белков);

6. формирование (сборка) зрелых дочерних вирионов;

7. почкование дочерних вирионов из клетки.

Стадия фузии опосредуется сложным комплексом белковых взаимодействий, ключевым моментом которого является высвобождение гидрофобного фрагмента одного или нескольких гидрофобных белковых фрагментов (вирусных и/или клеточных) т. н. пептидов слияния, которые закориваются в противоположной липидной мембране и формируют пору слияния; последняя постепенно расширяется до размеров, позволяющих нуклеокапсиду вируса проникнуть в цитоплазму клетки-мишени [25–27].

Взаимодействие лектинов с вирусами

Лектины водорослей и ЦБ могут ингибировать репликацию вирусов на разных этапах жизненного цикла, а также усиливать иммунный ответ организма хозяина, проявлять противовоспалительные и антиоксидантные свойства, т. е. действовать на разные мишени и различные сигнальные пути. При этом оболочечные вирусы более чувствительны к полианионам, чем вирусы без оболочки [27, 28]. Они взаимодействуют с положительно заряженными доменами гликопротеиновой оболочки вируса и создают необратимый комплекс.

В следующих разделах представлены материалы, касающиеся противовирусного действия лектинов ЦБ по отношению к наиболее опасным для человека вирусам.

Коронавирусы (Nidovirales: Coronaviridae), которые в прошлом веке не считались серьёзной эпидемической проблемой, в текущем столетии стали причиной масштабных чрезвычайных ситуаций в области биологической безопасности: в 2002 г. крупная эпидемия, охватившая южные провинции Китая, была связана с коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe acute respiratory syndrome coronavirus) (*Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*); в 2012 г. стал известен коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome coronavirus) (*Betacoronavirus*, подрод *Merbecovirus*) [29], природные очаги которого расположены на Аравийском полуострове, а завозные случаи встречаются по всему миру (наиболее крупная эпидемическая вспышка MERS-CoV в результате завозного случая произошла в мае-июне 2015 г. в Республике Корея [30]); в 2019 г. был идентифицирован ко-

ways. Enveloped viruses are more sensitive to polyanions than non-enveloped viruses [27, 28]. Lectins interact with the positively charged domains of the viral glycoprotein envelope and form an irreversible complex.

The following sections will present the materials related to the antiviral action of CB lectins against the most dangerous viruses for humans.

Coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae), which were not considered a severe epidemic problem in the last century, have become the cause of large-scale biosecurity emergencies in the current century. In 2002, a major epidemic that swept the southern provinces of China was associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, *Betacoronavirus*, subgenus *Sarbecovirus*). In 2012, the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV — Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, *Betacoronavirus*, subgenus *Merbecovirus*) became known [29]. Natural foci of MERS-CoV are located on the Arabian Peninsula, and imported cases occur all over the world (the largest epidemic outbreak of MERS-CoV as a result of an imported case occurred in May-June 2015 in the Republic of Korea [30]). In 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2, *Betacoronavirus*, subgenus *Sarbecovirus*) was identified as the etiological agent of coronavirus disease (COVID-19 — Coronavirus disease 2019) [26, 31, 32], which has become a pandemic [25]. Currently, there is an urgent need to find effective treatments for COVID-19.

The main route of entry of coronaviruses into the target cell is mediated by a glycosylated viral S-protein, the trimers of which form characteristic club-shaped peplomers on the surface of the virion [32]. The main cellular receptor for SARS-CoV and SARS-CoV-2 is angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2 — Angiotensin-converting enzyme 2) [33]. The S protein consists of S1 and S2 subunits. The S1 subunit includes a receptor-binding domain (RBD), which directly interacts with the peptidase domain (PD) of ACE2. Up to contact with the cellular receptor, the S1 and S2 subunits of the spike protein are covalently bound, but after attachment, they are proteolytically cleaved by the cellular transmembrane protease serine type 2 (TMPRSS2). This contributes to the exposure of the hydrophobic fusion peptide in the S2 subunit (S2-FP), which induces the fusion of the viral and cell membranes and the penetration of the nucleocapsid into the cytoplasm of the cell [26].

In case of viruses of the *Sarbecovirus* subgenus, CD147 can act as an additional cell receptor [32]. The genome of coronaviruses is represented by a single segment of positive polarity virion genomic RNA.

ронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (*Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*) как этиологический агент коронавирусного заболевания (COVID-19 — Coronavirus disease 2019) [26, 31, 32], которое приобрело масштаб пандемии [25]. В настоящее время существует острая необходимость в поиске эффективных методов лечения COVID-19.

Основной путь проникновения коронавирусов в клетку-мишень опосредуется гликозилированным вирусным S-белком, тримеры которого формируют характерные булавовидные пепломеры на поверхности вириона [32]. Основным клеточным рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2 служит ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа (ACE2 — Angiotensin-converting enzyme 2) [33]. Белок S состоит из субъединиц S1 и S2. Субъединица S1 включает домен связывания рецептора (RBD — receptor-binding domain), который непосредственно взаимодействует с пептидазным доменом (PD — peptidase domain) в составе ACE2. Вплоть до контакта с клеточным рецептором субъединицы S1 и S2 спайкового белка связаны ковалентно, но после прикрепления протеолитически расщепляются клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2 — transmembrane protease serine 2), что способствует экспонированию гидрофобного пептида слияния в S2-субъединице (S2-FP — fusion peptide in S2 subunit), который индуцирует слияние вирусной и клеточной мембран и проникновение нуклеокапсида в цитоплазму клетки [26].

Для вирусов из подрода *Sarbecovirus* в качестве дополнительного клеточного рецептора может выступать CD147 [32].

Геном коронавирусов представлен одиночным сегментом вирионной геномной РНК позитивной полярности.

Вновь синтезируемые структурные и регуляторные белки коронавирусов накапливаются в цистернах шероховатого эндоплазматического ретикулума. В отличие от большинства оболочечных вирусов, использующих для формирования своей оболочки цитоплазматическую мембрану клетки-хозяина, коронавирусы используют мембрану эндоплазматического ретикулума. Регуляторные белки (в том числе, образующие ионные каналы: пентамеры E-белка и тетрамеры gp3a-белка) встраиваются в мембрану цистерн и создают молекулярные комплексы, меняющие конфигурацию соответствующих участков мембран эндоплазматического ретикулума. Дочерние вирионы транспортируются в просвет комплекса Гольджи и покидают хозяйскую клетку путём использования её секреторных механизмов [26, 34].

Высокий уровень гликозилирования S-белка позволяет рассматривать его в качестве эффек-

Newly synthesised structural and regulatory proteins of coronaviruses accumulate in cisterns of the rough endoplasmic reticulum. Unlike most enveloped viruses, which use the host cell's cytoplasmic membrane to form their envelope, coronaviruses use the endoplasmic reticulum membrane. Regulatory proteins (including those forming ion channels: E-protein pentamers and gp3a-protein tetramers) are integrated into the cisterna membrane and create molecular complexes that change the configuration of the corresponding sections of the endoplasmic reticulum membranes. Daughter virions are transported into the lumen of the Golgi complex and leave the host cell through its secretory mechanisms [26,34].

The high level of glycosylation of the S-protein makes it possible to consider it an effective target for mannose-specific lectins [35, 36]. However, this approach has received little attention. In the scientific literature, there is perhaps the only serious attempt to assess the binding affinity of CV-N and SVN to the S-protein of SARS-CoV-2 using the methods of molecular mechanics and the solution of the Poisson-Boltzmann equation (MM/PBSA — molecular mechanics/Poisson-Boltzmann surface area). She showed the prospect of studying these lectins as new drugs, dietary supplements and functional foods [37].

To illustrate the effectiveness of marine lectins' action on coronavirus infection, we considered it possible to show the impact of another lectin — griffithsin (GRFT) from the red algae *Griffithsia* sp. GRFT was active with equally low nanomolar sensitivity against MERS-CoV and other coronaviruses [38,39]. The broad spectrum of griffithsin-susceptible coronaviruses is an essential characteristic of the lectin, as new variants of these viruses can be transmitted from animals to humans. GRFT has several binding sites on the surface of the S protein, and millimolar concentrations of mannose can inhibit the binding of griffithsin to the protein. However, GRFT does not inhibit the binding between the SARS-CoV S protein and the cellular ACE2 receptor. Thus, the interaction between GRFT and S-protein leads to the formation of a complex, which, although capable of binding to ACE2, can prevent subsequent events necessary for virus entry [40].

Millet et al. [39] studied the effectiveness of GRFT on Huh-7 and Vero cell lines: even at the lowest concentration (0.125 µg/ml), GRFT resulted in a decrease in the cytopathogenicity of MERS-CoV by 44.7% and 63.2%, respectively; at a concentration of 2 µg/ml, this figure was 90% in both cell lines. At the same time, the lectin acted at the very early stages of the MERS-CoV life cycle, probably by direct interaction with the glycosylated part of the MERS-CoV spike protein and inhibition of its binding to the cellular receptor. Virus titers under the action of GRFT also decreased after 24 h and 48 h in both cell lines.

тивной мишени для маннозоспецифических лектинов [35, 36]. Вместе с тем, этому подходу уделяется недостаточное внимание. В научной литературе имеется, пожалуй, единственная серьёзная попытка оценить аффинность связывания CVN и SVN по отношению к S-белку SARS-CoV-2 с помощью методов молекулярной механики и решения уравнения Пуассона–Больцмана (MM/PBSA — molecular mechanics/Poisson–Boltzmann surface area), которая продемонстрировала перспективность изучения этих лектинов в качестве новых лекарств, БАД и продуктов функционального питания [37].

Для иллюстрации эффективности действия лектинов морского происхождения на коронавирусную инфекцию мы сочли возможным показать действие другого лектина — гриффитсина (GRFT) из красной водоросли *Griffithsia* sp. GRFT был активен с одинаково низкой наномолярной чувствительностью не только по отношению к MERS-CoV, но и против других коронавирусов [38, 39]. Широкий спектр коронавирусов, чувствительных к гриффитсину, является важной характеристикой лектина, поскольку появляются новые варианты этих вирусов, способных передаваться от животных к человеку. GRFT имеет несколько сайтов связывания на поверхности S-белка, при этом связывание гриффитсина с белком может ингибироваться миллимолярными концентрациями маннозы. Однако GRFT не ингибирует связывание между S-белком SARS-CoV и клеточным рецептором ACE2. Таким образом, взаимодействие между GRFT и S-белком приводит к образованию комплекса, который хотя и способен связываться с ACE2, но может предотвратить последующие события, необходимые для проникновения вируса [40].

J. K. Millet и соавт. [39] исследовали эффективность GRFT на клеточных линиях Huh-7 и Vero: даже при самой низкой концентрации (0,125 мкг/мл) GRFT приводил к снижению цитопатогенности MERS-CoV на 44,7 и 63,2%, соответственно; при концентрации 2 мкг/мл этот показатель был равен 90% в обеих клеточных линиях. При этом лектин действовал на очень ранних стадиях жизненного цикла MERS-CoV, вероятно, путём прямого взаимодействия с гликозилированной частью спайкового белка MERS-CoV и ингибирования его связывания с клеточным рецептором. Титры вируса под действием GRFT также снижались как через 24 ч, так и через 48 ч в обеих клеточных линиях.

Используя псевдовиральные частицы, снабжённые S-белком MERS-CoV, J. K. Millet и соавт. [39] установили, что GRFT действует на стадии проникновения вируса в клетку-мишень. Этот лектин ингибировал проникновение псевдовиральных частиц в клетки в той же степени, что и вирионов

Using pseudoviral particles equipped with the MERS-CoV S protein, Millet et al. [39] found that GRFT acts at the stage of virus entry into the target cell. This lectin inhibited the penetration of pseudoviral particles into cells to the same extent as that of MERS-CoV virions ($IC_{50} = 323$ nM), which allowed the authors to conclude that the S-protein is the main target of GRFT [41].

The activity of GRFT as a therapeutic agent against SARS-CoV was successfully confirmed in a model system on laboratory BALB/c mice infected with a high dose of SARS-CoV adapted to them. GRFT was administered intranasally at 5 mg/kg/day. The result was the protection of 100% of animals with a survival of 30% of mice in controls. Increased survival in mice was accompanied by prevention of weight loss, improvement in lung histopathology, and reduced viral load in lung tissue [38]. These facts indicate that GRFT and CB lectins deserve great attention as promising drugs for preventing and treating coronavirus infections, in particular, COVID-19 [42].

Influenza A virus (IAV — Influenza A virus, *Orthomyxoviridae*, *Alphainfluenzavirus*) is a dangerous pathogen of birds and mammals, including humans, with pandemic potential [34, 43, 44]. The natural reservoir of this virus is wild birds of the aquatic-semiaquatic ecological complex [45, 46]. Due to the high level of environmental plasticity, IAV overcomes interspecies barriers and penetrates populations of other potential hosts [47, 48].

The enveloped IAV virion has a rounded (80–120 nm) pleomorphic shape and contains three types of surface protein complexes: hemagglutinin trimers (HA — hemagglutinin). The latter are involved in receptor binding to sialosides (polysaccharides terminated by a sialic acid residue) on the target cell's surface, as well as in the fusion of virion and endosome membranes; neuraminidase tetramers (NA — neuraminidase). This enzyme cleaves off the terminal sialic acid residue from the sialoside molecule; tetramers of the M2 protein form ion channels that open when the internal space of the endosome is acidified. The IAV genome consists of 8 negative polarity RNA segments. The sources of genetic variability of this virus are genetic drift (as a result of the appearance of point mutations) and reassortment (inclusion of segments of different «parental» viral variants into the daughter virion). Currently, 16 types of HA (H1..16) and 9 types of neuraminidase NA (N1..9) are known. Subtypes H17, H18, N10, and N11 have been identified by molecular genetic methods in Central American insectivorous bats, but the respective strains have not been isolated [49, 50].

O'Keefe et al. [51] studied the effect of CV-N against IAV and another orthomyxovirus, influenza B virus (*Betainfluenzavirus*). It turned out that CV-N and related homologs demonstrate high antiviral activity against all strains of these viruses, including clin-

MERS-CoV ($IC_{50} = 323 \text{ nM}$), что позволило авторам сделать вывод о том, что именно S-белок является основной мишенью GRFT [41].

Активность GRFT в качестве терапевтического средства против SARS-CoV с успехом была подтверждена в модельной системе на лабораторных мышах линии BALB/c, инфицированных высокой дозой адаптированного к ним SARS-CoV. GRFT вводили интраназально в дозе 5 мг/кг/сут. Результатом была защита 100% животных при выживаемости в контроле 30% мышей. Увеличение выживаемости мышей сопровождалось предотвращением потери массы тела, улучшением показателей гистопатологических изменений в лёгких, а также снижением вирусной нагрузки в лёгочной ткани [38].

Приведённые факты свидетельствуют о том, что GRFT и, по-видимому, лектины из ЦБ заслуживают большого внимания в качестве перспективных препаратов для профилактики и лечения коронавирусных инфекций, в частности COVID-19 [42].

Вирус гриппа А (IAV — Influenza A virus) (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*) является опасным патогеном птиц и млекопитающих, включая человека, обладающий пандемическим потенциалом [34, 43, 44]. Естественным резервуаром этого вируса являются дикие птицы водно-околоводного экологического комплекса [45, 46]. Благодаря высокому уровню экологической пластичности, IAV преодолевает межвидовые барьеры и проникает в популяции других потенциальных хозяев [47, 48].

Оболочечный вирион IAV имеет округлую (80–120 нм) плейоморфную форму и содержит три типа поверхностных белковых комплекса: тримеры гемагглютинина (HA — hemagglutinin), которые участвуют в рецепторном связывании с сиалозидами (полисахаридами, терминированными остатком сиаловой кислоты) на поверхности клетки-мишени, а также в слиянии мембран вириона и эндосомы; тетрамеры нейраминидазы (NA — neuraminidase), которая отщепляет концевой остаток сиаловой кислоты от молекулы сиалозидов; тетрамеры белка M2, формирующие ионные каналы, открывающиеся при закислении внутреннего пространства эндосомы. Геном IAV состоит из 8 сегментов РНК негативной полярности. Источниками генетической вариабельности этого вируса являются генетический дрейф (в результате появления точечных мутаций) и реассортация (включение в дочерний вирион сегментов различных «родительских» вирусных вариантов). В настоящее время, известны 16 типов HA (H1..16) и 9 типов нейраминидазы NA (N1..9). Подтипы H17, H18, N10 и N11 были обнаружены с помощью молекулярно-генетических методов в насекомоядных летучих мышах Центральной

Asiatic isolates and a strain resistant to NA inhibitors (IC_{50} from 0.004 to 0.04 $\mu\text{g/ml}$). In cases of treatment of viral particles with CV-N, virus titers were significantly reduced (more than 1000 times). It was concluded that the target for the lectin was HA. CV-N exhibited antiviral activity by binding to high mannose residues (oligomannose-8 and oligomannose-9) on HA molecules. However, two historical strains of IAV are insensitive to CV-N even at 10 mg/ml: A/PR/8/34 (H1N1) and A/NWS/33 (H1N1).

A study of the effectiveness of CV-N in influenza infection in mice and ferrets showed that the effect of this lectin is dose-dependent, ranging from 0.0625 to 1 mg/kg per day intranasally administered twice a day before infection of animals. In 66.67% of mice infected with the IAV/H3N2 virus, life expectancy has increased, the level of mRNA of viral proteins in the nucleus has decreased, and the severity of pathological changes in the lungs of mice has also decreased.

Although CV-N is a worthy candidate for developing anti-influenza agents, its immunogenicity and toxicity are an obstacle. Its recombinant derivatives were created [13]: linker-CV-N (LCV-N) with a flexible hydrophilic polypeptide at the N-terminus. The 50% concentration of this recombinant lectin was $0.43 \pm 0.11 \mu\text{M}$ for IAV/HK/8/68(H3N2), which was significantly lower than the ribavirin positive control ($2.88 \pm 0.66 \times 10^3 \mu\text{M}$). Only 12.5 μm of pegylated LCV-N were needed to inactivate the influenza virus in chick embryos. Thus, LCV-N exhibits a pronounced strain-dependent antiviral activity at nanomolar concentrations *in vitro* and at micromolar concentrations *in vivo*, which indicates the prospects for obtaining new derivatives of CB lectins that do not have adverse side effects.

Filoviruses (Mononegavirales: Filoviridae) include causative agents of other higher primates (Primates: Simiiformes) deadly to humans, hemorrhagic fevers with a lethality reaching up to 100% in some cases [52, 53]. These include Zaire ebolavirus (ZEBOV), Sudan ebolavirus (SUDV), Tai forest ebolavirus (TAFV), Bundibugyo virus (BDBV), and Marburg marburgvirus (MARV, *Marburgvirus*). Human pathogenicity of Bombali ebolavirus (BOMV — Bombali ebolavirus), Reston ebolavirus (RESTV — Reston ebolavirus, *Ebolavirus*) and Lloviu cuevavirus (LLOV — Lloviu cuevavirus, *Cuevavirus*) remains unclear [52, 53]. The most extensive ZEBOV-related epidemic occurred in West Africa in 2014–2016 [54].

Filoviruses have flexible, filamentous, enveloped virions, which are 600–800 nm long and 50–80 nm in diameter. The lipid envelope contains a surface glycosylated GP-complex consisting of two subunits (hydrophilic N-terminal GP1 and small hydrophobic transmembrane C-terminal GP2, which are covalently linked by disulfide bridges), as well as VP24 and VP40. The GP complex forms the outer spikes of the virion. A single-stranded RNA of negative polarity [52] represents the genome of filoviruses.

Америки, но соответствующие штаммы изолированы не были [49, 50].

B. R. O'Keefe и соавт. [51] исследовали действие CVN против IAV и ещё одного ортомиксовируса — вируса гриппа В (*Betainfluenzavirus*). Оказалось что CVN и родственные ему гомологи демонстрируют высокую противовирусную активность против всех штаммов этих вирусов, включая клинические изоляты и штамм, устойчивый к ингибиторам NA (IC_{50} — от 0,004 до 0,04 мкг/мл). В случаях обработки вирусных частиц CVN, титры вируса значительно снижались (более, чем в 1000 раз). Был сделан вывод о том, что мишенью для лектина служил НА. CVN проявлял противовирусную активность, связываясь с остатками с высоким содержанием маннозы (олигоманнозы-8 и олигоманнозы-9) на молекулах НА. Однако есть два исторических штамма IAV, нечувствительных к CVN даже при концентрации 10 мг/мл: A/PR/8/34 (H1N1) и A/NWS/33 (H1N1).

Исследование эффективности CVN при гриппозной инфекции в экспериментах на мышах и хорьках позволило установить, что действие этого лектина зависит от дозы — от 0,0625 до 1 мг/кг в день при интраназальном введении два раза в день до заражения животных. У 66,67% мышей, инфицированных вирусом IAV/H3N2, увеличивалась средняя продолжительность жизни, снизился уровень мРНК вирусных белков в ядре и уменьшилась выраженность патологических изменений в лёгких мышей.

Несмотря на то, что CVN является достойным кандидатом для создания противогриппозных средств, препятствием является его иммуногенность и токсичность. В связи с этим были созданы его рекомбинантные производные [13]: линкер-CVN (LCVN) с гибким гидрофильным полипептидом на N-конце. 50% концентрация этого рекомбинантного лектина составила $0,43 \pm 0,11$ мкМ для IAV/НК/8/68 (H3N2), что было значительно ниже, чем у положительного контроля рибавирина ($2,88 \pm 0,66 \times 10^3$ мкМ). Для инактивации вируса гриппа в куриных эмбрионах было необходимо всего 12,5 мкМ пегилированного LCVN. Таким образом, LCVN проявляет выраженную зависящую от штамма противовирусную активность в наномолярных концентрациях *in vitro*, а также в микромолярных концентрациях *in vivo*, что свидетельствует о перспективности получения новых производных лектинов ЦБ, не имеющих неблагоприятных побочных эффектов.

Филовирусы (Mononegavirales: *Filoviridae*) включают возбудителей смертельно опасных для человека и других высших приматов (Primates: Simiiformes) геморрагических лихорадок с летальностью, доходящей в некоторых случаях до 100% [52, 53]: эболавирус Заир (ZEBOV — Zaire ebolavirus), эболавирус Судан (SUDV — Sudan ebolavirus),

The cellular receptors that the viral GP1 protein binds to are specific lectins: DC-SIGN on the surface of dendritic cells; L-SIGN — cells of the liver and lymph nodes; hMGL (human macrophage C-type lectin specific to galactose/N-acetylgalactosamine — C-lectin of human macrophages specific to N-acetylgalactosamine) — macrophages [54, 55].

Barrientos et al. [57] studied the anti-ZEBOV effect of CV-N: after the addition of lectin to a virus-infected cell culture, the cytopathogenic effect of the pathogen was significantly inhibited. The authors explain the mechanism of CV-N activity by its ability to bind to mannose-rich oligosaccharides of the surface GP-complex. In *in vivo* experiments, CV-N reached the systemic circulation and extended the lifespan of ZEBOV-infected mice both when administered subcutaneously and as inoculations with a mixture of lectin and protein. 90% of mice treated daily with 30 mg/kg CV-N from the day of virus inoculation survived. Smaller doses of lectin (20 or 10 mg/kg/day) determined the survival rate of 80% and 90% of animals, respectively. Despite the high degree of protection of mice from death during EBOV infection, the negative point of its use is a short period of stay in the bloodstream, which required the administration of the drug every 6 h.

Barrientos et al. [57] studied the mechanism of inhibition of CNV penetration into HeLa cells using pseudoviral particles bearing GP belonging to ZEBOV and MAV on their surface. To do this, the viruses were treated with CV-N at various concentrations for 20 min at room temperature and then added to a monolayer of HeLa cells.

Jurkat cells expressing DC-SIGN were also infected with these recombinant viruses. Infectivity was measured 48 hours after infection. IC_{50} for CV-N in live virus testing ranged from ~80–100 nmol/L. Experiments have confirmed that the antiviral effect of lectin is associated with its interaction with carbohydrate fragments of the GP virus. Studies with MbgVGP have shown that cyanovirin is more effective against this target (IC_{50} ~6–25 nmol/L) than against EboV-ZGP (IC_{50} ~40–60 nmol/L). The authors attribute this fact to an increased presence of Man-8 and Man-9 on the Marburgvirus GP than on the Ebolavirus Zaire GP (these glycoproteins have 24 and 17 N-glycosylation sites, respectively). It was demonstrated on Jurkat cell culture that CV-N prevents the interaction between DC-SIGN and Zaire ebolavirus (IC_{50} ~40–110 nmol/L). Thus, CV-N and DC-SIGN can compete for virus GP binding, presumably through steric interference.

SCV from CB *Scytonema varius* has proven efficacy against SUDV [58]. In Vero-6 cell culture, lectin at a concentration (IC_{50}) of 50 nM inhibited ZEBOV replication with a 50% effect. With the same EC_{50} values, it was active against MARV. 45 min after subcutaneous administration to mice, lectin was detected at a peak level in plasma (100 nM), but not present in

эболавирус леса Таи (TAFV — Tai forest ebolavirus), эболавирус Бундибугё (BDBV — Bundibugyo virus) (*Ebolavirus*) и марбургвирус Марбург (MARV — Marburg marburgvirus) (*Marburgvirus*). Остаётся неясной патогенность для человека эболавируса Бомбали (BOMV — Bombali ebolavirus), эболавируса Рестон (RESTV — Reston ebolavirus) (*Ebolavirus*) и куэвавируса Лловиу (LLOV — *Lloviu cuevavirus*) (*Cuevavirus*) [52, 53]. Наиболее обширная эпидемия, связанная с ZEBOV, имела место на территории Западной Африки в 2014–2016 гг. [54].

Филовирусы имеют гибкие нитевидные оболочечные вирионы длиной 600–800 нм и диаметром 50–80 нм. Липидная оболочка содержит поверхностный гликозилированный GP-комплекс, состоящий из двух субъединиц (гидрофильную N-концевую GP₁ и малую гидрофобную трансмембранную C-концевую GP₂, которые ковалентно связаны дисульфидными мостиками), а также VP24 и VP40. GP-комплекс образует внешние «шипы» вириона. Геном филовирусов представлен одноцепочечной РНК негативной полярности [52].

Клеточными рецепторами, с которыми связывается вирусный белок GP₁, являются специфические лектины: DC-SIGN на поверхности дендритных клеток; L-SIGN — клеток печени и лимфатических узлов; hMGL (human macrophage C-type lectin specific to galactose/N-acetylgalactosamine — C-лектин человеческих макрофагов, специфичный к N-ацетилгалактозамину) — макрофагов [54, 55].

L. G. Barrientos и соавт. [56] исследовали анти-ZEBOV действие CVN: после добавления лектина в инфицированную вирусом культуру клеток значительно ингибировалось цитопатогенное действие возбудителя. Механизм активности CVN авторы объясняют его способностью связываться с богатыми маннозой олигосахаридами поверхностного GP-комплекса. В экспериментах *in vivo* CVN достигал системного кровотока и увеличивал продолжительность жизни мышей, инфицированных ZEBOV, как при подкожном введении, так и в виде прививок смесью лектина и белка. 90% мышей, получавших в день 30 мг/кг CVN, начиная со дня инокуляции вируса, выживали. Меньшие дозы лектина (20 или 10 мг/кг/сут) обуславливали выживаемость, соответственно, 90 и 80% животных. Несмотря на высокую степень защиты мышей от гибели при EBOV-инфекции, отрицательным моментом его применения является кратковременное нахождение в кровотоке, что требовало введения препарата через каждые 6 ч.

Barrientos и соавт. [57] с помощью псевдовирусных частиц, несущих на своей поверхности GP, принадлежащий ZEBOV и MAV, исследовали механизм ингибирования CNV проникновения их в клетки HeLa. Для этого вирусы обрабатывали циановирином-N в различных концентрациях в

the bloodstream after 4 h. When SCV at 30 mg/ kg/day was administered subcutaneously to ZEBOV-infected mice every 6 h from the day before infection, 9 out of 10 animals survived. All infected untreated mice died. If treatment was started an hour or a day after infection, 70–90% of animals survived. In lectin-treated mice, minor pathological changes were observed in the liver and lungs. In untreated animals, extensive necrosis and inflammation occurred, and a large amount of viral antigen was recorded in hepatocytes and Kupffer cells.

Despite the high activity and low toxicity, the short half-life of SCV does not yet allow us to hope for its development as a drug soon. However, it is expected that the increase in the half-life of the lectin will be overcome through various modifications [59, 60], and the lectin will be used both for the prevention and treatment of Ebola.

Human immunodeficiency virus (HIV, Ortervirales: Retroviridae, *Lentivirus*) is an enveloped virus with a virion diameter of 100–120 nm, equipped with 72 peplomers, each of which is a trimer of gp41 transmembrane glycoproteins and non-covalently bound to it three molecules of the surface glycoprotein gp120. Entry of HIV into the target cell begins with the interaction of gp120 with the cellular CD4 receptor, which triggers conformational changes in gp120 and increases its affinity for the chemokine receptors CXCR4 or CCR5. Binding to coreceptors, in turn, causes a conformational change in gp41 and the release of its hydrophobic fusion peptide, which pierces the lipid membranes of the attacked cell. As a result of the fusion of the viral and cell membranes, a fusion pore is formed, which serves as a «gateway» for the penetration of the viral nucleocapsid into the cytoplasm. Two copies of the positive polarity virion RNA serve as templates for reverse transcription, resulting in the formation of double-stranded proviral DNA, which is transported to the nucleus and integrated into the chromosomal DNA. As part of the chromosome, the provirus undergoes transcription, followed by the synthesis of viral proteins and replication with the formation of new virion RNA, which are part of the daughter virions [61–63]. HIV is classified into two types: HIV-1 and HIV-2. 4 genetic groups of HIV-1 are known (M, N, O, P); group M includes 10 subtypes (A, B, C, D, F1, F2, G, H, J, K); subtype A is divided into 8 sub-subtypes (A1..8) [64–66].

Polysaccharides in the surface glycoproteins of HIV play a certain role in the primary non-specific binding of the virus to the surface of cells that have glycan receptors — for example, DC-SIGN (CD209, intercellular adhesion molecule of dendritic cells-transmembrane C-type lectin) on the surface of dendritic cells (DC) and macrophages, which is a C-lectin [67].

The anti-HIV activity of CB lectins has been known for a long time [68–69]. They can bind to the glycans of the virus with high affinity and neutralise

течение 20 мин при комнатной температуре и затем добавляли в монослой клеток HeLa.

Клетки Jurkat, экспрессирующие DC-SIGN, также инфицировали этими рекомбинантными вирусами. Инфекционность измеряли через 48 ч после заражения. IC_{50} для CN-V при исследовании живого вируса находилась в диапазоне ~80–100 нмоль/л. Эксперименты подтвердили, что противовирусное действие лектина связано с его взаимодействием с углеводными фрагментами GP вируса. Исследования с MbgVGP показали, что в отношении этого объекта циановирин более эффективен (IC_{50} ~6–25 нмоль/л), чем в отношении EboV-ZGP (IC_{50} ~40–60 нмоль/л). Авторы связывают этот факт с большим количеством Man-8 и Man-9 на GP марбургвируса, чем на GP эболавируса Заир (эти гликопротеины имеют 24 и 17 сайтов N-гликозилирования, соответственно).

На клеточной культуре Jurkat продемонстрировано, что CN-V препятствует взаимодействию между DC-SIGN и эболавируса Заир (IC_{50} ~40–110 нмоль/л). Таким образом, CN-V и DC-SIGN могут конкурировать за связывание GP вируса, предположительно посредством стерической интерференции.

