

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 69



1-2'2024

Научно-практический журнал

ТРИАЗАВИРИН®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ГРИППА, ОРВИ И COVID-19¹



ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ

ПРЯМАЯ ЗАБОТА

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ВИРУСНЫХ РНК
И РЕПЛИКАЦИИ ГЕНОМНЫХ ФРАГМЕНТОВ

- НАПРЯМУЮ ДЕЙСТВУЕТ НА РНК - ВИРУСЫ, ОСТАНАВЛИВАЯ ИХ РАЗМНОЖЕНИЕ
- РЕКОМЕНДОВАН МИНЗДРАВом РФ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ КАК СРЕДСТВО С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ²
- ОБЛАДАЕТ ВЫСОКИМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ³
- ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19⁴



WWW.TRIAZAVIRIN.RU

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: Триазавирин®, капсулы 250 мг, РУ ЛП-002604.

2. Сабитов А.У. и соавт. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции; Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в терапии гриппа. Антибиотики и химиотерапия. 2021, Том 66, №5-6. Клинические Рекомендации Минздрава РФ «ОРВИ у взрослых 2021г.» https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1. Клинические Рекомендации Минздрава РФ «ГРИПП у взрослых 2022г.» https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/749_1.

3. Веревищikov В.К. и соавт. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией. Антибиотики и химиотерапия. 2018, Т. 63, № 7-8.

4. По данным аудита АО Группа ДСМ по итогам сентября 2023 для препаратов группы «Прочие противовирусные препараты» в виде капсул №20.

Учредители:

ISSN 0235-2990

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

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

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 69

1–2'2024

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

Нагатинская ул., д. 3а, Москва, 117105.
Тел.: 89254723038
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Зав. редакцией к. б. н. Л. Б. Смирнова
Корректор: Е. А. Крыкова
Перевод: О. С. Смирнова
Сайт: www.antibiotics-chemotherapy.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

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

ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»



Подписка через объединённый
каталог «Пресса России»
или через «Агентство «КнигаСервис»:
подписной индекс — E71404

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

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:
ООО «Литера»

Дата выхода: февраль 2024

Свободная цена

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

Научные редакторы

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Founders:

Ministry of Health
of the Russian Federation

State Scientific Center for Antibiotics

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

Founded in 1956

Editorial office address:

3a Nagatinskaya st., Moscow, 117105
Russia
Tel.: +7-925-472-30-38
E-mail: journalgnca@yandex.ru
Head of the Editorial Office:
Ph. D. in Biology Lyudmila B. Smirnova
Proofreader: Ekaterina A. Krykova
Translator: Olga S. Smirnova
Website:
www.antibiotics-chemotherapy.ru

Advertising Department:

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

Publisher:

Izdatelstvo «OKI»



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

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

Circulation: 5000 copies

Tipography:
OOO «Litera»

Release Date: February 2024
Free price

ISSN 0235-2990

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 69

1–2'2024

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

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

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

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

Экспериментальные исследования

- Цибизова А. А., Генатуллина Г. Н., Ясенявская А. Л., Озеров А. А., Самотруева М. А.
Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового соединения 2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил] бис(N-карбамимидоилацетамид)
Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И.
Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биоплёнок штаммов бактерий
Бегунов Р. С., Егоров Д. О., Четвертакова А. В., Хлопотинин А. И., Савина Л. И., Виноградова В. А., Зубишина А. А.
Антибактериальная и антибиоплёночная активность N-арилпроизводных бензимидазола, бензотриазола и их гибридов
Сорокин В. М., Павлович Н. В., Цимбалистова М. В., Хаметова А. П., Водопьянов А. С., Писанов Р. В., Носков А. К.
Филогенетическая характеристика штаммов возбудителя туляремии на территории Ростовской области и выявление эритромициночувствительных геновариантов
Романов И. П., Богущ Т. А., Щербakov А. М., Алимов А. А., Богущ Е. А., Равчеева А. Б., Ли А., Косоруков В. С.
Молекулярная характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии прогестероновых рецепторов

Клинические исследования и практика

- Сабитов А. У., Тихонова Е. П., Эсауленко Е. В., Кузнецов П. Л., Шарова А. А., Елистратова Т. А., Калинина Ю. С., Андреева И. В., Басина В. В., Олейниченко Е. В., Един А. С.
Эффективность и безопасность пероральных противовирусных препаратов в лечении среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19
Коломиец В. М., Польшишкова Н. А., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Таликова Е. В.
Эпидемическая ситуация и особенности терапии сопровождения при лечении социально значимых инфекционных заболеваний в пенитенциарных контингентах до, на фоне и после пандемии COVID-19
Афанасенкова Т. Е., Дубская Е. Е.
Результаты эффективности медикаментозного лечения хронического гастрита с эрозиями, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, азитромицином и амоксициллином у лиц пожилого возраста
Кажаява Р. Х., Ахмедова П. С., Камбачокова З. А., Арамисова Р. М., Кушхова Д. Х., Нарткова З. М., Османова Д., Тогузаяева А. Ю., Теппеева С. А., Тхазаплизев К. А., Гукова А. А., Калмыков И. А.
Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника среди жителей Кабардино-Балкарской Республики

Обзоры

- Белов Б. С., Муравьева Н. В.
Вакцинопрофилактика инфекций и активность иммуновоспалительных ревматических заболеваний: pro et contra

Некролог

- Памяти Владимира Григорьевича Кукеса (08.09.1934 — 05.02.2024)

Experimental Research

- 4 Tsibizova Alexandra A., Genatullina Guzel N., Yasyayavskaya Anna L., Ozerov Alexander A., Samotrueva Marina A.
Screening Studies of the Antimicrobial Activity of the Pyrimidine Compound 2,2-[6-Bromo-2,4-Dioxoquinazoline-1,3(2H)diyl]bis(N-Carbamimidoylacetamide)
10 Ustyuzhanin Alexander V., Chistyakova Guzel N., Remizova Irina I.
Study of the Wobenzym Enzyme Preparation Effect on the Formation of Bacterial Biofilms
15 Begunov Roman S., Egorov Dmitriy O., Chetvertakova Anna V., Chlopotinin Aleksandr I., Savina Luiza I., Vinogradova Veronika A., Zubishina Alla A.
Antibacterial and Antibiofilm Activity of N-Aryl Derivatives of Benzimidazole, Benzotriazole and Their Hybrids
23 Sorokin Vladimir M., Pavlovich Natalia V., Tsimbalistova Marina V., Hametova Anna P., Vodopyanov Alexey S., Pisanov Ruslan V., Noskov Alexey K.
Phylogenetic Characteristics of Strains of Tularemia Causative Agent in the Rostov Region and Identification of Erythromycin-Sensitive Genovariants
29 Romanov Ilya P., Bogush Tatiana A., Scherbakov Alexander M., Alimov Andrei A., Bogush Elena A., Ravcheeva Anna B., Lee Alexey, Kosorukov Vyacheslav S.
Molecular Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Tissue Based on Quantitative Indicators of Progesterone Receptors Expression

Clinical Research and Practice

- 37 Sabitov Alebay U., Tikhonova Elena P., Esaulenko Elena V., Kuznetsov Pavel L., Sharova Anna A., Yelistratova Tatyana A., Kalinina Yulia S., Andreeva Irina V., Basina Valentina V., Oleinichenko Ekaterina V., Edin Anton S.
Efficacy and Safety of Oral Antiviral Chemotherapy Medications in the Treatment of Moderate and Severe Cases of COVID-19. Results of a Comparative Retrospective Observational Study
44 Kolomiets Vladislav M., Polshikova Natalya A., Petrov Andrey Yu., Kovalenko Aleksey L., Talikova Ekaterina V.
Epidemic Situation and Features of Accompanying Therapy in the Treatment of Socially Significant Infectious Diseases in Penitentiary Populations Before, During, and after the Covid-19 Pandemic
51 Afanasenkova Tatyana E., Dubskaya Elena E.
The Results of the Effectiveness of Pharmaceutical Treatment of Chronic Gastritis with Erosions Associated with *Helicobacter pylori* with Azithromycin and Amoxicillin in the Elderly
59 Kazhaeva Rameta H., Akhmedova Pinara S., Kambachokova Zareta A., Aramisova Rina M., Kushkhova Diana H., Nartokova Zuryana M., Osmanova Dinara E., Toguzayeva Asiyat Yu., Teppeeva Sofiyat A., Thazaplizhev Kantemir A., Gukova Alina A., Kalmykov Islam A.
Characteristics of the Course of Inflammatory Bowel Diseases Among the Residents of the Kabardino-Balkarian Republic

Reviews

- 65 Belov Boris S., Muravyeva Natalia V.
Vaccinoprophylaxis of Infections and Activity of Immuno-Inflammatory Rheumatic Diseases: Pro Et Contra

Obituary

- 74 In memory of Vladimir Grigorievich Kukes (September 8, 1934 — February 5, 2024)

* 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.

Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового соединения 2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамимидоилацетамид)

А. А. ЦИБИЗОВА¹, Г. Н. ГЕНАТУЛЛИНА¹, *А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ¹,
А. А. ОЗЕРОВ², М. А. САМОТРУЕВА¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Резюме

Цель исследования — проведение скрининга противомикробной активности пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01. Исследование противомикробной активности проводили в отношении: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Противомикробную активность 2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамимидоилацетамид) проводили в условиях *in vitro* методом серийных разведений и определением его минимальной подавляющей концентрации. Чувствительность микроорганизмов к исследуемому веществу определяли в мясопептонном бульоне (визуальная оценка) с последующим пересевом на мясопептонный агар и подсчетом количества колоний. В качестве контроля использовали пробирки с ДМСО. В качестве препарата сравнения использовали раствор гентамицина 4%. В эксперименте *in vitro* установлено, что пиримидиновое соединение 2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамимидоилацетамид) под лабораторным шифром VMA-21-01 обладает бактерицидной активностью в отношении *Klebsiella pneumoniae*, сопоставимой с препаратом сравнения — гентамицином, а также бактериостатической активностью в отношении *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*.

Ключевые слова: пиримидиновые соединения; противомикробная активность; патогенные и условно-патогенные микроорганизмы; бактериостатическая активность; метод серийных разведений

Для цитирования: Цибизова А. А., Генатуллина Г. Н., Ясенявская А. Л., Озеров А. А., Самотруева М. А. Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового соединения 2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамимидоилацетамид). *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-4-9>.

Screening Studies of the Antimicrobial Activity of the Pyrimidine Compound 2,2-[6-Bromo-2,4-Dioxoquinazoline-1,3(2H)diyl]bis(N-Carbamimidoylacetamide)

ALEXANDRA. A. TSIBIZOVA¹, GUZEL. N. GENATULLINA¹,
*ANNA. L. YASENYAVSKAYA¹, ALEXANDER A. OZEROV², MARINA. A. SAMOTRUEVA¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

The aim of this study was to screen the antimicrobial activity of a pyrimidine compound under the laboratory code VMA-21-01. Antimicrobial activity was studied in relation to: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis*. The antimicrobial activity of 2,2-[6-Bromo-2,4-dioxoquinazoline-1,3(2H)diyl]bis(N-carbamimidoylacetamide) was carried out *in vitro* by serial dilution and determination of its minimum inhibitory concentration. The sensitivity of microorganisms to the test substance was determined in a meat-peptone broth (visual assessment), followed by reinoculation on meat-peptone agar and colony count. DMSO tubes were used as a control. A 4% gentamicin solution was used as a comparison drug. In an *in vitro* experiment, it was found that the pyrimidine compound 2,2-[6-Bromo-2,4-dioxoquinazoline-1,3(2H)diyl]bis(N-carbamimidoylacetamide) under the laboratory cipher VMA-21-01 has bactericidal activity against *K. pneumoniae* comparable to the comparison drug gentamicin, as well as bacteriostatic activity against *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, and *P. mirabilis*.

Keywords: pyrimidine compounds; antimicrobial activity; pathogenic and opportunistic microorganisms; bacteriostatic activity; serial dilution method

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



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



EDN: PWLSTC

For citation: Tsibizova A. A., Genatullina G. N., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Samotrueva M. A. Screening studies of the antimicrobial activity of the pyrimidine compound 2,2-[6-Bromo-2,4-dioxychinazoline-1,3(2H)diyl]bis(N-carbamimidoylaceta-mide). *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 4–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-4-9>.

Введение

В настоящее время остро стоит проблема создания новых антимикробных препаратов, что связано с разнообразием биологических форм возбудителей, а также прогрессирующим развитием антибиотикорезистентности у подавляющего большинства не только патогенных, но и условно-патогенных микроорганизмов, и как следствие, возникновение мультирезистентных форм [1, 2]. Одним из перспективных путей преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов является поиск и внедрение в практику новых антибактериальных веществ, в том числе с отличным от используемых антибиотиков строением и механизмом действия [2].

Наиболее перспективными в данном направлении являются производные пиримидина, представляющие обширный класс органических соединений, содержащие в своей структуре шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота. Вещества данной группы обладают широким спектром фармакологической активности, что позволяет рассматривать ядро пиримидина в качестве перспективного скаффолда для разработки новых биологически активных соединений [3]. В настоящее время пиримидиновая кольцевая система занимает ведущее место в медицинской химии, как основа для создания различных лекарственных препаратов [4]. Доказано, что пиримидин и его производные играют жизненно важную роль во многих физиологических процессах, обладают широким спектром биологической и фармакологической активности, а именно противовоспалительной, обезболивающей, противодиабетической, противоопухолевой, антикоагулянтной, иммуностроительной, а также антимикробной в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [5, 6].