SVN из цианобактерии *Scytonema varius* имеет доказанную эффективность против SUDV [58]. В клеточной культуре Vero-6 лектин в концентрации (IC_{50}) 50 нМ с 50% эффектом ингибировал репликацию ZEBOV. С такими же показателями EC_{50} он был активен против MARV. Через 45 мин после подкожного введения мышам лектин обнаруживался на пиковом уровне в плазме (100 нМ), однако через 4 ч исчезал из кровотока. В том случае, когда SCV в дозе 30 мг/кг/день вводили подкожно мышам, инфицированным ZEBOV, каждые 6 ч, начиная за день до заражения, живыми оставались 9 из 10 животных. Все инфицированные нелеченные мыши погибали. Если лечение начинали через час или через сутки после заражения, выживали 70–90% животных. У леченных лектином мышей наблюдались незначительные патоморфологические изменения в печени и лёгких, в то время как у нелеченных животных имели место обширный некроз и воспаление, регистрировалось большое количество вирусного антигена в гепатоцитах и клетках Купфера.

Несмотря на высокую активность и незначительную токсичность, короткий период полувыведения SCV а не позволяет пока надеяться на его разработку в качестве лекарства в ближайшее время. Однако можно надеяться, что увеличение периода полужизни лектина будет преодолено путём различных модификаций [59, 60], и лектин будет использоваться как для профилактики, так и для терапии лихорадки Эбола.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (Ortervires: Retroviridae, *Lentivirus*) является оболоч-

it at an $IC_{50} < 30$ pM. Polysaccharide residues in gp41 and gp120 are called the «glycan shield», the primary purpose of which is to protect conserved regions from the action of proteases and to neutralise antibodies [15, 70].

Researchers paid particular attention to CV-N, which refers to microbicides — topical antiseptic drugs that help directly or indirectly inhibit the penetration of an infectious agent into the human body, thereby preventing the sexual transmission of HIV and other sexually transmitted diseases [71]. Currently, microbicides are not on the pharmaceutical market worldwide, although their development is intensively carried out. Hundreds of potential anti-HIV compounds are in various stages of pharmacological testing. Research in this area is just beginning and should be promising [72]. CV-N binds to gp120 glycans and prevents its further interaction with CD4 and chemokines CCR5 and CXCR4 [63]. The resulting CV-N-gp120 complex is so stable that even detergents do not destroy it [73]. Lectin also prevents the fusion of infected and uninfected cells [63]. CV-N not only possesses a direct local antiviral mechanism of action in sexual transmission of HIV but also affects the components of mucosal immunity and is effective as a topical agent against rectal and vaginal transmission, which was confirmed in experiments in vivo using the chimeric virus SHIV-89.6 P adapted to macaques [74]. Female cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) treated topically with CV-N gel to prevent a sexually transmitted disease were resistant to infection [75]. In addition, CV-N was effective in nanomolar amounts against other lentiviruses: monkey immunodeficiency virus (SIV — Simian immunodeficiency virus) and feline immunodeficiency virus (FIV — Feline immunodeficiency virus) [14].

Although experiments on macaques treated with CV-N did not reveal any side effects, some risk (especially with long-term use of the microbicide) still exists [14]. Based on other scientists' experiments, the authors note morphological changes in peripheral blood mononuclear cells, increased mitogenicity, as well as an increase in the level of chemokines and toxicity to primary human keratinocytes as adverse side effects [76–77]. However, CV-N derivatives have a pronounced antiviral inhibitory effect and reduced toxicity against the HaCaT keratinocyte cell line and MT-4 T-lymphocyte cell lines [78, 79].

Other CB lectins can also be the potential anti-HIV agents. Thus, MVN effectively binds to the carbohydrate structures of HIV at nanomolar concentrations comparable to CV-N but with about 50 times lower cytotoxicity ($CC_{50} = 2–12$ nM). Microvirin inhibited a wide range of laboratory-adapted HIV-1 strains and clinical isolates in peripheral blood mononuclear cells. This lectin also suppressed syncytia formation between persistently infected HIV-1 T cells and uninfected CD4+ T cells, as well as inhibited DC-SIGN-

чечным вирусом с диаметром вириона 100–120 нм, снабжённым 72 пепломерами, каждый из которых представляет собой тример трансмембранных гликопротеинов gp41 и нековалентно связанные с ним три молекулы поверхностного гликопротеина gp120. Проникновение ВИЧ в клетку-мишень начинается со взаимодействия gp120 с клеточным рецептором CD4, которое запускает конформационные изменения gp120 и увеличивает его аффинность к хемокиновым рецепторам CXCR4 или CCR5. Связывание с корепцепторами, в свою очередь, вызывает конформационное изменение в gp41 и высвобождение входящего в его состав гидрофобного пептида слияния, который вонзается в липидную мембрану атакуемой клетки. В результате слияния вирусной и клеточной мембран формируется фузионная пора, служащая «воротами» для проникновения вирусного нуклеокапсида в цитоплазму. Две копии вирионной РНК позитивной полярности служат матрицами для обратной транскрипции, в результате чего формируется двуцепочечная провирусная ДНК, которая транспортируется в ядро и интегрируется в хромосомную ДНК. Провирус в составе хромосомы подвергается транскрипции с последующим синтезом вирусных белков и репликации с формированием новых вирионных РНК, которые входят в состав дочерних вирионов [61–63]. ВИЧ подразделяется на два типа: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Известны 4 генетические группы ВИЧ-1 (М, N, О, Р); группа М включает 10 субтипов (А, В, С, D, F1, F2, G, H, J, K); субтип А делится на 8 подсубтипов (А1..8) [64–66].

Полисахариды в составе поверхностных гликопротеинов ВИЧ играют определённую роль в первичном неспецифическом связывании вируса с поверхностью клеток, имеющих гликановые рецепторы, например, DC-SIGN (CD209, молекула межклеточной адгезии дендритных клеток-трансмембранный лектин С-типа) на поверхности дендритных клеток (ДК) и макрофагов, представляющий собой С-лектин [67].

Анти-ВИЧ активность лектинов ЦБ известна достаточно давно [68, 69]. Они могут с высоким сродством связываться с гликанами вируса и нейтрализовать его при $IC_{50} < 30$ пМ. Полисахаридные остатки в составе gp41 и gp120 называют «гликановым щитом», главное предназначение которого — защита консервативных участков от действия протеаз и нейтрализующих антител [15, 70].

Особое внимание исследователей было обращено на CVN, который относится к микробцидам — антисептическим топическим лекарственным средствам, способствующим напрямую или опосредованно сдерживать проникновение инфекционного агента в организм человека, тем самым предотвращая половую передачу вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и других забо-

mediated binding and transmission of HIV-1 to CD4⁺ T cells. The authors proved that the mutant strain, exposed to increasing concentrations of MVN for a long time, remained sensitive to other lectins (CVN, GNA and UDA). Unlike CV-N, microvirin did not increase CD25, CD69, and HLA-DR activation markers in CD4⁺ T-lymphocytes; it did not enhance viral replication in pretreated peripheral blood mononuclear cells. The authors qualified microvirin as a potentially promising lectin, a microbicide with strong antiviral activity, no toxicity, and no stimulant properties [80].

Shahid et al. [81] developed a variant of microvirin — LUMS1, consisting of two domains with 100% sequence identity, which reduced chemical heterogeneity — the main factor in the manifestation of immunogenicity. LUMS1 showed little cytotoxicity and did not activate Th cells. This variant of microvirin may also be promising for developing antiviral therapy.

SV-N also has a pronounced anti-HIV activity against various HIV-1 isolates ($IC_{50} = 0.3–22$ nM) due to interaction with gp120 and gp41. Lectin binds to the Man α (1-2), Man α (1-6), Man α (1-6)Man tetrasaccharides of viral envelope glycoproteins, especially gp120. SVN has two structural domains — SD1 and SD2. Binding occurs in two domains at once, but the SD1 domain has a higher affinity for oligosaccharides compared to SD2. Lectin-pretreated CEM-SS cells retained normal susceptibility to HIV infection. After pretreatment and removal of SV-N, the virus retained its virulence. Co-culture of non-infected cells and chronically infected CEM-SS cells induced concentration-dependent inhibition of cell fusion [14].

The genes encoding CB lectins can be inserted into other microorganisms. For example, to enhance the action of CB lectins against HIV, lactobacilli (*Lactobacillales: Lactobacillaceae, Lactobacillus*) expressing CV-N were obtained. It is known that lactobacilli are one of the main components of the normal microflora of the vagina. A gene producing the CV-N protein is introduced into the genome of the lactobacillus *L.jensenii*, which binds to the virus, envelops it and prevents the pathogen from entering the vaginal epithelium. Vaginal administration of CV-N-expressing lactobacilli to macaques reduced infection transmission by 63% and proved to be a good preventive measure during sexual intercourse [75]. At the same time, there was no increased production of inflammatory markers and other side effects. The authors believe that a more pronounced preventive effect can be achieved in humans due to the higher (10 times more) content of lactobacilli in the female vagina than in macaques. In addition to the fact that such a microbicide based on live bacteria binds mannose residues on the surface of the virion, it also restores the normal microflora of the vagina.

Lagenaur et al. [82] described the effectiveness of the biotherapeutic agent MucoCept for the preven-

леваний, передающихся половым путем [71]. В настоящее время микробицидов на фармацевтическом рынке нет во всем мире, хотя разработка их интенсивно проводится. На разных стадиях фармакологических испытаний находятся сотни потенциальных анти-ВИЧ соединений. Фактически исследования в этой области только начинаются и, по-видимому, должны быть перспективными [72]. CVN связывается с гликанами gp120 и препятствует его дальнейшему взаимодействию с CD4 и хемокинами CCR5 и CXCR4 [63]. Образующийся комплекс CVN-gp120 настолько устойчив, что его не разрушают даже детергенты [73].

Лектин также предотвращает слияние инфицированных и неинфицированных клеток [63]. CVN обладает не только прямым местным противовирусным механизмом действия при половой передаче ВИЧ, но и влияет на компоненты мукозального иммунитета и оказался эффективным в виде наружного средства против ректальной и вагинальной передачи, что было подтверждено в экспериментах *in vivo* с использованием химерного вируса SHIV-89.6P, адаптированного к макакам [74]. Самки яванских макаков (*Macaca fascicularis*), получавшие гель CVN местно для профилактики заболевания, передаваемого половым путем, были устойчивы к заражению [75]. Кроме того, CVN оказался эффективен в наномолярных количествах по отношению к другим лентивирусам: иммунодефицита обезьян (SIV — Simian immunodeficiency virus) и иммунодефицита кошачьих (FIV — Feline immunodeficiency virus) [14].

Хотя эксперименты на макаках, получавших CVN, не выявили каких-либо побочных явлений, некоторый риск (особенно при длительном применении микробицида) существует [14]. Основываясь на экспериментах других учёных, авторы отмечают в качестве неблагоприятных побочных эффектов морфологические изменения мононуклеарных клеток периферической крови, усиление митогенности и увеличение уровня хемокинов, токсичность для первичных кератиноцитов человека [76, 77]. Однако известны производные CVN с выраженным противовирусным ингибирующим эффектом и сниженной токсичностью по отношению к клеточной линии кератиноцитов HaCaT и клеточным линиям Т-лимфоцитов MT-4 [78, 79].

Другие лектины цианобактерий тоже являются потенциальными средствами против ВИЧ-инфекции. Так, MVN эффективно связывается с углеводными структурами ВИЧ в наномолярных концентрациях, сравнимых с CVN, но с примерно 50 раз меньшей цитотоксичностью ($CC_{50} = 2\text{--}12\text{ нМ}$). Микровирин ингибировал широкий спектр лабораторно-адаптированных штаммов ВИЧ-1 и клинических изолятов в мононуклеарных клетках периферической крови. Этот лектин также подавлял образование синцитий

при HIV-инфекции у женщин. *L. jensenii* has been modified with CV-N. The finished product was highly soluble *in vitro* and was easy to use. Vaginal administration of tablets to macaques resulted in vaginal colonization of MucoCept *Lactobacillus* in 66% after 14 days and in 83% after 21 days.

Based on CV-N studies in monkeys, Lofti et al. [83] calculated that the use of 5 mg of lectin twice a week would require the production of lectin about 5000 kg per year to meet the needs of 10 million women. To provide microbicides to the world's poor, it is vital to reduce the cost of these funds. Large-scale production is possible only through the establishment of recombinant CV-N production. For this, various methods and materials are offered. These are pro- and eukaryotic cells, bacteria, plants. The difficulty lies in the fact that anti-HIV activity (CV-N-gp120 interaction) depends on the correct disulfide-bonding pattern during scale-up production. Transgenic plants demonstrated a high yield of lectin, while Madeira et al. [84] increased the yield of CV-N using the hydroponic method. Semi-purified CV-N was shown to bind to gp120 in ELISA and neutralize HIV with an $IC_{50} = 6\text{ нМ}$. Thus, rhizosecretion is a practical and inexpensive method for obtaining CV-N. Purified recombinant soybean CV-N has anti-HIV activity with an IC_{50} of 0.82–2.7 nM (versus 0.45–1.8 nM for CV-N produced by *E. coli*) [85].

Armario-Najera et al. [86] expressed the SD1 domain of CV-N in rice seeds as a potential large-scale production platform, confirmed that such SD1 binds HIV gp120 *in vitro* experiments, and neutralized the virus *in situ*.

Hepatitis C virus (HCV — Hepatitis C virus, Amarillovirales: Flaviviridae, *Hepacivirus*) is the etiological agent of hepatitis C, one of the most pressing health problems worldwide. HCV infection can become chronic and lead to the development of liver cirrhosis and fibrosis or hepatocellular carcinoma [87]. The genome of this virus, differentiated into 8 genotypes and 67 subtypes, is a single-stranded RNA of positive polarity, which is included in an enveloped virion with a diameter of 30–50 nm, containing 2 main surface proteins, E1 and E2 [88, 89].

E1 and E2 are envelope glycoproteins required for virus attachment to its receptor/coreceptors and subsequent internalisation into target cells via pH-dependent and clathrin-mediated endocytosis [90]. The large terminal ectodomain anchors the virus to its receptors, and the terminal transmembrane domain anchors each glycoprotein in the lipid bilayer. The N-terminal domains are highly glycosylated, and the structure is stabilised by disulfide bridges [91]. About 1/3 of the total molecular weight of E1-E2 heterodimers are N-glycans with a high content of mannose even after the release of viral particles from cells.

Drug-resistant HCV variants often appear, and constant work is needed to design new drug variants

между персистентно инфицированными ВИЧ-1 Т-клетками и неинфицированными CD4⁺-Т-клетками, ингибировал опосредованное DC-SIGN связывание и передачу ВИЧ-1 к CD4⁺-Т-клеткам. Авторы доказали, что мутантный штамм, в течение длительного времени подвергавшийся воздействию MVN в возрастающих концентрациях по-прежнему оставался чувствительным к другим лектинам (CVN, GNA и UDA). В отличие от CVN микроириин не повышал уровень маркеров активации CD25, CD69 и HLA-DR в CD4⁺-Т-лимфоцитах, т. е. не усиливал репликацию вируса в предварительно обработанных мононуклеарных клетках периферической крови. Авторы квалифицировали микроириин как потенциально перспективный лектин, микробицид, обладающий сильной противовирусной активностью, отсутствием токсичности и каких-либо стимулирующих свойств [80].

М. Shahid и соавт. [81] разработали вариант микроириина — LUMS1, состоящий из двух доменов со 100% идентичностью последовательностей, что уменьшало химическую гетерогенность — основной фактор проявления иммуногенности. LUMS1 показал незначительную цитотоксичность, не активировал Th-клетки. Такой вариант микроириина также может быть перспективным для разработки противовирусной терапии.

SVN тоже обладает выраженной анти-ВИЧ активностью в отношении различных изолятов ВИЧ-1 (IC₅₀ = 0,3–22 нМ) благодаря взаимодействию с gp120 и gp41. Лектин связывается с тетрасахаридами Man α (1–2), Man α (1–6), Man α (1–6)Man вирусных оболочечных гликопротеинов, особенно с gp120. SVN имеет два структурных домена — SD1 и SD2. Связывание происходит сразу в двух доменах, но домен SD1 имеет более высокое сродство к олигосахаридам по сравнению с SD2. Предварительно обработанные лектином клетки СЕМ-SS сохраняли нормальную восприимчивость к ВИЧ-инфекции. После предварительной обработки и удаления SVN вирус сохранял нормальную инфекционность. Совместное культивирование неинфицированных клеток и хронически инфицированных клеток СЕМ-SS вызывало зависящее от концентрации ингибирование слияния клеток [14].

Гены, кодирующие лектины ЦБ, могут быть встроены в другие микроорганизмы. Например, для усиления действия лектинов ЦБ против ВИЧ получены лактобактерии (Lactobacillales: Lactobacillaceae, *Lactobacillus*), экспрессирующие CVN. Известно, что лактобактерии являются одним из основных компонентов нормальной микрофлоры влагалища. В геном лактобактерии *Lactobacillus jensenii* вводят ген, продуцирующий белок CVN, который связывается с вирусом, обволакивает его и препятствует проникнове-

and search for new targets for them. Lectins from algae and cyanobacteria effectively inhibit HCV, but the toxic and immunogenic effects of these compounds do not allow presenting them as drugs so far. However, the HCV life cycle is highly conserved and may be a suitable target for antiviral therapy [92].

Progress in the development of a laboratory model of HCV cell culture (HCVcc) and pseudoviral particles bearing E1 and E2 glycoproteins on their surface allows the identification of potential molecules that inhibit the entry of HCV into the host cell [14].

Kachko et al. [93] showed that cyanobacterial lectins inhibit HCV infection through various mechanisms. CV-N and MLV appear to function by binding to both viral N-glycans and cell surface proteins, which play an essential role in cell survival and proliferation. MLV and CV-N bind to Huh7.5 target cells, and only this binding leads to infection inhibition in HCVcc. Thus, these lectins target uninfected Huh7.5 cells that have high-mannose glycoproteins on their surface and bind to the envelope of recombinant HCV E1E2, albeit with lower affinity. The authors believe that the binding of the lectin to the cell may be the cause of its toxicity. This position proves the absence of toxicity in the lectin obtained from *Galanthus nivalis* (GNA), which does not bind to cells. Other lectins can only bind to viral particles. These differences must be taken into account when developing new lectins.

Because microvirin is a known effective lectin against HIV, and is less toxic than known CV-N, it has also been tested as an inhibitor of HCV. The lectin consists of two structural domains, only one of which is involved in binding to glycan epitopes on the virus's surface. Size and chemical heterogeneity are significant factors influencing the immunogenicity of a protein. Therefore, Shahid et al. [81] constructed two types of microvirin, one consisting only of a carbohydrate-binding domain almost half the size of the original protein. The second type included two domains with an identical amino acid sequence. As a result of numerous experiments, the authors developed a variant of microvirin (LUMS1), which was highly influential in suppressing the virulence of the virus but was less toxic and immunogenic. This lectin variant had the same effect on HIV, especially when combined infections. The structure of the new lectin construct was similar to the previous one. Still, in contrast, each of the structural domains of LUMS1 contained a putative carbohydrate-binding site and two potential disulfide bonds. To confirm that LUMS1 prevents HCV entry mediated by HCV E1/E2, the HCV pseudoparticle (HCVpp) system was used, which found that the novel microvirin variant LUMS1 specifically inhibits HCVpp with an EC₅₀ of 142±23 нМ.

The activation of Th-T-lymphocytes is considered an important marker of immunogenicity [94]. The authors found that both LUMS1 and microvirin did not increase the population of CD4⁺ and CD25⁺ cells. As a

нию патогена в эпителий влагалища. При вагинальном введении макакам лактобактерий, экспрессирующих CVN, передача инфекции снижалась на 63%, и это оказалось неплохой профилактической мерой при половых контактах [75]. При этом не наблюдалось повышенной продукции маркеров воспаления и других побочных эффектов. Авторы считают, что в связи с более высоким (в 10 раз больше) содержанием лактобацилл в женском влагалище, чем у макак, у людей можно будет получить более выраженный профилактический эффект. Кроме того, что такой микробицид на основе живых бактерий связывает маннозные остатки на поверхности вириона, он ещё восстанавливает нормальную микрофлору влагалища.

L. A. Lagenaug и соавт. [82] описали эффективность биотерапевтического средства МусоСерт для профилактики ВИЧ-инфекции у женщин. *Lactobacillus jensenii* была модифицирована CVN. Готовое средство было хорошо растворимо *in vitro*, было простым в употреблении. Вагинальное введение таблеток макакам приводило к колонизации МусоСерт *Lactobacillus* влагалища у 66% через 14 дней, и у 83% — через 21 день.

На основании исследований CVN на макаках H. Lofti и соавт. [83] рассчитали, что применение 5 мг лектина 2 раза в неделю потребует продукции лектина около 5000 кг в год для обеспечения потребностей 10 млн женщин. Чтобы обеспечить микробицидами бедные районы земного шара жизненно важно снизить стоимость этих средств. Масштабное производство возможно только путём создания производств рекомбинантного CVN. Для этого предлагают различные способы и материалы. Это про- и эукариотические клетки, бактерии, растения. Сложность заключается в том, что анти-ВИЧ активность (взаимодействие CVN-grp120) зависит от правильного характера образования дисульфидных связей во время масштабного производства. Высокий выход лектина продемонстрировали трансгенные растения, а L. M. Madeira и соавт. [84] увеличили выход CVN при использовании гидропонного метода. Было продемонстрировано, что очищенный CVN связывается с grp120 в ELISA и нейтрализует ВИЧ с $IC_{50} = 6$ нМ. Таким образом, ризосекреция является практичным и недорогим методом получения CVN.

Очищенный рекомбинантный CVN из сои обладает анти-ВИЧ активностью с $IC_{50} = 0,82\text{--}2,7$ нМ (по сравнению с $0,45\text{--}1,8$ нМ для CVN, продуцируемого *E.coli*) [85].

V. Armario-Najera и соавт. [86] экспрессировали SD1-домен CVN в семенах риса, которые использовали в качестве потенциальной крупномасштабной производственной платформы и подтвердили, что такой SD1 связывал grp120 ВИЧ

comparison drug, CV-N showed high cell activation in this case. LUMS1, when treated with lymphocytes at the concentrations up to 4 μ M, did not significantly increase in the CD20+ population. In contrast, MVN values, even at a concentration of 2 μ M, were substantially higher. The new drug had low toxicity against HepG2, Huh7.5 and PBMC cells at 10 μ M. The selectivity index for LUMS1 was 108, indicating a favourable safety profile for the compound. All this allowed the authors to position LUMS1 as an attractive potential candidate acting against HCV and HIV, since it inhibits both viruses, is almost non-toxic (non-toxic at concentrations acting on the virus), and only slightly activates B-lymphocytes and Th-cells.

Other authors [95] have shown that microvirin oligomers are more effective at inhibiting HCV than monomers. At the same time, lectin tri- and tetramers had higher activity than monomers and dimers. Almost complete neutralisation of the virus was observed at 650 ng/ml. Thus, the authors achieved virus neutralisation at a lower lectin concentration by increasing the degree of oligomerisation and the length of the oligopeptide linker.

SCV is also an inhibitor of HCV and a new drug for treating infections caused by pathogens with a high content of mannose [85]. The author recommends this lectin as a powerful tool for systemic and topical use. SCV inhibits both HCV and pseudoparticles in cell cultures at pico- and nanomolar concentrations and targets E1 and E2 envelope glycoproteins [96].

The selectivity index is $SI > 1400$. SCV inhibited virus entry in the range of 3.2–96 нМ. The authors attribute the effectiveness of the lectin to its targeting of high-mannose oligosaccharides at either E1 or E2. CV-N binds to HCV envelope glycoproteins and blocks the interaction between the E2 envelope protein and CD81, a cell surface molecule involved in the entry of the virus into the body [97].

Izquierdo et al. [98] published exciting material on developing HCV resistance to carbohydrate-binding lectins. The authors cultivated the hepatitis C virus for more than 8 weeks in solutions with increasing concentrations of various lectins, including CV-N, after which they sequenced the genome of the isolated strains and identified resistance mutations in the E1E2 envelope glycoproteins. It was found that mutations do not directly transmit HCV resistance to lectins in the E1E2 envelope protein genes. It may arise through an indirect mechanism, including mutation in other viral proteins, which must be further differentiated.

The above materials show that CB lectins can be efficient components of hepatitis C therapy as pathogen entry inhibitors, which can and should be improved in reducing toxicity and immunogenicity, increasing their anti-infective properties and methods of delivery. However, there are still many unanswered questions.

в экспериментах *in vitro*, а также нейтрализовал вирус *in situ*.

Вирус гепатита С (HCV — Hepatitis C virus) (Amarillovirales: Flaviviridae, *Hepacivirus*) является этиологическим агентом гепатита С, который является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всём мире. Инфекция HCV может хронизироваться и приводить к развитию цирроза и фиброза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [87]. Геном этого вируса, дифференцируемый на 8 генотипов и 67 подтипов, представляет собой одноцепочечную РНК позитивной полярности, которая включается в оболочечный вирион диаметром 30–50 нм, который содержит 2 основных поверхностных белка Е1 и Е2 [88, 89].

Е1 и Е2 — гликопротеины оболочки, необходимые для прикрепления вируса к его рецептору/корцепторам и последующей интернализации в клетки-мишени посредством рН-зависимого и опосредованного клатрином эндоцитоза [90]. Большой концевой эктодомен служит для прикрепления вируса к его рецепторам, а концевой трансмембранный домен закрепляет каждый гликопротеин в липидном бислое. N-концевые домены сильно гликозилированы, а структура стабилизирована дисульфидными мостиками [91]. Около 1/3 общей молекулярной массы гетеродимеров Е1-Е2 является N-гликанами с большим содержанием маннозы даже после выхода вирусных частиц из клеток.

Достаточно часто появляются лекарственно-устойчивые варианты HCV и необходима постоянная работа по конструированию новых вариантов лекарств и поиску новых мишеней для них. Лектины из водорослей и цианобактерий достаточно эффективно ингибируют HCV, однако токсическое и иммуногенное действие этих соединений до настоящего времени не позволяют представить их в качестве лекарственных средств. Вместе с тем жизненный цикл HCV отличается высокой консервативностью и может быть подходящей мишенью для противовирусной терапии [92].

Прогресс в разработке лабораторной модели HCV (клеточной культуры HCVcc) и псевдовирусных частиц, несущих на своей поверхности гликопротеины Е1 и Е2, позволяют идентифицировать потенциальные молекулы, ингибирующие проникновение HCV в клетку-хозяина [14].

А. Kachko и соавт. [93] показали, что лектины цианобактерий ингибируют инфекцию HCV с помощью различных механизмов. CVN и MLV функционируют, по-видимому, путём связывания как с N-гликанами вирусного белка, так и с белками клеточной поверхности, которые играют важную роль в выживании и пролиферации клеток. MLV и CVN связываются с клетками-мишенями Nuh7.5, и только это связывание

Conclusion

The carbohydrate code underlies the critical biological pathway of information transmission, through which intercellular interactions and cell signalling are organised. Receptors for glycans (lectins) are endowed with the ability to target various counter receptors in terms of their structure and topological mode of presentation [99]. However, lectins can play a vital role in regulating biological processes such as cell growth and immune response, as well as serve as tools for studying the structural aspects of glycobiology [100].

The effective mechanism of action of mannose-binding lectins from cyanobacteria on enveloped viruses has stimulated the development of these molecules as therapeutic and prophylactic agents. Lectins are highly specific compounds with a broad spectrum of activity. Attention is drawn to the possibility of their local application and the almost complete absence of virus resistance formation.

At this study stage, antiviral lectins are being investigated as agents acting against, primarily, HIV [59]. It should be borne in mind that the study of CB lectins is only an emerging field that poses many questions for researchers.

Many researchers point out that, despite excellent *in vitro* antiviral results and reasonably promising, but not numerous, results from *in vivo* experiments, the promotion of CB lectins in the clinic faces significant challenges, including cytotoxicity immunogenicity, antigen specificity, and limited stability.

First of all, the question of the bioavailability of these compounds arises. They cannot be taken orally without special modifications or protections, as digestive enzymes break them down. CV-N was available for testing antiviral activity against the Ebola virus after subcutaneous injection in mice. At the same time, he increased the average life span of animals, i.e. lectin was bioavailable and retained activity after subcutaneous injection.

CB lectins, in some cases, are toxic, antigenic, and act on immune cells. However, many adverse side effects can be avoided if recombinant compounds with new properties are obtained [101]. Thus, CV-N has been modified by site-specific conjugation with polyethylene glycol in a pegylation reaction to improve the lectin's therapeutic properties. When administered intravenously, pegylated CV-N was significantly less immunogenic than parental CV-N.

Lectin-induced mitogenicity can be overcome using glycoengineering techniques such as Banhac, which was developed to eliminate the mitogenicity of lectins from other sources [102]. At the same time, there was no damage to antiviral activity to Ebola and influenza viruses [103, 104]. Future studies on the effectiveness of CB lectins should be associated with searching for new strategies for delivering these very interesting and promising compounds to avoid the existing difficulties and accelerate progress in the clinic.

приводит к ингибированию инфекции в HCVcc. Т. е. эти лектины нацелены на неинфицированные клетки Huh7.5, на поверхности которых присутствуют гликопротеины с высоким содержанием маннозы, а также связываются с оболочкой рекомбинантного HCV E1E2, хотя и с более низкой аффинностью. Авторы полагают, что связывание лектина с клеткой может быть причиной его токсичности. Доказательством этого положения является отсутствие токсичности у лектина, полученного из *Galanthus nivalis* (GNA), не связывающегося с клетками. Другие лектины могут связываться только с вирусными частицами. Эти различия необходимо учитывать при разработке новых лектинов.

Поскольку микровирин представляет собой известный эффективный лектин против ВИЧ, и менее токсичен по сравнению с известным CVN, он был испытан и в качестве ингибитора HCV. Лектин состоит из двух структурных доменов, только один из которых участвует в связывании с гликановыми эпитопами на поверхности вируса. Учитывая, что размер и химическая гетерогенность являются основными факторами, влияющими на иммуногенность белка, M. Shahid и соавт. [81] сконструировали два типа микровирина, один из которых состоит только из углеводсвязывающего домена размером почти в два раза меньше исходного белка, а второй включает два домена с идентичной аминокислотной последовательностью. В результате многочисленных экспериментов авторам удалось разработать вариант микровирина (LUMS1), который был высокоэффективным в подавлении инфекционности вируса, но менее токсичен и иммуногенен. Такое же действие этот вариант лектина оказывал на ВИЧ, особенно при сочетании этих инфекций. Структура новой конструкции лектина была аналогична прежней, но в отличие от неё каждый из структурных доменов LUMS1 содержал предполагаемый сайт связывания углеводов и две потенциальные дисульфидные связи. Для подтверждения того, что LUMS1 препятствует проникновению HCV, обусловленному E1/E2 HCV, была использована система псевдочастиц HCV (HCVpp), при использовании которой было установлено, что новый вариант микровирин LUMS1 специфически ингибирует HCVpp с EC_{50} 142 ± 23 нМ.

Активация Th-T-лимфоцитов считается важным маркером иммуногенности [94]. Авторами было установлено, что как LUMS1, так и микровирин не увеличивали популяцию CD4⁺ и CD25⁺ клеток. Взятый в качестве препарата сравнения CVN в этом случае демонстрировал высокую активацию клеток. LUMS1 при обработке лимфоцитов в концентрации до 4 мкМ не приводил к значительному увеличению популяции CD20⁺, в то время как показатели MVN даже при концент-

A significant number of registered patents indicates the interest of several developed powers [74]. Until now, the primary research in this area has been directed to searching for new active compounds for medical use. However, lectins from algae and CB can be widely used in agriculture, industrial mariculture, and animal husbandry.

Thus, it is necessary to continue work on these most exciting and promising compounds from cyanobacteria since the expression of lectins in heterologous systems can significantly impact pharmaceuticals. Heterologous systems provide higher yields than conventional purification and reduce costs and production time.

One cannot ignore the fact that CB lectins, like lectins from other natural objects, seem to have anti-inflammatory [18, 105], antioxidant and immunomodulatory properties [106, 107], which cannot but affect the course and outcome of infectious processes caused by viruses. Summing up the above materials, it should be said that CB lectins have disadvantages. However, these compounds are still promising potential candidates for developing antiviral agents with new mechanisms of action.

Funding. The work was supported by the RFBR grant 20-04-60212 «Comprehensive ecological and virological monitoring of coronaviruses in the ecosystems of the Far East».

Conflicts of interests. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions. N. N. Besednova — idea and writing plan, concept, methodology, approval of the final version of the manuscript; B. G. Andryukov — approval of the final version, drawing illustrations, and translation of the text; T. S. Zaporozhets — methodology, conceptualization, correct of the text of the manuscript, validation; S. P. Kryzhanovsky and S. P. Ermakova — editing and validation of the manuscript, collection and analysis of literature data; T. A. Kuznetsova — writing a conclusion, proofreading of the manuscript. All authors have read and approved of the published version of the manuscript; M. Yu. Shchelkanov — collection and analysis of literature, preparation of a draft manuscript.

рации 2 мкМ были значительно выше. Новый препарат обладал слабой токсичностью по отношению к клеткам HepG2, Huh7.5 и PBMC при концентрации до 10 мкМ. Индекс селективности для LUMS1 составлял 108, что свидетельствовало о благоприятном профиле безопасности соединения. Всё это позволило авторам позиционировать LUMS1 как привлекательный потенциальный кандидат против HCV и ВИЧ, поскольку он ингибирует оба вируса, почти нетоксичен (нетоксичен при действующих на вирус концентрациях) и

лишь незначительно активирует В-лимфоциты и Th-клетки.

Другие авторы [95] показали, что олигомеры микровирина с большей эффективностью ингибируют HCV, чем мономеры. При этом три- и тетрамеры лектина обладали более высокой активностью, чем мономеры и димеры. Почти полная нейтрализация вируса наблюдалась при 650 нг/мл. Таким образом, авторы добились нейтрализации вируса при более низкой концентрации лектина путём увеличения степени олигомеризации и длины олигопептидного линкера.

SCV также является ингибитором HCV, а также новым препаратом для лечения инфекций, возбудители которых имеют высокое содержание маннозы [85]. Автор рекомендует этот лектин как мощное средство для системного и местного применения. SCV ингибирует как HCV, так и псевдо-частицы в клеточных культурах при пико- и наномолярных концентрациях и нацелен на гликопротеины оболочки E1 и E2 [96].

Индекс селективности составляет $SI > 1400$. SCV ингибировал проникновение вируса в диапазоне 3,2–96 нМ. Авторы объясняют эффективность лектина его нацеленностью на олигосахариды с высоким содержанием маннозы либо на E1, либо на E2.

CVN связывается с гликопротеинами оболочки HCV и блокирует взаимодействие между белком оболочки E2 и CD81, молекулой клеточной поверхности, участвующей в проникновении вируса в организм [97].

Интересные материалы по формированию устойчивости HCV к углеводсвязывающим лектинам опубликованы L. Izquierdo и соавт. [98]. Авторы культивировали вирус гепатита С в течение более 8 нед в растворах с повышающейся концентрацией различных лектинов, в том числе CVN, после чего секвенировали геном выделенных штаммов и идентифицировали мутации резистентности в гликопротеинах оболочки E1E2. Было установлено, что устойчивость HCV к лектинам не передается напрямую мутациями в генах белка оболочки E1E2, а, по-видимому, может возникать посредством косвенного механизма, включающего мутацию в других вирусных белках, которые в дальнейшем необходимо дифференцировать.

Приведённые выше материалы показывают, что лектины цианобактерий могут быть очень эффективными компонентами терапии гепатита С в качестве ингибиторов проникновения возбудителя, которые можно и необходимо совершенствовать в направлении уменьшения токсичности, иммуногенности, повышения их антиинфекционных свойств и способов доставки. Однако нерешённых вопросов ещё очень много.

Заключение

Углеводный код лежит в основе ключевого биологического пути передачи информации, с помощью которого организуются межклеточные взаимодействия и клеточная сигнализация. Рецепторы для гликанов (лектины) наделены способностью нацеливаться на различные контр-рецепторы по их структуре и топологическому способу представления [99]. При этом лектины могут играть жизненно важную роль в регулировании биологических процессов, таких как рост клеток и иммунный ответ, а также служить инструментами для изучения структурных аспектов гликобиологии [100].

Эффективный механизм действия маннозосвязывающих лектинов из цианобактерий на оболочечные вирусы стимулировал разработку этих молекул в качестве лечебных и профилактических средств. Лектины являются высокоспецифическими соединениями широкого спектра действия. Обращает на себя внимание возможность их локального применения и почти полное отсутствие формирования устойчивости к ним вирусов.

На данном этапе своего изучения противовирусные лектины исследуются как средства против, в первую очередь, ВИЧ [59]. Следует иметь в виду, что исследования лектинов ЦБ — только зарождающаяся область, которая ставит перед исследователями массу вопросов.

Все учёные обращают внимание на то, что, несмотря на отличные результаты противовирусного действия *in vitro* и достаточно перспективные, но немногочисленные результаты экспериментов *in vivo*, продвижение лектинов ЦБ в клинику сталкивается с большими проблемами, включая цитотоксичность, иммуногенность, антигенную специфичность и ограниченную стабильность.

Прежде всего, возникает вопрос биодоступности этих соединений. Без специальных модификаций или средств защиты их нельзя употреблять перорально, поскольку они подвергаются расщеплению пищеварительными ферментами. CVN был доступен для исследования противовирусного действия по отношению к вирусу Эбола после подкожного введения мышам. При этом он увеличивал среднюю продолжительность жизни животных, т. е. лектин был биодоступен и сохранял активность после подкожной инъекции.

Лектины цианобактерий в ряде случаев обладают токсичностью, антигенностью, действием на иммунные клетки. Однако многих неблагоприятных побочных эффектов можно избежать, если получить рекомбинантные соединения с новыми свойствами [101]. Так, CVN был модифицирован сайт-специфическим конъюгированием с полиэтиленгликолем в реакции, называемой пегили-

рованием, для улучшения терапевтических свойств лектина. При внутривенном введении пегилированный CVN был значительно менее иммуногенен, чем исходный CVN.

Вызванная лектином митогенность может быть преодолена с помощью методов гликоинженерии, таких как Vanhas, который был разработан для устранения митогенности лектинов из других источников [102]. При этом не было ущерба для противовирусной активности по отношению к вирусам Эбола и гриппа [103, 104]. Будущие исследования эффективности лектинов ЦБ должны быть связаны с поиском новых стратегий доставки этих весьма интересных и перспективных соединений, чтобы избежать имеющихся трудностей и ускорить продвижение в клинику.

Значительное количество зарегистрированных патентов свидетельствует об интересе ряда держав к этой проблеме [74]. До сих пор основные исследования в этой области были направлены на поиск новых активных соединений для медицинского применения. Однако лектины из водорослей и цианобактерий могут найти широкое применение в сельском хозяйстве, промышленной аквакультуре, а также в животноводстве.

Таким образом, необходимо продолжать работу над этими интереснейшими и перспектив-

ными соединениями из цианобактерий, поскольку экспрессия лектинов в гетерологичных системах может дать огромный эффект для фармацевтики. Гетерологичные системы обеспечивают более высокие выходы по сравнению с обычной очисткой и снижают затраты и время производства.

Нельзя не учитывать тот факт, что лектины цианобактерий, как и лектины из других природных объектов, по-видимому, обладают противовоспалительными [18, 105], антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами [106, 107], что не может не влиять на течение и исход инфекционных процессов, вызванных вирусами. Подводя итог вышеизложенным материалам, следует сказать, что у лектинов цианобактерий есть недостатки. Однако эти соединения по-прежнему являются перспективными потенциальными кандидатами для разработки противовирусных средств с новыми механизмами действия.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-04-60212 «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавирусов в экосистемах Дальнего Востока».

Литература/References

- Babich O., Sukhikh S., Larina V. et al. Algae: study of edible and biologically active fractions, their properties and applications. *Plants*. 2022; 11 (6): 780. doi: 10.3390/plants11060780.
- Barzkar N., Jahromi S.T., Poorsaheli H.B., Vianello F. Metabolites from marine microorganisms, micro, and macroalgae: immense scope for pharmacology. *Mar. Drugs*. 2019; 17 (8): 464. doi: 10.3390/md17080464.
- Schirrmeister B.E., Antonelli A., Bagheri H.C. The origin of multicellularity in cyanobacteria. *Evol. Biol.* 2011; 11: 45. doi: 10.1186/1471-2148-11-45.
- Tiwari A.K., Tiwari B.S. Cyanoterapeutics: an emerging field for future drug discovery. *Applied Phycology*. 2020; 1 (1): 44–57. <https://doi.org/10.1080/26388081.2020.1744480>.
- Ughy B., Nagy C.I., Kos P.B. Biomedical potential of cyanobacteria and algae. *Acta Biologica Szegediensis*. 2015; 59: 203–224.
- Shih P.M., Wu D., Latifi A. et al. Improving the coverage of the cyanobacterial phylum using diversity-driven genome sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013; 110: 1053–1058. doi: 10.1073/pnas.1217107110.
- Uzair B., Tabassum S., Rasheed M., Rehman S.F. Exploring marine cyanobacteria for lead compounds of pharmaceutical importance. *Review Article*. Open Access. 2012; volume 2012. Article ID 179782. doi: 10.1100/179782.
- Stanier R.Y., Siström W.R., Hansen T.A. et al. Proposal to place the nomenclature of the Cyanobacteria (blue-green algae) under the rules of the international code of nomenclature of bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1978; 28: 335–336.
- Walter J.M., Coutinho F.N., Dutilh B.E. et al. Ecogenomics and taxonomy of cyanobacteria phylum. *Front Microbiol.* 2017. doi: 10.3389/fmicb.2017.02132.
- Tan L.T., Phyto M.Y. Marine Cyanobacteria: a source of lead compounds and their clinically relevant molecular targets. *Molecules*. 2020; 25 (9): 2197. doi: 10.3390/molecules25092197.
- Jones M.R., Pinto E., Torres M.A. et al. CyanoMetDB, a comprehensive public database of secondary metabolites from cyanobacteria. *Water Research*. 2021; 196: 117017. doi: 10.1016/j.watres.2021.117017.
- Demay J., Bernard C., Reinhardt A., Marie B. Natural products from cyanobacteria: focus on beneficial activities. *Mar. Drugs*. 2019; 17 (6): 320. doi: 10.3390/md17060320.
- Singh R.S., Walia A.K., Singhhattar J. et al. Cyanobacterial lectins characteristics and their role as antiviral agents. *Int. J. of Biological Macromolecules*. 2017; 102: 475–496. doi: 10.1016/j.biomac.2017.04.041.
- Mazur-Marzec H., Ceglowska M., Konkel R. Pyrc K. Antiviral cyanometabolites—a review. *Biomolecules*. 2021; 11 (3): 474. doi: 10.3390/biom11030474.
- Fernandez-Romero J.A., Paglini M.G., Priano C. et al. Algal and cyanobacterial lectins and their antimicrobial properties. *Mar. Drugs*. 2021; 19 (12): 687. doi: 10.3390/md19120687.
- Maier I., Schiesti R.H., Kontaxis. Cyanovirin-N binds viral envelope proteins at the low-affinity carbohydrate binding site without direct virus neutralization ability. *Molecules*. 2021; 26 (12): 3621. doi: 10.3390/molecules26123621.
- Matei E., Basu R., Furey W. et al. Structure and glycan binding of a new cyanovirin-N homolog. *J. Biol. Chem.* 2016; 291 (36): 18967–18976. doi: 10.1074/jbc.M116.740415.
- Subramaniyan Vijayakumar, Menakha M. Pharmaceutical applications of cyanobacteria—a review. *J. of Acute Medicine*. 2015; 6 (1): 15–23. doi: 10.1016/j.jacme.2015.02.004.
- Щелканов М.Ю., Дедков В.Г., Галкина И.В., Магассуба Н'Ф., Зуманиги Н., Шипулин Г.А., Попова А.Ю., Малеев В.В. Районирование Африканской природноочаговой провинции в отношении филовирусов лихорадок. *Вестник РАМН*. 2017; 72 (5): 325–335. <https://doi.org/10.15690/vramn804>. [Shchelkanov M.Yu., Dedkov V.G., Galkina I.V. et al. Zoning of the African natural focal province in relation to filovirus fevers. *Vestnik RAMN*. 2017; 72 (5): 325–335. <https://doi.org/10.15690/vramn804>. (in Russian)]
- Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G. et al. History of study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian journal of Infection and Immunity*. 2020 a; 10 (2): 221–246. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
- Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V. et al. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. *Taxonomy and Ecology*. Academic Press, 2015. 452 p.
- Trovato M., Sartorius R., D'Apice L. et al. Viral emerging diseases: challenges in developing vaccination strategies. *Front. Immunol.* 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.02130.
- Pollard A.J., Bijker E.M. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21: 83–100. doi: 10.1038/s41577-020-00479-7.
- Reinolds D., Huesemann M. Viral inhibitors from macroalgae, microalgae, and cyanobacteria: a review of antiviral potential throughout pathogenesis. *Algal Research*. 2021; 57: 102331. doi: 10.1016/j.algal.2021.102331.
- 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. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A. et al. COVID-19: etiology, clinic, treatment). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10 (3): 421–445. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>. (in Russian)]

26. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G. History of study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Russian journal of Infection and Immunity. 2020 a; 10 (2): 221–246 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
27. Щелканов М.Ю., Цыбульский А.В., Дедков В.Г., Галкина И.В., Малеев В.В. Антимикробные пептиды как перспективные средства терапии первичных вирусных пневмоний. Инфекция и иммунитет. 2021; 11 (5): 837–852. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-APA-1595>. [Shchelkanov M.Yu., Tsybul'skiy A.V., Dedkov V.G. et al. Antimicrobial peptides as promising agents for the treatment of primary viral pneumonia. Russian Journal of Infection and Immunity. 2021; 11 (5): 837–852. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-APA-1595>. (in Russian)]
28. Andrew M., Jayaraman G. Marine sulfated polysaccharides as potential antiviral drug candidates to treat Corona virus disease (COVID-19). Carbohydr Res. 2021; 505: 108326. doi: 10.1016/j.carres.2021.108326
29. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 2: 94–98. [Shchelkanov M.Yu., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V., Shumatov V.B. Middle East respiratory syndrome: when will the smoldering fire erupt? Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2015; (2): 94–98. (in Russian)]
30. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. 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., Ananiev V.Yu., Kuznetsov V.V. et al. Epidemic outbreak of the Middle East respiratory syndrome in the Republic of Korea (May–July 2015): causes, dynamics, conclusions. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2015; 3: 25–29. (in Russian)]
31. 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
32. Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V. et al. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Toolkit. M.: Department of Health of Moscow, 2020. 71 p.
33. Monteil V., Kwon H., Prado P. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. Cell. 2020; 181 (4): 905–913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004
34. Guide to virology. Viruses and viral infections of humans and animals / Ed.: D.K. Lvov. M.: MIA, 2013. 1200 p.
35. Barre A., Van Damme E.J.M., Simplicien M. et al. Man-specific lectins from plants, fungi, algae and cyanobacteria, as potential blockers for SARS-COV, MERS-COV and SARS-COV2 (COVID-19) coronaviruses: biomedical perspectives. Cells. 2021; 10 (7): 1619. doi: 10.3390/cells10071619
36. Hoffman M., Zhang L., Lvov D.K., Kruger N. et al. SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. Cell Reports. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109017.
37. Naidoo D., Kar P., Roy A. et al. Structural insight into the binding of cyanovirin-N with the spike glycoprotein, Mpro and PLpro of SARS-CoV-2: protein-protein interactions, dynamics simulations and free energy calculations. Molecules. 2021; 26 (17): 5114. doi: 10.3390/molecules26175114
38. O'Keefe B.R., Giomarelli B., Barnard D.L. et al. Broad-spectrum in vitro activity and in vivo efficacy of the antiviral protein griffitsin against emerging viruses of the family Coronaviridae. J. Virol. 2010; 84 (5): 2511–2521. doi: 10.1128/JVI.02322-09.
39. Millet J.K., Seron K., Labitt R.N. et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffitsin. Antiviral Res. 2016. 133: 1–8. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.07.011.
40. Sami Neha, Rakhshan Ahmad, Fatma Tasneem et al. Exploring algae and cyanobacteria as a promising natural source of antiviral drug against SARS-CoV-2. Biomedical J., 2021; 44 (1): 54–62. doi: 10.1016/j.bj.2020.11.014.
41. Cai Y., Xu W., Gu X. et al. Griffithsin with a broad-spectrum antiviral activity by binding glycans in viral glycoprotein exhibits strong synergistic effect in combination with a pan-coronavirus fusion inhibitor targeting SARS-CoV-2 spike S2 subunit. Virol. Sin. 2020; 35 (6): 857–860. doi: 10.1007/s12250-020-00305-3.
42. Bhatt A., Arora P., Prajapati S.K. Can algal derived bioactive metabolites serve as potential therapeutics for the treatment of SARS-CoV-2 like viral infection? Front. Microbiol. 2020; 11: 596374. doi: 10.3389/fmicb.2020.596374.
43. 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 Diseases. 2010. 54 (1): 483–495. doi: 10.1637/8893-042509-Review.1
44. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез. Лечащий врач. 2011; 10: 33–38. [Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Influenza: history, clinic, pathogenesis. Lechashchiy Vrach. 2011; 10: 33–38. (in Russian)]
45. Львов Д.К., Прилипов А.Г., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Шилов А.А., Гребенникова Т.В., Садыкова Г.К., Ляпина О.В. Молекулярно-генетический анализ биологических свойств высокопатогенных штаммов вируса гриппа А/Н5N1, изолированных от диких и домашних птиц в период эпизоотии в Западной Сибири (июль 2005 г.). Вопросы вирусологии. 2006; 51 (2): 15–19. [Lvov D.K., Prilipov A.G., Shchelkanov M.Yu. et al. Molecular genetic analysis of the biological properties of highly pathogenic influenza A/H5N1 virus strains isolated from wild and domestic birds during an epizootic in Western Siberia (July 2005). Voprosy Virusologii. 2006; 51 (2): 15–19. (in Russian)]
46. Щелканов М.Ю., Кириллов И.М., Шестопалов А.М., Лутвин К.Е., Дерябин П.Г., Львов Д.К. Эволюция вируса гриппа А / H5N1 (1996–2016). Вопросы вирусологии. 2016; 61 (6): 245–256. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-245-256>. [Shchelkanov M.Yu., Kirillov I.M., Shestopalov A.M. et al. Evolution of influenza A virus / H5N1 (1996–2016). Voprosy Virusologii. 2016; 61 (6): 245–256. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-245-256>. (in Russian)]
47. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Дерябин П.Г., Прошина Е.С., Пономаренко Р.А. Штамм вируса гриппа А/IV-Anadyr/177-ма/2009 (H1N1) pdm09, адаптированный к тканям легких лабораторных мышей. Патент Российской Федерации № 2487936. Приоритет изобретения 02.02.2012. [Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Fedyakina I.T. et al. Influenza virus strain A/IV-Anadyr/177-ма/2009 (H1N1) pdm09, adapted to the tissues of the lungs of laboratory mice. Patent of the Russian Federation No. 2487936. Invention Priority 02.02.2012. (in Russian)]
48. Gulyaeva M., Sobolev I., Sharshov K., Kurskaya O. et al. Characterization of avian-like Influenza A (H4N6) virus isolated from Caspian seal in 2012. Virologica Sinica. 2018; 33 (5): 449–452. DOI: 10.1007/s12250-018-0053-y
49. Tong S., Li Y., Rivallier P., Conrardy C. et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012; 109 (11): 4269–4274.
50. Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга. Вопросы вирусологии. 2012; (Приложение 1): 159–168. [Shchelkanov M.Yu., Lvov D.K. New subtype of influenza A virus from bats and new tasks of ecological and virological monitoring. Voprosy Virusologii. 2012; (Supl. 1): 159–168. (in Russian)]
51. O'Keefe B.R., Smeets D.F., Turpin J. et al. Potent anti-influenza activity of cyanovirin – N and interactions with viral hemagglutinin. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47 (8): 2518–2525.
52. Щелканов М.Ю., Магассуба Н., Дедков В.Г. и др. Природный резервуар филовирсов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки. Вестник РАМН. 2017; 72 (2): 112–119. <https://doi.org/10.15690/vramn803>. [Shchelkanov M.Yu., Magassuba N., Dedkov V.G. et al. Natural reservoir of filoviruses and types of epidemic outbreaks associated with them in Africa. Vestnik RAMN. 2017; 72 (2): 112–119. <https://doi.org/10.15690/vramn803>. (in Russian)]
53. Щелканов М.Ю., Дедков В.Г., Галкина И.В., Магассуба Н.Ф., Зуманиги Н., Шипулин Г.А., Попова А.Ю., Малеев В.В. Районирование Африканской природноочаговой провинции в отношении филовирсных лихорадок. Вестник РАМН. 2017; 72 (5): 325–335. <https://doi.org/10.15690/vramn804>. [Shchelkanov M.Yu., Dedkov V.G., Galkina I.V. et al. Zoning of the African natural focal province in relation to filovirus fevers. Vestnik RAMN. 2017; 72 (5): 325–335. (in Russian)]
54. Щелканов М.Ю., Магассуба Н.Ф., Боиро М.Ю., Малеев В.В. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке. Лечащий врач. 2014; 11: 30–36. [Shchelkanov M.Yu., Magassuba N.F., Boiro M.Y., Maleev V.V. Causes of the Ebola Epidemic in West Africa. Lechashchiy Vrach. 2014; 11: 30–36. (in Russian)]
55. Mariappan V., Pratheesh P., Shanmugam L. et al. Viral hemorrhagic fever: molecular pathogenesis and current trends of disease management – an update. Current research in virological science. 2021; 2: 100009. doi: 10.1016/j.crviro.2021.100009.
56. Barrientos L.G., O'Keefe B.R., Bray M. et al. Cyanovirin-N binds to the viral surface glycoprotein GP1,2 and inhibits infectivity of Ebola virus. Antiviral Res. 2003; 58: 47–56. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00183-3
57. Barrientos L.G., Lasala E., Otero J.R. et al. In vivo evaluation of cyanovirin-N antiviral activity, by use of lentiviral vectors with Filovirus envelope glycoproteins. J. of Infectious Diseases. 2004; 189 (8): 1440–1443. doi: 10.1086/382658
58. Garrison A.R., Giomarelli B.G., Lear-Rooney C.M. et al. The cyanobacterial lectin scytovirin displays potent *in vitro* and *in vivo* against Zaire Ebola virus. Antiviral Res. 2014; 10: 1–7. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.09.0123
59. Mitchell C.A., Ramessar K., O'Keefe B.R. Antiviral lectins: selective inhibitors of viral entry. Antiviral Research. 2017; 142: 37–54. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.03.007
60. Liu J., Obaidi L., Nagar S. et al. The antiviral potential of algal-derived macromolecules. 2021; 3: 120–134. doi: 10.1016/j.crbiot.2021.04.003
61. Карамов Э.В., Горбачева А.П., Корнилова Г.В., Лукьянова Н.С., Пашикова Т.А., Щелканов М.Ю., Ярославцева Н.Г. Изучение молекулярных механизмов вирусиндуцированного слияния мембран. Информационный бюллетень Российского фонда фундаментальных исследований. 1995; 3 (4): 361. [Karamov E.V., Gorbacheva A.P., Kornilova G.V. et al. Study of the molecular mechanisms of virus-induced membrane fusion. Informatsionnyy byulleten' Rossiyskogo Fonda Fundamental'nykh Issledovaniy. 1995; 3 (4): 361. (in Russian)]

62. Shchelkanov M.Yu., Yudin A.N., Antonov A.V. *et al.* Variability Analysis of HIV-1 gp120 V3 Region: I. Point Estimators for the Amino Acid Distribution Characteristics. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 1997 a; 15 (2): 217–229. doi: 10.1080/07391102.1997.10508187
63. Coulbaly F.S., Thomas D.N., Youan B.-B. Anti HIV lectins and current delivery strategies. *AIMS Molecular Science*. 2018; 5 (1): 96–116. doi: 10.3934/molsci.2018.1.96.
64. Karamov E.V., Yaroslavtseva N.G., Shchelkanov M.Yu. *et al.* Antigenic and genetic relations between different HIV-1 subtypes in Russia. *Immunology and Infectious Diseases*. 1996; 6: 15–24. (In Russ.).
65. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2019; 14 (3): 153–160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534
66. Shchelkanov M.Yu., Yudin A.N., Antonov A.V. *et al.* Variability Analysis of HIV-1 gp120 V3 Region: II. Hierarchy of taxons. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 1997 b; 15 (2): 231–241. doi: 10.1080/07391102.1997.10508188
67. Martin-Moreno A., Munoz-Fernandez A. Dendritic cells, the double agent in the war against HIV-1. *Front. Immunol.* 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.02485.
68. Esser M.T., Mori T., Mondor I. *et al.* Cyanovirin-N binds to gp120 to interfere with CD4-dependent human immunodeficiency virus type 1 virion binding, fusion, and infectivity but does not affect the CD4 binding site on gp120 or soluble CD4-induced conformational changes in gp120. *J. Virol.* 1999; 73: 4360–4371.
69. Buffa V., Stieh D., Mamhood N. *et al.* Cyanovirin-N potentially inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection in cellular and cervical explant models. *J. Gen. Virol.* 2009; 90: 234–243. doi: 10.1099/vir.0.004358-0
70. Шелканов М.Ю., Ярославцева Н.Г., Емельянов А.В., Сахурия И.Б., Абляян А.В., Верёвочкин С.В., Козлов А.П., Карамов Э.В. Модель функционирования верхушечного эпитопа V3-петли gp120 ВИЧ-1 в составе комплекса с антителами. *Молекулярная биология*. 1998; 32 (6): 1062–1074. [Shchelkanov M.Yu., Yaroslavtseva N.G., Emelyanov A.V. *et al.* Model of functioning of the apical epitope of the HIV-1 gp120 V3-loop as part of a complex with antibodies. *Molekulyarnaya Biologiya*. 1998; 32 (6): 1062–1074. (in Russian)]
71. Obiero J.P., Ogongo P., Muwether C., Wiysonge S. Микробициды для местного применения для профилактики инфекций, передающихся половым путем. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. doi: 10.1002/14651858.CD007961.pub3
72. Жернов Ю.В., Хаитов М.Р. Микробициды для топической иммунопрофилактики ВИЧ-инфекции. *Бюлл. Сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 49–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-49-59>. [Zhernov Yu.V., Khaitov M.R. Microbicides for topical immunoprophylaxis of HIV infection. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny*. 2019; 18 (1): 49–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-49-59>. (in Russian)]
73. Boyd M.R., Gustafson K.R., McMahon J.B. *et al.* Discovery of cyanovirin-N, a novel human immunodeficiency virus-inactivating protein that binds viral surface envelope glycoprotein gp120: potential applications to microbicide development. *Antimicrob agent Chemother.* 1997; 41: 1521–1530.
74. Pagarete A., Ramos A.S., Puntervoll P. *et al.* Antiviral potential of algal metabolites – a comprehensive review. *Mar. Drugs*. 2021; 19 (2): 94. doi: 10.3390/md19020094
75. Tsai C.-C., Emau P., Jiang Y. *et al.* Cyanovirin-N inhibits AIDS virus infections in vaginal transmission models. *AIDS Res. And Human Retroviruses* 2004; 20 (1). doi: 10.1089/088922204322749459.
76. Balzarini J. Inhibition of HIV entry by carbohydrate-binding proteins. *Antiviral Res.* 2006; 7 (2–3): 237–247. doi: 10.1016/j.antiviral.2006.02.004.
77. Huskens D., Vermeire K., Vandemeulebroucke E., Balzarini J., Schols D. Safety concerns for the potential use of cyanovirin-N as a microbicide anti-HIV agent. *Int. J. Biochem.* 2008; 40 (12): 2804–28014. doi: 10.1016/j.biocel.2008.05.023.
78. Chen J., Huang D. Linker-extended native cyanovirin-N facilitates PE-Gylation and potentially inhibits HIV-1 targeting the glycan ligand. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e86455. doi: 10.1371/journal.pone.0086455.
79. Akkouch O., Ng T.B., Singh S.S. *et al.* Lectins with anti-HIV activity: a review. *Molecules*. 2015; 6 (20): 648–668. doi: 10.3390/molecules20010648.
80. Huskens D., Ferir K., Vermeire J. *et al.* Microvirin, a novel α (1,20-mannose-specific lectin isolated from *Microcystis aeruginosa*, has anti-HIV-1 activity comparable with than of cyanovirin-N but a much higher safety profile. *Microbiology*. 2010; 285 (32): 24845–24854. doi: 10.1074/jbc.M110.128546.
81. Shahid M., Qadir A., Yang J. *et al.* An engineered microvirin variant with identical structural domains potentially inhibits human immunodeficiency virus and hepatitis C virus cellular entry. *Viruses*. 2020; 12 (2): 199. doi: 10.3390/v12020199.
82. Lagenaur L.A., Swedek I., Lee P.P., Parks T.P. Robust vaginal colonization of macaques with a novel vaginally disintegrating tablet containing a live biotherapeutic product to prevent HIV infection in women. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0122730. doi: 10.1371/journal.pone.0122730.
83. Lofti H., Sheervalilo R., Zarghami N. An update of the recombinant protein expression systems of cyanovirin-N and challenges of preclinical development. *Bioimpacts*. 2018; 8: 139–151. doi: 10.15171/bi.2018.16.
84. Madeira L.M., Szeto T.H., Ma J.K.-C., Drake P.M.W. Rhizosecretion improves the production of cyanovirin-N in *Nicotiana tabacum* through simplified downstream processing. *Biotechnol. J.* 2016; 11 (7): 910–919. doi: 10.1002/biot.201500371.
85. J'Keefe B.R., Murad A.M., Vianna G.R. *et al.* Engineering soya bean seeds as a scalable platform to produce cyanovirin-N, a non-ARV microbicide against HIV. *Plant Biotechnol. J.* 2015; 13: 884–892.
86. Armario-Najera V., Blanco-Perera A., Shenoy S.R. *et al.* Physicochemical characterization of the recombinant lectin scytovirin and microbicidal activity of the SD1 domain produced in rice against HIV-1. *Plant Cell Reports*. 2022; 41: 1013–1023.
87. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Кащенко В.А., Шаройко В.В. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени. Руководство для врачей. С-Пб.: СпецЛит. 2016; 380. [Rakhmanova A.G., Yakovlev A.A., Kashchenko V.A., Sharoiko V.V. Chronic viral hepatitis C and cirrhosis of the liver. Guide for doctors. S-Pb.: SpecialLit. 2016; 380. (in Russian)]
88. Kim C.W., Chang K.M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin. Mol. Hepatol* 2013; 19: 17–125.
89. Соколова Т.М. Вирус гепатита С (Flaviviridae: Hepacivirus C): регуляция сигнальных реакций врожденного иммунитета. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (6): 307–1316. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-1>. [Sokolova T.M. Virus hepatitis S (Flaviviridae: Hepacivirus C): regulatsiya signal'nykh reaksij vrozhdennogo immuniteta. *Voprosy virusologii*. 2020; 65 (6): 307–1316. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-1>. (in Russian)]
90. Benedicto I., Gondar V., Molina-Jimenez J. *et al.* Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J. Virol.* 2015; 89: 4180–4190.
91. Krey T., Alayer J., Kikuti C.M. *et al.* The disulfide bonds in glycoprotein E2 of hepatitis C virus reveal the tertiary organization of the molecule. *PLoS Pathog.* 2010: e10000762.
92. Guo Y., Yu H., Zhong Y. *et al.* Lectin microarray and mass spectrometric analysis of hepatitis C proteins reveals N-linked glycosylation. *Medicine*. 2018; 97 (15): e0208. doi: 10.1097/MD.00000000000010208.
93. Kachko A., Loesgen S., Shazad-Ul-Hussan S. *et al.* Inhibition of hepatitis C virus by the cyanobacterial protein *Microcystis viridis* lectin: mechanistic differences between the high-mannose specific lectins MVL, CV-N, and GNA. *Mol. Pharm.* 2013; 10 (12): 4590–4602. doi: 10.1021/mp400399b.
94. Ito S., Ikuno T., Mishima M. *et al.* *In vitro* human helper T-cell assay to screen antibody drug candidates for immunogenicity. *J. of Immunotoxicology*. 2019; 16: 125–132.
95. Min Y.Q., Duan X.-C., Zhou Y.-D. Effects of microvirin monomers and oligomers on hepatitis C virus. *Bioscience Reports*. 2017; 37 BSR20170015. doi: 10.1042/BSR20170015.
96. Takebe Y., Saucedo C.J., Lund G. *et al.* Antiviral lectins from red and blue-green algae show potent *in vitro* and *in vivo* activity against hepatitis C virus. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e64449. doi: 10.1371/journal.pone.0064449.
97. Carpine R., Sieber S. Antibacterial and antiviral metabolites from cyanobacteria: their application and their impact on human health. *Current Research in Biotechnology*. 2021; 3: 65–81. doi: 10.1016/j.crbiot.2021.03.001.
98. Izquierdo L., Oliveira C., Fournier C. *et al.* Hepatitis C virus resistance to carbohydrate-binding agents. *PLoS ONE* 2016; 11 (2): e0149064. doi: 10.1371/journal.pone.0149064.
99. Murphy P.V., André S., Gabius H.J. The third dimension of reading the sugar code by lectins: design of glycoclusters with cyclic scaffolds as tools with the aim to define correlations between spatial presentation and activity. *Molecules*. 2013; 18: 4026–4053. doi: 10.3390/molecules18044026
100. Kaltner H., Gabius H.J. A toolbox of lectins for translating the sugar code: the galectin network in phylogenesis and tumors. *Histol Histopathol.* 2012; 27: 397–416. doi: 10.14670/hh-27.397
101. Saad A.A. Recombinant lectins as pioneering anti-viral agents against COVID-19. *Hematol. Transfus. Int. J.* 2021; 9 (4): 77–79. doi: 10.15406/htij.2021.09.00259
102. Suanson M.D., Boudreaux D.M., Salmon L. *et al.* Engineering therapeutic lectin by uncoupling mitogenicity from antiviral activity. *Cell*. 2015; 163 (3): 746–758. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.058.
103. Coves-Datson E.M., Dyall J., DeWald L.E. *et al.* Inhibition of Ebola virus by molecularly engineered banana lectin. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019; 13: e0007595;
104. Coves-Datson E.M., King S.R., Legendre M. *et al.* A molecularly engineered antiviral banana lectin inhibits fusion and is efficacious against influenza virus infection in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117 (4): 2122–2132. doi: 10.1073/pnas.191512117.
105. Konozy E., Osman M., Dirar A. Plant lectins as potent anti-coronaviruses, anti-inflammatory, antinociceptive and antiulcer agents. *Saudi J. of Biological Sciences*. 2022; 29 (6): 103301. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103301.
106. Encarnacao T., Pais A.C.C., Campos M.G. *et al.* Cyanobacteria and microalgae: a renewable source of bioactive compounds and other chemicals. *Science Progress*. Research Article. 2015. doi: 10.3184/003685015X14298590596266
107. Pradhan B., Nayak R., Patra S. *et al.* Cyanobacteria and algae-derived bioactive metabolites as antiviral agents: evidence, mode of action, and scope for further expansion; a comprehensive review in light of the SARS-CoV-2 outbreak. *Antioxidants* 2022-02-11, doi: 10.3390/antiox11020354.