В связи с чем целью работы явилось проведение скрининга противомикробной активности пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01 в условиях *in vitro*.

Материал и методы

В качестве объекта исследования выступало соединение под лабораторным шифром VMA-21-01 (2,2-[6-Бром-2,4-диоксихиназолин-1,3(2H)диил]бис(N-карбамидоилацетамид), являющееся производным пиримидина, синтезированное учеными Волгоградского государственного медицинского университета.

Противомикробный скрининг проводили в отношении следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Все штаммы получены от пациентов с хроническими заболеваниями, получавших лечение в стационарных условиях

городских больниц г. Астрахани. Оценку противомикробной активности пиримидинового соединения проводили с помощью метода серийных разведений, согласно МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Чувствительность микроорганизмов к исследуемому веществу определяли в мясопептонном бульоне (МПБ) (визуальная оценка) с последующим пересевом на мясопептонный агар (МПА) и подсчетом количества колоний с помощью системы BioMic V3 для микробиологического анализа («Giles Scientific», США). При приготовлении рабочего раствора 4 мг производного пиримидина VMA-21-01 растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО), так как изучаемое соединение нерастворимо в воде, и прибавляли 4,5 мл физиологического раствора; из полученного раствора с концентрацией 800 мкг/мл готовили разведения с концентрацией вещества 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 и 0,25 мкг/мл. В качестве контроля использовали пробирки с ДМСО. В качестве препарата сравнения использовали раствор гентамицина 4% (Мосагрон, Россия), имеющий эквивалентную рабочему раствору концентрацию. Суспензию живых клеток микроорганизмов получали прямым суспендированием в стерильном физиологическом растворе, внося суспензии патогенов по 1 мл в пробирки с раствором VMA-21-01. В 1 мл каждого разведения изучаемого соединения примерная концентрация микроорганизма составляла 5×10^6 КОЕ/мл. После центрифугирования пробирок при 1500 об/мин в течение 10 мин получали осадок, который в объеме 0,05 мл использовали для посева на МПА в чашках Петри и инкубировали в течение суток при температуре 37°C. Затем устанавливали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) пиримидинового соединения: МПК₉₀₋₁₀₀ — подавление роста микроорганизмов относительно контроля на 90–100% (бактерицидная активность) и МПК₅₀ — подавление роста микроорганизмов относительно контроля на 50% (бактериостатическая активность).

Все посеы проводили в шестикратной повторности.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы StatTech (Россия). При обработке полученных результатов использовали параметрический метод с определением *t*-критерия Стьюдента. Различия в группах сравнения оценивали при постоянно выбранном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты визуальной оценки противомикробной активности пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01 (МПБ).

Визуальная оценка противомикробной активности гентамицина в отношении *S. aureus* показала, что в концентрации от 8 до 128 мкг/мл отмечена полная прозрачность МПБ, тогда как в концентрациях от 0,25 до 4 мкг/мл, напротив, отмечались признаки роста микроорганизма в пробирках. Аналогичные результаты были получены при проведении визуальной оценки роста *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*.

Визуальная оценка противомикробной активности VMA-21-01 в отношении *S. aureus* и *S. pneumoniae* показала наличие слабого и умеренного роста микроорганизмов в концентрациях от 128 до 1 мкг/мл; в отношении *E. coli* и *P. mi-*

Таблица 1. Визуальная оценка противомикробной активности пиримидинового соединения VMA-21-01 в МПБ
Table 1. Visual assessment of antimicrobial activity of pyrimidine compound VMA-21-01 in BCH

Концентрация соединений, мкг/мл	Штаммы микроорганизмов				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Контроль (ДМСО)	+++	+++	+++	+++	+++
Гентамицин (128)	—	—	—	—	—
Гентамицин (64)	—	—	—	—	—
Гентамицин (32)	—	—	—	—	—
Гентамицин (16)	—	—	—	—	—
Гентамицин (8)	—	—	—	—	—
Гентамицин (4)	±	±	±	±	±
Гентамицин (2)	±	±	±	±	±
Гентамицин (1)	+	+	+	++	+
Гентамицин (0,5)	++	++	++	++	++
Гентамицин (0,25)	++	++	+++	++	+++
VMA-21-01 (128)	+	+	+	—	±
VMA-21-01 (64)	+	+	+	—	±
VMA-21-01 (32)	++	+	+	—	+
VMA-21-01 (16)	++	++	++	—	+
VMA-21-01 (8)	++	++	++	—	+
VMA-21-01 (4)	++	++	+++	—	++
VMA-21-01 (2)	++	++	+++	±	+++
VMA-21-01 (1)	++	++	+++	+	+++
VMA-21-01 (0,5)	+++	+++	+++	++	+++
VMA-21-01 (0,25)	+++	+++	+++	++	+++

Примечание. «—» — полная прозрачность среды; «±» — неполная прозрачность среды; «+» — слабый рост; «++» — умеренный рост; «+++» — интенсивный рост.

Note. «—» — full transparency of the medium; «±» — incomplete transparency of the medium; «+» — weak growth; «++» — moderate growth; «+++» — intensive growth.

mirabilis — в концентрациях от 128 до 8 мкг/мл; на низких концентрациях изучаемого соединения отмечался умеренный и интенсивный рост микробов; тогда как в отношении *K. pneumoniae* отмечена полная прозрачность МПБ и отсутствие признаков клебсиеллезного роста в концентрациях от 128 до 4 мкг/мл, слабый рост — в концентрациях 1–2 мкг/мл и умеренный рост — от 0,25 до 0,5 мкг/мл.

В табл. 2 представлены результаты визуальной оценки противомикробной активности пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01 (МПА).

Оценка противомикробной активности гентамицина в отношении *S. aureus* показала отсутствие колоний в концентрациях от 128 до 16 мкг/мл, наличие единичных колоний в концентрациях 8–2 мкг/мл и наличие роста менее 50% от площади чашки Петри в концентрациях от 1 до 0,25 мкг/мл; в отношении *S. pneumoniae*: отсутствие колоний в разведениях от 128 до 32 мкг/мл, наличие единичных колоний — от 16 до 2 мкг/мл и 50% рост — от 1 до 0,25 мкг/мл; в отношении *E. coli*: отсутствие колоний в концентрациях от 128 до 32 мкг/мл, наличие единичных колоний — от 16 до 4 мкг/мл, от 2 до 0,25 мкг/мл — наличие 50% роста от общей площади чашки Петри; в отношении *K. pneumoniae*: отсутствие роста в разведениях от 128 до 8 мкг/мл, наличие единичных колоний в концентрациях — от 4 до

1 мкг/мл и 0,5 — 0,25 — 50% рост; в отношении *P. mirabilis*: отсутствие роста микроорганизмов в концентрации 128–64 мкг/мл, единичные колонии — в разведениях от 32 до 4 мкг/мл, наличие 50% роста от площади чашки Петри в концентрациях от 2 до 0,25 мкг/мл.

Оценка противомикробной активности производного пиримидина VMA-21-01 в отношении *S. aureus* и *S. pneumoniae* показала наличие единичных колоний и 50% роста патогенов в концентрациях от 128 до 8 мкг/мл, в разведениях от 1 до 0,25 мкг/мл рост стафилококков от 50 до 75% от общей площади чашки Петри; в отношении *E. coli*: полное отсутствие роста микроорганизмов наблюдалось в концентрациях 128 и 64 мкг/мл, единичные колонии — 32 и 16 мкг/мл, от 8 до 0,25 мкг/мл наблюдался рост от 50 до 100% от площади чашки Петри; в отношении *K. pneumoniae* не было отмечено роста патогена в концентрациях от 128 до 4 мкг/мл и единичные колонии — в разведениях от 2 до 0,5 мкг/мл; в отношении *P. mirabilis*: единичные колонии были отмечены в концентрациях 128 и 64 мкг/мл, 50% рост от общей площади засева наблюдался в разведениях от 32 до 2 мкг/мл, в концентрациях от 1 до 0,25 мкг/мл был отмечен 75% рост от общей площади.

В табл. 3 показаны МПК пиримидинового соединения под лабораторным шифром VMA-21-01.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что бактерицидный эффект гентамицина в

Таблица 2. Визуальная оценка противомикробной активности пиримидинового соединения VMA-21-01 на МПА
Table 2. Visual assessment of antimicrobial activity of pyrimidine compound VMA-21-01 per MPA

	Концентрация, мкг/мл									
	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25
<i>S. aureus</i>										
Контроль (ДМСО)										
Гентамицин	—	—	—	—	+	+	+	++	++	++
VMA-21-01	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
<i>S. pneumoniae</i>										
Контроль (ДМСО)										
Гентамицин	—	—	—	+	+	+	+	++	++	++
VMA-21-01	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
<i>E. coli</i>										
Контроль (ДМСО)										
Гентамицин	—	—	—	+	+	+	++	++	++	++
VMA-21-01	—	—	+	+	++	++	++	++	+++	++++
<i>K. pneumoniae</i>										
Контроль (ДМСО)										
Гентамицин	—	—	—	—	—	+	+	+	++	++
VMA-21-01	—	—	—	—	—	—	+	+	+	++
<i>P. mirabilis</i>										
Контроль (ДМСО)										
Гентамицин	—	—	+	+	+	+	++	++	++	+++
VMA-21-01	+	+	++	++	++	++	++	+++	+++	+++

Примечание. «—» — отсутствие колоний; «+» — единичные колонии; «++» — ≤50%, «+++» — ≤75%; «++++» — ≤100% заселения площади чашки Петри.

Note. «—» — absence of colonies; «+» — single colonies; «++» — ≤50%, «+++» — ≤75%; «++++» — ≤100% colonization of the Petri dish.

Таблица 3. Минимальные подавляющие концентрации пиримидинового соединения VMA-21-01, мкг/мл
Table 3. Minimum suppressive concentrations of pyrimidine compound VMA-21-01, µg/ml

Соединение	<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. mirabilis</i>	
	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀	МПК ₅₀	МПК ₁₀₀
Гентамицин	1	16	0,25	32	0,25	32	0,25	8	0,5	64
VMA-21-01	32	—	32	—	1	64	0,25	4	2	—

отношении *S. pneumoniae* и *E. coli* реализуется в разведении 32 мкг/мл, в отношении *S. aureus* — 16 мкг/мл, *P. mirabilis* — 64 мкг/мл и в отношении *K. pneumoniae* — в разведении 8 мкг/мл; бактериостатический эффект проявляется в отношении *S. pneumoniae*, *E. coli* и *K. pneumoniae* в концентрации 0,25 мкг/мл, *S. aureus* — 1 мкг/мл, *P. mirabilis* — 0,5 мкг/мл. Пиримидиновое соединение VMA-21-01 не вызывает бактерицидный эффект в отношении *S. aureus* и *S. pneumoniae*, тогда как в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* бактерицидный эффект наблюдается в разведениях 64, 4 мкг/мл, соответственно, бактериостатический: в разведениях 32 мкг/мл в отношении *S. aureus* и *S. pneumoniae*, 1 мкг/мл — в отношении *E. coli*, 0,25 мкг/мл и 2 мг/мл — в отношении *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*.

Определение МПК показало, пиримидиновое соединение VMA-21-01 оказывает более выраженную бактерицидную активность в отношении *K. pneumoniae* по сравнению с гентамицином, тогда как в отношении *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* и *P. mirabilis* противомикробная активность больше у препарата сравнения. В связи с чем далее была проведена статистическая оценка результатов противомикробной активности пиримидинового

соединения VMA-21-01 в отношении *K. pneumoniae* (табл. 4).

Результаты оценки противомикробной активности в отношении *K. pneumoniae* свидетельствуют о сопоставимом бактерицидном действии в концентрациях от 128 до 16 мкг/мл и статистически значимом повышении активности пиримидинового соединения VMA-21-01 в разведениях от 8 до 1 мкг/мл (в 2; 2,8; 1,8 ($p < 0,001$) и 1,6 ($p < 0,01$) раза, соответственно) в сравнении с гентамицином.