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, Россия. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

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, Россия. 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, Россия. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Ермакова Светлана Павловна — д. х. н., главный научный сотрудник лаборатории химии ферментов, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Россия. 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, Россия

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, Россия. 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, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Boris G. Andryukov — D. Sc. in medicine, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

Tatyana S. Zaporozhets — D. Sc. in medicine, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Svetlana P. Ermakova — D. Sc. in chemistry, G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Tatyana A. Kuznetsova — D. Sc. in medicine, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-4315-6959. ResearcherID: I-8399-2018. eLIBRARY SPIN: 2359-1132. Scopus Author ID: 7202571979

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

Mikhail Yu. Shchelkanov — D. Sc. in biology, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0001-8610-7623. ResearcherID: L-6164-2016. eLIBRARY SPIN: 5736-7230. Scopus Author ID: 7004251692.

Циклоферон для профилактики, лечения и контроля COVID-19: мультидисциплинарные и сравнительно-исторические аспекты

*П. В. МАЗИН¹, Р. Х. ХАФИЗЬЯНОВА², В. П. МАЗИН¹, А. А. ГАЛКИН¹, А. К. ОСКАНОВ¹

¹ ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

² ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Cycloferon as a Means for Prevention, Treatment, and Control of COVID-19: Multidisciplinary and Comparative Historical Aspects

*PAVEL V. MAZIN¹, ROFIYA KH. KHAFISIANOVA², VLADIMIR P. MAZIN¹, ALEKSEY A. GALKIN¹, ADAM K. OSKANOV¹

¹ Kirov State Medical University, Kirov, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Резюме

Исследования коронавирусов, в том числе способных вызывать опасные заболевания, продолжались долгие десятилетия. Так же долгое время проводились исследования интерферонов и акридин-уксусной кислоты (АУК), которая является мощным индуктором интерферонов. Долгое время оба направления развивались параллельно друг другу. Однако с момента открытия SARS-CoV и создания на основе АУК препарата Циклоферон обозначилась конвергенция этих направлений. К настоящему моменту накоплено множество фактологических и теоретических предпосылок, достаточных для суждения о потенциальной эффективности АУК против COVID-19.

Ключевые слова: интерфероны; Циклоферон; коронавирусы; COVID-19; SARS-CoV; SARS-CoV-2; MERS-CoV; акридон-уксусная кислота; карбоксиметил-акриданон; индукторы интерферонов

Для цитирования: Мазин П. В., Хафизьянова Р. Х., Мазин В. П., Галкин А. А., Осканов А. К. Циклоферон для профилактики, лечения и контроля COVID-19: мультидисциплинарные и сравнительно-исторические аспекты. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 5–6: 61–69. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-61-69>.

Abstract

The study of coronaviruses, including those capable of causing life-threatening diseases, continued for many decades. So did the study of interferons, as well as acridine acetic acid, which is a powerful interferon inducer. For a long time, both directions of research developed in parallel to each other. However, the discovery of SARS-CoV and the creation of Cycloferon based on acridine acetic acid made both research directions converge. To date, the abundance of factual and theoretical tenets is enough to estimate the potential effectiveness of acridine acetic acid against COVID-19.

Keywords: interferons; Cycloferon; coronaviruses; COVID-19; SARS-CoV; SARS-CoV-2; MERS-CoV; acridone acetic acid; carboxymethyl-acridanone; interferon inducers

For citation: Mazin P.V., Khafisianova R. Kh., Mazin V.P., Galkin A. A., Oskanov A. K. Cycloferon as a means for prevention, treatment, and control of COVID-19: multidisciplinary and comparative historical aspects. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 5–6: 61–69. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-61-69>.

Введение

Группа острых инфекционных поражений дыхательной системы, вызываемых представителями семейства Coronaviridae, изучается специалистами многих стран уже довольно давно [1, 2]. Полученные результаты остаются приоритетным источником данных о возможностях эпиде-

миологического и медикаментозного контроля пандемии COVID-19, окончательная победа над которой до сих пор не очевидна.

Индукторы интерферонов на основе акридин-уксусной кислоты (АУК, часто встречается синонимическое название — карбоксиметил-акриданон, КМА) также имеют длительную историю разработок, испытаний и модернизаций [3–5]. В

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. К. Маркса, Кировский ГМУ, г. Киров, Российская Федерация, 610998.
E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: K. Marx st., Kirov State Medical University, Kirov, 610998 Russian Federation.
E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru

настоящее время АУК/КМА как действующая субстанция является основой отечественного препарата Циклоферон (ЦКФ). Долгое время массивы данных о коронавирусах и АУК развивались параллельно друг другу. Однако глобальный вызов COVID-19 поставил вопрос о мобилизации любых наработок, увеличивающих контроль за пандемией. При имеющемся дефиците полностью клинически испытанных средств лечения COVID-19 [6, 7], сведения об индукторах интерферона с теоретическими предпосылками эффективности против нового грозного недуга, представляют несомненную ценность [7].

Конвергенция массивов данных о любых коронавирусах и о противовирусных свойствах АУК может создать серьёзные гносеологические предпосылки для прорывных решений по COVID-19.

Цель — демонстрация достаточных формально-логических оснований применимости АУК для профилактики, лечения и контроля COVID-19.

Метод — мобилизация и структурирование сравнительно-исторического и мультидисциплинарного контекста на основе семантических полей [8] «акридин-уксусная кислота (АУК)», «карбоксиметил-акриданон (КМА)», «интерфероны», «индукторы интерферонов», «Циклоферон», «коронавирусы», «SARS-CoV», «SARS-CoV-2», «MERS-CoV», «COVID-19» с актуализацией нечётко-логических [9] моментов возможной связи данных.

Параллельный старт (XX век — 2002 г.)

Первые коронавирусы были открыты ещё в 1920 г. как возбудители бронхитов птиц и с тех пор постоянно изучались [1]. Была установлена способность различных представителей *Coronaviridae* поражать грызунов, домашних животных (кошек, собак, свиней и др.). В 1960-х годах описаны первые случаи заболеваний человека. В 1962 г. удалось выделить HCoV-B814 из клинических образцов, полученных от нескольких пациентов с простудой [2]. Приблизительно в это же время α -коронавирус HCoV-229E и, чуть позже (с 1967 г.), β -коронавирус HCoV-OC43 стали считать типичной причиной инфекций верхних дыхательных путей и лёгких простудных заболеваний человека [10].

Изучение интерферонов началось в 1957 г. с обнаружения интересного феномена. Заразить подопытное животное патогенным вирусом в случае недавнего (24 ч и менее) инфицирования этого животного другим вирусом оказывалось в эксперименте невозможно [11]. A. Isaacs и J. Lindenmann [11] первоначально характеризовали интерферон как «белок, значительно меньший, чем иммуноглобулины, производимый клетками животных после заражения живыми или инак-

вированными вирусами. Данный белок способен ингибировать рост разнообразных вирусов в клетках тех же животных, в нетоксичных для клеток дозах» [11, 12]. Получение сначала очищенных, а затем рекомбинантных человеческих интерферонов в конце XX века было очень дорогостоящим, их противовирусная эффективность и безопасность использования оставляли желать лучшего. В то же время уже первоначальные публикации A. Isaacs и J. Lindenmann [11] содержали в себе указание на техническую возможность стимуляции выработки собственного интерферона макроорганизма, например, в ответ на введение инактивированных вирусов. Таким образом, идея медикаментозной индукции эндогенных интерферонов стала интенсивно разрабатываться с конца 1950-х годов [11, 12].

Свидетельства о способности ЦКФ или основных действующих веществ, используемых для его создания, индуцировать выработку разных интерферонов, появились в научной печати со второй половины 1970-х годов [13–16]. Чуть ранее, в 1972 г. 10-карбоксиметил-9-акриданон натрия (КМА) был запатентован в США как фарм-агент, эффективный против нескольких вирусов (R. I. Fryer, E. Grunberg, U.S. Patent 3,681,360, 1972) [17]. Уже в публикациях тех лет 10-карбоксиметил-9-акриданон довольно часто упоминается и как 9-оксо-10-акридинуксусная кислота (АУК) [18]. Одно из первых фундаментальных исследований эффективности АУК относится к 1976 г. [17]. Тогда была продемонстрирована эффективность этого соединения против большого перечня патогенных вирусов у лабораторных животных. В частности, посредством внутрибрюшинного введения АУК удавалось защитить до 50% подопытных мышей от летальных инфицирующих доз вирусов Semliki forest, Columbia SK, Коксаки B1, западного лошадиного энцефалита, простого герпеса и вируса псевдобешенства. Менее выраженный, но статистически достоверный защитный эффект наблюдался против гриппа A2/Asian/J305 и Коксаки A21 [17]. Смена пути введения на пероральный и на подкожные инъекции не изменяла защитный потенциал АУК/КМА против Semliki forest и псевдобешенства, однако эффективность в отношении Коксаки B1 и простого герпеса уменьшалась без утраты статистической достоверности. Зачастую задержка с началом лечения АУК в 2–24 ч после инфицирования не сказывалась полной потерей противовирусного эффекта. Так же было установлено, что прямой контакт АУК с вирионами перечисленных возбудителей не нарушал их жизнеспособность и вирулентность [17].

В начале 80-х при изучении АУК/КМА обладали опыты на животных моделях, а также на выделенных из живых объектов лейкоцитах и других клетках, способных к продукции биоло-

гически активных веществ. Так, эффективность АУК против вируса японского энцефалита, открытая 1980 г. на материале детёнышей хомяков и мышей, зависела от дозы и времени инъекции после заражения вирусом [5, 19]. Наибольшая действенность этого соединения наблюдалась у грызунов при введении в день инфицирования. Если животные получали АУК через день или два после заражения, эффективность заметно снижалась, но полностью не пропадала. Виремия на фоне введения АУК снижалась у детёнышей хомяка в 10 000 раз [5–19]. К 1982 г. удалось зафиксировать свидетельства индукции высоких титров интерферона посредством АУК в разных клеточных популяциях: в клетках тимуса, лимфатических узлов, селезёнки, в клеточных элементах перитонеальных экссудатов [14, 20]. Наибольшим потенциалом индукции как α -, так и β -ИНФ обладали очищенные макрофаги, получаемые из костного мозга, с оптимальной дозой индукции 500 мкг/мл. Индукция как α -, так и β -ИНФ отмечалась также при стимуляции посредством АУК мышинных Т-лимфоцитов, причём эффект был зафиксирован в субпопуляции IL-2-зависимых Т-клеток. В то же время очищенные функционально неактивные (resting) Т-клетки селезёнки отвечали на такую индукцию только в случаях Lyt 1+/2- и Lyt 1-/2+ фенотипов [14]. Воздействие АУК на очищенные макрофаги мыши приводило к выработке ими двух фракций пептидов массами 24 000–27 000 дальтон и 32 000–34 000 дальтон. При обработке данных пептидов антителами к мышинному β -ИНФ происходила нейтрализация активности обеих фракций [15].

В начале 1980-х АУК считался единственным из низкомолекулярных индукторов интерферона, способным конкурировать в эффективности индукции интерферонов *in vitro* с вирусом болезни Ньюкастла. До конца прошлого века АУК считался одним из самых мощных индукторов интерферонов, известных науке [15].

Практически в одно время с обнаружением у АУК свойств индуктора интерферона была изучена способность некоторых соединений по адьювантному усилению этого эффекта. Многие НПВС продемонстрировали потенциал увеличения интерфероновой индукции фибробластами, популяциями лейкоцитов из селезёнки и перитонеального экссудата посредством АУК, а также — наиболее отчётливо — макрофагами костного мозга. Из лекарственных веществ, в наибольшей степени усиливающих интерферон-стимулирующие эффекты АУК, были отмечены индометацин и особенно карпрофен [16]. Этот препарат в 500 раз усиливал индукцию интерферонов, причём ингибирование циклооксигеназы на данный эффект не влияло [16].

Кроме поиска перспективных адьювантов для АУК в течение 1980-х годов предпринимались попытки изменить молекулы этого лекарственного вещества и уточнить количественные параметры интерферон-индуцирующего эффекта [4, 20]. Было обнаружено, что АУК/КМА в оптимальной нетоксичной дозе 600 мкг/мл запускает выработку культурой макрофагов костного мозга до 3500 единиц активности интерферона на мл [4]. Искусственные модификации молекулы АУК чаще всего приводили к потере свойств интерфероновой индукции при изолированном применении веществ с новыми формулами. Однако ряд из модифицированных соединений (например, натриевая соль 9-оксо-10-акридинбутировой кислоты) при совместном применении с АУК значительно (в 10–40 раз) усиливали основной интерферон-стимулирующий эффект АУК/КМА. Напротив, такая модификация молекулы АУК, как натриевая соль 2,7-дибром-9-оксо-10-акридинбутировой кислоты полностью подавляла индукцию интерферона [4].

В другой работе тот же коллектив авторов сообщил об интерферон-индуцирующем потенциале холиновых и галогеновых модификаций молекулы АУК [20]. Если холинсодержащие аналоги сохраняли индукцию, то модификации с бромом и йодом обладали слабым или никаким индуцирующим эффектом, причём модификации молекулы АУК с двумя атомами брома, наоборот ингибирующие синтез интерферона, провоцировали у мышей гиперреактивное состояние на применение АУК без химических модификаций [20].

Таксономия коронавирусов (к которым относятся открытые сравнительно недавно SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV и родственные виды) разработана к текущему моменту вполне подробно, во многом благодаря усилиям учёных 20-го столетия [1, 2, 10]. Эти возбудители относятся к IV классу по D. Baltimore [21], являясь оболочечными одноцепочечными РНК-вирусами с позитивной цепью, и входят в порядок Nidovirales. В семействе Coronaviridae иногда выделяют два подсемейства, из них более многочисленным является Orthocoronavirinae [22]. Последнее, в свою очередь, охватывает 4 рода: Alpha- Beta- Delta- и Gammacoronavirus [22].

На сегодняшний день известно в общей сложности около 40 видов семейства Coronaviridae, и, как минимум, 7 из них способны поражать человека. Из них 4 вида вызывают респираторные заболевания небольшой тяжести (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) и не отличаются выраженной эпидемической опасностью [1]. Остальные 3 вида (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2) ассоциированы с опасностью тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС — severe acute respiratory syndrome, SARS) и обладают

значительным потенциалом эпидемического распространения [1].

Таким образом, в течение прошлого века была накоплена довольно подробная фактология о противовирусных эффектах низкомолекулярных индукторов интерферона (в частности, АУК), так же были открыты и таксономированы корона-вирусы. Однако представления о механизмах действия АУК к концу XX века ограничивались констатацией связи этих соединений со стимуляцией эндогенных интерферонов без чёткого описания молекулярных, транскриптивных и транслятивных механизмов этой связи. Также и работы с коронавирусами носили достаточно поверхностный характер, поскольку эти возбудители не представляли серьёзной опасности для человека или домашних животных. Массивы данных и семантические поля «АУК индуктор интерферонов» и «коронавирусы» до начала XXI века не имели общих моментов соприкосновения прикладного уровня. Тем не менее, происходило созревание общетеоретических предпосылок взаимной актуальности этих семантических полей.

Начало XXI-го века. SARS-CoV, MERS-CoV, интерес к Циклоферону

Период уравновешенного исследовательского интереса к группе коронавирусов продолжался до 2002 г., до первых случаев тяжёлого респираторного дистресс-синдрома у заражённых вирусом SARS-CoV в провинции Гуандонг в Китае (ноябрь 2002 г.) [23]. В последующие 7 мес. (2002–2003 гг.) имело место эпидемическое распространение инфекции, вызываемой SARS-CoV, с более чем 8000 случаев в 37 странах мира и летальностью до 9,6% [1, 23].

Через 10 лет в Саудовской Аравии у пациентов с острой пневмонией и почечной недостаточностью был выявлен MERS-CoV. За пределами региона первичного обнаружения MERS-CoV стал причиной 186 подтверждённых случаев инфекции в Южной Корее в 2015 г. К январю 2020 г. во всём мире было лабораторно подтверждено 2500 случаев заболевания MERS-CoV с летальностью 34,4% [1, 23].

Конец 1990-х — начало «нулевых» годов параллельно с феноменом SARS-CoV и открытием коронавирусов, представляющих серьёзную опасность для человека, ознаменовалось внедрением в клиническую практику линейки фармпрепаратов Циклоферон (ЦКФ) на основе АУК/КМА, большим количеством доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности этого лекарственного средства [24–27]. В частности, подробно исследовались свойства ЦКФ подавлять развитие герпетических поражений в

культурах клеток Vero из почки зелёной мартышки и у подопытных животных [26]. При отсутствии видимой цитотоксичности ЦКФ значительно задерживал наступление 100% цитопатогенного действия после заражения клеток вирусом герпеса, а также сильнее рекомбинантного $\alpha 2$ -интерферона Риальдерона снижал инфекционность вирусного потомства [26]. По данным электронной микроскопии, применение ЦКФ снижало количество внеклеточных вирионов и повышало процент частиц, лишённых оболочки, а также внутриклеточных капсидов без ДНК (в сравнении с контролем и культурами, обработанными риальдероном). Так же было отмечено, что ЦКФ обладает дополнительным по сравнению с интерфероном подавляющим вирус действием на стадиях синтеза и инкапсидации вирусной ДНК [26].

В эксперименте с поражением рогаговы подопытных кроликов вирусом простого герпеса [27] препарат ЦКФ превосходил полудан и тем более контроль по параметрам васкуляризации, обратного развития сосудов, снижения воспаления и регенеративных процессов. Также ЦКФ существенно снижал частоту генерализации инфекции у подопытных животных и частоту смертей, обусловленных вирусом [27].

Реализация этих эффектов препарата против ВПГ была бы невозможна без способности КМА нивелировать эффекты уклонения этого возбудителя от эндогенных интерферонов. А таких механизмов уклонения у данного вируса в ходе его эволюции возникло много. Так, например, особенностью ряда серотипов *Herpesviridae* является подавление синтеза ИФН 1-го типа посредством протеазы UL36USP, которая способна разрушать внутриклеточный IFNAR-каскад [28]. Другой механизм ослабления клеточных механизмов защиты связан с циклической ГМФ-АМФ-синтазой (сGAS) [29]. Оболочечный протеин ВПГ-1 VP22 действует как ингибитор сGAS-опосредованных реакций, связываясь с этим ферментом, и нарушает запуск транскрипции генов продукции интерферона [29]. Так же ВПГ-1 может запускать естественные супрессоры цитокиновых сигналов (SOCS) [30]. Известны 8 молекул семейства SOCS, и ВПГ-1 избегает ИФН 1-го типа, индуцируя синтез SOCS1 и SOCS3. Эти молекулярные факторы, в свою очередь, разрывают внутриклеточные сигнальные последовательности, ведущие к усилению продукции ИФН [30].

ДНК ВПГ-1 в настоящее время хорошо изучена, и способности вируса к подавлению защитных реакций клеток макроорганизма связывают с геном $\gamma 134.5$. Этот участок вирусного генома нарушает функционирование TANK-связывающей киназы 1-го типа (TBK1) в сетевом комплексе последовательностей врождённого защитного ответа клеток хозяина [31]. При участии гена $\gamma 134.5$ про-

исходит нарушение транслокации внутриклеточных стимуляторов выработки ИФН на аппарат Гольджи эукариотической клетки [31].

В эти же годы появились независимые свидетельства клинической эффективности ЦКФ при острых и хронических вирусных гепатитах В и С. В работе С. Г. Агаевой [24] было произведено множественное сравнение качества терапии хронического гепатита В у детей 4–17 лет в контрольной группе и в группах с назначением виферона, реаферона и циклоферона. До 13% детей, получавших реаферон, отмечались психомоторные расстройства и нарушения сна, в то время как приём ЦКФ не вызывал побочных эффектов. Первые 2 мес. приёма ЦКФ сопровождались выраженным клинико-химическим эффектом у 73,3% обследованных детей, до 60% больных отмечали стабильную ремиссию через 6 мес. после завершения курса. Такие показатели эффективности выгодно отличали ЦКФ от виферона и реаферона [24]. Значительная эффективность ЦКФ против гепатитов В и С независимо воспроизводилась в результатах исследований использования этого препарата против острых и хронических форм гепатитов В и С по различным конечным точкам (нормализация уровней АлАТ, АсАТ, билирубина, нормализация тимоловой пробы, частоты полной ремиссии через разные промежутки времени и др.).

Глубокое понимание способности вирусов гепатитов В и С ослаблять эндогенную продукцию интерферонов стало приходить после 2010 г. Домены TRIF, индуцирующие синтез ИФН- β , подавляются во фрагментах печёночной ткани, содержащих вирус гепатита В. Последний через протеосомальный каскад уменьшает экспрессию белка TRIF с помощью протеина HBX [32]. Вирус гепатита С также подавляет индукцию ИФН- β , поражая TRIF-механизм [33], но кроме того взаимодействует с белком циклофилин А (СурА) из системы эффекторной протеин-киназы R [34]. Это делает систему уклонения HCV от интерфероновой защиты макроорганизма-хозяина ещё эффективней.

Поверхностные факторы, HBsAg и HBeAg, а также е-антиген HBV ингибируют сигнальные функции главного белка рибонуклеопротеинового свода (major vault protein — MVP) в каскадах запуска выработки интерферонов I типа через разрушение взаимодействий MPV с протеином-адаптером MyD88 [35]. Так же HBV ухудшает сигнальные свойства лиганда TLR9 плазматидоидных дендритных клеток, снижая таким образом синтез ИФН- α [36].

Приведённые фундаментально-доклинические и клинические исследования позволили с разных сторон подойти к обнаружению механизмов уклонения разных вирусов от действия природных интерферонов и к подтверждению

наличия нескольких точек воздействия ЦКФ на эндогенную стимуляцию сборки интерфероновых молекул. Важнейшим итогом первой декады XXI века, «нулевых» годов, стало понимание способности ЦКФ к преодолению вирусных анти-интерфероновых защит по нескольким направлениям, которые могут быть основными и резервными в зависимости от таксономической принадлежности вируса. В немалой степени этому поспособствовало параллельно происходившее интенсивное изучение систем анти-интерферонового уклонения SARS-CoV, что можно рассматривать как феномен дальнейшей гносеологической конвергенции научных массивов о коронавирусах как о причине группы сходных болезней и о ЦКФ как о перспективном методе их лечения.

Почти одновременно с SARS-CoV, в 2003 г. были описаны интерфероны III типа (первые 3 цитокина, λ 1,2,3-ИФН), также дающие противовирусный эффект [37–39]. Впоследствии, в 2013 г. выделили λ 4-ИФН [40]. Интерфероны III типа вырабатываются в эпителиальных клетках, в частности, в слизистой дыхательных путей. Запуск их продукции происходит очень быстро, ещё до развития воспаления, в момент первого контакта эпителия с вирусом-возбудителем [37, 38]. Являясь, таким образом, первой линией неспецифической защиты от вирусных инфекций, передающихся воздушно-капельным путём, интерфероны III типа демонстрировали отчётливую эффективность против MERS-CoV в экспериментах *in vitro* [38]. Факт подавления экспрессии λ -ИФН коронавирусами многое объясняет в тяжести вызываемых этими возбудителями респираторных синдромов, что предопределило попытки применения пегилированных версий этих цитокинов для борьбы с вирусными инфекциями [38, 39]. В 2014 г. было установлено, что меглюминовые соли акридонуксусной кислоты запускают выработку не только α - и γ -ИФН, но и нескольких типов λ -ИФН, обеспечивая высокие титры этих соединений в крови до 72 ч после однократной инъекции [3].

Серьёзный эпидемиологический потенциал MERS-CoV предопределил в начале второго десятилетия XXI века развёртывание значительных исследовательских усилий с мощной публикационной активностью учёных для борьбы с новым возбудителем. В тени этой темы важные достижения по раскрытию механизмов действия АУК/КМА, эффективности этого вещества против более широкого спектра вирусов не привлекли должного внимания со стороны учёных и стейкхолдеров. Поэтому имеет смысл подчеркнуть содержательную сторону этих данных.

Цитомегаловирус имеет мощные механизмы подавления врождённой защиты от вирусных инфекций, связанной с выработкой интерферона-

Таблица 1. Сравнение достоинств и недостатков ЦКФ и препаратов ИФН- α
Table 1. Comparison of the advantages and disadvantages of Cycloferon and IFN- α preparations

Показатель	Рекомбинантные варианты ИФН- α (для беременных ИФН- α 2b) [47]	ЦКФ
Повышение титров ИФН- α во внутренней среде организма	Да	Да
Повышение титров ИФН- β во внутренней среде организма	Нет, хотя реальная возможность эффективности SARS-CoV-2 не опровергнута	Да. ИФН- β повышается в плазме и внутренней среде организма до уровней, способных подавлять репликацию SARS-CoV-2, но не способствующих «цитокиновому шторму»
Повышение титров ИФН- λ во внутренней среде организма	Нет	Да. ИФН- λ продолжает рассматриваться как серьёзная перспективная методика борьбы с COVID-19
Подавление синтеза ИЛ-1 β , цитокина, на который возлагают ответственность за развитие «цитокинового шторма»	Нет	Да
Воздействие на митохондрии, «оксидантный стресс» и запуск продукции ИФН через STING	Нет	Да
Угнетение экспрессии супероксид-дисмутазы 2-го типа (SOD2) с поддержкой функции ИФН через оксидантный стресс	Нет	Да
Побочные эффекты	Серьёзная опасность гриппоподобного синдрома, лейкопении, аутоиммунных поражений печени и щитовидной железы, неврологических и эндокринных нарушений	Опасность побочных эффектов минимальна

γ (ИФН- γ). Цитомегаловирус синтезирует протеин UL23, который взаимодействует с Nmi [41], уменьшая внутриклеточную выработку STAT1. Это, в свою очередь, нарушает синтез достаточных количеств ИФН- γ и приводит к уклонению цитомегаловируса от систем интерфероновой защиты, увеличивая его вирулентность [41]. Также фактор pUL83 (pp65) через блокаду IRF1 и угнетение активности NF- κ B ингибирует экспрессию генов ИФН- α , ослабляет продукцию ИФН- β через селективное связывание с компонентами оси «сGAS/STING (стимулятор генов интерферонов)/IRF3 (регулятор интерферонов 3-го типа)» [42]. Кроме того, связываются с циклической ГМФ-АМФ-синтазой и разрушают всю ось взаимодействия сGAS/STING/IRF3 такие факторы цитомегаловируса, как pUL31, pUL82, pUL122 (IE86). Фактор US9 ингибирует каскад ИФН- β не только через нарушение системы сигналов STING, но и через сбой митохондриальных MAVS-опосредованных соединений [42].

Возможность использования циклоферона в терапии цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) проверялась на макаках-резусах, как адекватной модели для изучения этого заболевания у людей [43]. Животные были обследованы на наличие латентных вирусов и интерфероновый статус до и после введения циклоферона. Взятие крови проводили дважды с интервалом в месяц, то есть

через 15 и 45 дней после окончания введения препаратов у животных исследовали показатели ИФН статуса и клинический анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, базофилов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, гемоглобина, цвет. показатель, СОЭ) [43]. Терапия, проведённая циклофероном, оказала влияние на продукцию ИФН- α , обладающего противовирусным эффектом. После введения обезьянам ЦКФ уровень ИФН- α повысился в 4–8 раз на 45-е сутки. При этом обезьяны, принимавшие циклоферон, оставались в ремиссии к ЦМВ-инфекции в осенне-зимний период, а у обезьян контрольной группы отмечалось обострение, сопровождавшееся повышением титров антител класса IgM к ЦМВ. Таким образом полученные результаты показали, что циклоферон вызывает повышение у обезьян выработки ИФН- α и способствует продлению ремиссии у животных-носителей цитомегаловирусной инфекции [43].