Полученные результаты оценки противомикробной активности пиримидинового производного VMA-21-01 подтверждаются результатами других исследований. Так, установлено, что пиримидиновые соединения оказывают выраженное антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [7, 8]. Установлено, что пиримидиновые соединения способны оказывать противомикробное действие в отношении *K. pneumoniae* [9–11]. Механизм антибактериальной активности производных пиримидина может быть обеспечен их способностью ингибирования активности РВР2а, что приводит к подавлению работы лизина, глутамин и аспара-

Таблица 4. Среднестатистические результаты оценки антибактериальной активности пиримидинового соединения VMA-21-01 и гентамицина в отношении *K. pneumoniae*

Table 4. Average statistical evaluation results of the activity demonstrated by VMA-21-01 pyrimidine compound and gentamicin against *K. pneumoniae*

Соединение	Концентрация, мкг/мл				
	128	64	32	16	8
Гентамицин	0	0	0	0	14,28±1,17
VMA-21-01	0	0	0	0	7,05±0,81***

Соединение	Концентрация, мкг/мл				
	4	2	1	0,5	0,25
Гентамицин	37,00±2,86	56,55±4,58	69,22±7,42	86,43±9,52	103,28±8,59
VMA-21-01	13,22±1,28***	30,28±2,46***	41,54±4,27**	46,66±7,59	87,06±6,96

Примечание. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по отношению к показателям антибактериального действия гентамицина

Note. ** — $P < 0.01$; *** — $P < 0.001$ — in relation to the indicators of the antibacterial effect of gentamicin

гина и блоку биосинтеза клеточной стенки бактерии [12]. Описан механизм антибактериального действия производных пиримидина, который заключается в их взаимодействии с ДНК-гиразой, что приводит к нарушению синтеза ДНК и прекращению деления микробной клетки [13]. В настоящее время изучается возможный механизм бактерицидной активности пиримидиновых производных путём ингибирования полимеризации белка FtsZ за счёт подавления активности ГТФ-азы и остановкой деления бактериальных клеток [14]. Принимая во внимание вышеописанное, можно сделать вывод, что пиримидиновые производные оказывают противомикробное действие, затрагивая разнообразные механизмы его реализации, что обеспечивает им эффективность в отношении различных как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Литература/References

1. Frieri M., Kumar K., Butin A. Antibiotic resistance. J Infect Public Health. 2017; 10 (4): 369–378. doi: 10.1016/j.jiph.2016.08.007.
2. Jamal A. Antibiotics in modern medicine: achievements, obstacles and the future. BULLET: Jurnal Multidisiplin Ilmu. 2023; 2 (2): 548–557.
3. Чиряпкин А.С. Обзор производных пиримидина как фармакологически активных соединений. Juvenis scientia. 2022. 8 (5): 16–30. doi: https://doi.org/10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30. EDN: CFSWFH [Chiryapkin A.S. Obzor proizvodnykh pirimidina kak farmakologicheski aktivnykh soedinenii. Juvenis scientia. 2022. 8 (5): 16–30. doi: https://doi.org/10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30. EDN: CFSWFH (in Russian)]
4. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidine-containing hybrids: emphasis on pharmacological application. Journal of Molecular Structure. 2021; 1230: 129833. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129833.
5. Тюренков И.Н., Цибизова А.А., Самотруева М.А., Озеров А.А. Иммунотропные свойства карбонильного производного хиначолина. Астраханский медицинский журнал. 2017; 12 (2): 81–88. [Tyurenkov I.N., Tsibizova A.A., Samotrueva M.A., Ozerov A.A. Immunotropnye svoystva karbonil'nogo proizvodnogo khinazolina. Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal. 2017; 12 (2): 81–88. (in Russian)]
6. ELkanzi N. A. Synthesis and biological activity of some pyrimidine derivatives: a review. Oriental Journal of Chemistry. 2020; 36 (6): 1001. doi: https://doi.org/10.13005/OJC/360602.
7. Ahmed K., Choudhary M. I., Saleem R.S.Z. Heterocyclic pyrimidine derivatives as promising antibacterial agents. Eur J Med Chem. 2023; 259: 115701. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115701.
8. Andrews B., Komati K., Mohan S. Synthesis and comparison of the antibacterial activity of pyrimidine derivatives. Journal of Chemical Sciences 2017; 129: 335–341. doi: 10.1007/s12039-017-1228-z.
9. Хмидет А.Б.С., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Самотруева М.А. Оценка противомикробной активности пиримидинового соединения в отношении *Klebsiella pneumoniae*. Антибиотики и химиотер. 2023; 68 (1–2): 22–26. doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-22-26. [Hmidet A., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Samotrueva M.A. Evaluation of the antimicrobial activity of pyrimidine compound 3-(2-benzyloxy-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-ol in relation to *Klebsiella pneumoniae*. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2023; 68 (1–2): 22–26. doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-22-26. (in Russian)]
10. Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Самотруева М.А. Оценка противомикробной активности пиримидинового соединения 2-метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3h)-он в отношении *Klebsiella pneumoniae* в условиях *in vivo*. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. 38 (1): 175–180. doi: https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-175-180 [Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Samotrueva M.A. Otsenka protivomikrobnoi aktivnosti pirimidinonovogo soedineniya 2-metil-3-(2-fenil-2-oksoetil)khinazolin-4(3h)-on v otnoshenii *Klebsiella pneumoniae* v usloviyakh *in vivo*. Sibirskii Zhurnal Klinicheskoi i Eksperimental'noi Meditsiny. 2023. 38 (1): 175–180. doi: https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-175-180 (in Russian)]
11. Старикова А.А., Габитова Н.М.К., Цибизова А.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А. и др. Изучение антимикробной активности новых производных хиначолин-4(3n)-она по отношению к *Echerichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Астраханский медицинский журнал. 2022; 17 (1): 60–71. [Starikova A.A., Gabitova N.M.K., Tsibizova A.A., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A. i dr. Izuchenie antimikrobnoi aktivnosti novykh proizvodnykh khinazolin-4(3n)-ona po ot-

- nosheniyu k *Echerichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal. 2022; 17 (1): 60–71. (in Russian)]
12. Mahasenan K.V., Molina R., Bouley R., Batuecas M.T., Fisher J.E., Hermoso J.A. et al. Conformational dynamics in penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, allosteric communication network and enablement of catalysis. J Am Chem Soc. 2017; 139 (5): 2102–2110. doi: 10.1021/jacs.6b12565.
 13. Mahato A., Shrivastava B., Shanthi N. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of substituted quinazolinones as antibacterial agents. Chemical Science Transactions. 2015; 4 (2): 595–603. doi: <https://doi.org/10.7598/cst2015.995>.
 14. Fan Z., Li Yu., Jin Yu., Li H., Lu Yu. J., Yan S. K. et al. Antibacterial activity and mechanism of action of thio phenyl substituted pyrimidine derivative. RSC Adv. 2019; 9 (19): 10739–10744. doi: 10.1039/C9RA01001G.

Поступила / Received 10.02.2024

Принята в печать / Accepted 21.02.2024

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.

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

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.

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

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, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751.

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

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

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

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

Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биоплёнок штаммов бактерий

*А. В. УСТЮЖАНИН, Г. Н. ЧИСТЯКОВА, И. И. РЕМИЗОВА

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, Екатеринбург, Россия

Резюме

Актуальность. Согласно данным Международного центра по контролю за заболеваниями (Center for Disease Control — CDC) 65–80% всех бактериальных инфекций, регистрируемых в странах всего Мира, ассоциированы со способностью их возбудителей образовывать биоплёнки. Для борьбы с биоплёнками разрабатываются различные способы, в том числе связанные с использованием ферментов, белков, экстрактов растений, композиционных антибактериальных покрытий. Способностью к плёнкообразованию обладают как антибиотикорезистентные, так и чувствительные штаммы, что подтверждает актуальность проблемы биоплёнкообразования бактериальными клетками и необходимость поиска решения вопроса лечения инфекций, вызванных плёнкообразующими изолятами. **Цель исследования** — изучить влияния ферментного препарата Вобэнзим на формирование биоплёнок клинических изолятов бактерий и определить наличие потенцирующего эффекта на действие антибиотиков. **Материал и методы.** Использовали бактериологический метод. Изучали 20 штаммов, которые отличались способностью к плёнкообразованию. **Результаты.** Наиболее выраженной плёнкообразующей способностью обладали *Escherichia coli* (ОП=1,0), *Enterococcus faecalis* (ОП=0,649), выделенный из отделяемого цервикального канала, и *Enterobacter aerogenes* (ОП=0,406), выделенный из отделяемого зева новорождённого ребёнка. Культивирование всех изучаемых штаммов в присутствии препарата Вобэнзим достоверно снижает их плёнкообразующую способность (ОП без добавления фермента — $0,255 \pm 0,005$; с ферментом — $0,084 \pm 0,006$, $p=0,0009$). Потенцирование антибиотиков ампициллина и амикацина ферментным препаратом Вобэнзим подтверждено снижением КОЕ/мкл более чем в два раза. **Заключение.** Культивирование штаммов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Enterobacter aerogenes* в присутствии препарата Вобэнзим достоверно снижает их способность к плёнкообразованию, что может быть использовано для профилактики биоплёнкообразования и при эрадикации штаммов условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекционно-воспалительные процессы слизистых оболочек нестерильных в норме локусов человеческого организма. Совместное использование препарата Вобэнзим с антибактериальной терапией оказывает как непосредственный потенцирующий эффект антибактериальных препаратов, так и опосредованное воздействие, повышающее клиническую эффективность от антибактериальной терапии за счёт снижения плёнкообразующей способности.

Ключевые слова: Вобэнзим; *E. coli*; биоплёнки; плёнкообразование; ферменты

Для цитирования: Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биоплёнок штаммов бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 10–14. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14>. EDN: VRVRAO.

Study of the Wobenzym Enzyme Preparation Effect on the Formation of Bacterial Biofilms

*ALEXANDER V. USTYUZHANIN, GUZEL N. CHISTYAKOVA, IRINA I. REMIZOVA

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. According to the International Center for Disease Control (CDC), 65–80% of all bacterial infections recorded in countries around the world are associated with the ability of their pathogens to form biofilms. To eliminate biofilms, various methods are being developed, including those involving the use of enzymes, proteins, plant extracts, and composite antibacterial coatings. Both antibiotic-resistant and sensitive strains have the ability to form biofilms, which confirms the relevance of the problem of biofilm formation by bacterial cells and the necessity of finding a solution to the treatment of infections caused by film-forming isolates. **The aim** was to study the influence of the Wobenzym enzyme preparation on the formation of biofilms of clinical bacterial isolates and to determine the presence of a potentiating effect on the action of antibiotics. **Material and methods.** A bacteriological method was used in the study. In this work, 20 strains that differed in their ability to form films were studied. **Results.** The most pronounced film-forming ability was exhibited by *Escherichia coli* (OD=1.0) and *Enterococcus faecalis* (OD=0.649), isolated from the discharge of the cervical canal, as well as *Enterobacter aerogenes* (OD=0.406), isolated from the discharge of the pharynx of a newborn child. Cultivation of all studied strains in the presence of Wobenzym significantly reduces their film-forming ability (OD without the addition of enzyme — 0.255 ± 0.005 ; with enzyme — 0.084 ± 0.006 , $P=0.0009$). Potentiation of the antibiotics ampicillin and amikacin by the Wobenzym enzyme preparation was confirmed by a more than two-fold decrease in CFU/ μ l.

*Адрес для корреспонденции: ул. Репина, д. 1. НИИ охраны материнства и младенчества, г. Екатеринбург, Россия, 620028. E-mail: ust103@yandex.ru



*Correspondence to: 1 Repina st., Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Ekaterinburg, 620028 Russia. E-mail: ust103@yandex.ru



EDN: VRVRAO

Conclusion. Cultivation of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterobacter aerogenes* strains in the presence of Wobenzym significantly reduces their ability to form biofilms, which can be used to prevent biofilm formation and eradicate strains of opportunistic microorganisms that cause infectious and inflammatory processes in normally non-sterile mucous membrane loci of the human body. The combined use of Wobenzym with antibacterial therapy has a direct potentiating effect of antibacterial drugs, as well as an indirect effect that increases the clinical effectiveness of antibacterial therapy by reducing the film-forming ability.

Keywords: Wobenzym; *E. coli*, biofilms, film formation, enzymes.

For citation: Ustyuzhanin A. V., Chistyakova G. N., Remizova I. I. Study of the Wobenzym enzyme preparation effect on the formation of bacterial biofilms. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 10–14. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14>. EDN: VRRVAO.

Введение

Согласно данным Международного центра по контролю за заболеваниями (Center for Disease Control — CDC), 65–80% всех бактериальных инфекций, регистрируемых в странах всего Мира, ассоциированы со способностью их возбудителей образовывать биоплёнки [1]. «Биоплёнками» (англ. — biofilms) более 30 лет назад стали называть микробные сообщества, принципиально отличающиеся по своей организации от существования бактерий в виде единичных клеток [2]. Продукция компонентов биоплёнки является видоспецифическим процессом, который может развиваться несколькими путями и зависит от влияния факторов окружающей среды [3].

Биоплёнкообразование может происходить как на искусственных материалах (абиотические поверхности) в человеческом организме, например, урологические катетеры, камни в почках, импланты суставов, клапаны сердца, вспомогательный операционный материал и др., так и на слизистых оболочках (биотические поверхности). Наиболее распространёнными инфекциями, не связанными с инородными телами, являются инфекции мочевыводящих путей, средний отит, тонзиллит, а также хронические воспалительные процессы, сопровождающиеся образованием биоплёнок [4]. Формирование биоплёнок бактериальными сообществами рассматривается как один из способов их выживания за счёт устойчивости микроорганизмов к различным физическим, химическим и биологическим факторам в составе биоплёнки. Её рассматривают как форму персистенции микроорганизмов в макроорганизме [5].

Устойчивость бактериальных штаммов, связанная с формированием биоплёнки, обусловлена ограниченной диффузией антибактериальных препаратов, дифференциальной физиологической активностью, активацией специфических механизмов защиты и образованием клеток-персистеров [6].

Для борьбы с биоплёнками разрабатываются различные способы, в том числе связанные с использованием ферментов, белков, экстрактов растений, композиционных антибактериальных покрытий, также применяют сочетание антибио-

тиков — одного, способного проникать через матрикс биоплёнки, и второго — с установленной чувствительностью бактерий [7]. Доказана способность экстракта семян грейпфрута ингибировать плёнкообразование штаммами *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [8]. Обнаружен ингибирующий биоплёнкообразование эффект эфирных масел лекарственных растений в отношении *E. coli*, выделенных от пациентов с инфекцией мочевыводительных путей в 80–85% случаях [9]. Однако до сих пор не разработаны чёткие алгоритмы по профилактике биоплёнкообразования у условно-патогенных микроорганизмов и эрадикации возбудителей инфекционно-воспалительных состояний, образовавших биоплёнки в процессе колонизации человеческого организма.

Стоит обратить внимание, что способностью к плёнкообразованию обладают как антибиотикорезистентные штаммы *E. coli*, так и чувствительные к препаратам изоляты [10], что подтверждает актуальность проблемы биоплёнкообразования бактериальными штаммами и необходимость поиска решения вопроса лечения инфекций, вызванных плёнкообразующими изолятами.

Цель исследования — изучить влияния ферментного препарата Вобэнзим на формирование биоплёнок клинических изолятов бактерий и определить наличие потенцирующего эффекта на действие антибиотиков.

Материал и методы

Для выявления бактерий, проявляющих повышенную плёнкообразующую способность и ассоциированных с воспалительными заболеваниями человека, исследовали 40 штаммов, выделенных от пациентов отделений перинатального центра. Из них 20 штаммов, которые отличались способностью к плёнкообразованию, были включены в исследование. При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала получены 17 штаммов, 1 выделен из следа и 2 изолированы при посеве отделяемого слизистой зева. Первичный посев клинического материала осуществляли на питательные среды: дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо для выделения энтеробактерий и на кровяно-сыровоточный агар (основа — Conda, Испания) для определения гемолитической активности выделенных микроорганизмов, питательную среду для выделения стафилококков (Стафилококкагар), сабуру (Condalab, Испания), питательную среду для выделения и культивирования лактобацилл (Лактоагар, производства ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия).

Идентификацию бактерий до вида и определение антибиотикочувствительности к антибактериальным препаратам (ампициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, эртапенем, меропенем, амикацин, гентамицин, ципрофлоксацин, тайгециклин, фосфомицин, нитрофурантоин, триметоприм + сульфаметоксазол) проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (Bio Mérieux, Франция), согласно инструкции производителя, с использованием карт VITEK 2 GN (идентификация) и AST-N360 (определение антибиотикочувствительности).

Для оценки влияния ферментов на плёнообразование использовали препарат Вобэнзим, содержащий трипсин, панкреатин, рутозида тригидрат, химотрипсин, бромелаин, липазу, амилазу, папаин.

Для формирования биоплёнок культивировали чистые культуры бактерий в 96-луночном планшете с П-образными лунками (МиниМед, г. Брянск, Россия) в течение 18 ч в 300 мкл тиогликолевой среды (Питательная среда для контроля стерильности, ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия) в присутствии ферментного препарата Вобэнзим и без него.

Для анализа образования биоплёнок удаляли культуральную жидкость, однократно промывали лунки стерильным физиологическим раствором.

Высушивали лунки в течение 2 ч при температуре 37°C в термостате.

Добавляли кристаллический генцианвиолет (BD BBL, США), выдерживали экспозицию в течение 10 мин.

Трижды промывали дистиллированной водой, добавляли 96° этиловый спирт, выдерживали экспозицию 10 мин и измеряли поглощение световой волны на микропланшетном фотометре (ImmunoChem-2100, США). Сравнивали полученные результаты в лунках, в которых культивировали штаммы с ферментным препаратом Вобэнзим и без него.

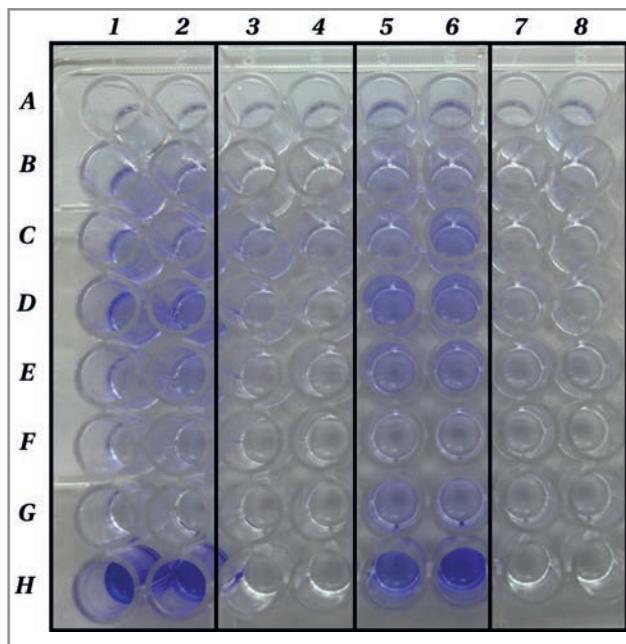
Для оценки потенцирования антибиотиков выбрали ампициллин, как препарат стартовой терапии в акушерско-гинекологической практике, и амикацин, относящийся к аминогликозидам, как представитель другой (не бета-лактамы антибиотиков) химической группы. К обоим препаратам тестируемые штаммы были чувствительными. *E. coli* культивировали в тиогликолевой среде в присутствии ампициллина и амикацина с добавлением ферментного препарата Вобэнзим и без него, осуществляли высеив выросших микроорганизмов после предварительного разведения и проводили последующий подсчёт выросших колоний. Полученные результаты исследования выражали в абсолютных показателях оптической плотности (ОП), отражающей интенсивность образования биоплёнки. При расчёте уровня статистической значимости (*p*) использовали критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе проведённых исследований установлено, что изучаемые штаммы обладают разной плёнообразующей способностью (рисунок).

Изучена плёнообразующая способность 40 клинических изолятов, выделенных от пациентов перинатального центра, из которых у 20 штаммов микроорганизмов выявлена повышенная способность к плёнообразованию: *Escherichia coli* — 16, *Klebsiella pneumoniae* — 1, *Enterococcus faecalis* — 2 и *Enterobacter aerogenes* — 1 (табл. 1).

Как видно из представленных данных, все штаммы характеризовались способностью к плёнообразованию, что подтверждено интен-



Интенсивность окрашивания генцианвиолетовым красителем этилового спирта в лунках после культивирования штаммов с разной плёнообразующей способностью в присутствии ферментного препарата Вобэнзим и без него.

Примечание. В лунках A1–A4 отрицательный контроль без добавления микроорганизмов. Один и тот же штамм культивировали в четырёх лунках, из которых в две добавляли Вобэнзим, а в две нет. Во все лунки столбцов 3, 4, 7 и 8 добавляли Вобэнзим. Например, в лунках B1, B2, B3, B4 культивировали штамм *E. coli* 259л, при этом в B3, B4 добавляли Вобэнзим, а в B1, B2 — нет. H1, H2, H3, H4 — лунки, в которых культивировали штаммы с выраженной плёнообразующей способностью. G1, G2, G3, G4 — лунки, в которых культивировали штаммы без плёнообразующей способности.

The intensity of staining with gentian violet alcoholic solution in the wells after cultivating strains with different film-forming abilities in the presence of the Wobenzym enzyme preparation and without it.

Note. Wells A1–A4 contain negative control without the addition of microorganisms. The same strain was cultured in four wells, Wobenzym was added to two of those wells and was not added to two other wells. Wobenzym was added to all wells of columns 3, 4, 7 and 8. For example, the *E. coli* strain 259l was cultivated in wells B1, B2, B3, B4; Wobenzym was added to B3, B4, but not to B1, B2. Strains with pronounced film-forming ability were cultivated in H1, H2, H3, H4 wells. Strains without film-forming ability were cultivated in G1, G2, G3, G4 wells.

сивностью окраски биоплёнки генцианвиолетом (ОП \geq 0,1). Наиболее выраженной плёнообразующей способностью обладали *E. coli* (ОП=1,0), *E. faecalis* (ОП=0,649), выделенный из отделяемого цервикального канала, и *E. aerogenes* (ОП=0,406), выделенный из отделяемого зева новорождённого ребёнка. Культивирование всех представленных в табл. 1 штаммов в присутствии препарата Вобэнзим достоверно снижает их

Таблица 1. Оптическая плотность, отражающая интенсивность биоплёнкообразования изучаемых штаммов после культивирования в присутствии препарат Вобэнзим и без него

Table 1. Optical density, reflecting the intensity of biofilm formation in the studied strains after cultivation in the presence of Wobenzym and without it

№ п/п	№ штамма	Вид микроорганизма	Локус	Дата выделения	ОП без фермента	ОП + Вобэнзим
1	134	<i>E. coli</i>	ц. к.	13.11.2023	0,137	0,057
2	178	<i>E. coli</i>	ц. к.	23.11.2023	0,113	0,097
3	202	<i>E. coli</i>	ц. к.	23.11.2023	0,119	0,1
4	216/1	<i>E. coli</i>	ц. к.	23.11.2023	1,007	0,1
5	216/2	<i>E. faecalis</i>	ц. к.	30.11.2023	0,649	0,093
6	291	<i>E. coli</i>	ц. к.	30.11.2023	0,108	0,065
7	319	<i>E. coli</i>	ц. к.	30.11.2023	0,1	0,051
8	32/1	<i>E. aerogenes</i>	зев	05.12.2023	0,406	0,0099
9	32/2	<i>E. faecalis</i>	зев	05.12.2023	0,275	0,083
10	39	<i>E. coli</i>	послед	04.12.2023	0,395	0,107
11	78	<i>E. coli</i>	ц. к.	05.12.2023	0,23	0,104
12	92	<i>E. coli</i>	ц. к.	06.12.2023	0,125	0,038
13	182	<i>K. pneumoniae</i>	ц. к.	11.12.2023	0,276	0,126
14	175	<i>E. coli</i>	ц. к.	11.12.2023	0,136	0,066
15	75	<i>E. coli</i>	ц. к.	12.12.2023	0,169	0,094
16	368	<i>E. coli</i>	ц. к.	30.11.2023	0,113	0,088
17	138	<i>E. coli</i>	ц. к.	08.12.2023	0,123	0,089
18	239	<i>E. coli</i>	ц. к.	13.12.2023	0,111	0,091
19	281	<i>E. coli</i>	ц. к.	15.12.2023	0,257	0,124
20	259	<i>E. coli</i>	ц. к.	14.12.2023	0,254	0,1

Примечание. ц. к. — цервикальный канал.

Note. ц. к. — cervical canal.

Таблица 2. Число колониеобразующих единиц после культивирования штаммов *Escherichia coli* в присутствии препарата Вобэнзим и без него

Table 2. The number of colony-forming units after cultivation of *E. coli* strains in the presence of Wobenzym and without it

Антибиотик	№ штамма	Вид микроорганизма	КОЕ/мкл без Вобэнзим	КОЕ/мкл с Вобэнзим
Амикацин	39	<i>E. coli</i>	25	11
Амикацин	134	<i>E. coli</i>	121	47
Ампициллин	291	<i>E. coli</i>	69	37

Примечание. КОЕ — колониобразующие единицы

Note. КОЕ — colony forming units

плёнкообразующую способность (ОП без добавления фермента — 0,255±0,005; с ферментом — 0,084±0,006, $p=0,0009$).

Штаммы под номерами 32/1, 32/2, 39, 75, 78, 92, 134, 138, 178, 182, 202, 216/1, 216/2, 281, 291, 368 были чувствительными ко всем тестируемым антибактериальным препаратам. Штаммы 319 и 259 сформировали устойчивость к ампициллину, 175 — к ампициллину и амоксициллину+клавулановая кислота. *E. coli* 239 продуцировала бета-лактамазу расширенного спектра действия и была резистентной к цефотаксиму из группы цефалоспоринов, сохранив чувствительность к аминогликозидам и к препаратам из группы резерва (меропенем, эртапенем).

Таким образом, снижение плёнкообразующей способности при культивировании клинических штаммов грамотрицательных бактерий в жидкой питательной среде в присутствии ферментного препарата Вобэнзим наблюдалось как для чувствительных ко всем тестируемым антибактериальным препаратам штаммам, так и к бета-лактамаза продуцирующим изолятам.

Потенцирование антибиотиков ампициллина, амикацина ферментным препаратом Вобэнзим представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, потенцирование антибиотиков ампициллина, амикацина ферментным препаратом Вобэнзим подтверждено снижением КОЕ/мкл более чем в два раза.