Возбудитель лихорадки Западного Нила устраняет опасные для себя внутриклеточные последовательности синтеза интерферонов через снижение уровней IFNAR1-вовлечённых соединений (то есть имеет место разрушение каскада IFNAR — JAK/TYK — STAT1/STAT2 — ISRE/GAS) [44]. Однако по опыту назначений ЦКФ во время вспышки

Таблица 2. Исторические этапы конвергенции семантических полей «Циклоферон» и «COVID-19»
Table 2. Historical stages of convergence of semantic fields «Cycloferon» and «COVID-19»

Этап	Характеристика	Хронология
Начальный	Параллельное развитие массивов данных, семантических полей без значимых общих моментов соприкосновения	1920–2002 гг.
Открытие SARS-CoV, и MERS-CoV, появление на рынке препарата Циклоферон	Исследуются механизмы вирулентности новых коронавирусов, связанные в том числе с уклонением от систем продукции интерферона. Исследуется эффективность АУК/ЦКФ против вирусов, обладающих системами уклонения от интерферона. Оформляются теоретические предпосылки для суждений об эффективности АУК/ЦКФ против SARS-CoV, однако практической потребности в этом пока нет	2002–2014
Открытие способности АУК/ЦКФ индуцировать выработку интерферона лямбда	Интерфероны «лямбда» активно исследуются с начала 21-го столетия, интерес представляет потенциал из воздействия в точках первичного контакта вирусов со слизистыми. Подтверждена способность АУК/ЦКФ стимулировать выработку не только α -ИФН и β -ИФН, но и ИФН III типа	2014–2018
Предковид	Начало конвергенции. Благодаря транскриптомному анализу достигнуто понимание механизмов действия АУК (ЦКФ) на уровне экспрессии генов [48], что эквивалентно по глубине многим современным молекулярно-генетическим и молекулярно-биологическим исследованиям взаимодействий вирусов с интерферонами.	2017–2019
Текущий момент (пандемия COVID-19)	Оформление и структурирование конвергенции баз знаний по ЦКФ и SARS-CoV-2, ожидание начала практического внедрения ЦКФ для контроля пандемии COVID-19	Конец 2019 — наши дни

лихорадки Западного Нила на территории Волгоградской Области в 2012 г. (препарат назначался группе из 69 больных) удавалось добиваться достоверного по сравнению с контрольной группой (28 пациентов) снижения тяжести клиники, частоты осложнений и длительности госпитализации [45].

2019 г. по достигнутому уровню науки и технологий Циклоферон должен использоваться против COVID-19

Интерфероновые препараты продолжают использоваться для профилактики и лечения COVID-19 во многих странах. Рекомбинантные/пегелированные версии ИФН- β активно назначались при первых «волнах» COVID-19 в начале пандемии (конец 2019-го/первая половина 2020-го года) [46], однако в последующих Временных рекомендациях 13-го пересмотра [47] ИФН- β не был рекомендован [47]. Рекомбинантные варианты ИФН- α (для беременных ИФН- α 2b) Версия 13 Временных рекомендаций [47] предписывала назначать при амбулаторном лечении лёгких и средне-тяжёлых форм COVID-19, а также для его профилактики [47]. Как индуктор ИФН- α ЦКФ, в силу перечисленных разносторонних и многогранных

данных, мог бы значительно усилить имеющийся арсенал средств борьбы с пандемией.

В табл. 1 приведено сопоставление таких положительных качеств ИФН- α и ЦКФ, которые являются достаточным основанием для использования этих препаратов в профилактике и начальной терапии нетяжёлых форм COVID-19.

Заключение

Приведённые выше факты свидетельствуют о значительной эффективности АУК/ЦКФ в преодолении систем уклонения вирусов от разных типов эндогенных интерферонов, в том числе и от сходных с коронавирусами (SARS-CoV-1/2, MERS-CoV) антиинтерфероновых защит. Индуцирующий эндогенный синтез большого спектра противовирусных интерферонов АУК отличается от препаратов интерферона А более выгодным профилем безопасности, меньшей вероятностью нежелательных явлений средней и большой тяжести. Препараты ИФН- α и - β использовались и продолжают использоваться в различных протоколах лечения COVID-19, а доводы о фармакодинамической близости к ним ЦКФ и даже о преимуществах ЦКФ над ИФН- α и - β позволяют сформулировать утвердительные суждения о применимости ЦКФ для лечения и профилактики COVID-19.

Для лучшей контекстной оформленности семантические и фактологические поля, касающиеся COVID-19 с прочими коронавирусами, а так же АУК/КМА/ЦКФ, резюмированы в табл. 2. Такое представление этих данных может быть полезным при планировании дальнейших доклинических и клинических этапов исследований эффективности и безопасности различных дозировок и режимов введения ЦКФ при профилактике и лечении разных форм COVID-19.

Временные рекомендации 15-го пересмотра не содержат запретов сочетаний индукторов интерферонов с препаратами этиотропного и патогенетического лечения COVID-19 [6]. Вместе с тем, в этом документе обозначена допустимость назначения препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» (то есть с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их на-

значение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании действующего законодательства [6]. Вышеуказанная практика оценки целесообразности применения лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, является общепризнанной в мире и применима к ситуации с экспериментальным назначением ЦКФ/АУК/КМА для профилактики и лечения COVID-19.

Это создаёт предпосылки для организации быстрого и экономического доисследования режимов использования ЦКФ против COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести. Не исключено, что в случае статистически достоверных свидетельств об эффективности таких режимов можно будет сформулировать достаточные основания для изучения приёма КМА против тяжёлых форм COVID-19 в условиях стационара и реанимации.

Литература/References

1. Fung S.Y., Yuen K.S., Ye Z.W., Chan C.P. et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14; 9 (1): 558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644. eCollection 2020.
2. Kendall E.J., Bynoe M.L., Tyrrell D.A. Virus isolations from common colds occurring in a residential school. *Br Med J.* 1962; 2: 82–86. doi: 10.1136/bmj.2.5297.82.
3. Коваленко А. Л., Григорян С. С., Романцов М. Г., Петров А. Ю. и др. Интерферониндуктивная активность и продукция интерферонов под влиянием солей акридонуксусной кислоты. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014; 77 (11): 16–19. [Kovalenko A. L., Grigoryan S. S., Romantsov M. G., Petrov A. Yu. i dr. Interferoninduktivnaya aktivnost' i produktsiya interferonov pod vliyaniem solej akridonuksusnoj kisloty. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2014; 77 (11): 16–19. (in Russian)]
4. Szulc B., Ingnot A.D., Szulc Z., Mlochowski J. Competition of sodium salt of 9-oxo-10-acridineacetic acid with analogs during induction of interferon in the mouse bone marrow-derived macrophages. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1985; 33 (2): 287–97.
5. Taylor J.L., Schoenherr C.K., Grossberg S.E. High-yield interferon induction by 10-carboxymethyl-9-acridanone in mice and hamsters. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980 Jul; 18 (1): 20–26.
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения РФ. 2021; 245. [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 15 (22.02.2022). Ministerstvo Zdravookhraneniya RF. 2021; 245. (in Russian)]
7. Мазин П.В., Хафизьянова Р.Х., Мазина Н.К., Коваленко А.Л. и др. Мерлюмин акридонатсета против COVID-19: перспективы использования. Инфекционные болезни. 2020; 18 (4): 42–52. [Mazin P.V., Khafizyanova R.Kh., Mazina N.K., Kovalenko A.L. i dr. Meglyumin akridonatsetat protiv COVID-19: perspektivy ispol'zovaniya. *Infektsionnye Bolezni.* 2020; 18 (4): 42–52. (in Russian)]
8. Башарина А. К. Понятие «семантическое поле». Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. 2007; 4 (1): 93–96. [Basharina A. K. Ponyatie «semanticheskoe pole». *Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo Universiteta im. M. K. Ammosova.* 2007; 4 (1): 93–96. (in Russian)]
9. Смирнов А.А. Применение нечёткой логики при формировании знаний. Инновационная наука. 2016; 3: 184–186. [Smirnov A.A. Primenenie nechetkoy logiki pri formirovani znanij. *Innovatsionnaya Nauka.* 2016; 3: 184–186. (in Russian)]
10. McIntosh K. Coronaviruses: a comparative review. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1974; 63: 85–129.
11. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; 147: 258–267.
12. Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1957; 147 (927): 268–273.
13. Brehm G., Storch E., Kirchner H. Characterization of Interferon Induced in Murine Macrophage Cultures by 10-carboxymethyl-9-acridanone. *Nat Immun Cell Growth Regul.* 1986; 5(1): 50–9.
14. Storch E., Kirchner H. Induction of Interferon in Murine Bone Marrow-Derived Macrophage Cultures by 10-carboxymethyl-9-acridanone. *Eur J Immunol.* 1982 Sept; 12 (9): 793–796. doi: 10.1002/eji.1830120918.
15. Storch E., Kirchner H., Brehm G., Hüller K. et al. Production of Interferon-Beta by Murine T-cell Lines Induced by 10-carboxymethyl-9-acridanone. *Scand J Immunol.* 1986 Feb; 23 (2): 195–199. doi: 10.1111/j.1365-3083.1986.tb01958.x.
16. Storch E., Kirchner H., Hüller K., Martinotti M.G. et al. Enhancement by carprofen or indomethacin of interferon induction by 10-carboxymethyl-9-acridanone in murine cell cultures. *J Gen Virol.* 1986 Jun; 67 (Pt 6): 1211–1214. doi: 10.1099/0022-1317-67-6-1211.
17. Kramer M. J., Cleeland R., Grunberg E. Antiviral activity of 10-carboxymethyl-9-acridanone. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976; 9(2): 233–238. doi: 10.1128/AAC.9.2.233.
18. Ingnot A.D., Mlochowski J., Szulc Z., Ingnot O., Albin M. Induction of interferon in mice by sodium salt of 9-oxo-10-acridineacetic acid: specific enhancement by analogs. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1985; 33 (2): 275–285.
19. Taylor J.L., Schoenherr C., Grossberg S.E. Protection against Japanese encephalitis virus in mice and hamsters by treatment with carboxymethylacridanone, a potent interferon inducer. *J Infect Dis.* 1980 Sep; 142 (3): 394–399.
20. Szulc B., Ingnot A.D., Ingnot O. Tolerance or hyperreactivity to interferon induction by sodium salt of 9-oxo-10-acridineacetic acid and analogs in mice and in the mouse macrophage cultures. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1987; 35 (3): 389–395.
21. Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* American Society for Microbiology, 1971; 35 (3): 235–241.
22. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>
23. Пащенко М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020, 41 (1): 5–18. [Pashchenkov M.V., Khaitov M.R. Immunnyj otvet protiv epidemicheskikh koronavirusov. *Immunologiya.* 2020, 41 (1): 5–18. (in Russian)]
24. Агаева С. Г. Влияние противовирусной терапии на течение хронического гепатита В у детей. Детские инфекции. 2004; 1: 33–35. [Agayeva S. G. Vliyaniye protivovirusnoy terapii na techenie khronicheskogo gepatita V u detej. *Detskie Infektsii.* 2004; 1: 33–35. (in Russian)]
25. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: 2005. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv). Moscow: 2005. (in Russian)]
26. Зарубаев В. В., Сухинин В. П., Слита А. В., Сироткин А. К. Влияние циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса 1 типа в культуре клеток vero. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. М. Мечникова. 2003; 4 (4): 152–156. [Zarubaev V.V., Sukhinin V.P., Slita A.V., Sirotkin A.K. Vliyaniye tsikloferona na morfogenez i reproduksiyu virusa prostogo gerpesa 1 tipa v kul'ture kletok vero. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj Gosudarstvennoy Meditsinskoj Akademii im. I. M. Mechnikova.* 2003; 4 (4): 152–156. (in Russian)]
27. Сухинин В. П., Плесков В.М., Зарубаев В.В., Слита А. В. Использование циклоферона в терапии экспериментального герпетического кератита. Антибиотики и химиотерапия. 2000; 45 (6): 13–16. [Sukhinin V.P., Pleskov V.M., Zarubaev V.V., Slita A. V. Ispol'zovanie tsikloferona v

- terapii eksperimental'nogo gerpeticheskogo keratita. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2000; 45 (6): 13–16. (in Russian)]
28. Yuan H., You J., You H., Zheng C. Herpes Simplex Virus 1 UL36USP Antagonizes Type I Interferon-Mediated Antiviral Innate Immunity. *J Virol*. 2018; 92 (19): e01161–18. doi: 10.1128/JVI.01161-18.
 29. Huang J., You H., Su C., Li Y. et al. Herpes Simplex Virus 1 Tegument Protein VP22 Abrogates cGAS/STING-Mediated Antiviral Innate Immunity. *J Virol*. 2018; 92 (15): e00841-18. doi: 10.1128/JVI.00841-18.
 30. Sato Y., Koshizuka T., Ishibashi K., Hashimoto K. et al. Involvement of herpes simplex virus type 1 UL13 protein kinase in induction of SOCS genes, the negative regulators of cytokine signaling. *Microbiol Immunol*. 2017; 61 (5): 159–167. doi: 10.1111/1348-0421.12483.
 31. Pan S., Liu X., Ma Y., Cao Y. et al. Herpes Simplex Virus 1 γ 134.5 Protein Inhibits STING Activation That Restricts Viral Replication. *J Virol*. 2018; 92 (20): e01015-18. doi: 10.1128/JVI.01015-18. Print 2018 Oct 15.
 32. Hong Y., Zhou L., Xie H., Zheng S. Innate immune evasion by hepatitis B virus-mediated downregulation of TRIF. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Aug 7; 463 (4): 719–725. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.05.130.
 33. Qu L., Lemon S.M. Hepatitis A and hepatitis C viruses: divergent infection outcomes marked by similarities in induction and evasion of interferon responses. *Semin Liver Dis*. 2010 Nov; 30 (4): 319–332. doi: 10.1055/s-0030-1267534.
 34. Colpitts C.C., Ridewood S., Schneidman B., Warne J., Tabata K., Ng C.F., Bartenschlager R., Selwood D.L., Towers G.J. Hepatitis C virus exploits cyclophilin A to evade PKR. *Elife*. 2020 Jun 16; 9: e52237. doi: 10.7554/eLife.52237.
 35. Liu S., Peng N., Xie J., Hao Q. et al. Human hepatitis B virus surface and e antigens inhibit major vault protein signaling in interferon induction pathways. *J Hepatol*. 2015 May; 62 (5): 1015–1023. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.035. Epub 2014 Dec 3.
 36. Vincent I.E., Zannetti C., Lucifora J., Norder H. et al. Hepatitis B virus impairs TLR9 expression and function in plasmacytoid dendritic cells. *PLoS One*. 2011; 6 (10): e26315. doi: 10.1371/journal.pone.0026315. Epub 2011 Oct 25.
 37. Felgenhauer U., Schoen A., Gad H.H., Hartmann R. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J Biol Chem*. 2020 Oct 9; 295 (41): 13958–13964. doi: 10.1074/jbc.AC120.013788. Epub 2020 Jun 25.
 38. O'Brien T.R., Thomas D.L., Jackson S.S., Prokunina-Olsson L. et al. Weak Induction of Interferon Expression by SARS-CoV-2 Supports Clinical Trials of Interferon Lambda to Treat Early COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (6): 1410–1412. doi: 10.1093/cid/ciaa453.
 39. Prokunina-Olsson L., Alphonse N., Dickenson R.E., Durbin J.E. et al. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J Exp Med*. 2020 May 4; 217 (5): e20200653. doi: 10.1084/jem.20200653.
 40. Chung J.H., Hong S.H., Seo N., Kim T.S. et al. Structure-based glycoengineering of interferon lambda 4 enhances its productivity and anti-viral potency. *Cytokine*. 2020 Jan; 125: 154833. doi: 10.1016/j.cyt.2019.154833. Epub 2019 Aug 31.
 41. Feng L., Sheng J., Vu G.P., Liu Y. et al. Human cytomegalovirus UL23 inhibits transcription of interferon- γ stimulated genes and blocks antiviral interferon- γ responses by interacting with human N-myc interactor protein. *PLoS Pathog*. 2018; 14 (1): e1006867. doi: 10.1371/journal.ppat.1006867. eCollection 2018 Jan.
 42. Marques M., Ferreira A.R., Ribeiro D. The Interplay between Human Cytomegalovirus and Pathogen Recognition Receptor Signaling. *Viruses*. 2018; 10 (10): E 514. doi: 10.3390/v10100514.
 43. Мезенцев М.В., Азрба В.З., Карал-оглы Д.Д., Агумава А.А. Циклоферон в терапии цитомегаловирусной инфекции обезьян. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 75 (12): 37–40. [Mezentsev M.V., Azrba V.Z., Karal-ogly D.D., Agumava A.A. Tsikloferon v terapii tsitomegalovirusnoj infektsii obez'yan. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012; 75 (12): 37–40. (in Russian)]
 44. de Weerd N.A., Nguyen T. The interferons and their receptors—distribution and regulation. *Immunology and Cell Biology*. 2012; 90 (5): 483–491. doi: 10.1038/icb.2012.9. Epub 2012 Mar 13.
 45. Иоанниди Е. А., Чернявская О.А., Божко В.Г. Опыт применения циклоферона в лечении лихорадки Западного Нила. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2013; 4: 38–42. [Ioannidi E. A., Chernyavskaya O.A., Bozhko V.G. Opyt primeneniya tsikloferona v lechenii likhoradki Zapadnogo Nila. Volgogradskij Nauchno-Meditsinskij Zhurnal. 2013; 4: 38–42. (in Russian)]
 46. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Министерство здравоохранения РФ, 2020; 166. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020). Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2020; 166.]
 47. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021). Министерство здравоохранения РФ. 2021; 237. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 13 (14.10.2021). Ministerstvo Zdravookhraneniya RF, 2021; 237. (in Russian)]
 48. Plotnikova M.A., Klotchenko S.A., Kiselev A.A., Gorshkov A.N. et al. Meglumine acridone acetate, the ionic salt of CMA and N-methylglucamine, induces apoptosis in human PBMCs via the mitochondrial pathway. *Sci Rep*. 2019 Dec 3; 9 (1): 18240. doi: 10.1038/s41598-019-54208-9.

Информация об авторах

Мазин Павел Владимирович — руководитель Центра внедрения биомедицинских и медицинских технологий, ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Хафизьянова Рюфия Хафизьяновна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Заслуженный деятель науки РФ и РТ, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Мазин Владимир Павлович — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Галкин Алексей Анатольевич — к. м. н., заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Осканов Адам Камаудинович — сотрудник Центра внедрения биомедицинских и медицинских технологий, ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

About the authors

Pavel V. Mazin — Head of the Center of Biomedical and Medical Technologies Implementation, Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Rofiya Kh. Khafisyanova — D. Sc. in medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Vladimir P. Mazin — Ph. D. in medicine, Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Aleksey A. Galkin — Ph. D. in medicine, Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Adam K. Oskanov — employee of the Center of Biomedical and Medical Technologies Implementation, Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Иммуногенность вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ревматическими заболеваниями

*Б. С. БЕЛОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА, А. Н. КУЛИКОВ

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Россия

Immunogenicity of Vaccines Against SARS-CoV-2 In Patients With Rheumatic Diseases

*BORIS S. BELOV, NATALIA V. MURAVYEVA, ALEKSANDR N. KULIKOV

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Резюме

Проблема коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) спустя два года по-прежнему сохраняет свою актуальность. В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 большинство экспертов предлагают широко использовать вакцинацию. Применение антиковидных вакцин у больных ревматическими заболеваниями поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью, иммуногенностью (особенно у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию) и безопасностью иммунизации. Исходя из этого весьма важен анализ данных по вышеназванным аспектам в режиме реального времени. В настоящем обзоре представлены результаты исследований последних двух лет по проблеме иммуногенности вакцинации против COVID-19 в ревматологии. Продемонстрирована способность ряда антиревматических препаратов оказывать (в различной степени) негативное влияние на поствакцинальный ответ. Интерпретация и сопоставление результатов исследований иммуногенности вакцин осложняются рядом факторов, связанных, как правило, с дизайном работ. В рамках рассматриваемой проблемы имеется ещё достаточное количество вопросов, ответы на которые должны быть получены в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; вакцинация; иммуногенность; клинические рекомендации

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В., Куликов А. Н. Иммуногенность вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 5–6: 70–80. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-70-80>.

Abstract

The problem of coronavirus disease 2019 (COVID-19) still remains relevant even now, after two years. As one of the methods of combating the current COVID-19 pandemic, most experts suggest the widespread use of vaccination. The use of anti-covid vaccines in patients with rheumatic diseases raises a number of questions related to efficacy, immunogenicity (especially in patients receiving immunosuppressive therapy), as well as safety of immunization. With that in mind, it is very important to analyze the data on the above-mentioned aspects in real time. This review presents the results of studies on COVID-19 vaccination immunogenicity in rheumatology conducted over the past two years. The ability of a number of anti-rheumatic drugs to have a negative effect (to varying degrees) on the post-vaccination response has been demonstrated. Interpretation and comparison of the results of vaccine immunogenicity studies are complicated by a number of factors usually associated with the design of works. Within the framework of the problem under consideration, there are still a sufficient number of questions, the answers to which should be found in further research.

Keywords: COVID-19; immuno-inflammatory rheumatic diseases; vaccination; immunogenicity; clinical guidelines

For citation: Belov B. S., Muravyeva N. V., Kulikov A. N. Immunogenicity of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 5–6: 70–80. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-70-80>.

Введение

В течение последних двух лет особое внимание медицинского сообщества, включая ревматологов, привлечено к проблеме коронави

русской болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 боль-

© Коллектив авторов, 2022

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

© Team of Authors, 2022

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

шинство экспертов предлагают широко использовать вакцинацию.

По состоянию на начало мая 2022 г. были зарегистрированы или одобрены к применению как минимум одним национальным регулятором 34 вакцины против COVID-19, из них 14 получили одобрение со стороны признанных ВОЗ регулирующих органов и ещё 5 находятся на рассмотрении [1]. 154 вакцины-кандидата находятся на стадии клинических исследований, ещё 197 — на стадии доклинических исследований [2].

Главным показателем действенности любой вакцины является её клиническая (профилактическая) эффективность. Однако следует отметить, что истинная клиническая эффективность рассматриваемых вакцин заключается в уменьшении заболеваемости, развития тяжёлых форм и летальности от SARS-CoV-2 среди пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) как в целом, так и в зависимости от проводимой терапии. Она может быть оценена только в ходе проспективного, вероятно, многоцентрового, выполненного (что немало важно!) по единому протоколу исследования, включающего тысячи пациентов. Данное условие практически выполнимо лишь с привлечением больших человеческих и материальных ресурсов. Адекватная экстраполяция имеющихся популяционных данных по клинической эффективности антиковидных вакцин на пациентов с ИВРЗ представляется некорректной из-за наличия у последних иммунологических (нередко — выраженных) расстройств, связанных с самим заболеванием и с необходимостью применения иммуносупрессивных препаратов.

На сегодняшний день в качестве мерила эффективности вакцины предложен такой суррогатный маркер, как иммуногенность, то есть способность инициировать и поддерживать защитные (протективные) уровни противовирусных антител (АТ). Однако интерпретация и сопоставление результатов исследований иммуногенности вакцин осложняются несколькими факторами. Во-первых, арсенал антиревматических лекарственных средств, оказывающих в той или иной степени влияние на иммуногенность, быстро пополняется за счёт как новых классов лекарств, так и отдельных препаратов, у которых могут быть небольшие, но важные различия (например, различия в мишенях для ингибиторов янус-киназ — *JAK*). Во-вторых, происходит нарастание числа новых и модернизация уже имеющихся вакцин против SARS-CoV-2. В-третьих, изучаемые параметры (определение понятия «поствакцинальный ответ», время и способ измерения данного ответа), а также дизайн (контрольные группы, сопутствующая терапия метотрексатом — МТ или низкими дозами глюкокортикоидов — ГК) не всегда сопоставимы

(нередко — противоречивы) в разных исследованиях, что затрудняет анализ истинного влияния препарата на иммуногенность или эффективность вакцины.

Как подчёркивают эксперты Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR), «...следует признать, что иммунные ответы *in vivo* не всегда могут чётко коррелировать с клинической эффективностью» [3]. Кроме того, протективные концентрации антиковидных АТ до конца не изучены, поскольку они могут варьировать в зависимости от популяции, серотипа, клинической конечной точки и применяемой методики определения.

Исходное значение антиковидных АТ как таковое не является определяющим фактором при решении вопроса о вакцинации. Однако анализ динамики АТ у больных ИВРЗ в постиммунизационном периоде представляется весьма важным, поскольку он позволяет (в определённой степени) спрогнозировать ответ на вакцину у конкретного пациента в зависимости от нозологии и проводимой терапии, а также при необходимости предпринять те или иные превентивные меры. Более того, указанные данные (даже предварительные) могут пролить свет на потенциальные механизмы, лежащие в основе позитивного и негативного эффектов вакцины у этих больных, а также сгенерировать гипотезы, которые могут быть проверены в ходе крупных эпидемиологических исследований.

В настоящей статье будут рассмотрены последние данные исследований по иммуногенности вакцин против SARS-CoV-2, применяемых у ревматологических больных, а также обобщены основные положения рекомендаций по вакцинации указанной категории пациентов.

При подготовке обзора авторами проведён исчерпывающий поиск литературы (преимущественно англоязычной) в базах данных Medline (через PubMed) по следующим ключевым словам: «COVID-19 vaccine AND autoimmune diseases», «COVID-19 vaccine AND rheumatic diseases», «SARS-CoV-2 vaccine AND autoimmune diseases», «SARS-CoV-2 vaccine AND rheumatic diseases». Также были рассмотрены материалы двух крупных ежегодных международных ревматологических форумов, проводимых под эгидой EULAR и Американской Коллегии Ревматологов (ACR). В результате было идентифицировано 613 источников, имеющих отношение к данной проблеме.

Иммуногенность вакцинации против COVID-19

Полученные данные в рассматриваемой области в значительной степени согласуются с результатами исследований других вакцин. Как следует

Оценка иммуногенности вакцинации против COVID-19 у больных ИВРЗ

Evaluation of the immunogenicity of vaccination against COVID-19 in patients with AIPRD

Автор [библ. источник]	Заболевания (абс.)	Вакцина	Терапия (%)	Основные результаты
P. Deepak и соавт. [4]	ХВЗ (133) Контроль (53)	Pfizer Moderna	иФНО α (28,6), МТ (21,8), ГК(13), АВКТ (7,5%) и др.	Выработка анти-S IgG-АТ: пациенты в целом — 88,7%, лечение ГК — 65%, АВКТ — 60%, контроль — 100%
R. H. Haberman и соавт. [5]	ИОВЗ (82) Контроль (208)	Pfizer	МТ (46,3), иФНО α (45,1) и др.	Выработка анти-S IgG-АТ: МТ — 72%, без МТ — 92,3%, контроль — 96,1%
R. Spiera и соавт. [6]	ИОВЗ (89)	Pfizer Moderna	РТМ (34), МТ (15), ГК (19) и др.	95% серологически отрицательных результатов связаны с РТМ
B. J. Boyarsky и соавт. [7]	ИВРЗ (123)	Pfizer Moderna	БПВП (19), КТ (37), ГИБП (14), ГК (3)	Снижение гуморального ответа на ММФ ($p=0,001$) и РТМ ($p=0,04$)
M. Fabris и соавт. [8]	ИВРЗ (28) Контроль (13)	Pfizer Moderna	РТМ (39) БЛМ (61)	Положительный гуморальный ответ: РТМ — 9%, БЛМ — 94,1%, контроль — 100%. Положительный IGRA: РТМ — 72,7%, БЛМ — 94,1%, контроль — 100%
U. M. Geisen и соавт. [9]	ХВЗ (26) Контроль (42)	Pfizer Moderna	ГИБП (81), БПВП (31), ГК (27)	Значимое снижение титров анти-S IgG-АТ у больных по сравнению с контролем после вторичной иммунизации ($p=0,037$)
M. Prendecki и соавт. [10]	ХВЗ (140)	Pfizer Astra Zeneka	РТМ (82), ГК (42), ММФ (16,4) и др.	После первой дозы вакцины: сероконверсия — у 28,6% больных, Т-клеточный ответ — 26%; после второй дозы — 59,3 и 82,6%, соответственно
P.M. Izmirly и соавт. [11]	СКВ (90) Контроль (20)	Pfizer Moderna Johnson&Johnson	ГХ(79), ГК (29), ММФ (21), БЛМ (11), РТМ (3) и др.	Значимое снижение поствакцинального ответа у больных по сравнению с контролем ($p=0,01$). Предикторы сниженного ответа: иммуносупрессоры ($p=0,01$) и ГК ($p=0,021$)
M. B. Moor и соавт. [12]	АВЗ (63) РТ (19) ВКЛ (6)	Pfizer Moderna	РТМ (100), ГК (79), АМ (42), ИК (33) и др.	Выработка анти-S IgG-АТ: больные — 49%, контроль — 100%. Т-клеточный ответ — 20 и 75%, соответственно ($p<0,001$ в обоих случаях)
T. P. Chiang и соавт. [13]	PM3 (1039)	Pfizer Moderna Johnson&Johnson	МТ (25,7), иФНО α (24), ГК (29,7), ММФ (14,6) и др.	После вакцинации J&J уровень сероконверсии в целом был ниже по сравнению с мРНК-вакцинами, при этом в 20% случаев не было заметного АТ-ответа. Пациенты, получившие J&J, имели более низкие титры антител, чем группа мРНК
A. C. Medeiros-Ribeiro и соавт. [14]	АВРЗ (910) Контроль (82)	Coronavac	МТ (25,2), ММФ (13,1), ГИБП (35,3), и др.	Значимое снижение сероконверсии анти-S IgG-АТ и содержания вируснейтрализующих АТ у больных по сравнению с контролем ($p<0,001$ в обоих случаях)
S. Bugatti и соавт. [15]	РА (83), ПсА (29), СпА (28)	Pfizer	МТ (47,1), иФНО α (43,6), ГК (37,9) и др.	Выработка анти-S IgG-АТ в целом — 60,7%. МТ и ГК были предикторами низкого ответа на вакцинацию
D. Simon и соавт. [16]	ИОВЗ (84) Контроль (182)	Pfizer	сБПВП (23,9), ГИБП/тБПВП (42,9), ГК (11,9) и др.	Положительный анти-S IgG-АТ-ответ: больные — 94,5%, контроль — 100% ($p=0,003$), активность нейтрализующих АТ — 90,5 и 99,5%, соответственно ($p<0,001$)
G. M. Verstaappen и соавт. [17]	ПСШ (47) Контроль (14)	Pfizer Moderna Astra Zeneka Johnson&Johnson	ГХ (22)	В поствакцинальном периоде показатели гуморального и клеточного иммунитета среди больных значимо не отличались от контроля
G. J. Szebeni и соавт. [18]	PM3 (89) Контроль (74)	Sinopharm Gam-COVID-Vac Pfizer Moderna Astra Zeneka	БПВП (48), ГИБП (39), ГК (18), РТМ (9) и др.	Через 4 мес. АТ-ответ при СпА был выше, чем при РА и АИРЗ. Факторы риска снижения иммуногенности: большая продолжительность заболевания ($p=0,016$), положительный иммуносерологический профиль ($p=0,0036$) и АВКТ ($p=0,0074$).
Y. Kashiwado и соавт. [19]	АВЗ (295)	Pfizer Moderna	МТ (28), иФНО α (22), АБЦ (7) и др.	Частота сероконверсии была значимо связана с диагнозом, видом лечения и дозой ГК
C. Ferri и соавт. [20]	АВЗ (478) Контроль (502)	Pfizer Moderna	ГК (42,7), МТ (16), ММФ (16,5) и др.	Значимое снижение уровней вирус-нейтрализующих АТ среди больных ($p<0,0001$), а также в группах, получавших ГК, ММФ и РТМ.