Заключение

Культивирование штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* и *E. aerogenes* в присутствии препарата Вобэнзим достоверно снижает их способность к плёнкообразованию, что может быть использовано для профилактики биоплёнкообразования, и при эрадикации штаммов условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекционно-воспалительные процессы слизистых оболочек нестерильных в норме локусов человеческого организма. Совместное использование препарата Вобэнзим с антибактериальной терапией оказывает как непосредственный потенци-

рующий эффект антибактериальных препаратов, так и опосредованное воздействие, повышающее клиническую эффективность от антибактериальной терапии за счёт снижения плёнообразующей способности.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Матосова Е.В., Беседнова Н.Н., Кусайкин М.И., Андриюков Б.Г., Макаренкова И.Д., Шелканов М.Ю., Ляпун И.Н., Бынина М.П., Ермакова С.П., Звягинцева Т.Н. Антибиоплёночная активность фукоиданов бурых водорослей. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (9–10): 5–11. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-5-11>. [Matosova E.V., Besednova N.N., Kusaiyin M.I., Andriyukov B.G., Makarenkova I.D., Shchelkanov M.Yu., Lyapun I.N., Bynina M.P., Ermakova S.P., Zvyagintseva T.N. Antibiofilm activity of fucoidans isolated from brown algae. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68 (9–10): 5–11. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-5-11>. (in Russian)]
2. Хрянин А.А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления. *Антибиотики и химиотер.* 2020; 65 (5–6): 70–77. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77>. [Khryanin A.A. Microbial biofilms: modern concepts. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020; 65 (5–6): 70–77. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77>. (in Russian)]
3. Tølker-Nielsen T. Biofilm development. *Microbiol Spectr.* 2015 Apr; 3 (2): MB-0001-2014. doi: [10.1128/microbiolspec.MB-0001-2014](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0001-2014). PMID: 26104692.
4. Mirzaei R., Mohammadzadeh R., Alikhani M.Y., Shokri Moghadam M., Karampoor S., Kazemi S., Barfipoursalar A., Yousefimashouf R. The biofilm-associated bacterial infections unrelated to indwelling devices. *IUBMB Life.* 2020 Jul; 72 (7): 1271–1285. doi: [10.1002/iub.2266](https://doi.org/10.1002/iub.2266). Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150327.
5. Николенко М.В., Барышникова Н.В., Малишевская О.И., Еноктаева О.В., Васева Е.М. Изучение динамики биоплёнообразования *Candida* sp. в течение суток модифицированным макрометрическим методом. *Инфекция и иммунитет.* 2022; 12 (6): 1129–1135. doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-AHC-1929>. [Nikolenko M.V., Baryshnikova N.V., Malishevskaya O.I., Enoktaeva O.V., Vaseva E.M. A 24-hour *Candida* sp. biofilm formation dynamically assessed with modified ma-

Информация об авторах

Устюжанин Александр Владимирович — к. м. н., ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. Scopus Author ID: 57222579250. ORCID ID: 0000-0001-8521-7652

Чистякова Гузель Нуховна — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ResearcherID: S-6161-2016. Scopus Author ID: 56358317100. ORCID ID: 0000-0002-0852-6766

Ремизова Ирина Ивановна — к. б. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ResearcherID: AAG-9990-2020. Scopus Author ID: 14021902700. ORCID ID: 0000-0002-4238-4642

Участие авторов. Устюжанин А. В. — дизайн, концепция исследования, постановка эксперимента, написание текста рукописи, подбор публикаций по теме статьи; Чистякова Г. Н. — дизайн, концепция исследования, анализ полученных данных, редактирование текста публикации; Ремизова И. И. — анализ полученных данных, статистическая обработка, редактирование текста.

- crometric method. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet.* 2022; 12 (6): 1129–1135. doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-AHC-1929>. (in Russian)]
6. Ciofu O., Tølker-Nielsen T. Antibiotic tolerance and resistance in biofilms. In: T. Bjarnsholt, P. Jensen, C. Moser, N. Høiby (eds.). *Biofilm Infections.* Springer, New York, NY. 2010. doi: [10.1007/978-1-4419-6084-9_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6084-9_13).
7. Польша О.А., Дабизева А.Н., Ворошилова Н.Н. Влияние композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* на формирование и разрушение бактериальных биоплёнок. *Эпидемиология и профилактика.* 2018; 17 (4): 20–25. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25>. [Polygach O.A., Dabizheva A.N., Voroshilova N.N. Effect of the composition of lytic bacteriophages of *P. aeruginosa* formation and destruction of bacterial biofilms. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17 (4): 20–25. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25>. (in Russian)]
8. Song Y.J., Yu H.H., Kim Y.J., Lee N.K., Paik H.D. Anti-Biofilm Activity of Grapefruit Seed Extract against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *J Microbiol Biotechnol.* 2019 Aug 28; 29 (8): 1177–1183. doi: [10.1007/s12010-019-05022-2](https://doi.org/10.1007/s12010-019-05022-2). PMID: 31370119.
9. Lagha R., Ben Abdallah F., Al-Sarhan B.O., Al-Sodany Y. Antibacterial and biofilm inhibitory activity of medicinal plant essential oils against *Escherichia coli* isolated from UTI patients. *Molecules.* 2019 Mar 23; 24 (6): 1161. doi: [10.3390/molecules24061161](https://doi.org/10.3390/molecules24061161). PMID: 30909573; PMCID: PMC6471185.
10. Giedraitiene A., Pereckaite L., Bredelyte-Gruodiene E., Virgailis M., Ciapiene I., Tatarunas V. CTX-M-producing *Escherichia coli* strains: resistance to tetracycline, fosfomycin, nitrofurantoin and biofilm formation. *Future Microbiol.* 2022 Jul; 17: 789–802. doi: [10.2217/fmb-2021-0202](https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0202). Epub 2022 May 13. PMID: 35549350.

Поступила / Received 05.02.2024

Принята в печать / Accepted 14.02.2024

About the authors

Alexander V. Ustyuzhanin — Ph. D. in Medicine, Leading Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology, and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia. Scopus Author ID: 57222579250. ORCID ID: 0000-0001-8521-7652

Guzel N. Chistyakova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology, and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia. ResearcherID: S-6161-2016. Scopus Author ID: 56358317100. ORCID ID: 0000-0002-0852-6766

Irina I. Remizova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology, and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia. ResearcherID: AAG-9990-2020. Scopus Author ID: 14021902700. ORCID ID: 0000-0002-4238-4642

Антибактериальная и антибиоплёночная активность N-арилпроизводных бензимидазола, бензотриазола и их гибридов

*Р. С. БЕГУНОВ, Д. О. ЕГОРОВ, А. В. ЧЕТВЕРТАКОВА, А. И. ХЛОПОТИНИН, Л. И. САВИНА, В. А. ВИНОГРАДОВА, А. А. ЗУБИШИНА

Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова, Ярославль, Россия

Резюме

Актуальность. Рост числа штаммов бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, вызывающих трудно излечимые инфекционные заболевания, стал одной из серьёзных проблем XXI века. Поэтому в настоящее время существует острая потребность в новых препаратах, действующих против резистентных микроорганизмов. **Цель.** Сравнение способности ингибировать рост и образование биоплёнок грамположительных *Bacillus subtilis* и грамотрицательных *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* бактерий соединениями, содержащими один или два фармакофорных полиазагетероцикла. **Методы.** Антибактериальную активность полиазагетероциклов оценивали методом серийных разведений в концентрации 31,25–1000 мкг/мл в отношении планктонных форм и биоплёнок *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Escherichia coli* AB1157, *Bacillus subtilis* VKM B-407. Минимальная подавляющая концентрация (МПК₅₀) была определена как концентрация тестируемого соединения, подавляющая рост бактерий после 24 ч инкубации на 50 %. В качестве тестируемых соединений использовали производные трифторметилбензола, содержащие бензимидазольный и/или бензотриазольный циклы. **Результаты.** Изучена антибактериальная и антибиоплёночная активность N-арилпроизводных бензимидазола, бензотриазола и гибридов на их основе. Соединения, содержащие бензимидазольный цикл, обладали большим антибактериальным эффектом по сравнению с аналогами с бензотриазольным фрагментом. Новые гибридные материалы способны ингибировать факторы патогенности бактерий, такие как способность образования биоплёнок (биоплёнокообразование). Наличие метильного и трифторметильного заместителя во втором положении бензимидазола усиливало антибиоплёночную активность гибридной молекулы. **Заключение.** Наличие в соединении бензимидазольного цикла является обязательным условием проявления высокой антимикробной активности. Наблюдался синергизм действия двух азагетероциклов — бензимидазольного и бензотриазольного в гибридном соединении на биоплёнокообразование бактерий, являющееся важной детерминантой вирулентности. Полученные гибридные вещества являются перспективными соединениями для разработки новых антибактериальных препаратов в отношении резистентных бактерий.

Ключевые слова: бензимидазол; бензотриазол; линкер; фармакофор; гибрид; антибактериальная и антибиоплёночная активность; *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Escherichia coli* AB1157, *Bacillus subtilis* VKM B-407

Для цитирования: Бегунов Р. С., Егоров Д. О., Четвертакова А. В., Хлопотинин А. И., Савина Л. И., Виноградова В. А., Зубишина А. А. Антибактериальная и антибиоплёночная активность N-арилпроизводных бензимидазола, бензотриазола и их гибридов. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 15–22. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-15-22>.

Antibacterial and Antibiofilm Activity of N-Aryl Derivatives of Benzimidazole, Benzotriazole and Their Hybrids

*ROMAN S. BEGUNOV, DMITRIY O. EGOROV, ANNA V. CHETVERTAKOVA, ALEKSANDR I. CHLOPOTININ, LUIZA I. SAVINA, VERONIKA A. VINOGRADOVA, ALLA A. ZUBISHINA

P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

Abstract

Background. The growing number of multidrug-resistant bacterial strains causing intractable infectious diseases has become one of the serious problems of the 21st century. Therefore, new drugs that act against resistant microorganisms are urgently needed. **The aim of the study.** Comparison of the ability to inhibit the growth and formation of biofilms of Gram-positive *Bacillus subtilis* and Gram-negative *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* bacteria with compounds containing one or two pharmacophore polyazaheterocycles. **Material and methods.** The antibacterial activity of polyazaheterocycles was evaluated by serial dilution at a concentration of 31.25–1000 µg/ml against planktonic forms and biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Escherichia coli* AB1157, and *Bacillus subtilis* VKM B-407. The minimum inhibitory concentration (MIC₅₀) was defined as the concentration of the test compound that suppresses bacterial growth by 50% after 24 hours of incubation. Trifluoromethylbenzene derivatives containing benzimidazole and/or benzotriazole cycles were used as test compounds. **Results.** The antibacterial and antibiofilm activity of N-aryl derivatives of benzimidazole, benzotriazole and hybrids based on them were studied. Compounds containing the benzimidazole cycle had a greater antibacterial effect compared to ana-

*Адрес для корреспонденции: ул. Советская, д. 14, ЯГУ им. П. Г. Демидова, г. Ярославль, Россия, 150003. E-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru



EDN: EETRYB

*Correspondence to: 14 Sovetskaya st., P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, 150003 Russia. E-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru



logues with a benzotriazole fragment. New hybrid materials are capable of inhibiting bacterial pathogenicity factors, such as the ability to form biofilms. The presence of a methyl and trifluoromethyl substituent in the second position of benzimidazole enhanced the antibiofilm activity of the hybrid molecule. **Conclusion.** The presence of a benzimidazole cycle in the compound is a prerequisite for the manifestation of high antimicrobial activity. The synergism of the action of two azaheterocycles — benzimidazole and benzotriazole — in a hybrid compound on bacterial biofilm formation, which is an important virulence determinant, was observed. The resulting hybrid substances are promising compounds for the development of new antibacterial drugs against resistant bacteria.

Keywords: benzimidazole; benzotriazole; linker; pharmacophore; hybrid; antibacterial and antibiofilm activity; *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Escherichia coli* AB1157, *Bacillus subtilis* BKM B-407

For citation: Begunov R. S., Egorov D. O., Chetvertakova A. V., Khlopotin A. I., Savina L. I., Vinogradova V. A., Zubishina A. A. Antibacterial and antibiofilm activity of N-aryl derivatives of benzimidazole, benzotriazole and their hybrids. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 15–22. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-15-22>.

Введение

Бактериальные инфекции представляют серьёзную угрозу для жизни и здоровья населения. Это связано с быстрым формированием у бактерий устойчивости к существующим антибиотикам [1–4]. Другой проблемой, связанной с лечением инфекционных заболеваний, является способность микроорганизмов образовывать биоплёнку [5]. Бактериальная биоплёнка блокирует работу антибиотиков, приводит к высокой заболеваемости и смертности в медицинских учреждениях, наносит значительный экономический ущерб [6, 7]. В настоящее время известно небольшое количество антибиотиков проявляющих антибиоплёночную активность. Поэтому поиск новых веществ, способных уничтожать микроорганизмы, устойчивые к традиционным антибиотикам, а также клетки в биоплёнках, является актуальной задачей медицинской и фармацевтической химии.

В настоящее время перспективной стратегией создания эффективных лекарственных препаратов, в том числе антимикробных, является разработка гибридных молекул, содержащих несколько различных фармакофорных фрагментов [8–11]. Как правило, это азотсодержащие гетероциклы. Это связано с тем, что подобные соединения проявляют сильную антимикробную активность в отношении широкого ряда бактерий [12–14]. Особое место среди них занимают производные бензимидазола [15–19]. Этот гетероцикл входит в топ 10 наиболее часто встречаемых в структуре биологически активных веществ фармакофоров [20]. Отмечается огромный антимикробный потенциал соединений, содержащих бензимидазольный фрагмент [21, 22]. Другим перспективным фармакофором является бензотриазольный цикл [8, 23]. В недавних исследованиях было обнаружено, что бензимидазолы и триазолы способны воздействовать на факторы вирулентности, не угнетая роста бактерий. В частности, эти соединения блокировали Quorum Sensing систему и препятствовали процессу биоплёнокообразования [24–29]. Поэтому можно ожидать, что гибридное вещество, содержащее фармакофорные бензимидазольный и

бензотриазольный циклы, будет проявлять антимикробную и антибиоплёночную активность.

Биологическую активность соединений оценивали *in vitro* в отношении бактерий *Bacillus subtilis* BKM B-407, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Escherichia coli* AB1157.

B. subtilis BKM B-407 — вид грамположительных спорообразующих факультативно аэробных почвенных бактерий. Является постоянным членом микробиоценозов почвы, кишечника животных и человека, встречается в воде и в воздухе. Штамм получен из Всероссийской коллекции микроорганизмов и служит стандартным объектом для лабораторных исследований. *B. subtilis* непатогенная бактерия, которая широко используется в сельскохозяйственной, пищевой, фармацевтической и медицинской промышленности [30]. Однако появляется информация о патогенности отдельных штаммов. Обнаружены резистентофармы по отношению к различным группам антибиотиков вплоть до 4-го поколения [31, 32].

Pseudomonas aeruginosa относится к числу наиболее вирулентных условно-патогенных микроорганизмов и является ведущей причиной таких нозокомиальных инфекционных заболеваний, как муковисцидоз, пневмония, синусит, артрит [33, 34]. Помимо этого, *P. aeruginosa* формирует мощную биоплёнку, значительно затрудняющую процесс антибиотикотерапии [35]. Проблему осложняет и то, что *P. aeruginosa* обладает множеством механизмов устойчивости к антибиотикам, такими как система эффлюкса, высокая генетическая пластичность, наличие персистентных клеток и др. [36]. Таким образом, бактерия обладает широким набором факторов вирулентности, которые позволяют ей вызывать острые инфекции, и метаболической универсальностью, способствующей постоянной персистенции в организме эндотермных животных [37]. В качестве объекта исследования был выбран штамм *P. aeruginosa* PAO1, принятый во всём мире в качестве прототипа штамма *P. aeruginosa* для лабораторных исследований [38].

Escherichia coli — грамотрицательная факультативно-анаэробная бактерия. Считается идеальным модельным организмом для различных ис-

следований в области биологической инженерии и промышленной микробиологии [39]. Большинство штаммов *E. coli* обнаружены в кишечнике теплокровных организмов и относятся к нормофлоре. Однако существуют патогенные штаммы *E. coli*, способные вызывать опасные для жизни бактериемии [40]. *E. coli* является наиболее частым патогеном, вызывающим инфекции кровотока человека [41, 42]. Помимо этого некоторые штаммы *E. coli* обладают различными факторами вирулентности, включая токсины, сидерофоры, полисахаридные капсулы и адгезины [43]. В дополнение к этому *E. coli* образует биоплёнку, которая, с одной стороны, значительно затрудняет антибиотикотерапию и элиминацию бактерии в организме человека, а с другой — является фактором вирулентности, способным вызвать мощный иммунный ответ [44, 45]. В данном исследовании использовался штамм *E. coli* AB1157, который не является патогенным для человека, но как модельный организм может применяться для изучения действия различных веществ, в том числе антибиотиков [46].

В связи с вышеизложенным были проведены исследования по изучению перспективности применения новых гибридных материалов для разработки новых антибиотиков.

Цель работы — сравнение способности ингибировать рост и образование биоплёнок грамположительных *Bacillus subtilis* и грамотрицательных *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* бактерий соединениями, содержащими один или два разных фармакофорных полиазагетероцикла.

Материал и методы

Бензимидазол и его производные. Для исследований использовались N-арилпроизводные бензимидазола (1, 3) и бензотриазола (2, 4-6), а также гибриды 7-9, содержащие бензотриазольный и бензимидазольный циклы (рис. 1).

В качестве линкера для формирования гибридного материала использовали 2-нитро-4-(трифторметил)хлорбензол (см. рис. 1). Наличие трифторметильной группы в молекуле способствует увеличению биологической активности веществ [47], в том числе усиливая их липофильность [48].

Синтез соединений 1, 2 проводили в ходе реакции S_NAr 2-нитро-4-(трифторметил)хлорбензола с бензимидазолом (получение 1) или бензотриазолом (получение 2). Восстановление нитропроизводных 1 и 2 до аминосоеди-

нений 3 и 4 осуществляли в кислом водно-спиртовом растворе хлоридом олова (II). Бензотриазольное производное *орто*-нитродифениламина 5 получали при взаимодействии аминосоединения 4 с 2-нитро-4-(трифторметил)хлорбензолом. Синтез *орто*-фенилендиамина 6 проводили в условиях аналогичных восстановлению веществ 1 и 2. Формирование бензимидазольного цикла осуществляли в ходе реакции межмолекулярной гетероциклизации кипячением *орто*-фенилендиамина 6 в муравьиной (получение гибрида 7), уксусной в присутствии HCl (получение 8) и трифторуксусной (получение 9) кислотах.

Штаммы и условия культивирования. Скрининг соединений 1-9 на биологическую активность *in vitro* проводили в отношении бактерий *P. aeruginosa* PAO1, *E. coli* AB1157 и *B. subtilis* ВКМ В-407. Штаммы выращивали на жидкой среде LB по

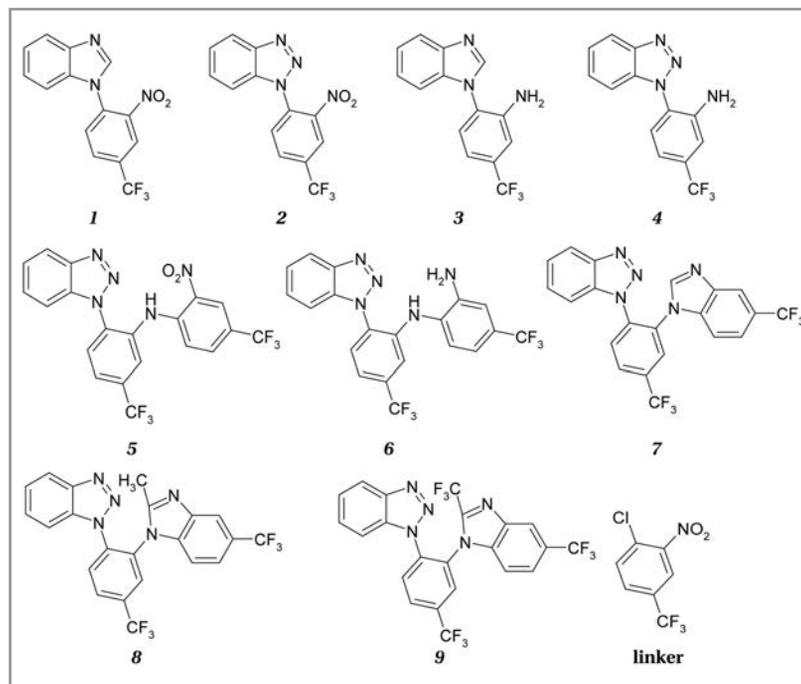


Рис. 1. Структура и систематические названия N-арилпроизводных бензимидазола, бензотриазола и гибридов на их основе, используемых в исследованиях

Примечание. 1 — 1-[2-нитро-(4-трифторметил)фенил]-1*H*-бензимидазол; 2 — 1-[2-нитро-(4-трифторметил)фенил]-1*H*-бензотриазол; 3 — 1-[2-амино-(4-трифторметил)фенил]-1*H*-бензимидазол; 4 — 1-[2-амино-(4-трифторметил)фенил]-1*H*-бензотриазол; 5 — 1-[2-[2-нитро-4-(трифторметил)анилино]-4-(трифторметил)фенил]-1*H*-бензотриазол; 6 — 1-[2-[2-амино-4-(трифторметил)анилино]-4-(трифторметил)фенил]-1*H*-бензотриазол; 7 — 1-[4-(трифторметил)-2-[5-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол-1-ил]фенил]-1*H*-бензотриазол; 8 — 1-[4-(трифторметил)-2-[2-метил-5-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол-1-ил]фенил]-1*H*-бензотриазол; 9 — 1-[4-(трифторметил)-2-[2-(трифторметил)-5-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол-1-ил]фенил]-1*H*-бензотриазол.

Fig. 1. Structure and systematic names of N-aryl derivatives of benzimidazole, benzotriazole and hybrids based on them used in research.

Note. 1 — 1-[2-nitro-(4-trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole; 2 — 1-[2-nitro-(4-trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-benzotriazole; 3 — 1-[2-amino-(4-trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole; 4 — 1-[2-amino-(4-trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-benzotriazole; 5 — 1-[2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)anilino]-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-benzotriazole; 6 — 1-[2-[2-amino-4-(trifluoromethyl)anilino]-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-benzotriazole; 7 — 1-[4-(trifluoromethyl)-2-[5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1*H*-benzotriazole; 8 — 1-[4-(trifluoromethyl)-2-[2-methyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1*H*-benzotriazole; 9 — 1-[4-(trifluoromethyl)-2-[2-(trifluoromethyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]phenyl]-1*H*-benzotriazole.

Таблица 1. Значения МПК₅₀ (мкг/мл) исследуемых веществ 1–9 (антибактериальная активность)
Table 1. MIC₅₀ values (µg/ml) of the test substances 1–9 (antibacterial activity).

Соединение	<i>B. subtilis</i> ВКМ В-407	<i>E. coli</i> АВ1157	<i>P. aeruginosa</i> PAO1
1	31,25	31,25	500
2	250	31,25	125
3	500	31,25	31,25
4	1000	—	500
5	250	500	1000
6	—	—	—
7	31,25	31,25	500
8	31,25	31,25	125
9	31,25	31,25	125

Miller («Диам», Россия). *E. coli* АВ1157 культивировали при 37°C, *P. aeruginosa* PAO1 и *B. subtilis* ВКМ В-407 — при 28°C.

Исследование антибактериальной активности. Антибактериальную активность производных бензимидазола и бензотриазола и их гибридов оценивали с использованием метода серийных разведений [49] в отношении планктонных форм *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Escherichia coli* АВ1157, *Bacillus subtilis* ВКМ В-407. Тестирование проводили в стерильных 96-луночных планшетах для иммунологических исследований в объёме 200 мкл при конечной концентрации микроорганизма примерно 10⁶ КОЕ/мл. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО, конечная концентрация которого в среде не превышала 10%. Минимальная подавляющая концентрация (МПК₅₀) была определена как концентрация тестируемого соединения, полностью подавляющая рост бактерий после 24 ч инкубации на 50% [50].

Определение плотности бактериальной суспензии производили с использованием планшетного фотометра Microplate Reader Model 2550 (Bio-Rad, США) путём измерения оптической плотности при длине волны 595 нм.

Эксперименты проводились в 5-кратной повторности для каждого разведения потенциального антибактериального препарата. Все эксперименты проводились в 3 повторностях. В контроле была использована суспензия бактерии в той же концентрации, что и для эксперимента, без добавления изучаемого вещества. При расчётах была сделана поправка на оптическую плотность среды и исследуемых соединений.

Исследование антибиоплёночной активности. Свежую культуру *B. subtilis* ВКМ В-407, *E. coli* АВ1157 и *P. aeruginosa* PAO1 высевали в среду LB и инкубировали при аэрации в течение 24 ч. *E. coli* АВ1157 культивировали при температуре 37°C, *P. aeruginosa* PAO1 и *B. subtilis* ВКМ В-407 выращивали при 28°C. Затем исследуемые штаммы бактерий разбавляли в 300 раз в среде LB. Для измерения уровня образования биоплёнок культуры выращивали в 96-луночных планшетах с добавлением исследуемых соединений (не более 10% от общего объёма) при постоянном перемешивании в шейкере-инкубаторе BiosanES-20 при температуре 37°C для *E. coli* АВ1157 и 28°C — для *P. aeruginosa* PAO1 и *B. subtilis* ВКМ В-407. Временной отрезок в 24 ч является оптимальным для формирования биоплёнки; после этого периода уровень их образования не изменялся. Количественные показатели формирования биоплёнок оценивали после удаления среды, трёхкратной промывки ячеек водой и окрашивания прикреплённых клеток красителем «кристаллический фиолетовый» (в течение 40 мин). После окрашивания жидкость удаляли, ячейки три раза промывали дистиллированной водой. Краситель из биоплёнок экстрагировали 96% этанолом (в течение 40 мин), оптическую плотность раствора измеряли при 595 нм. Для измерения использовали Microplate Reader Model 2550 (Bio-Rad, США).

Влияние исследуемых веществ на биоплёнки оценивалось в пятикратной повторности. В качестве контроля принималась культура без добавления исследуемых соединений. При оценке учитывалась поправка на оптическую плотность исследуемых соединений.

Математическая обработка данных. Статистическая обработка полученных в ходе эксперимента данных включала вычисление описательных статистик. Средние значения указаны со стандартными ошибками. Математическая обработка данных осуществлена с помощью программы Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США).

Результаты и обсуждение

Антимикробную активность соединений 1–9 изучали по отношению к двум грамотрицательным (*E. coli* АВ1157, *P. aeruginosa* PAO1) и одной грамположительной бактериям (*B. subtilis* ВКМ В-407). Наибольший антибактериальный эффект, определяемый по МПК₅₀, проявили производные бензимидазола 1, 3 и бензотриазола 2, а также гибридные соединения 7, 8, 9. Наименьшую активность демонстрировали производные бензотриазола 4, 5, 6 (табл. 1).

В отношении грамположительной *Bacillus subtilis* ВКМ В-407 более эффективными (МПК₅₀ 31,25 мкг/мл) были нитропроизводное бензимидазола (1) и гибридные соединения (7, 8, 9) (рис. 2). Остальные соединения обладали низкой или умеренной активностью.