Оценка иммуногенности вакцинации против COVID-19 у больных ИВРЗ (продолжение)

Evaluation of the immunogenicity of vaccination against COVID-19 in patients with AIPRD (continued)

Автор [библ. источник]	Заболевания (абс.)	Вакцина	Терапия (%)	Основные результаты
Y. Braun-Moscovici и соавт. [21]	ИВРЗ (264)	Pfizer	БПВП (61), ГИБП (64), ГК (35)	Значимую связь с низким АТ-ответом имели длительность болезни ($p=0,043$), применение ММФ ($p<0,0001$), АВКТ ($p<0,0001$), АБЦ ($p=0,003$)
L. Boekel и соавт. [22]	AB3 (632) Контроль (289)	Astra Zeneka Pfizer Moderna Johnson&Johnson	МТ (35), иФНО α (22), ГК (17), АВКТ (4%) и др.	СК после первой вакцинации: пациенты — 49%, контроль — 73%, $p<0,00001$; более низкая СК — у пациентов, получавших МТ или АВКТ. После второй вакцинации СК > 80% во всех подгруппах, кроме получавших АВКТ (43%)
M. Krasselt и соавт. [23]	ABP3 (303)	Pfizer, Moderna Astra Zeneka Johnson&Johnson	МТ (37%), иФНО α (23,1), РТМ (9,6) и др.	Общий уровень серопозитивности — 78,5%. ГК, ММФ иФНО α , ТЦЗ, АБЦ и РТМ были связаны с отсутствием поствакцинального ответа
S. Frey и соавт. [24]	ИВРЗ (326)	Pfizer Moderna	МТ (28), ГК (30), иФНО α (26), БЛМ (12) и др.	Высокоположительный АТ-ответ: через 1 мес. — 87%, через 6 мес. — 80%
C. J. T. van der Togt и соавт. [25]	РА (196)	Pfizer Astra Zeneka Moderna	РТМ (100), БПВП (29), ГК (9) и др.	Частота АТ-ответов была значимо выше у пациентов, получавших 200 мг РТМ ($n=31$, 45%), по сравнению с получавшими 1000 мг (26%; ОШ 3,07, 95% ДИ 1,14–8,27,)
N. Tien et al. и соавт. [26]	ИОВЗ (253)	Pfizer Moderna Astra Zeneka	МТ (49), иФНО α (19), ГК (49), АБА (5) и др.	Титры АТ были значимо ниже при лечении АБА или РТМ
A. Trolldborg и соавт. [27]	ИВРЗ (201)	Pfizer Moderna	РТМ (100), ГК (42), МТ (25) и др.	При интервале между инфузией РТМ и вакцинацией ≤ 6 мес. частота АТ-ответа — 17,3%, 9–12 мес. — 66,7%.
S. Ahmed и соавт. [28]	АИРЗ (630)	Pfizer Bharat Biotech	МТ (57), ГК (17), ТОФА (7,5), ММФ (6,5) и др.	Не ответили на вакцину 16,9% больных. Низкий уровень поствакцинального ответа и прием ММФ расценены как факторы риска прорывных инфекций
P. Mandl и соавт. [29]	АИРЗ (82) Контроль (82)	mРНК-вакцины	БПВП или ГИБП (52), ММФ (17), МТ (16) и др.	Ответ на вакцинацию определялся количеством полученных БПВП//ГИБП и/или ГК. Минимальный ответ наблюдали у больных получавших комбинированную терапию
Q. Moyon и соавт. [30]	СКВ (126)	Pfizer	ГК (66), ММФ (19), МТ (16), БЛМ (12) и др.	Низкий ответ на вакцину имел независимую связь с ММФ, МТ и малым содержанием наивных В-клеток
B. Saleem и соавт. [31]	РА (100)	Pfizer Astra Zeneka	РТМ (38), иФНО α (31), МТ (81) и др.	Самые низкие показатели сероконверсии — при лечении АБЦ, РТМ (<6 мес. после инфузии) и МТ в сочетанной терапии
C. S. R. Araujo и соавт. [32]	РА (102)	Sinovac	МТ(102)	Отмена МТ после каждой дозы вакцины повышала АТ-ответ. Отмечено нарастание частоты обострений РА после второй отмены
N. Madelon и соавт. [33]	ABP3 (11) РС (26) Контроль (22)	Pfizer Moderna	РТМ (100) ОКР (100)	АТ-ответ: больные — 69,4%, контроль — 100%. Т-клеточные ответы у больных были аналогичны таковым в контроле
M. Benucci и соавт. [34]	ПсА (110) Контроль (96)	Moderna	иФНО α (57), СЕК (33), МТ (9)	Средний уровень АТ у больных был ниже, чем в контроле ($p=0,0008$). Различий в зависимости от препаратов не наблюдали
C. Ammitzbøll и соавт. [35]	СКВ (61), РА (73)	Pfizer	МТ (55), иФНО α (49), РТМ (21), ГК (48) и др.	Положительный АТ-ответ: среди пациентов в целом — 77%, при лечении РТМ — 24%
K. Sugihara и соавт. [36]	ИВРЗ (123) Контроль (43)	Pfizer	МТ (35), ГИБП (29), ГК (50) и др.	Значимое снижение титров АТ у больных в целом ($p<0,0001$) и при лечении МТ ($p=0,0017$)
E. Simader и соавт. [37]	РА (53), СПА (46), Контроль (169)	mРНК	МТ (55), ГИБП (51), ГК (22) и др.	Положительный АТ-ответ после первой дозы вакцины: пациенты — 54%, контроль — 98%; после второй дозы — 100% в обеих группах.

Оценка иммуногенности вакцинации против COVID-19 у больных ИВРЗ (продолжение)

Evaluation of the immunogenicity of vaccination against COVID-19 in patients with AIPRD (continued)

Автор [библ. источник]	Заболевания (абс.)	Вакцина	Терапия (%)	Основные результаты
Дополнительная вакцинация				
J. Hadjadj и соавт. [38]	АВРЗ (64) Контроль (21)	Pfizer	РТМ (34), МТ (25) и др.	У 95% пациентов, получавших РТМ, отсутствовали нейтрализующие АТ против альфа- и дельта-штаммов после двух доз BNT162b2. Третья доза улучшала иммуногенность при низком ответе после двух доз, но не оказывала никакого эффекта у пациентов без ответа
C. M. Connolly и соавт. [39]	АИВЗ (18)	Pfizer Moderna Johnson&Johnson	АМ (78)	После первой серии вакцинации АТ-ответ у 10 больных — отрицательный, у 6-слабоположительный. После третьей дозы — усиление гуморального ответа у 89%.
J. Duran и соавт. [40]	ВЗС (76)	CoronaVac (перв.), Pfizer (буст.)	ГК (45), МТ (36), ЛЕФ (21) и др.	После первой вакцины общий АТ-ответ — 53%, после третьей дозы — 96%
N. E. Aikawa и соавт. [41]	АВРЗ (5970) Контроль (199)	CoronaVac (перв.), CoronaVac (буст.)	МТ (29), ГИБП (33), ГК (33,3) и др.	Через 1 мес. после третьей дозы нарастание анти-S IgG-АТ с 60 до 93% ($p<0,0001$), НАТ — с 38 до 81,4% ($p<0,0001$)
I. Jyssum и соавт. [42]	РА (87) Контроль (1114)	Pfizer Moderna	РТМ (100), МТ(48), ГК (16) и др.	После двух доз гуморальный ответ развился у 21,8% пациентов и 98,4% в контроле. CD8 +Т-клеточный ответ наблюдался у 74% пациентов, получавших РТМ, после двух доз и у всех пациентов после трёх доз
L. Wieske и соавт. [43]	АИВЗ (1487) Контроль (111)	Pfizer Moderna Astra Zeneka Johnson&Johnson	ИД (74)	После стандартной вакцинации аВ-КП, MS1P и ММФ в сочетании с ГК ассоциировались с более низким относительным риском достижения СК. Третья вакцинация значимо повышала СК для комбинированного лечения ММФ ($p=0,023$), но не значимо для аВ-КП и MS1P
Simon D. и соавт. [44]	ИВРЗ (66)	Pfizer Astra Zeneka	РТМ (50), БПВП (33), ГК (46) и др.	У больных, не получавших РТМ, после третьей дозы наблюдались более высокие показатели сероконверсии и активности вирус-нейтрализующих АТ ($p<0,0001$ в обоих случаях)

Примечание. ХВЗ — хронические воспалительные заболевания; иФНО α — ингибиторы фактора некроза опухоли- α ; анти-S IgG-АТ — IgG — антитела к спайковому белку; АВКТ — анти-В-клеточная терапия; КТ — комбинированная терапия; ИОВЗ — иммуноопосредованные воспалительные заболевания; БПВП — базисные противовоспалительные препараты; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; БЛМ — белимумаб; IGRA (interferon-gamma release assay) — тест высвобождения гамма-интерферона; СКВ — системная красная волчанка; ГХ — гидроксихлорохин; АВЗ — аутоиммунные воспалительные заболевания; РТ — реципиенты трансплантатов; ВКЛ — В-клеточная лимфома; АМ — антиметаболиты; ИК — ингибиторы кальциневрина; РМЗ — ревматические и мышечно-скелетные заболевания; АВРЗ — аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; РА — ревматоидный артрит; ПсА — псориатический артрит; СпА — спондилоартрит; сБПВП — стандартные БПВП; тБПВП — таргетные БПВП; ПСШ — первичный синдром Шегрена; АИРЗ — аутоиммунные ревматические заболевания; ТЦЗ — тоцилизумаб; ТОФА — тофацитиниб; РС — рассеянный склероз; ОКР — окрелизумаб; СЕК — секукинумаб; ЛЕФ — лефлуномид; ИД — иммунодепрессанты; MS1P — модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

Note. ХВЗ — chronic inflammatory diseases; иФНО α — tumor necrosis factor- α inhibitors; анти-S IgG-АТ — IgG — antibodies to spike protein; АВКТ — anti-B-cell therapy; КТ — combination therapy; ИОВЗ — immune-mediated inflammatory diseases; БПВП — basic anti-inflammatory drugs; ГИБП — genetically engineered biological drugs; БЛМ — belimumab; IGRA — interferon-gamma release assay; СКВ — systemic lupus erythematosus; ГХ — hydroxychloroquine; АВЗ — autoimmune inflammatory diseases; РТ — transplant recipients; ВКЛ — B-cell lymphoma; АМ — antimetabolites; ИК — calcineurin inhibitors; РМЗ — rheumatic and musculoskeletal diseases; J&J — Johnson&Johnson; АВРЗ — autoimmune inflammatory rheumatic diseases; РА — rheumatoid arthritis; ПсА — psoriatic arthritis; СпА — spondyloarthritis; сБПВП — standard basic anti-inflammatory drugs; тБПВП — targeted basic anti-inflammatory drugs; ПСШ — primary Sjögren's syndrome; АИРЗ — autoimmune rheumatic diseases; ТЦЗ — tocilizumab; ТОФА — tofacitinib; РС — multiple sclerosis; ОКР — ocrelizumab; СЕК — secukinumab; ЛЕФ — leflunomide; ИД — immunosuppressants; MS1P — modulators of sphingosine-1-phosphate receptors.

из таблицы, ритуксимаб (РТМ), ГК, МТ, абатацепт (АБЦ), микофенолата мофетил (ММФ) и иJAK ухудшают ответ на вакцину против SARS-CoV-2 у многих пациентов.

В крупнейшем на сегодняшний день обсервационном исследовании оценивали иммуногенность мРНК-вакцины BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) у 686 пациентов с ИВРЗ. По сравнению с контролем, где наблюдали 100% сероконверсию (т. е. появление анти-S-IgG-АТ), показатели были значительно ниже у пациентов, получавших РТМ (39%, $p < 0,0001$), ММФ (64%, $p < 0,0001$), АБЦ (71%, $p < 0,0001$), иJAK (90%, $p = 0,02$), МТ (92%, $p = 0,02$) и ГК (средняя доза: 6,7 мг/сут., 77%, $p < 0,0001$), в то время как другие препараты (ЛЕФ, ГХ, иФНО- α , ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-17) не оказали значимого влияния на сероконверсию. В ходе логистического регрессионного анализа идентифицировали АВКТ (скорректированный относительный риск — ОР 0,13, $p < 0,001$), терапию ГК (скорректированный ОР 0,48, $p = 0,02$), АБЦ (скорректированный ОР 0,14, $p < 0,001$) и ММФ (скорректированный ОР 0,1, $p = 0,0013$) в качестве независимых предикторов плохого ответа на вакцину [45].

Другое проспективное исследование, включавшее 133 пациента с ИОВЗ, получавших различные методы лечения, и 53 испытуемых из группы контроля, вакцинированных мРНК-вакцинами, показало, что АВКТ (РТМ, ОКР) и ГК значимо снижают иммуногенность вакцины мРНК (показатели сероконверсии 60 и 65%, соответственно) [4].

Снижение гуморального ответа на РТМ продемонстрировано абсолютным большинством авторов [6–8, 18, 20, 22, 23, 26, 31, 35, 44], при этом факторы риска данного феномена включали более короткую продолжительность между введением препарата и вакциной, а также отсутствие восстановления В-клеток [6, 27]. В исследовании N. Madelon и соавт. [33] анти-S-IgG-АТ выявлены только у 69,4% пациентов, получавших РТМ или ОКР, и их уровни были значимо ниже по сравнению с контролем (100%). Однако S-специфичные CD4+ Т-клетки были в равной степени обнаружены у пациентов, получавших АВКТ, и иммунокомпетентных лиц (85–90%) и, в основном, принадлежали к фенотипу Th1. Частота ответа S-специфичных CD8+ Т-клеток была выше у пациентов, получавших ОКР (96,2%) и РТМ (81,8%), по сравнению с контрольной группой (66,7%). S-специфичные CD4+ и CD8+ Т-клетки были полифункциональными, но экспрессировали больше маркеров активации у пациентов, чем в контрольной группе. Авторы полагают, что пациенты, получающие АВКТ, способны вырабатывать мощные Т-клеточные ответы на мРНК-вакцины против COVID-19, аналогичные иммунокомпетентным контрольным группам [33].

МТ, по-видимому, снижает гуморальный и клеточный компоненты иммунного ответа на вакцину против SARS-CoV-2. В многоцентровом обсервационном исследовании V. Furer и соавт. [45] частота сероконверсии среди больных, получавших МТ в монотерапии и в сочетании с другими препаратами, была значимо снижена по сравнению с контролем (92, 84 и 100%, соответственно, $p < 0,025$). В двух когортах больных с ИОВЗ (страдавших преимущественно РА, псориазом (ПсО) и ПсА) из Нью-Йорка и Эрлангена адекватные титры антител (т. е. содержание сывороточных IgG к S-белку > 5000 единиц) имели 72% пациентов, получавших МТ. Среди пациентов, не получавших МТ, и лиц здорового контроля указанные параметры составили 92,3 и 96,1%, соответственно ($p = 0,023$). Пациенты, принимавшие МТ, также имели сниженный ответ со стороны активированных CD8+ Т-клеток, но сохраняли ответ CD4+ Т-клеток. Авторы делают вывод о том, что пациентам, принимающим МТ, могут потребоваться альтернативные стратегии вакцинации, такие как дополнительные дозы вакцины, изменение дозы или даже временное прекращение приёма этого препарата [5]. В ретроспективном исследовании A. N. Arumahandi de Silva и соавт. [46] нейтрализующие АТ к SARS-CoV-2 измерялись после второй вакцинации у 64 пациентов с АВРЗ, получавших МТ, 31 из которых временно приостановил приём препарата без фиксированной схемы. Контрольную группу составил 21 пациент с АВРЗ без иммуносупрессивной терапии. В группе, получавшей МТ, наблюдали значимо более низкий средний АТ-ответ по сравнению с контролем (71,8 и 92,4%, $p < 0,001$). У пациентов, принимавших МТ, выявлена отрицательная корреляция возраста с иммунным ответом ($r = -0,49$; $p < 0,001$). Все девять пациентов с уровнем АТ ниже порогового значения были старше 60 лет. У пациентов, приостановивших приём МТ как минимум во время одной из процедур вакцинации, средний уровень нейтрализующих АТ был значительно выше после второй вакцинации по сравнению с пациентами, которые продолжали непрерывный приём МТ (83,1 и 61,2%, $p = 0,001$). Этот эффект был особенно выражен у пациентов старше 60 лет (80,8% против 51,9%, $p = 0,001$). Возобновление приёма МТ через 10 дней после вакцинации значительно улучшало реакцию АТ у пациентов старше 60 лет [46].

ИФНО- α также снижает титры антител после вакцинации против SARS-CoV-2, но не оказывают значимого влияния на показатели сероконверсии, хотя пороговые значения антител для серопротекции не определены. Среди 865 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получавших инфликсимаб, после однократной дозы вакцины мРНК BNT162b2 или

аденовирусной вакцины ChAdOx1 nCoV-19 наблюдались более низкие концентрации антител и показатели сероконверсии по сравнению с таковыми на ведолизумабе. Однако у 27 пациентов, которые были обследованы после введения второй дозы мРНК-вакцины, различий в частоте сероконверсии не было (85% и 86%, $p=0,68$) [47]. Аналогичным образом, в уже упоминавшемся исследовании показатели сероконверсии у пациентов, полностью вакцинированных мРНК-вакциной BNT162b2 и получавших иФНО- α как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, не отличались от контроля. Однако в группе пациентов получавших терапию по схеме иФНО- α +МТ, частота сероконверсии значительно снижалась по сравнению с контрольной группой (93 и 100%, соответственно, $p=0,04$) [45]. В работе U. M. Geisen и соавт. [48] у пациентов, получавших лечение иФНО α , через 6 мес. после второй вакцинации наблюдалось значительно большее снижение IgG-АТ и особенно вирус-нейтрализующих АТ. С учётом данного обстоятельства для таких пациентов следует предусмотреть возможность более ранней ревакцинации.

ИЖАК снижают титры антител и оказывают умеренное влияние на сероконверсию, хотя клиническое значение этих наблюдений неизвестно, а данных пока недостаточно. Применение ИЖАК в монотерапии и в сочетании с МТ вело к значимому снижению сероконверсии у больных ИВРЗ по сравнению с контролем (90, 92 и 100%, соответственно, $p=0,03$) [45].

Применение дополнительных доз вакцины

Признавая высокую вероятность терминологической путаницы, группа экспертов АСР предложила следующие дефиниции. «Третья доза» — это термин, обычно используемый для обозначения дополнительной первичной дозы вакцины, вводимой пациентам, ранее завершившим курс первичной вакцинации. «Бустерная доза» относится к дополнительной дозе, вводимой пациентам, у которых ожидается достижение адекватного ответа, но последний может ослабевать с течением времени. Дополнительная третья доза может быть назначена через 28 дней после завершения серии первичной двухкомпонентной вакцинации, тогда как введение бустерной дозы, как правило, планируется через ≥ 6 мес. [49].

Учитывая отсутствие стойкого гуморального иммунитета после стандартной схемы вакцинации, имевшее место при некоторых ИВРЗ и отдельных схемах терапии, был выполнен ряд исследований по изучению эффективности, иммуногенности и безопасности дополнительных доз различных вакцин.

В исследование D. Simon и соавт. [44] были включены 66 пациентов с ИВРЗ (33 из них получали РТМ), у которых не произошло сероконверсии после двух доз вакцины против SARS-CoV-2. После третьей вакцинации с использованием мРНК- или векторных вакцин у 49,2% пациентов наблюдалась сероконверсия, у 50% нарастали уровни нейтрализующих антител. Показатели сероконверсии (78,8 и 18,2%) и нейтрализующей активности (80,0 и 21,9%) были выше у пациентов без РТМ, чем у получавших РТМ, соответственно. Гуморальные реакции на вакцинацию не различались среди пациентов, показывающих положительный (59,3%) или отрицательный (49,7%) Т-клеточный ответ на исходном уровне. Пациенты, продолжавшие иммунизацию мРНК-вакцинами, показали аналогичные ответы по сравнению с больными, которые переходили на векторные вакцины. По мнению авторов, эти данные убедительно свидетельствуют в пользу третьей вакцинации у пациентов с ИВРЗ, у которых отсутствует ответ на стандартную схему иммунизации, независимо от их В-клеточного статуса [44].

Тайландскими авторами показано, что третья бустерная доза мРНК- или векторной вакцины, назначаемых после иммунизации инактивированной вакциной CoronaVac, хорошо переносится и вызывает значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ у пациентов с неактивной СКВ, получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию [50].

По данным крупного когортного исследования, выполненного в Нидерландах и включавшего 1487 пациентов с различными ИОВЗ, после стандартных схем вакцинации у больных, принимающих большинство иммунодепрессантов, показатели сероконверсии значимо не отличались от таковых в контрольной группе, хотя титры антител были умеренно снижены. У пациентов, получавших комбинированное лечение ММФ, АБКП и MS1P, наблюдался неудовлетворительный гуморальный ответ после стандартных схем вакцинации. После дополнительной дозы вакцины сероконверсия была повышена у больных, получавших ММФ в составе комбинированного лечения, в то время как у пациентов, принимавших АБКП и модуляторы MS1P, значимого положительного эффекта не наблюдали [43]. Отсутствие значимого прироста сероконверсии после третьей дозы вакцины у больных ВЗК, получавших РТМ, также зафиксировано французскими исследователями [51].

Рекомендации по вакцинации

Несмотря на ряд нерешённых проблем, связанных с иммуногенностью и безопасностью вакцинации против SARS-CoV-2, эксперты всех международных и национальных ревматологических

научных обществ [49, 52–56], включая Ассоциацию ревматологов России [57], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием нежелательных явлений, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжёлого течения COVID-19. Решение о проведении вакцинации против SARS-CoV-2 должно быть индивидуализированным, с учётом текущей эпидемической ситуации, активности ИВРЗ, характера проводимой терапии, основываться на достижении взаимопонимания между врачом и пациентом и происходить при обязательном подписании пациентом информированного согласия. При этом крайне важно обсудить с пациентом пользу, риск, достоинства и недостатки вакцин на основе представленных в научной медицинской литературе данных клинических исследований. В частности, в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [57], у пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, способную повлиять на иммуногенность вакцинации, целесообразно придерживаться следующих принципов:

- МТ: отменить препарат на 1 нед. после каждой процедуры вакцинации;
- тБПВП (и)АК, ММФ, циклофосфамид: пропустить применение препарата в течение 1 нед. после каждой дозы вакцины;
- АБЦ для подкожного введения: пропустить применение препарата в течение 1 нед. до и 1 нед. после первой дозы вакцины, 2-я доза — без изменений;
- АБЦ для внутривенного введения: пропустить применение препарата в течение 4 нед. до и 1 нед. после первой дозы вакцины, 2-я доза — без изменений;
- РТМ: начать вакцинацию через 12 нед. (минимально) — 6 мес. (оптимально) от момента последнего введения препарата и за 4 нед. до предстоящей инфузии;
- у пациентов, получающих внутривенную «пульс»-терапию циклофосфамидом и ГК, вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через 1 мес. после плановой инфузии.

Вопрос о временной отмене иммуносупрессивной терапии в связи с вакцинацией настоятельно рекомендуется предварительно обсудить в каждом конкретном случае (!!)

Что касается целесообразности применения третьей и бустерной доз вакцины, единого мнения по данной проблеме на сегодняшний день

нет. Так эксперты ACR считают, что «пациенты с ИВРЗ, которые завершили первичную серию вакцин против COVID и, как ожидается(?), продемонстрируют неадекватный ответ на вакцину, должны получить дополнительную дозу (например, 3-ю дозу), как рекомендовано CDC для лиц с ослабленным иммунитетом». И далее, «...пациенты с ИВРЗ, прошедшие первичную серию вакцин против COVID-19 и любые дополнительные дозы, на которые они имеют право, должны получать бустерные дозы в соответствии с рекомендациями CDC для лиц с ослабленным иммунитетом». Продолжительность интервалов между повторными прививками зависит от вакцины. Для мРНК-вакцин Moderna или Pfizer рекомендуется бустерная вакцинация, по крайней мере, через 5 мес. после завершения основной серии. Рекомендуемый интервал для тех, кто получил вакцину Johnson&Johnson, составляет не менее 2 мес. [58].

В то же время эксперты EULAR полагают, что в настоящее время нет данных, позволяющих надёжно определить контингент пациентов, которым может быть полезна третья первичная доза вакцины против SARS-CoV-2. В частности, как указывалось выше, факт отсутствия развития полного иммунного ответа на вакцину документирован для пациентов, получающих АВКТ во время вакцинации, указанное нарушение (или даже отсутствие) гуморального ответа на вакцину может повышать риск развития COVID-19, в т. ч. тяжёлых форм. Однако при этом остаётся ряд неопределённостей. Во-первых, нарушение гуморального иммунитета — это не то же самое, что отсутствие защиты от инфекции. В этом плане значительно обнадеживают результаты исследований, посвящённых изучению поствакцинального Т-клеточного иммунитета. Во-вторых, доказательство связи между снижением уровня гуморального иммунитета и риском COVID-19 не означает того, что: а) ревакцинация улучшит гуморальный иммунитет у этих пациентов, б) улучшение гуморального иммунитета путём ревакцинации снизит риск COVID-19, включая тяжёлые формы. Возможность дополнительной защиты от третьей первичной дозы на индивидуальном уровне не доказана [52].

В связи с изложенным представляют несомненный интерес данные недавно опубликованного когортного исследования канадских авторов, посвящённого оценке эффективности m-РНК-вакцины Pfizer против инфекции SARS-CoV-2 и тяжёлых исходов COVID-19 среди пациентов с ИВРЗ. Скорректированная эффективность двух доз вакцины против инфекции составила 83% у больных РА, 89% — АС, 84% — ПсО и 79% — ВЗК. Эффективность вакцины против тяжёлых исходов после введения двух доз составила 92, 97, 92 и 94%, со-

ответственно. Эффективность вакцины против инфекции после третьей дозы колебалась в диапазоне 76–96%. Авторы делают вывод о высокой эффективности двух доз вакцины как против инфекции SARS-CoV-2, так и тяжёлых исходов COVID-19 у пациентов с ИОВЗ [59].

К сожалению, приходится констатировать, что данные, касающиеся вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ в России, пока ещё крайне малочисленны [60, 61]. Это затрудняет формулировку научно обоснованных рекомендаций и создаёт труднопреодолимый психологический барьер на пути вакцинации против SARS-CoV-2, характерный для населения практически всех стран мира.

По мнению экспертов EULAR, к числу ближайших важных научно-исследовательских задач в рамках рассматриваемой проблемы относятся следующие [52]:

— оценка влияния временного прекращения приёма «вызывающих беспокойство» препаратов до или после вакцинации против SARS-CoV-2 и дополнительного (бустерного) дозирования с целью повышения иммуногенности, а также влияния та-

ких стратегий на активность заболевания и потребность в дополнительном лечении, например, ГК;

— оценка влияния дополнительной дозы в рамках начальной первичной вакцинации против SARS-CoV-2 в отдельных подгруппах больных РЗ в плане улучшения гуморального и/или клеточного поствакцинального иммунитета по отношению к вышеуказанным вакцинам.

Таким образом, проблема иммуногенности вакцинации против SARS-CoV-2 в ревматологии содержит ещё очень много вопросов, на которые предстоит ответить в ближайшем будущем.

Дополнительная информация

Прозрачность исследования. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № Государственного задания 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Литература/References

1. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02April2022.pdf. Accessed: 15th May 2022
2. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed: 15th May 2022
3. van Assen S., Elkayam O., Agmon-Levin N. et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011 Apr; 10 (6): 341–352. doi: 10.1016/j.autrev.2010.12.003.
4. Deepak P., Kim W., Paley M.A. et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2021 Nov; 174 (11): 1572–1585. doi: 10.7326/M21-1757.
5. Haberman R.H., Um S., Axelrad J.E. et al. Methotrexate and TNF inhibitors affect long-term immunogenicity to COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory disease. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (6): e384–e387. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00069-8.
6. Spiera R., Jinich S., Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1357–1359. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220604
7. Boyarsky B.J., Ruddy J.A., Connolly C.M. et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (8): 1098–1099. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220289.
8. Fabris M., De Marchi G., Domenis R. et al. High T-cell response rate after COVID-19 vaccination in belimumab and rituximab recipients. *J Autoimmun.* 2022; 129: 102827. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102827.
9. Geisen U.M., Berner D.K., Tran F. et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1306–1311. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.
10. Prendecki M., Clarke C., Edwards H. et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1322–1329. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220626.
11. Izmirly P.M., Kim M.Y., Samanovic M. et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (2): 284–294. doi: 10.1002/art.41937.
12. Moor M.B., Suter-Riniker F., Horn M.P. et al. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with a history of CD20 B-cell-depleting therapy (RituxiVac): an investigator-initiated, single-centre, open-label study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (11): e789–e797. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00251-4.
13. Chiang T.P., Connolly C.M., Ruddy J.A. et al. Antibody response to the Janssen/Johnson & Johnson SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1365–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221145.
14. Medeiros-Ribeiro A.C., Aikawa N.E., Saad C.G.S. et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med.* 2021; 27 (10): 1744–1751. doi: 10.1038/s41591-021-01469-5.
15. Bugatti S., De Stefano L., Balduzzi S. et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (12): 1635–1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220862.
16. Simon D., Tascilar K., Fagni F. et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1312–1316. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461.
17. Verstappen G.M., de Wolff L., Arends S. et al. Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccination in patients with primary Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2022; 8 (1): e002265. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002265.
18. Szebeni G.J., Gémes N., Honfi D. et al. Humoral and cellular immunogenicity and safety of five different SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune rheumatic and musculoskeletal diseases in remission or with low disease activity and in healthy controls: a single center study. *Front Immunol.* 2022 Mar; 13: 846248. doi: 10.3389/fimmu.2022.846248.
19. Kashiwado Y., Kimoto Y., Sawabe T. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases in japan: interim analysis of a multicenter cohort study. *Mod Rheumatol.* 2022 Apr 12: roac030. doi: 10.1093/mr/roac030.
20. Ferri C., Ursini F., Gagnani L. et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J Autoimmun.* 2021; 125: 102744. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102744.
21. Braun-Moscovici Y., Kaplan M., Braun M. et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1317–1321. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503.
22. Boekel L., Steenhuis M., Hooijberg F. et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (11): e778–e788. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00222-8.
23. Krasselt M., Wagner U., Nguyen P. et al. Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (S12): S1180–S1188. doi: 10.1093/rheumatology/keac089.
24. Frey S., Chiang T.P., Connolly C.M. et al. Antibody durability 6 months after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic

- and musculoskeletal disease. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (4): e241–e243. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00417-3.
25. *van der Toigt C.J.T., Ten Cate D.F., den Broeder N. et al.* Humoral response to Coronavirus Disease-19 vaccines is dependent on dosage and timing of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (S12): S1175–S1179. doi: 10.1093/rheumatology/keac206.
 26. *Tien N., Chang Y.C., Chen P.K. et al.* The Immunogenicity and safety of three types of SARS-CoV-2 vaccines in adult patients with immune-mediated inflammatory diseases: a longitudinal cohort study. *Biomedicines.* 2022; 10 (4): 911. doi: 10.3390/biomedicines10040911.
 27. *Troldborg A., Thomsen M.K., Bartels L.E. et al.* Time since Rituximab treatment is essential for developing a humoral response to COVID-19 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2022; 49 (6): 644–649. doi: 10.3899/jrheum.211152.
 28. *Ahmed S., Mehta P., Paul A. et al.* Postvaccination antibody titres predict protection against COVID-19 in patients with autoimmune diseases: survival analysis in a prospective cohort. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (6): 868–874. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221922.
 29. *Mandl P., Tobudic S., Haslacher H. et al.* Response to SARS-CoV-2 vaccination in systemic autoimmune rheumatic disease depends on immunosuppressive regimen: a matched, prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (7): 1017–1022. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221788.
 30. *Moyon Q., Sterlin D., Miyara M. et al.* BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr; 81 (4): 575–583. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221097.
 31. *Saleem B., Ross R.L., Bissell L.A. et al.* Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatoid arthritis (RA) on DMARDs: as determined by antibody and T cell responses. *RMD Open.* 2022 Mar; 8 (1): e002050. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002050.
 32. *Araujo C.S.R., Medeiros-Ribeiro A.C., Saad C.G.S. et al.* Two-week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (6): 889–897. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221916.
 33. *Madelon N., Lauper K., Breville G. et al.* Robust T cell responses in anti-CD20 treated patients following COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 17; ciab954. doi: 10.1093/cid/ciab954.
 34. *Benucci M., Damiani A., Infantino M. et al.* Vaccination for SARS-CoV-2 in patients with psoriatic arthritis: can therapy affect the immunological response? *Front Med (Lausanne).* 2022 Feb 28; 9: 811829. doi: 10.3389/fmed.2022.811829. PMID: 35295608; PMCID: PMC8918942.
 35. *Ammitzböll C., Bartels L.E., Bøgh Andersen J. et al.* Impaired antibody response to the BNT162b2 messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccine in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Sep; 3 (9): 622–628. doi: 10.1002/acr2.11299. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34273260; PMCID: PMC8426741.
 36. *Sugihara K., Wakiya R., Shimada H. et al.* Immunogenicity against the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in rheumatic disease patients receiving immunosuppressive therapy. *Intern Med.* 2022; 61 (13): 1953–1958. doi: 10.2169/internalmedicine.9223-21.
 37. *Simader E., Tobudic S., Mandl P. et al.* Importance of the second SARS-CoV-2 vaccination dose for achieving serological response in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar; 81 (3): 416–421. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221347.
 38. *Hadjadj J., Planas D., Ouedrani A. et al.* Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the Alpha and Delta variants in immunocompromised patients with systemic inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (5): 720–728. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221508.
 39. *Connolly C.M., Teles M., Frey S. et al.* Booster-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients with autoimmune disease: a case series. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (2): 291–293. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221206.
 40. *Durán J., Burgos P.L., Le Corre N. et al.* Humoral immune-response to a SARS-CoV-2-BNT162b2 booster in inflammatory arthritis patients who received an inactivated virus vaccine. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr 13; annrheumdis-2022-222189. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222189.
 41. *Aikawa N.E., Kupa L.V.K., Medeiros-Ribeiro A.C. et al.* Increment of immunogenicity after third dose of a homologous inactivated SARS-CoV-2 vaccine in a large population of patients with autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar 11. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222096.
 42. *Jysum I., Kared H., Tran T.T. et al.* Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (3): e177–e187. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00394-5.
 43. *Wieske L., van Dam K.P.J., Steenhuis M. et al.* Humoral responses after second and third SARS-CoV-2 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory disorders on immunosuppressants: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022 Mar; 4 (5): e338–e350. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00034-0.
 44. *Simon D., Tascilar K., Fagni F. et al.* Efficacy and safety of SARS-CoV-2 re-vaccination in non-responders with immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (7): 1023–1027. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221554.
 45. *Furer V., Evliatar T., Zisman D. et al.* Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (10): 1330–1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647.
 46. *Arumahandi de Silva A.N., Frommert L.M., Albach F.N. et al.* Pausing methotrexate improves immunogenicity of COVID-19 vaccination in elderly patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (6): 881–888. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221876.
 47. *Kennedy N.A., Lin S., Goodhand J.R. et al.* Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut.* 2021; 70 (10): 1884–1893. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324789.
 48. *Geisen U.M., Sömböl M., Tran F. et al.* Humoral protection to SARS-CoV2 declines faster in patients on TNF alpha blocking therapies. *RMD Open.* 2021 Dec; 7 (3): e002008. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002008.
 49. *Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.D. et al.* American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 4. *Arthritis Rheumatol.* 2022 May; 74 (5): e21–e36. doi: 10.1002/art.42109.
 50. *Assawasaksakul T., Sathitratanaheewin S., Vichaiwattana P. et al.* Immunogenicity, safety and reactogenicity of a heterogeneous booster following the CoronaVac inactivated SARS-CoV-2 vaccine in patients with SLE: a case series. *RMD Open.* 2021 Dec; 7 (3): e002019. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002019.
 51. *Aurox M., Laurent B., Coste B. et al.* Serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory rheumatic disease treated with disease modifying anti-rheumatic drugs: a cohort study and a systematic review with meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2022 Apr 28; 89 (5): 105380. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105380.
 52. *Landewé R.B.M., Kroon F.P.B., Alunno A. et al.* EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis.* 2022 Feb 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006.
 53. *Santosa A., Xu C., Arkachaisri T. et al.* Recommendations for COVID-19 vaccination in people with rheumatic disease: Developed by the Singapore Chapter of Rheumatologists. *Int J Rheum Dis.* 2021; 24 (6): 746–757. doi: 10.1111/1756-185X.14107.
 54. *Hazlewood G.S., Pardo J.P., Barnabe C. et al.* Canadian rheumatology association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2021; 48 (8): 1330–1339. doi: 10.3899/jrheum.210288.
 55. *Tavares A.C.F.M.G., de Melo A.K.G., Cruz V.A. et al.* Guidelines on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a Brazilian Society of Rheumatology task force. *Adv Rheumatol.* 2022; 62 (1): 3. doi: 10.1186/s42358-022-00234-7.
 56. *Park J.K., Lee E.B., Shin K. et al.* Korean college of rheumatology task force for COVID-19 vaccine guidance for patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: Clinical Guidance of the Korean College of Rheumatology. *J Korean Med Sci.* 2021; 36 (12): e95. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e95.
 57. *Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И. и др.* Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (3): 239–254. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>. [Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2021; 59 (3): 239–254. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>. (in Russian)]
 58. *COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. Version 5. Revised January 28, 2022.* Available at: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/COVID-19-Guidance>. Accessed: 17th May 2022.
 59. *Widdifield J., Kwong J.C., Chen S. et al.* Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021, in Ontario, Canada: a population-based analysis. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (6): e430–e440. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00096-0.
 60. *Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С.* Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные). Современная ревматология. 2022; 16 (1): 26–31. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-26-31>. [Kulikov A.N., Muravyeva N.V., Belov B.S. Safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (preliminary data). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(1):26–31. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-26-31>. (in Russian)]
 61. *Буланов Н.М., Новиков П.И., Гуляев С.В. и др.* Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Клиническая фармакология и терапия. 2021; 30 (4): 23–28. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-4-23-28>. [Bulanov N., Novikov P., Gulyaev S. et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2021; 30 (4): 23–28. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-4-23-28>. (in Russian)]

Информация об авторах

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537.

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706.

Куликов Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1040-313X. eLIBRARY SPIN-код: 1512-0204. Scopus Author ID: 57464168300.

About the authors

Boris S. Belov — D. Sc. in medicine, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7091-2054. Researcher ID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537.

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in medicine, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4327-6720. Researcher ID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706.

Aleksandr N. Kulikov — Junior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1040-313X. eLIBRARY SPIN: 1512-0204. Scopus Author ID: 57464168300.

Биапенем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжёлых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов

*С. В. ЯКОВЛЕВ, М. П. СУВОРОВА

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет),
Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы

Biapenem: Clinical and Microbiological Characteristics and the Place of The New Carbapenem In The Treatment of Severe Infections In The Hospital. Clinical Pharmacologists' Point of View

*SERGEY V. YAKOVLEV, MARGARITA P. SUVOROVA

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia

Резюме

В 2021 г. в России был зарегистрирован новый антибиотик из группы карбапенемов биапенем, ранее применявшийся только в Японии и Юго-Восточной Азии. В статье подробно анализируются антимикробные, фармакокинетические и клинические характеристики биапенема, приводятся фармакодинамические обоснования дозирования антибиотика. Подчёркнуты наиболее важные свойства и преимущества биапенема, связанные с антимикробными свойствами (более высокая активность и эрадикационный потенциал в отношении *Pseudomonas aeruginosa*), наиболее высокая среди карбапенемов стабильность к карбапенемазам классов D (OXA-48-тип) и B (NDM-тип), что определяет новую опцию лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными Enterobacterales (биапенем в комбинации с полимиксином/колистином и/или тигециклином). Из особенностей фармакокинетики следует выделить низкую связь с альбумином плазмы (3,7%), хорошую тканевую пенетрацию, а также стабильную фармакокинетику биапенема у больных, находящихся в критическом состоянии, септическом шоке и требующим проведения заместительной почечной терапии. Фармакодинамическое моделирование установило наиболее оптимальное дозирование биапенема при сепсисе и септическом шоке: 300 мг (в виде 3-часовой инфузии) каждые 6 ч или 600 мг каждые 12 ч. У пациентов, получающих продлённую заместительную почечную терапию, предпочтителен режим дозирования 300 мг 4 раза в день. Эффективность биапенема документирована в многочисленных исследованиях, в которых показана также хорошая переносимость и безопасность антибиотика: частота побочных эффектов составила в среднем 2% и была ниже, чем у других карбапенемов. Биапенем может эффективно и безопасно назначаться наиболее проблемным пациентам пожилого возраста, имеющим серьёзную коморбидность и нарушение функции почек и печени.

Ключевые слова: тяжёлые инфекции; стационар; карбапенемы; биопенем

Для цитирования: Яковлев С. В., Суворова М. П. Биапенем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжёлых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 5–6: 81–91. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91>.

Abstract

A new carbapenem antibiotic — biapenem — previously used only in Japan and Southeast Asia, was registered in Russia in 2021. The article analyzes the antimicrobial, pharmacokinetic, and clinical characteristics of biapenem in detail, provides pharmacodynamic justifications for antibiotic dosing. The most important properties and advantages of biapenem related to antimicrobial action (higher activity and eradication potential against *Pseudomonas aeruginosa*), the highest stability among carbapenems to carbapenemases of classes D (OXA-48-type) and B (NDM-type) are emphasized, which determines a new option for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales (biapenem in combination with polymyxin/colistin and/or tigecycline). Among the features of pharmacokinetics, it is necessary to highlight low albumin binding (3.7%), good tissue penetration, as well as stable pharmacokinetics of biapenem in patients in critical condition, septic shock, and those requiring renal replacement therapy. Pharmacodynamic modeling has established the most optimal dosage of biapenem in sepsis and septic shock: 300 mg (3-hour infusion) every 6 hours or 600 mg every 12 hours. A dosage regimen of 300 mg QID is preferable in patients undergoing continuous renal re-

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Коломенский пр., д. 4, ГКБ им. С. С. Юдина, г. Москва, Россия. 115446.
E-mail: antimicrob@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 4 Kolomensky Drive, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, 115446 Russia.
E-mail: antimicrob@yandex.ru

placement therapy. The effectiveness of biapenem has been documented in numerous studies, which also show good antibiotic tolerability and safety: the frequency of side effects averaged 2% and was lower than that of other carbapenems. Biapenem can be effectively and safely prescribed to the most problematic elderly patients with serious comorbid conditions and impaired kidney and liver function.

Keywords: severe infections; hospital; carbapenems; biopenem

For citation: Yakovlev S. V., Suvorova M. P. Biapenem: clinical and microbiological characteristics and the place of the new carbapenem in the treatment of severe infections in the hospital. Clinical pharmacologists' point of view. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 5–6: 81–91. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91>.

Глобальный рост антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей инфекций человека, наблюдаемый в последние годы, требует серьезного пересмотра отношения врачей к проблеме рациональной антимикробной терапии. Недавно опубликованные результаты проспективного исследования, проведенного во всех регионах мира в 2019 г., демонстрируют, что от инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми возбудителями ежегодно умирает 4,95 млн человек, при этом в 1,27 млн случаев смерть была непосредственно обусловлена антимикробной резистентностью (АМР) [1]. Особый интерес представляет тот факт, что среди 6 ведущих патогенов, обуславливающих наибольшее количество смертей, представлены 4 грамотрицательных микроорганизма, которые являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в РФ [2]: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Наибольшее значение АМР имеет при нозокомиальных инфекциях, однако в последние годы в России чаще стали регистрироваться устойчивые микроорганизмы у пациентов с внебольничными инфекциями, в частности, *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивые к цефалоспорином, а также часто к фторхинолонам и аминогликозидам. В частности, продукция БЛРС среди внебольничных штаммов *E. coli* с 2011 г. по 2018 г. увеличилась с 8,5 до 27% [3]; примерно такой же процент нечувствительности к цефалоспорином наблюдался у внебольничных штаммов *K. pneumoniae*. При внебольничных абдоминальных инфекциях доля устойчивых к цефотаксиму штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* в РФ в интервале 2015–2020 г. составила, соответственно, 41,4 и 47,9%, большинство из которых были продуценты БЛРС [4]. При нозокомиальных инфекциях доля устойчивых к цефалоспорином *E. coli* и *K. pneumoniae* была закономерно существенно выше: по данным карты антибиотикорезистентности России, соответственно, 66,3 и 89,1% [4], по данным многоцентрового исследования ЭРГИНИ [2] — 60,5 и 95,1%.

Высокая распространенность продуцентов БЛРС и устойчивых к цефалоспорином *Enterobacterales*, наблюдаемая в стационарах России с

середины 1990-х годов, объясняет тот факт, что в последние 10–15 лет карбапенемовые антибиотики, ранее рассматриваемые как резервные препараты, стали позиционироваться в качестве средств 1-й линии терапии не только нозокомиальных, но и внебольничных инфекций. Основными достоинствами карбапенемов являются: 1) широкий спектр антимикробной активности; 2) стабильность к гидролизу многими бета-лактамазами, включая наиболее частые плазмидные БЛРС и хромосомные класса C (AmpC); 3) высокая эффективность при тяжёлых инфекциях различной локализации, сепсисе, сравнимая или превосходящая эффективность других классов антибиотиков.

Первым в группе карбапенемов был природный антибиотик тиенамицин, полученный в 1976 г. Однако тиенамицин, несмотря на все преимущества карбапенемов по сравнению с пенициллинами и цефалоспорином, не нашёл применения в клинической практике, так как был нестабилен в водных растворах. В то же время открытие первого карбапенема стимулировала поиск новых полусинтетических препаратов с оптимизированными химическими свойствами [5]. В результате были синтезированы имипенем, а вскоре панипенем, стабильные в водных растворах. Однако ранние карбапенемы были нестабильны к почечной дегидропептидазе-I и требовали совместного применения с ингибитором фермента — имипенем с циластатином и панипенем с бетамипроном [6].

Имипенем был зарегистрирован в России в 1992 г. В последующем в клинической практике появились новые карбапенемы — меропенем в 1997 г., эртапенем в 2002 г., дорипенем в 2008 г. Новым карбапенемовым антибиотиком, зарегистрированным в нашей стране в 2021 г., является биапенем, который с 2000 г. применяется в Японии и некоторых странах Юго-Восточной Азии.

Биапенем является новым парентеральным карбапенемом, который, в отличие от имипенема, имеет 1β-метилую группу в C1 позиции бета-лактамного кольца, что характеризует высокую стабильность к почечной дегидропептидазе-I и возможность применения без циластатина [7]. Исследования *in vitro* показали, что биапенем более стабилен к почечной дегидропептидазе-I по сравнению с имипенемом, панипенемом, ме-

ропенемом [8, 9]. Вторым важным отличием биапенема от имипенема и некоторых других бета-лактамов является полное отсутствие судорожной активности, что объясняется как наличием 1β -метиловой группы в C1 позиции, так и триазолиевого радикала в позиции 2 в боковой цепи бета-лактамового кольца [7, 10]. Экспериментальные исследования подтвердили у биапенема минимальный среди карбапенемов нейротоксический потенциал, и препарат не вызывал судороги у мышей и крыс [10, 11].

Антимикробная активность

Антимикробная активность карбапенемовых антибиотиков характеризуется широким антимикробным спектром активности, включающем грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии и анаэробные бактерии. Карбапенемы являются бактерицидными антибиотиками благодаря высокому сродству к различным типам пенициллин-связывающих белков, являющихся мишенью их действия. Высокий эрадикационный потенциал карбапенемов объясняется четырьмя основными факторами [6, 7, 12]:

1) высокое сродство к внутриклеточной мишени — пенициллин-связывающим белкам I–IV типов (за исключением RBP IIa типа);

2) быстрое бактерицидное действие;

3) стабильность к бета-лактамазам (пенициллиназам и цефалоспориномам), в т.ч. наиболее распространённым — БЛРС, которые определяют устойчивость ко всем другим бета-лактамам антибиотикам;

4) высокая способность пенетрировать через пориновые каналы грамотрицательных бактерий и плохо подвержены активному эффлюксу бактериальными помпами, по крайней мере, имипенем и биапенем.

Спектр антимикробной активности был положен в основу классификации карбапенемовых антибиотиков. Выделяют три группы карбапенемов [13, 14]:

1 группа: эртапенем, панипенем. Широкий спектр активности в отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов, но не обладают природной активностью против неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОВ) — *Paeruginosa*, *A.baumannii*;

2 группа: биапенем, дорипенем, имипенем, меропенем. Спектр активности карбапенемов 1 группы + активны против НФГОВ;

3 группа: разупенем, томопенем (не зарегистрированы в РФ). Активность карбапенемов 2 группы + активность против MRSA.

Биапенем обладает широким природным антимикробным спектром и активен в отношении большинства грамположительных и грамотри-

цательных бактерий, а также анаэробов [7, 13]. Природной чувствительностью к биапенему характеризуются следующие бактерии.

Грамположительные аэробные: *Staphylococcus aureus* (оксациллиночувствительные), коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* (group B), *Streptococci* group *Viridans*, *Enterococcus faecalis*.

Грамотрицательные аэробные: *Enterobacterales* (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, НФГОВ (*Paeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *A.baumannii*).

Грамположительные анаэробные: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.

Грамотрицательные анаэробные: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.

К биапенему (и другим карбапенемам) природно устойчивы: *Enterococcus faecium*, оксациллинорезистентные стафилококки (MRSA, MRSE), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridioides difficile*, атипичные микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma* spp., *Rickettsia* spp.).

Среди карбапенемов наибольшей активностью против грамотрицательных бактерий обладают меропенем и дорипенем, против грамположительных бактерий — имипенем. Биапенем сочетает свойства высокой активности против грамположительных бактерий, как у имипенема, и высокой активности против грамотрицательных бактерий, сходной с меропенемом и дорипенемом [15–17]. Показано, что активность биапенема против грамотрицательных бактерий была одинакова с дорипенемом и меропенемом, но значения MPK_{90} в отношении *E.coli* и *Paeruginosa* у биапенема были ниже [18]. Более высокая активность биапенема *in vitro* в отношении *Paeruginosa* по сравнению с другими карбапенемами показана в ряде исследований [18–21]. По сравнению с другими карбапенемами биапенем проявляет наиболее высокий бактерицидный эффект против *Paeruginosa*, в том числе штаммов, формирующих биоплёнку и мутантов с несколькими эффлюксными помпами [7]. Против анаэробных бактерий активность всех карбапенемов была сходной [7, 22].

Лимитирующим фактором эффективного применения карбапенемов являются карбапенемазы, которые получили широкое распространение во все мире, в том числе в стационарах нашей страны в последние 10 лет. Карбапенемазы в настоящее время являются доминирующим механизмом устойчивости грамотрицательных бактерий к карбапенемам.

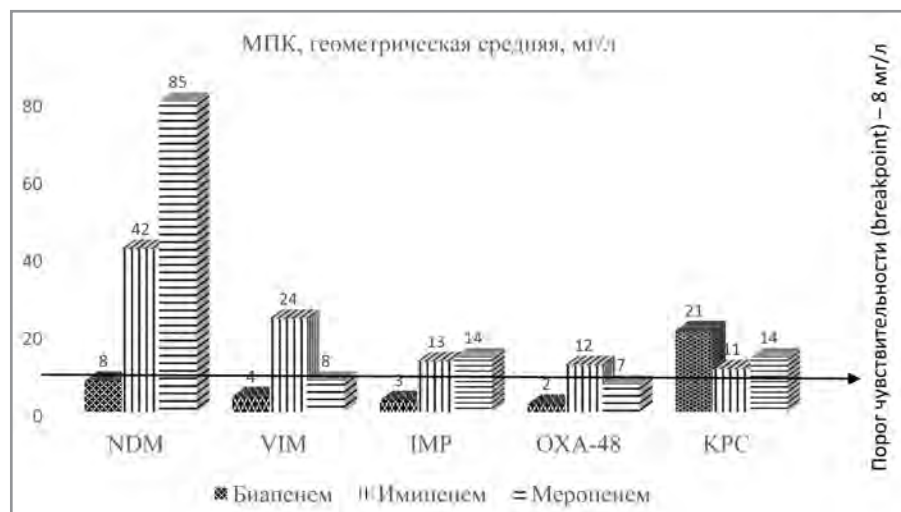
Все известные бета-лактамазы относятся к четырём классам Ambler [23]. Активный центр бета-лактамаз классов А, С и D представлен сериновой аминокислотой, поэтому они называются сериновыми; в активный центр бета-лактамаз класса В входит атом цинка, поэтому они называются металло-бета-лактамазами (MBL). Карбапенемазы имеются среди бета-лактамаз классов А, В и D; бета-лактамазы класса С представлены исключительно хромосомными цефалоспориноазами, но некоторые гены ферментов DHA и CMY могут иметь плазмидную локализацию, а фермент CMY-2 проявляет также небольшую карбапенемазную активность [24]. Наибольшее количество типов карбапенемаз имеется в классе А — KPC, GES, IMI, NMC, NME. 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 [25]. В стационарах РФ наибольшее распространение получили карбапенемазы класса D (OXA-48) и класса В (NDM) у *K.pneumoniae* и карбапенемаза класса В VIM у *Paeruginosa* [26]. Распределение карбапенемаз у *K.pneumoniae* в этом исследовании было таким: OXA-48 — 81,1%, NDM — 16,3%, OXA-48+NDM — 2,3%, KPC — 0,3%. У *E.coli* выявлены две карбапенемазы — OXA-48 (62,5%) и NDM (37,5%).

Важно отметить, что карбапенемазы классов D и В эффективно гидролизуют карбапенемовые антибиотики, но в меньшей степени биापенем. Первоначально этот феномен был отмечен в работе D. M. Livermore и соавт. в 2013 г. [27]. На рис. 1 представлены значения МПК для биапенема, имипенема и меропенема в отношении En-

terobacterales, продуцирующих различные карбапенемазы. В случае продукции энтеробактериями карбапенемаз классов В (NDM, VIM, IMP) среднегеометрические значения МПК биапенема оказались в диапазоне нерезистентности (≤ 8 мг/л), а при продукции OXA-48 были в диапазоне чувствительности (2 мг/л). Наиболее существенные различия между карбапенемами выявлены для карбапенемазы NDM, в отношении которой биапенем показал наибольшую стабильность: геометрическая средняя МПК составила 8 мг/л, а для имипенема и меропенема — 42 и 85 мг/л. В случае карбапенемазы класса А KPC все карбапенемы были не активны (МПК > 8 мг/л). Таким образом, данная работа показала перспективный потенциал биапенема при лечении инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз. Сходные данные показаны в работе K. Gotoh и соавт. [28], в которой биапенем был стабилен к карбапенемазе класса В VIM-1, и средние значения МПК были в диапазоне чувствительности — 0,5 мг/л.

Более высокая стабильность биапенема к карбапенемазам по сравнению с другими карбапенемами показана в трёх отечественных исследованиях. В работе В. А. Агеевца и соавт. [29] изучена антимикробная активность *in vitro* биапенема, меропенема, имипенема и эртапенема в отношении Enterobacterales, продуцирующих металло-карбапенемазу NDM-1. Наименьшие значения МПК были для биапенема. МПК ≤ 8 мг/л биапенема, имипенема и меропенема отмечены для 88,9, 33,3 и 5,6% штаммов, соответственно, МПК эртапенема была > 8 мг/л для всех изолятов. Таким образом, 39% NDM продуцентов были высокочувствительны к биапенему (МПК ≤ 2 мг/л), а 50% характеризовались промежуточной чувствительностью (МПК 4–8 мг/л) или, с современной позиции, были чувствительны к биапенему в увеличенной дозе.

В более поздней работе этих авторов [30] подтверждены предыдущие результаты. Среди продуцентов карбапенемаз NDM-типа клиническую чувствительность к биапенему проявляли 77,8% изолятов, для меропенема и имипенема этот показатель был существенно меньше — 50,3 и 21,1%, соответственно. Также была установлена другая важная информация, что в нашей стране наиболее широко распространена карбапенемаза класса D. Среди продуцентов карбапенемаз OXA-48-типа чувствительность к биапенему,



Активность карбапенемов *in vitro* (геометрическая средняя МПК) в отношении Enterobacterales, продуцирующих различные карбапенемазы [27]
In vitro activity of carbapenems (geometric mean MIC) against Enterobacterales producing various carbapenemases [27]

Таблица 1. Фармакокинетические параметры карбапенемов [39]

Table 1. Pharmacokinetic parameters of carbapenems [39]

Карбапенем	Доза, мг	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , ч	Связь с альбумином, %	Выведение с мочой, %
Биапенем	300	17,35	1,0	3,7	60
Имипенем	500	12–20	0,95	13–20	70
Меропенем	500	23	0,95	10	70
Эртапенем	1000	155	4,0	95	38

Примечание. C_{max} — максимальные концентрации в крови; T_{1/2} — период полувыведения

Note. C_{max} — maximum concentration in the blood; T_{1/2} — half-life.

имипенему и меропенему составила, соответственно, 82,6; 60,9 и 65,2%. Продуценты карбапенемазы класса А КРС-типа во всех случаях были устойчивы к карбапенемам. Авторы делают вывод, что внедрение биапенема позволит существенно расширить возможности лечения тяжёлых инфекций, вызванных продуцентами карбапенемазы.

В другой отечественной работе [31] изучена активность биапенема и меропенема в отношении карбапенеморезистентных *K. pneumoniae* и *Paeruginosa*. У биапенема выявлена более высокая активность против карбапенеморезистентных бактерий: в отношении *K. pneumoniae* значения МПК₅₀ биапенема и меропенема составили 4 и 16 мг/л, а МПК₉₀ — 16 и 128 мг/л; в отношении *Paeruginosa* значения МПК₅₀ биапенема и меропенема составили 8 и 16 мг/л, а МПК₉₀ — 256 и 512 мг/л. Среди всех устойчивых к меропенему штаммов 28,6% изолятов *K. pneumoniae* и 22,2% изолятов *Paeruginosa* продемонстрировали чувствительность к биапенему, остальные были устойчивы либо чувствительны при увеличенной экспозиции.

Европейская организация EUCAST и Американская CLSI не приводят критерии чувствительности к биапенему. На основании фармакодинамических исследований обоснованы следующие критерии чувствительности к биапенему [30]: устойчивые штаммы — с МПК > 8 мг/л; чувствительные штаммы — МПК ≤ 2 мг/л; штаммы с МПК 4 и 8 мг/л следует относить к промежуточным или чувствительным в увеличенной дозе (>1,2 г в сутки).

Фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетика биапенема у животных и человека изучена в многочисленных исследованиях [32–36]. Биапенем характеризуется линейной фармакокинетикой у здоровых добровольцев после в/в введения в широком диапазоне доз от 20 до 600 мг. Средние концентрации биапенема в плазме крови составили 17,4 и 32,4 мг/л после однократного введения в дозе 300 и 600 мг. При повторных введениях аккумуляция биапенема не наблюдали и на 5-й день лечения, средние максимальные концентрации составили 14,7 и 31,5 мг/л после дозы 300 и 600 мг, соответственно [37].

Биапенем хорошо проникает в ткани (лёгкие, бронхи, матку, яичники, печень, почки) и жидкости

человека (мокрота, плевральный выпот, жидкость брюшной полости, мочу), создавая там в интервале дозирования терапевтический уровень концентраций [7]. Через 0,5–2 ч после введения 300 мг концентрации биапенема в брюшной полости составляли от 9 до 24 мг/л, в плевральной жидкости от 4,4 до 9,5 мг/л, в жидкости малого таза 9,6 мг/л [7]. Связь с белками плазмы биапенема минимальная и составляет 3,7% [38]. Объём распределения (V_d) биапенема составляет от 15,3 до 22,4 л [32].

Основной путь элиминации биапенема происходит через почки путём гломерулярной фильтрации, и препарат практически не определяется в фекалиях [7, 37]. После введения 600 мг биапенема в течение 12 ч с мочой элиминирует 64% препарата [37]. Средний период полувыведения биапенема не зависит от дозы и составляет около 1 ч; соответственно, общий клиренс составляет около 11 л/ч и почечный клиренс — 7 л/ч [32, 34, 37, 38].

Сравнительные фармакокинетические параметры четырёх карбапенемов приведены в табл. 1 [39, 40]. Биапенем, имипенем и меропенем характеризуются сходной фармакокинетикой. Однако сходные концентрации в крови достигаются при применении биапенема в меньшей дозе. Важная характеристика биапенема заключается в крайне низком связывании с альбумином в плазме крови, меньшей, чем у других карбапенемов, и особенно эртапенема. Низкое сродство с альбумином подразумевает более предсказуемую фармакокинетику биапенема (и, соответственно, эффективность) у больных в ОРИТ, с септическим шоком и белковым дефицитом. Поэтому биапенем может назначаться в стандартной дозе у больных, находящихся в критическом состоянии, в то время как имипенем и меропенем требуют увеличения дозы, а эртапенем не рекомендуется при септическом шоке.

У пожилых пациентов наблюдаются изменения фармакокинетики биапенема (увеличение площади под фармакокинетической кривой примерно на 50% и снижение клиренса) за счёт как возрастных снижений функций почек, так и снижения массы тела [33, 41]. Однако эти возрастные изменения не требуют изменения режима дозирования биапенема у пожилых.

У пациентов с нарушенной функцией почек снижается клиренс препарата и увеличивается период полувыведения. После однократной дозы

500 мг биापенема значения периода полувыведения у пациентов с лёгкой, умеренной и тяжёлой почечной недостаточностью составили 1,75, 2,89 и 5,61 ч [42]. При умеренном нарушении функции почек не выявлено кумуляции биапенема [39].

Примерно 90% биапенема удаляется из крови во время процедуры гемодиализа [42]. Во время гемодиализа отмечается двухфазная кривая выведения биапенема с периодами полувыведения 1,2 и 3,3 ч, в то время как без диализа этот период составил 4,4 ч.

Биапенем эффективно удаляется из плазмы во время проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) при сепсисе — продлённой вено-венозной гемофильтрации и вено-венозной гемодиализации (ВВГДФ) [43–46]. Во время проведения ВВГДФ период полувыведения из плазмы крови и фильтрата-диализата составил 3,0 и 3,2 ч, Клиренс ВВГДФ был 1,53 л/ч, а клиренс, не связанный с ВВГДФ — 4,9 л/ч. На основании фармакодинамического моделирования 90% вероятность достижения фармакодинамической цели ($40\% T > MIC_{2 \text{ мг/л}}$) достигалась при назначении биапенема в дозе 300 мг каждые 6 ч при проведении ЗПТ [43]. В другой работе [44] клиренс биапенема, связанный с ВВГДФ, был 1,3 л/м, а клиренс, не связанный с ВВГДФ — 6,1 л/ч. Авторы также делают вывод о том, что при проведении ВВГДФ не требуется снижения дозы биапенема, и оптимально назначать препарат с меньшими интервалами между введением. В обзоре L. Li и соавт. [45] подчёркивается, что в отличие от других карбапенемов режим дозирования биапенема при проведении ВВГДФ не требует коррекции, и оптимальным является 300 мг (1-часовая инфузия) с интервалом 6 ч.

Биапенем, как и другие бета-лактамы, характеризуются время-зависимым эффектом, то есть вероятность достижения бактериального киллинга зависит не от максимальных концентраций антибиотика в крови, а от времени в интервале дозирования, в течение которого концентрации антибиотика превышают значения МПК патогена ($\%T > \text{МПК}$). Для биапенема показано, что для достижения бактериостатического и бактерицидного эффекта необходимо, чтобы показатель $T > \text{МПК}$ был, соответственно, 20 и 40% [42, 47, 48]. На основании фармакодинамического моделирования рассчитывается вероятность достижения фармакодинамической цели — $40\%T > \text{МПК}$ или $20\%T > \text{МПК}$ и определяются оптимальные режимы дозирования антибиотика для достижения указанной цели при различных значениях МПК патогенов.

В двух работах J. Dong и соавт. [49, 50] было показано, что для достижения фармакодинамической цели $40\%T > \text{МПК}_{2 \text{ мг/л}}$ оптимальным является режим дозирования биапенема 300 мг в виде 3-часовой инфузии с интервалом 6 ч или су-

точная доза 1,2 г, вводимая в виде постоянной 24-часовой инфузии. Также показано, что режимы дозирования биапенема 300 мг с интервалом 8 ч и 600 мг с интервалом 12 ч фармакодинамически эквивалентны. В работе Y. Hang и соавт. [51] показано, что в отношении *Paeruginosa* при введении биапенема в любой дозе в виде болюса или 0,5-часовой инфузии фармакодинамическая цель ($40\%T > \text{МПК}$) не достигается. Для повышения вероятности достижения эффекта необходимо вводить биапенем в виде продлённой (2–4 часовой) инфузии, и при назначении в дозе 600 мг каждые 12 ч может быть достигнут фармакодинамический целевой показатель $20\%T > \text{МПК}$, обеспечивающий бактериостатический эффект в отношении *Paeruginosa*. В исследовании T. Takata и соавт. [52] установлено, что 80% вероятность достижения фармакодинамического целевого показателя $40\%T > \text{МПК}$ против *Paeruginosa* (штаммы с $\text{МПК} < 4,4 \text{ мг/л}$) может быть достигнута при назначении биапенема в дозе 300 мг каждые 12 ч при условии продлённой инфузии антибиотика; в случае менее чувствительных штаммов доза биапенема должна быть увеличена до 1,2 г в сутки. K. Ikawa и соавт. [53] подчёркивают, что биапенем в дозе 600 мг каждые 12 ч при условии введения в виде 3-часовой инфузии обеспечивает достижение фармакодинамической цели и эффективный киллинг всех микроорганизмов в диапазоне чувствительности, и только в случае малочувствительной *Paeruginosa* может быть обоснованным увеличение суточной дозы антибиотика до 1,8 г.