Из всех использованных бактерий грамотрицательная *E. coli* АВ1157 оказалась наименее устойчивой к исследуемой группе производных бензимидазола и бензотриазола. По отношению к ней все вещества, кроме 6, оказали достаточно сильное ингибирующее действие. Значение МПК₅₀ 31,25 мкг/л имели соединения 1, 2, 3 и 7, 8, 9 (рис. 3).

Большой устойчивостью к действию исследуемых соединений обладала *P. aeruginosa* PAO1. Данные вещества оказывали ингибирующий эффект при действии средних и высоких доз. Только для аминопроизводного бензимидазола 3 значение МПК₅₀ составило 31,25 мкг/мл (рис. 4). Производные триазола 4, 5, 6 обнаружили стимулирующий эффект на планктонную форму бактерий в концентрациях от 250 мкг/мл и ниже.

Таким образом, наиболее чувствительными к действию исследуемых соединений оказались штаммы *B. subtilis* ВКМ В-407 и *E. coli* АВ1157. *P. aeruginosa* PAO1 обладала значительно большей устойчивостью. Это хорошо согласуется с дан-

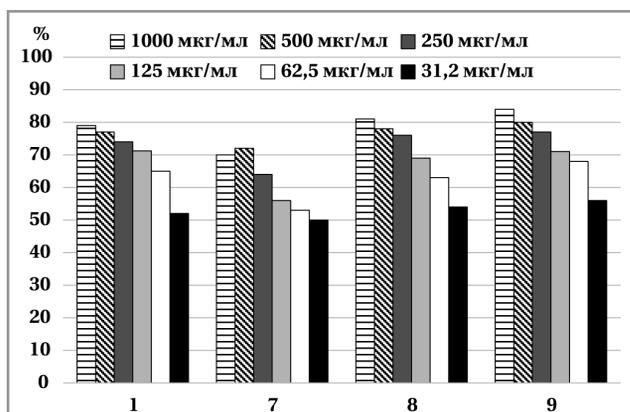


Рис. 2. Влияние различных концентраций веществ 1, 7, 8, 9 на рост бактерии *B. subtilis* VKM B-407.

Примечание. Здесь и далее на рисунках показано подавление роста бактерий в процентах относительно положительного контроля.

Fig. 2. The effect of various concentrations of test substances 1, 7, 8, 9 on the growth of the bacterium *B. subtilis* VKM B-407.

Note. Here and below, the figures show the suppression of bacterial growth as a percentage relative to the positive control.

ными литературы. Известно, что *P. aeruginosa* обладает низкой восприимчивостью к антибиотикам, и, вследствие этого, множественной лекарственной устойчивостью. Этому способствует первичная резистентность, включающая эффлюксные насосы и низкую проницаемость бактериальных клеточных оболочек [51]. В дополнение к этому у *P. aeruginosa* легко развивается вторичная резистентность, заключающаяся в индуцированных мутациях и горизонтальном переносе генов устойчивости к антибиотикам. Гипермутация способствует отбору устойчивых к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa*, вызывающих хронические инфекции. Кластеризация же нескольких различных генов устойчивости к антибиотикам в интегронах способствует согласованному приобретению детерминант устойчивости к антибиотикам [52].

Рассматривая влияние структуры используемых веществ на антимикробную активность, можно отметить следующее.

Из двух N-арилпроизводных бензимидазола 1 и 2 нитросоединение 1 демонстрировало большую эффективность в отношении *B. subtilis* VKM B-407 и *E. coli* AB1157, тогда как аминоксоединение 2 было более активно в отношении обеих грамотрицательных тестируемых культур бактерий.

За исключением нитропроизводного бензотриазола 2, все остальные соединения бензотриазола (4, 5, 6) оказывали слабое антибиотическое действие на микроорганизмы и имели показатели МПК₅₀ в диапазоне 500–1000 мкг/мл. Бензотриазольное производное орто-аминодифениламина 6 обладало самой низкой активностью и не

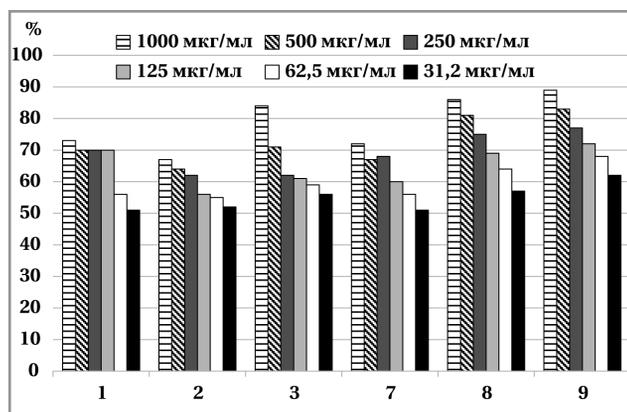


Рис. 3. Влияние различных концентраций веществ 1, 2, 3, 7, 8, 9 на рост бактерии *E. coli* AB1157.

Fig. 3. The effect of various concentrations of test substances 1, 2, 3, 7, 8, 9 on the growth of the bacterium *E. coli* AB1157.

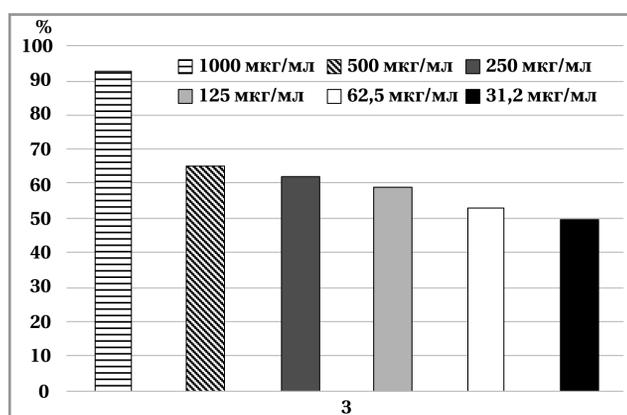


Рис. 4. Влияние различных концентраций вещества 3 на рост бактерии *P. aeruginosa* PAO1.

Fig. 4. The effect of different concentrations of substance number 3 on the growth of the bacterium *P. aeruginosa* PAO1.

вызывало 50% ингибирование тест-объектов даже при концентрации 1000 мкг/мл.

Гибридные соединения 7, 8 и 9, содержащие бензимидазольный и бензотриазольный циклы, достаточно эффективно, аналогично веществу 1, подавляли рост бактерий. Наблюдалось 70–89% ингибирование роста всех бактерий при высоких концентрациях веществ. Значение МПК₅₀ для *B. subtilis* VKM B-407 и *Escherichia coli* AB1157 составило 31,25 мг/мл. Наличие метильного и трифторметильного заместителя во втором положении бензимидазольного цикла соответствующих гибридных соединений 8 и 9 увеличивало антимикробную активность по сравнению с веществом 7.

Таким образом, бензимидазольные производные были более активны в отношении используемых культур бактерий, чем бензотриазольные. Нитросоединения проявляли больший ингибирующий эффект по сравнению с аналогичными аминоксоединениями. Наличие двух азогетероциклов в структуре приводило к синергизму антимикробного действия. Увеличение

Таблица 2. Значения МПК₅₀ (мкг/мл) исследуемых веществ (антибиоплёночная активность)
Table 2. MIC₅₀ values (µg/ml) of the test substances (anti-biofilm activity)

Соединение	<i>B. subtilis</i> ВКМ В-407	<i>E. coli</i> AB1157 (-)	<i>P. aeruginosa</i> PAO1 (-)
1	—	500	—
2	—	1000	—
3	—	1000	—
4	1000	—	—
5	—	—	1000
6	—	—	—
7	—	500	—
8	1000	250	1000
9	500	125	500

количества атомов фтора в гибридной молекуле усиливало биологическую активность вещества.

Хорошо известно, что биоплёнообразование является мощным фактором вирулентности бактерий. Поэтому синтезированные соединения 1–9 были исследованы на способность ингибировать образование внеклеточного матрикса используемыми в качестве тест-объектов микроорганизмами. Влияние данных соединений на формирование биоплёнок оказалось существенно ниже, чем на рост и развитие планктонных форм бактерий. Кроме того, при низких концентрациях соединения 4–6 вызывали стимулирующий эффект, проявлявшийся в усилении процесса биоплёнообразования относительно контроля. Наибольшую антивирулентную активность в отношении биоплёнок исследуемых штаммов бактерий демонстрировали гибридные соединения 8 и 9 (табл. 2). Соединение 6 не обладало биологической активностью как в отношении планктонных клеток бактерий, так и формируемой ими биоплёнки.

Ингибирование способности формировать биоплёнку грамположительной бактерией *B. subtilis* ВКМ В-407 было обнаружено только у 3 веществ (4, 8, 9). Из них гибриды 8, 9, содержащие наибольшее количество трифторметильных заместителей, показали лучшую эффективность (МПК₅₀ — 500 мкг/мл) (см. табл. 2).

Наиболее выраженный антибиоплёночный эффект исследуемые соединения проявляли в отношении *Escherichia coli* AB1157. В больших концентрациях (500–1000 мкг/мл) способность подавлять образование биоплёнки обнаруживали соединения 1, 2, 3 и 7. Более сильное ингибирование процесса биоплёнообразования отмечено для гибридов 8 и 9. Содержащий трифторметильную группу во втором положении бензимидазола гибриды 8 и 9 имели наименьшее значение МПК₅₀ (125 мкг/мл) (см. табл. 2).

Ингибирующее влияние соединений 1–9 на образование биоплёнки грамотрицательной *P. aeruginosa* PAO1 было таким же незначительным, как и для *Bacillus subtilis* ВКМ В-407. Как и в отношении других микроорганизмов больший антибиоплёночный эффект проявили гибриды 8, 9, из которых последний был более активным (МПК₅₀ 500 мкг/мл) (см. табл. 2).

Таким образом, новые гибридные материалы, содержащие бензимидазольный и бензотриазольный циклы, демонстрировали высокую антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также обладали способностью ингибировать образование биоплёнок используемыми в качестве тест-объектов микроорганизмами. Возможность широкого варьирования структуры гибридной молекулы делает их перспективными кандидатами для разработки на их основе новых эффективных антимикробных препаратов.

Заключение

Исследование антибактериальной активности N-арилпроизводных бензимидазола, бензотриазола и гибридов на их основе показало, что соединения, содержащие бензимидазольный цикл, обладали большим антибактериальным эффектом по сравнению с аналогами с бензотриазольным фрагментом. Наблюдался синергизм действия двух азатетрациклов в гибридном соединении. Новые гибридные материалы способны ингибировать факторы патогенности бактерий, такие как образование биоплёнок. Наличие метильного (соединение 8) и трифторметильного (соединение 9) заместителя во втором положении бензимидазола усиливало антибиоплёночную активность гибридной молекулы. Полученные гибридные вещества являются перспективными соединениями для разработки новых антибактериальных препаратов в отношении резистентных бактерий. В дальнейшем планируется расширение структурного ряда производных 1-[2-(1H-бензимидазол-1-ил)фенил]-1H-бензотриазола и проведение исследований по установлению молекулярных механизмов их антибактериального действия.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено за счёт средств Программы развития ЯрГУ до 2030 года, проект № GM-2023-1 «Разработка новых гибридных материалов, обладающих высокой противомикробной, анти-Quorum Sensing и антибиоплёночной активностью»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Бегунов Р. С. — разработка концепции исследования, поиск и анализ литературных источников, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи статьи; Егоров Д. О. — проведение микробиологических исследований, поиск литературных источников; Четвертакова А. В. —

синтез производных бензимидазола и бензотриазола, подготовка образцов для проведения микробиологических исследований; Хлопотинин А. И. — синтез гибридных молекул; Савина Л. И. — синтез производных бензимидазола, редактирование рукописи статьи; Виноградова В. А. — синтез производных бензотриазола; Зубишина А. А. — математическая обработка данных, интерпретация данных микробиологического исследования, подготовка рукописи статьи.