Таким образом, фармакодинамические исследования установили оптимальный режим дозирования биапенема, позволяющий с вероятностью 90% достичь целевого фармакодинамического показателя $40\%T > \text{МПК}$: 300 мг с интервалом 6-8 ч или 600 мг с интервалом 12 ч при условии введения каждой дозы в виде продлённой 3-часовой инфузии. При выделении высокочувствительных микроорганизмов, таких как *S.pneumoniae*, *E.coli*, *P.mirabilis*, или при локализации инфекции в мочевыводящих путях доза биапенема может быть ниже — 300 мг каждые 12 ч.

Клиническая эффективность

Эффективность биапенема изучена в многочисленных несравнительных и сравнительных исследованиях при инфекциях нижних дыхательных путей, включая нозокомиальную и внебольничную пневмонии [54–58], осложнённых инфекциях мочевыводящих путей [54, 56, 57, 59], абдоминальных инфекциях [60], холецистите и холангите [61]. Антибиотиками сравнения были имипенем [54, 58–60] и меропенем [56, 57, 61]. Во всех сравнительных исследованиях показана равная

клиническая и микробиологическая эффективность в сравнении с другими карбапенемами. В двух исследованиях документирована лучшая переносимость биापенема по сравнению с имипенемом [58, 59], и частота побочных эффектов на фоне биапенема была в два раза ниже (1,9 и 2,2%), чем на фоне имипенема (6,3 и 4,4%).

В опубликованном недавно метаанализе (8 исследований, 1685 включённых пациентов) показано отсутствие различий в клинической и микробиологической эффективности биапенема и других карбапенемов при инфекциях нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей и брюшной полости [62]. Выявлена тенденция к меньшей частоте побочных эффектов при применении биапенема; относительный риск развития нежелательных явлений на фоне биапенема по сравнению с другими карбапенемами составил 0,76 (95% доверительный интервал 0,51–1,14). Интересен тот факт, что метаанализ показал отчётливую тенденцию к более высокой микробиологической эффективности биапенема по сравнению с другими карбапенемами при инфекциях, вызванных *Paeruginosa* — Odds ratio 1,74 (0,74–4,10). Эти данные показывают более высокий потенциал биапенема в эрадикации *Paeruginosa*, что подтверждает данные *in vitro* о более высокой активности антибиотика против синегнойной палочки по сравнению с другими карбапенемами, что было обсуждено выше [18–21, 31, 36].

Биапенем был хорошо изучен у пациентов пожилого возраста [33, 41, 49, 63, 64]. Во всех исследованиях, наряду с высокой клинической эффективностью, отмечена хорошая переносимость биапенема с минимальной частотой побочных эффектов лёгкой степени выраженности; не требовалась отмена антибиотика ввиду отсутствия тяжёлых нежелательных реакций.

Место биапенема в лечении инфекций в стационаре

Биапенем может назначаться для лечения пациентов в стационаре с тяжёлыми или умеренно-тяжёлыми инфекциями различной локализации: инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, трахеобронхит), осложнённые инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, катетер-ассоциированный цистит), абдоминальные инфекции (вторичный или третичный перитонит, холецистит и холангит, инфицированный панкреонекроз, пельвиоперитонит), сепсис, включая ангиогенный.

Основная область применения биапенема — нозокомиальные инфекции у пациентов IIIa и IIIb типами стратификации СКАТ [65]. Биапенем может позиционироваться как антибиотик первой линии терапии у пациентов IIIa типа стратификации в случае сепсиса или септического шока,

учитывая стабильную фармакокинетику препарата у пациентов, находящихся в критическом состоянии [39, 40]. Также биапенем может рассматриваться в качестве средства выбора при сепсисе, вызванном БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, устойчивыми к цефалоспорином. У пациентов в ОРИТ IIIb типом стратификации СКАТ биапенем, как и другие карбапенемы, рассматриваются как средства первой линии терапии, а при риске карбапенеморезистентных Enterobacterales [24, 66–68] биапенем в комбинации с другими антибиотиками (полимиксин В или колистиметат натрия или тигециклин) имеет преимущество по сравнению с другими карбапенемами из-за большей стабильности к карбапенемам классов D и B [27–31].

При целенаправленной терапии в случае выделения Enterobacterales или *Paeruginosa* с документированной продукцией металло-карбапенемаз биапенем может быть одной из адекватных опций терапии в комбинации с полимиксином или колистиметатом натрия, а при устойчивости возбудителя к полимиксину — в комбинации с тигециклином и/или фосфомицином в зависимости от данных чувствительности.

Биапенем можно назначать пациентам с внебольничным пиелонефритом и перитонитом, имеющим факторы риска полирезистентных возбудителей (тип стратификации II), так как в этом случае имеется вероятность, что доминирующие возбудители (*E.coli*, *K.pneumoniae*) продуцируют БЛРС и будут устойчивы к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам [3–4].

Дозирование биапенема

Биапенем рекомендован для применения в суточных дозах от 600 до 1200 мг. Режим дозирования биапенема зависит от локализации и тяжести инфекции и представлен в табл. 2, а при нарушении функции экскреторных органов — в табл. 3.

Следует отметить, что биапенем должен вводиться не короткой, а продлённой инфузией в течение 2–3 ч, что повышает вероятность достижения фармакодинамической цели и эрадикации возбудителя, особенно в случае малочувствительных микроорганизмов. При сепсисе с полиорганной недостаточностью и септическом шоке адекватным является более частое введение биапенема — по 300 мг (оптимально с первой нагрузочной дозой 600 мг для достижения более высоких стационарных концентраций препарата в крови) с интервалом 6 ч.

Учитывая особенности фармакокинетики, режим дозирования биапенема не должен корректироваться при умеренном нарушении функции почек; при терминальной почечной недоста-

Таблица 2. Дозирование биापенема у пациентов с нормальной функцией почек

Table 2. Biapenem dosing in patients with normal renal function

Инфекция	Доза*
Внебольничные инфекции мочевыводящих путей, абдоминальные инфекции и пневмония	300 мг с интервалом 8–12 ч
Нозокомиальные инфекции средней степени тяжести	300 мг с интервалом 8 ч или 600 мг с интервалом 12 ч
Тяжёлые нозокомиальные инфекции (пневмония, ИВЛ-ассоциированная пневмония, перитонит, пиелонефрит)	300 мг с интервалом 6–8 ч или 600 мг с интервалом 12 ч
Сепсис, септический шок	300 мг** с интервалом 6 ч (оптимально) или 600 мг с интервалом 12 ч
Инфекции, вызванные продуцентами карбапенемазы класса B	300 мг** с интервалом 6 ч (оптимально)

Примечание. * — антибиотик вводится в/в в виде продлённой инфузии в течение 2–3 ч; ** — для повышения вероятности достижения эффекта может быть рекомендована двойная первая доза антибиотика

Note. * — The antibiotic is administered intravenously as a prolonged infusion over 2–3 hours; ** — to increase the likelihood of achieving an effect, a double first dose of an antibiotic may be recommended.

Таблица 3. Дозирование биापенема у пациентов с нарушенной функцией почек и печени

Table 3. Biapenem dosing in patients with impaired renal and hepatic function

Показатели	Доза
Клиренс креатинина >15 мл/мин	Обычная доза
Клиренс креатинина <15 мл/мин	½ обычной дозы
Гемодиализ	½ обычной дозы в дни без диализа, дополнительная доза после процедуры гемодиализа
Продлённая ВВГДФ	Обычная доза, оптимально 300 мг каждые 6–8 ч
Печёночная недостаточность	Обычная доза

точности доза биापенема снижается в два раза, но у пациентов, находящихся на программном гемодиализе требуется дополнительная доза после диализа, а при проведении продлённой ЗПТ доза биापенема не корректируется, что рекомендуется и в руководстве по антибиотикам [69].

Комбинированное применение биापенема с другими антибиотиками

Эффективность биापенема в монотерапии подтверждена в исследованиях при различных инфекциях. Однако в определённых клинических ситуациях обосновано сочетание биापенема с другими антибиотиками.

- При риске полирезистентных грамположительных микроорганизмов (MRSA, *E. faecium*) или выделения указанных бактерий, наряду с грамотрицательными микроорганизмами, следует комбинировать биапенем с ванкомицином или линезолидом.

- При инфекциях, вызванных *Paeruginosa*, более надёжный эффект наблюдается не при монотерапии, а при комбинации двух антибиотиков, обладающих синергизмом против этого микроба. В таких ситуациях оправдана комбинация биапенема с амикацином или фторхинолоном.

- В случае инфекций, вызванных высокочувствительными, но гипервирулентными штаммами *K. pneumoniae* [70, 71], часто отмечается недостаточный эффект в монотерапии потенциально эффективных антибиотиков. В этой ситуации обосновано сочетание биапенема с аминогликозидом.

- При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующих металло-карбапенемазы класса B (NDM, VIM), биапенем в настоящее время представляет одну из опций антимикробной терапии. Возможно назначение биапенема в сочетании с полимиксином/колистиметатом натрия и/или тигециклином, так как в случае карбапенеморезистентных энтеробактерий эффективность комбинированной терапии будет выше [24].

Комбинация биапенема с метронидазолом не обоснована, так как карбапенемы проявляют хорошую антимикробную активность против анаэробов.

Отличительные свойства и преимущества биапенема

1. Биапенем обладает широким спектром бактерицидной активности, равен по активности имипенему против грамположительных бактерий и меропенему и дорипенему против грамотрицательных бактерий. Активность против *Paeruginosa in vitro* и бактерицидные свойства у биапенема выше, чем у других карбапенемов, что сопровождается более высоким эрадикационным потенциалом биапенема, показанным в метаанализе [62].

2. Биапенем проявляет наибольшую среди карбапенемов стабильность к карбапенемазам. МПК почти 80% штаммов Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы OXA-48 и NDM, находятся в диапазоне нерезистентности к биапенему, что подразумевает хороший потенциал этого карбапенема для лечения таких инфекций в комбинации с другими антибиотиками.

3. Биापеном характеризуется хорошей тканевой пенетрацией, создавая во многих тканях и жидкостях организма человека терапевтические концентрации в течение интервала дозирования.

4. Крайне низкая связь биапенема с альбуминами в плазме крови даёт возможность эффективного применения препарата не только при критической гипоальбуминемии, но и у пациентов с септическим шоком. Доказана стабильная фармакокинетика биапенема у больных, находящихся в критическом состоянии, в том числе с нарушенной функцией экскреторных органов; режим дозирования биапенема, в отличие от других карбапенемов, не требует коррекции при остром почечном повреждении или проведении в ОРИТ ЗПТ.

5. Высокая клиническая эффективность биапенема документирована в многочисленных не-сравнительных и сравнительных исследованиях при инфекциях разной степени тяжести. Следует

особо подчеркнуть хорошую переносимость биапенема, установленную в контролируемых клинических исследованиях. Средняя частота побочных эффектов составляет около 2%, что существенно меньше по сравнению с другими карбапенемами и другими бета-лактамами. Это позволяет с безопасностью назначать биапеном проблемным пациентам пожилого возраста, имеющим серьёзную коморбидность и нарушение функции почек и печени.

В заключение следует резюмировать, что арсенал антимикробных препаратов широкого спектра пополнился новым инновационным карбапенемом. Биапеном имеет большой потенциал эффективного применения в стационарах России для лечения тяжёлых инфекций, в том числе вызванных полирезистентными и экстремально резистентными микроорганизмами.

Литература/References

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12; 399 (10325): 629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
2. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия* 2016; т. 61, № 5–6, с. 32–42. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelenov S.V. i dr. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsij v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. *Antibiotiki i Khimioter*. 2016; 61 (5–6): 32–42. (in Russian)].
3. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2019; 21 (2): 134–146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. i soavt. Antibiotikorezistentnost' vzbuditelej vnebol' nichnykh infektsij mochevyvodyashchikh putej v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya «DARMIS-2018». *Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter*. 2019; 21 (2): 134–146. (in Russian)].
4. Карта антибиотикорезистентности. <https://amrmap.ru/>. Дата доступа 15.07.2022 г. [Karta antibiotikorezistentnosti. <https://amrmap.ru/>. Data dostupa 15.07.2022 g. (in Russian)].
5. Basker M.J. The carbapenem family. *J Antimicrob Chemother*. 1982 Jul; 10 (1): 4–7. doi: 10.1093/jac/10.1.4.
6. Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracila M.A., Bonomo R.A. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov; 55 (11): 4943–4960. doi: 10.1128/AAC.00296-11.
7. Perry C.M., Ibbotson T. Biapenem. *Drugs*. 2002; 62 (15): 2221–2234; discussion 2235. doi: 10.2165/00003495-200262150-00005.
8. Hikida M., Kawashima K., Yoshida M., Mitsuhashi S. Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother*. 1992 Aug; 30 (2): 129–134. doi: 10.1093/jac/30.2.129.
9. Li W., Jiao Z., Liu Y., Yao J., Li G., Dong J. Role of organic anion transporter 3 in the renal excretion of biapenem and potential drug-drug interactions. *Eur J Pharm Sci*. 2021 Jul 1; 162: 105814. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105814.
10. Day I.P., Goudie J., Nishiki K., Williams P.D. Correlation between in vitro and in vivo models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics, biapenem, imipenem/cilastatin and meropenem. *Toxicol Lett*. 1995 Apr; 76 (3): 239–243. doi: 10.1016/0378-4274(95)80008-2.
11. Hikida M., Masukawa Y., Nishiki K., Inomata N. Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 beta-methyl carbapenem antibiotic: inhibition of gamma-aminobutyric acidA, benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Feb; 37 (2): 199–202. doi: 10.1128/AAC.37.2.199.
12. Yang Y., Bhachech N., Bush K. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 1995 Jan; 35 (1): 75–84. doi: 10.1093/jac/35.1.75.
13. El-Gamal M.I., Brahim I., Hisham N., Aladdin R., Mohammed H., Bahaaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem*. 2017 May 5; 131: 185–195. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.03.022.
14. Bassetti M., Merelli M., Temperoni C., Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013 Aug 28; 12: 22. doi: 10.1186/1476-0711-12-22.
15. Suzuki Y., Nishinari C., Endo H., Tamura C., Jinbo K. Antimicrobial activities of carbapenems and fourth generation cepheems against clinically isolated strains. *Jpn J Antibiot*. 2001 Sep; 54 (9): 473–490. Japanese.
16. Chen H.Y., Livermore D.M. Comparative *in-vitro* activity of biapenem against enterobacteria with beta-lactamase-mediated antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 1994 Mar; 33 (3): 453–464. doi: 10.1093/jac/33.3.453.
17. Hoban D.J., Jones R.N., Yamane N., Frei R., Trilla A., Pignatari A.C. *In vitro* activity of three carbapenem antibiotics. Comparative studies with biapenem (L-627), imipenem, and meropenem against aerobic pathogens isolated worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993 Nov-Dec; 17 (4): 299–305. doi: 10.1016/0732-8893(93)90039-a.
18. Rajenderan S., Balaji V., Anandan S., Sahni R.D., Tansarli G.S., Falagas M.E. Determination of MIC distribution of arbekacin, cefminox, fosfomycin, biapenem and other antibiotics against gram-negative clinical isolates in South India: a prospective study. *PLoS One*. 2014 Jul 28; 9 (7): e103253. doi: 10.1371/journal.pone.0103253.
19. Chen H.Y., Livermore D.M. *In-vitro* activity of biapenem, compared with imipenem and meropenem, against *Pseudomonas aeruginosa* strains and mutants with known resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 1994 May; 33 (5): 949–958. doi: 10.1093/jac/33.5.949.
20. Hikida M., Terashima S., Sato Y., Okamoto R., Inoue M. Comparative antibacterial activity of carbapenems against *Paeruginosa* (1). *Jpn J Antibiot*. 2001 Nov; 54 (11): 571–579. Japanese.
21. Yamada K., Yamamoto Y., Yanagihara K., Araki N., Harada Y., Morinaga Y., Izumikawa K., Kakeya H., Hasegawa H., Kohno S., Kamihira S. *In vivo* efficacy and pharmacokinetics of biapenem in a murine model of ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother*. 2012 Aug; 18 (4): 472–478. doi: 10.1007/s10156-011-0359-2.
22. Aldridge K.E., Morice N., Schiro D.D. *In vitro* activity of biapenem (L-627), a new carbapenem, against anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Apr; 38 (4): 889–893. doi: 10.1128/AAC.38.4.889.
23. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (10): e01076-18.
24. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антимикробной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020; 65 (5–6): 41–69. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infektsii, vyzvannye karbapenemorezistentnymi enterobakteriyami: epidemiologiya, klinicheskoe znachenie i vozmozhnosti optimizatsii antimikrobnoj terapii. *Antibiotiki i khimioter*. 2020; 65 (5–6): 41–69. (in Russian)].
25. Potter R.E., D'Souza A.W., Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat*. 2016; 29: 30–46.
26. 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., Edelshtein M.V., Ivanchik N.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtamov Enterobacterales v stacionarakh Rossi: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON 2015–2016». Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya 2019; 21 (2): 147–159. (in Russian)]
27. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. J Antimicrob Chemother. 2013 Jan; 68 (1): 153–158. doi: 10.1093/jac/dks350.
 28. Gotoh K., Miyoshi M., Mayura I.P.B., Iio K., Matsushita O., Otsuka F., Hagiya H. In vitro effectiveness of biapenem against IMP-producing Enterobacteriaceae. J Med Microbiol. 2021 Oct; 70 (10). doi: 10.1099/jmm.0.001430.
 29. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilina E.N., Lobzin Y.V., Shlyapnikov S.A., Sidorenko S.V. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. Int J Antimicrob Agents. 2014 Aug; 44 (2): 152–155. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
 30. Агеев В.А., Сулян О.С., Авдеева А.А., Чулкова П.С., Гостев В.В., Агеев И.В., Голикова М.В., Алиева К.Н., Гладин Д.П., Сидоренко С.В. Сравнительная активность карбапенемовых антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. Антибиотики и химиотерапия 2022; 67: 1–2: 9–15. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15. [Ageevets V.A., Sulyan O.S., Avdeeva A.A., Chulkova P.S., Gostev V.V., Ageevets I.V., Golikova M.V., Alieva K.N., Gladin D.P., Sidorenko S.V. Comparative activity of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67 (1–2): 9–15. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15. (in Russian)]
 31. Гордина Е.М., Божкова С.А., Шабанова В.В. Активность биапенема в отношении меропенем-устойчивых *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Антибиотики и химиотерапия 2022; 67: 3–4: 23–28. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-23-28. [Gordina E.M., Bozhkova S.A., Shabanova V.V. Biapenem activity against meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67: 3–4: 23–28. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-23-28.
 32. Griffith D.C., Morgan E.C., Dudley M.N., Loutit J.S. A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Biapenem in Healthy Adult Subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2021 Mar 8; 65 (5): e02612-20. doi: 10.1128/AAC.02612-20.
 33. Karino F., Deguchi N., Kanda H., Ohe M., Kondo K., Tada M., Kuraki T., Nishimura N., Moriyama H., Ikawa K., Morikawa N., Isobe T. Evaluation of the efficacy and safety of biapenem against pneumonia in the elderly and a study on its pharmacokinetics. J Infect Chemother. 2013 Feb; 19 (1): 98–102. doi: 10.1007/s10156-012-0463-y.
 34. Liu Y., Li Z., Yang C., Zheng H., Lu Y., Chen H., Zhang Y., Shi S. Tolerability and pharmacokinetics of biapenem following single and multiple intravenous administrations in healthy Chinese subjects: an open-label, randomized, single-center study. Drug Res (Stuttg). 2013 Aug; 63 (8): 396–403. doi: 10.1055/s-0033-1341498
 35. Muto Y., Mikami Y., Sakakibara S., Shimizu A., Niida M., Kataoka H., Ito F., Suzuki K., Kijima K., Maebashi K., Takata T., Hikida M., Takeda K., Unno M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of biapenem, a carbapenem antibiotic, in rat experimental model of severe acute pancreatitis. Pancreas. 2008 Mar; 36 (2): 125–132. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181568ed7.
 36. Yamada K., Yamamoto Y., Yanagihara K., Araki N., Harada Y., Morinaga Y., Izumikawa K., Kakeya H., Hasegawa H., Kohno S., Kamihira S. In vivo efficacy and pharmacokinetics of biapenem in a murine model of ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Chemother. 2012 Aug; 18 (4): 472–478. doi: 10.1007/s10156-011-0359-2.
 37. Nakashima M., Uematsu T., Ueno K., Nagashima S., Inaba H., Nakano M., Kosuge K., Kitamura M., Sasaki T. Phase 1 study of L-627, biapenem, a new parenteral carbapenem antibiotic. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1993 Feb; 31 (2): 70–76.
 38. Tarao F., Miura T., Saito A. et al. Pharmacokinetic study of biapenem. Jpn J Chemother. 1996; 44 (10): 769–775.
 39. Vora A., Tiwaskar M. Biapenem. J Assoc Physicians India. 2022 Jan; 70 (1): 11–12. PMID: 35062817.
 40. Shah P.M. Parenteral carbapenems. Clin Microbiol Infect. 2008 Jan; 14 Suppl 1: 175–180. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01868.x.
 41. Kozawa O., Uematsu T., Matsuno H., Niwa M., Takiguchi Y., Matsumoto S., Minamoto M., Niida Y., Yokokawa M., Nagashima S., Kanamaru M. Pharmacokinetics and safety of a new parenteral carbapenem antibiotic, biapenem (L-627), in elderly subjects. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Jun; 42 (6): 1433–1436. doi: 10.1128/AAC.42.6.1433.
 42. Koeppe P., Höffler D., Fitzen B. Biapenem pharmacokinetics in healthy volunteers and in patients with impaired renal function. Arzneimittelforschung. 1997 Nov; 47 (11): 1250–1256.
 43. Akashita G., Hosaka Y., Noda T., Isoda K., Shimada T., Sawamoto K., Miyamoto K., Taniguchi T., Sai Y. PK/PD analysis of biapenem in patients undergoing continuous hemodiafiltration. J Pharm Health Care Sci. 2015 Nov 14; 1: 31. doi: 10.1186/s40780-015-0031-6.
 44. Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Suyama H. Pharmacokinetic modeling and dosage adaptation of biapenem in Japanese patients during continuous venovenous hemodiafiltration. J Infect Chemother. 2008 Feb; 14 (1): 35–39. doi: 10.1007/s10156-007-0572-1.
 45. Li L., Li X., Xia Y., Chu Y., Zhong H., Li J., Liang P., Bu Y., Zhao R., Liao Y., Yang P., Lu X., Jiang S. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. Front Pharmacol. 2020 May 29; 11: 786. doi: 10.3389/fphar.2020.00786.
 46. Suyama H., Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Fujiue Y., Morikawa S., Kaneko K., Kuwabara M., Yamanoue T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in critically ill patients under continuous venovenous hemodiafiltration. Jpn J Antibiot. 2008 Oct; 61 (5): 303–313.
 47. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M., Karlowsky J.A. Comparative review of the carbapenems. Drugs. 2007; 67 (7): 1027–1052. doi: 10.2165/00003495-200767070-00006.
 48. Mouton R.W., Dudley M.N., Cars O., Derendorf H., Drusano G.L. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. J Antimicrob Chemother. 2005 May; 55 (5): 601–607. doi: 10.1093/jac/dki079.
 49. Dong J., Chen Y.C., Xiong W., Zhao Y.F., Sun Y.B., Lu Y., Liu Y.H., Li W.Y., Chen X.J. Efficacy and safety of biapenem against lower respiratory tract infections in elderly Chinese patients and optimal dosing regimen based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. J Chemother. 2016 Oct; 28 (5): 403–410. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000078.
 50. Dong J., Xiong W., Chen Y., Zhao Y., Lu Y., Zhao D., Li W., Liu Y., Chen X. Optimal dosing regimen of biapenem in Chinese patients with lower respiratory tract infections based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation. Int J Antimicrob Agents. 2016 Mar; 47 (3): 202–209. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.018.
 51. Hang Y., Chen Y., Xue L., Sun S., Liu L., Gao J., Xie C., Zhang X., Zhu J., Jin J., Miao L. Evaluating biapenem dosage regimens in intensive care unit patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation. Int J Antimicrob Agents. 2018 Mar; 51 (3): 484–487. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.07.005.
 52. Takata T., Aizawa K., Shimizu A., Sakakibara S., Watabe H., Totsuka K. Optimization of dose and dose regimen of biapenem based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. J Infect Chemother. 2004 Apr; 10 (2): 76–85. doi: 10.1007/s10156-003-0292-0.
 53. Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Ohge H., Sueda T., Suyama H., Doi M., Kuwabara M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of biapenem in adult patients: a dosing strategy. Chemotherapy. 2008; 54 (5): 386–394. doi: 10.1159/000152459.
 54. Jia B., Lu P., Huang W., Li C., Huang A., Zhou X., Zhang W., Wu G., Zhang G. A multicenter, randomized controlled clinical study on biapenem and imipenem/cilastatin injection in the treatment of respiratory and urinary tract infections. Chemotherapy. 2010; 56 (4): 285–290. doi: 10.1159/000319952.
 55. Okimoto N., Kawai Y., Katoh T., Hayashi T., Kurihara T., Miyashita N. Clinical effect of biapenem on nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCA). J Infect Chemother. 2015 Aug; 21 (8): 592–595. doi: 10.1016/j.ijac.2015.05.001.
 56. Wang X., Zhang X., Zong Z., Yu R., Lu X., Xin J., Tong C., Hao Q., Qin Z., Xiong Y., Liu H., Ding G., Hu C.; Biapenem Study Collaborative Group. Biapenem versus meropenem in the treatment of bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. Indian J Med Res. 2013 Dec; 138 (6): 995–1002.
 57. Yang F., Zhao X., Wu J.F. et al. A multicentre, open-label, randomized clinical trial to compare biapenem with meropenem in the treatment of bacterial pneumonia and urinary tract infections. Chin J Infect Chemother. 2007; 7: 73–78.
 58. Matsumoto E., Inoue M., Sakurai I. et al. A comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin in lower respiratory infections. Jpn J Chemother. 2000; 48: 45–67.
 59. Kawada Y., Deguchi T., Tsukamoto T. et al. Comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin in complicated urinary tract infections. Jpn J Chemother. 2000; 48: 218–232.
 60. Brismar B., Akerlund J.E., Sjöstedt S., Johansson C., Törnqvist A., Bäckstrand B., Bång H., Andåker L., Gustafsson P.O., Darle N., Angerås M., Falk A., Tunevall G., Kesholm-Tengve B., Skau T., Nyström P.O., Gasslander T., Hagelbäck A., Olsson-Liljequist B., Eklund A.E., Nord C.E. Biapenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections: report from a Swedish Study Group. Scand J Infect Dis. 1996; 28 (5): 507–512. doi: 10.3109/00365549609037949.
 61. Ikawa K., Nakashima A., Morikawa N., Ikeda K., Murakami Y., Ohge H., Derendorf H., Sueda T. Clinical pharmacokinetics of meropenem and biapenem in bile and dosing considerations for biliary tract infections based on site-specific pharmacodynamic target attainment. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Dec; 55 (12): 5609–5615. doi: 10.1128/AAC.00497-11.
 62. Pei G., Yin W., Zhang Y., Wang T., Mao Y., Sun Y. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Chemother. 2016; 28 (1): 28–36. doi: 10.1179/1973947814Y.0000000226.
 63. Karino F., Miura K., Fuchita H., Koba N., Nishikawa E., Hotta T., Okimoto T., Iwamoto S., Tsubata Y., Tada M., Hamaguchi S., Honda T., Ohe M., Sutanai A., Kuraki T., Takeyama H., Isobe T. Efficacy and safety of piperacillin/tazobactam versus biapenem in late elderly patients with nursing- and healthcare-associated pneumonia. J Infect Chemother. 2013 Oct; 19 (5): 909–915. doi: 10.1007/s10156-013-0605-x.

64. Namkoong H., Kameyama Y., Yasuda H., Nakayama S., Kaneko H., Kawashima C., Terajima T., Maezawa K., Hayashi T., Sandoh M., Ishii M., Tasaka S., Kanayama A., Kobayashi I., Betsuyaku T., Kizu J., Iwata S., Sato Y., Hasegawa N. The efficacy, safety, and pharmacokinetics of biapenem administered thrice daily for the treatment of pneumonia in the elderly. *J Infect Chemother.* 2014 Jun; 20 (6): 356–360. doi: 10.1016/j.jiac.2013.12.010.
65. 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 с.
66. 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.
67. Bassetti M., Carnelutti A., Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15 (1): 55–65.
68. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Климо Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 19 (2): 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>. [Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., 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., Petrushin M.A., Polushin Jyu.S., Popov D.A., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Sokolov D.V., Shlyk I.V., Ejdel'shtejn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii Rossijskoj nekommercheskoj obshchestvennoj organizatsii «Assotsiatsiya anesteziologov-reanimatologov», Mezhhregional'noj obshchestvennoj organizatsii «Al'yans klinicheskikh khimioterapevtov i mikrobiologov», Mezhhregional'noj assotsiatsii po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoj khimioterapii (MAKMAKh), obshchestvennoj organizatsii «Rossijskij Sepsis Forum» «Diagnostika i reanimatsii i mikrobiologov», Mezhhregional'noj assotsiatsii po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoj khimioterapii (MAKMAKh), obshchestvennoj organizatsii «Rossijskij Sepsis Forum» «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnymi shtammami mikroorganizmov» (obnovlenie 2022 g.). *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2022; 19 (2): 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>. (in Russian)]
69. Kuchers' the Use of Antibiotics. Ed. by M. Lidsay Grayson. 6th edition. Hodder Arnold, an Hachette UK Company. — 2010.
70. Chen I.R., Lin S.N., Wu X.N., Chou S.H., Wang F.D., Lin Y.T. Clinical and Microbiological Characteristics of Bacteremic Pneumonia Caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jun 23; 12: 903682. doi: 10.3389/fcimb.2022.903682.
71. Choby J.E., Howard-Anderson J., Weiss D.S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* — clinical and molecular perspectives. *J Intern Med.* 2020 Mar; 287 (3): 283–300. doi: 10.1111/joim.13007.

Информация об авторах

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог ГКБ им. Юдина, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-7606-8608

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог ГКБ им. Юдина, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-1389-6454

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 S. S.Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7606-8608

Margarita P. Suvorova — Ph. D. in medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), City Clinical Hospital named after S. S.Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1389-6454

Изменения в статье

Никитина Е. В., Цветкова И. А., Калиногорская О. С., Гостев В. В.,
Беланов С. С., Мохов А. С., Калисникова Е. Л., Гладин Д. П., Агеевец В. А., Сидоренко С. В.
Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей
с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки
Антибиотики и химиотерапия, 2021; 66 (11–12): 18–24

Уведомление. «В статье представлены результаты проекта/гранта по улучшению качества медицинской помощи «Повышение качества диагностики и эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями за счет внедрения детекции и типирования ДНК *Streptococcus pneumoniae* непосредственно из биологических жидкостей» проведённого при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации»

Acknowledgments. Publication reports the results of Quality Improvement Grant was sponsored by Pfizer «Improvement of the quality of pneumococcal infections diagnostic and surveillance through the implementation of *Streptococcus pneumoniae* DNA detection and typing directly from biological