Литература/References

- Durand G.A., Raoult D., Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53 (4): 371–382. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010.
- Bloom D.E., Cadarette D. Infectious Disease threats in the twenty-first century: strengthening the global response. *Front Immunol*. 2019; 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00549.
- de Oliveira Santos J.V., da Costa Júnior S.D., de Fátima Ramos dos Santos Medeiros S.M., Cavalcanti I.D.L., de Souza J.B., Coriolano D.L. et al. Panorama of bacterial infections caused by epidemic resistant strains. *Curr Microbiol*. 2022; 79 (6): 175. doi.org/10.1007/s00284-022-02875-9.
- Тевяшова А.Н., Олсуфьева Е.Н., Преображенская М.Н. Создание антибиотиков двойного действия как путь поиска новых перспективных лекарственных препаратов. *Успехи химии*. 2015; 84 (1): 61–97. doi: https://doi.org/10.1070/RCR4448. [Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N. Design of dual action antibiotics as an approach to search for new promising drugs. *Russian Chemical Reviews*. 2015; 84 (1): 61–97 doi: https://doi.org/10.1070/RCR4448. (in Russian)]
- Yin W., Wang Y., Liu L., He J. Biofilms: The microbial «Protective Clothing» in extreme environments. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 12; 20 (14): 3423. doi: 10.3390/ijms20143423.
- Gupta P., Sarkar S., Das B., Bhattacharjee S., Tribedi P. Biofilm, pathogenesis and prevention — a journey to break the wall: a review. *Arch Microbiol*. 2016; 198: 1–15. doi: 10.1007/s00203-015-1148-6.
- Del Pozo J.L. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018; 16 (1): 51–65. doi: 10.1080/14787210.2018.1417036.
- Tangadanchu V.K.R., Sui Y.F., Zhou C.H. Isatin-derived azoles as new potential antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2021; 41: 128030. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128030.
- Malasala S., Ahmad M.N., Akunuri R., Shukla M., Kaul G., Dasgupta A. et al. Synthesis and evaluation of new quinazoline-benzimidazole hybrids as potent anti-microbial agents against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Med Chem*. 2021; 212: 112996. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112996. Epub 2020 Nov 6.
- Karaca Gençer H., Acar Çevik U., Levent S., Sağlık B., Korkut B., Özkay Y. et al. New benzimidazole-1,2,4-triazole hybrid compounds: synthesis, anticandidal activity and cytotoxicity evaluation. *Molecules*. 2017 Mar 27; 22 (4): 507. doi: 10.3390/molecules22040507.
- Aitha S., Thumma V., Ambala S., Matta R., Panga S., Pochampally J. Bis 1, 2, 3-triazoles linked deoxybenzoin hybrids as antimicrobial agents: synthesis, *in vitro* and *in silico* screening. *ChemistrySelect*. 2023; 8 (13). doi: https://doi.org/10.1002/slct.202300405.
- Nidhi Jangir, Poonam, Surbhi Dhadda, Dinesh K. Jangid. Recent advances in the synthesis of five- and six-membered heterocycles as bioactive skeleton: A concise overview. *ChemistrySelect*. 2022; 7 (6). doi: https://doi.org/10.1002/slct.202103139.
- Tarasenko M.V., Sidneva V.V., Belova A.S., Romanycheva A., Sharonova T., Baykov S.V. et al. An efficient synthesis and antimicrobial evaluation of 5-alkenyl- and 5-styryl-1,2,4-oxadiazoles. *Arxivoc*. 2018; 2018 (7): 458–470. doi: https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.760.
- Бегунов Р.С., Егоров Д.О., Четвертакова А.В., Савина Л.И., Зубишина А.А. Антибактериальная активность галоген- и нитропроизводных бензимидазола в отношении *Bacillus subtilis*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (3-4): 19–24. doi: https://doi.org/10.1010.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24. [Begunov R.S., Egorov D.O., Chetvertakova A.V., Savina L.I., Zubishina A.A. Antibacterial activity of the halogen- and nitro derivatives of benzimidazole against *Bacillus subtilis*. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (3–4): 19–24. doi: https://doi.org/10.1010.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24. (in Russian)]
- Shah K., Chhabra S., Shrivastava S.K., Mishra P. Benzimidazole: a promising pharmacophore. *Med Chem Res*. 2013; 22 (11): 5077–104. doi: 10.1007/s00044-013-0476-9.
- Mahurkar N.D., Gawhale N.D., Lokhande M.N., Uke S.J., Kodape M.M. Benzimidazole: A versatile scaffold for drug discovery and beyond — a comprehensive review of synthetic approaches and recent advancements in medicinal chemistry. *Results in Chemistry*. 2023; 6: 101139. doi: https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101139.
- Champa R., Vishnumurthy K.A., Bodke Y.D., Bhojya Naik H.S., Pushpawathi I., Meghana P. et al. Synthesis, characterization, and biological investigations of potentially bioactive heterocyclic compounds containing benzimidazole nucleus. *Results in Chemistry*. 2023; 6: 101018. doi: https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101018.
- Sivakumar R., Pradeepchandran R., Jayaveera K.N., Kumarnallasivan P., Vijayanand P.R., Venkatmarayanan R. Benzimidazole: an attractive pharmacophore in medicinal chemistry. *Int. J. Pharm. Res.* 2011; 3 (3): 19–31. doi: https://doi.org/10.5772/intechopen.101942.
- Pullagura M Krishna Prasad, Avdhut Kanvinde S., Raja S. Potent biological agent benzimidazole—a review. *J Pharm Pharm Sci*. 2016; 8 (12): 22. doi: 10.22159/ijpps.2016v8i12.14949.
- Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J Med Chem*. 2014; 57 (24): 10257–74. doi: 10.1021/jm501100b.
- Ates-Alagoz Z. Antimicrobial Activities of 1-H-benzimidazole-based molecules. *Curr. Top. Med. Chem*. 2016; 16 (26): 2953–2962. doi: 10.2174/1568026616666160506130226.
- Bansal Y., Kaur M., Bansal G. Antimicrobial potential of benzimidazole derived molecules. *Mini Rev Med Chem*. 2019; 19 (8): 624–646. doi: 10.2174/1389557517666171101104024.
- Milošević N.P., Dimova V.B., Perišić-Janjić N.U. RP TLC data in correlation studies with *in silico* pharmacokinetic properties of benzimidazole and benzotriazole derivatives. *Eur J Pharm Sci*. 2013; 49 (1): 10–17. doi: 10.1016/j.ejps.2013.01.018.
- Czerwonka G., Gmitter D., Guzy A., Rogala P., Jabłońska-Wawrzycka A., Borkowski A. et al. A benzimidazole-based ruthenium (IV) complex inhibits *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by interacting with siderophores and the cell envelope, and inducing oxidative stress. *Biofouling*. 2019; 35 (1): 59–74. doi: 10.1080/08927014.2018.1564818.
- Sambanthamoorthy K., Gokhale A.A., Lao W., Parashar V., Neiditch M.B., Semmelhack M.F. et al. Identification of a novel benzimidazole that inhibits bacterial biofilm formation in a broad-spectrum manner. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55 (9): 4369–78. doi: 10.1128/aac.00583-11.
- Srinivasarao S., Nandikolla A., Nizalapur S., Yu T.T., Pulya S., Ghosh B. et al. Design, synthesis and biological evaluation of 1,2,3-triazole based 2-aminobenzimidazoles as novel inhibitors of LasR dependent quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *RSC Advances*. 2019; 9 (50): 29273–92. doi: 10.1039/c9ra05059k.
- Starkey M., Lepine F., Maurer D., Bandyopadhyaya A., Lesic B., He J. et al. Identification of anti-virulence compounds that disrupt quorum-sensing regulated acute and persistent pathogenicity. *PLoS pathogens*. 2014; 10 (8). doi: 10.1371/journal.ppat.1004321.
- Зайцева Ю.В., Егоров Д.О., Бегунов Р.С., Хлопотинин А.И. Антибактериальная и антибиопленочная активность полифункциональных производных бензимидазола. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7 (3): 134–141. doi: https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.3.14. [Zaitseva Yu.V., Egorov D.O., Begunov R.S., Khlopotinin A.I. Antibacterial and antibiofilm activity of polyfunctional benzimidazole derivatives. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7 (3): 134–141. doi: https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.3.14. (in Russian)]
- Mendogralo E.Y., Nesterova L.Y., Nasibullina E.R., Shcherbakov R.O., Myasnikov D.A., Tkachenko A.G. et al. Synthesis, antimicrobial and antibiofilm activities, and molecular docking investigations of 2-(1H-Indol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazole derivatives. *Molecules*. 2023; 28 (20): 7095. doi: 10.3390/molecules28207095.
- Earl A.M., Losick R., Kolter R. Ecology and genomics of *Bacillus subtilis*. *Trends in Microbiology*. 2008; 16 (6): 269–275. doi: 10.1016/j.tim.2008.03.004.
- Сизенцов А.Н., Бляжкина Д.К., Галактионова Л.В., Сальникова Е.В. Оценка чувствительности штаммов *Bacillus subtilis* в отношении антибактериальных препаратов на примере амоксициллина и цеф-

- риаксона. *Аграрная наука*. 2022; 1 (7–8): 74–79. doi: <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-361-7-8-74-79>. [Sizentsov A.N., Bliyalkina D.K., Galaktionova L.V., Salmikova E.V. Evaluation of resistance of isolated soil strains of *Bacillus subtilis* to antibacterial drugs on the example of amoxicillin and ceftriaxone. *Agrarian Science*. 2022; 1 (7–8): 74–79. doi: <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-361-7-8-74-79>. (in Russian)]
32. Еникеев Р.Р., Татарнинова Н.Ю., Захарчук Л.М. Механизмы устойчивости к клинически значимым антибиотикам штаммов бактерий рода *Bacillus*, выделенных из образцов, доставленных с международной космической станции. *Вестник Московского университета*. Серия 16. Биология. 2020; 75 (4): 265–272. https://vest_nik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/937. [Yenikeev R.R., Tatarinova N.Y., Zakharchuk L.M. Mechanisms of resistance to clinically significant antibiotics of strains of bacteria of the genus *Bacillus* isolated from samples delivered from the International Space Station. *Vestnik Moskovskogo Universiteta*. Seriya 16. Biologiya. 2020; 75 (4): 265–272. <https://vestnik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/937>. (in Russian)].
 33. Li D., Zhang L., Liang J., Deng W., Wei Q., Wang K. Biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* in a novel septic arthritis model. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 724113. doi: 10.3389/fcimb.2021.724113.
 34. Pang Z., Raudonis R., Glick B.R., Lin T.J., Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019; 37 (1): 177–192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
 35. Moser C., Jensen P.O., Thomsen K., Kolpen M., Rytbke M., Lauand A.S., et al. Immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections. *Front Immunol*. 2021; 12: 625597. doi: 10.3389/fimmu.2021.625597.
 36. Rensing C. *Pseudomonas*: Genomics and Molecular Biology. *Microbe Magazine*. 2008; 3 (9): 437–438. doi: 10.1128/microbe.3.437.2.
 37. Grimwood K., Kyd J.M., Owen S.J., Massa H.M., Cripps A.W. Vaccination against respiratory *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11 (1): 14–20. doi: 10.4161/hv.34296.
 38. LoVullo E.D., Schweitzer H.P. *Pseudomonas aeruginosa* mexT is an indicator of PAO1 strain integrity. *J Med Microbiol*. 2020; 69 (1): 139–145. doi: 10.1099/jmm.0.001128.
 39. Lee S.Y. High cell-density culture of *Escherichia coli*. *Trends Biotechnol*. 1996; 14 (3): 98–105. doi: 10.1016/0167-7799(96)80930-9.
 40. Kobayashi T., Ikeda M., Okada Y., Higurashi Y., Okugawa S., Moriya K. Clinical and microbiological characteristics of recurrent *Escherichia coli* bacteremia. *Microbiol Spectr*. 2021; 9 (3): e0139921. doi: 10.1128/Spectrum.01399-21.
 41. Uslan D.Z., Crane S.J., Steckelberg J.M., Cockerill F.R. 3rd, St Sauver J.L., Wilson W.R. et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (8): 834–839. doi: 10.1001/archinte.167.8.834.
 42. Skogberg K., Lyytikäinen O., Ruutu P., Ollgren J., Nuorti J.P. Increase in bloodstream infections in Finland, 1995–2002. *Epidemiol Infect*. 2008; 136 (1): 108–114. doi: 10.1017/S0950268807008138.
 43. Köhler C.D., Dobrindt U. What defines extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*? *Int J Med Microbiol*. 2011; 301: 642–647. doi: 10.1016/j.ijmm.2011.09.006.
 44. Sharma G., Sharma S., Sharma P., Chandola D., Dang S., Gupta S., Gabrani R. *Escherichia coli* biofilm: development and therapeutic strategies. *J Appl Microbiol* 2016; 121: 309–319. doi: 10.1111/jam.13078.
 45. Poirer L., Madec J.Y., Lupo A., Schink A.K., Kieffer N., Nordmann P., Schwarz S. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA0026-2017.
 46. Souza R.S.S., Almeida M.C., Manoel C.V., Santos-Filho S.D., Fonseca A.S., Filho M.B. Biological effects of an aqueous extract of *Salix alba* on the survival of *Escherichia coli* AB1157 cultures submitted to the action of stannous chloride. *Biol Res*. 2009; 42 (2): 199–203. doi: 10.4067/s0716-97602009000200008.
 47. Betageri R., Zhang Y., Zindell R., Kuzmich D., Kirrane T.M., Jörg Bentzien, et al. Trifluoromethyl group as a pharmacophore: Effect of replacing a CF3 group on binding and agonist activity of a glucocorticoid receptor ligand. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005; 15 (21): 4761–4769. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.07.025.
 48. Apraku J., Okoro C.O. Design, synthesis and anticonvulsant evaluation of fluorinated benzyl amino enaminones. *Bioorg. Med. Chem*. 2019; 27 (1): 161–166. doi: 10.1016/j.bmc.2018.11.033.
 49. Cindrić M., Perić M., Kralj M., Martin-Kleiner I., David-Cordonnier M-H., Paljetak H.C. et al. Antibacterial and antiproliferative activity of novel 2-benzimidazolyl- and 2-benzothiazolyl-substituted benzo[b]thieno-2-carboxamides. *Mol Divers*. 2018; 22 (3): 637–646. doi: 10.1007/s11030-018-9822-7.
 50. Kahlmeter G., Brown D. F. J., Goldstein F. W., MacGowan A. P., Mouton R. W. et al. European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) technical notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infections*. 2006; 12 (6): 501–503. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01454.x.
 51. Terzi H.A., Kulah C., Ciftci I.H. The effects of active efflux pumps on antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2014; 30 (10): 2681–2687. doi: 10.1007/s11274-014-1692-2.
 52. Berrazeg M., Jeannot K., Ntsogo Enguéné V.Y., Broutin I., Loeffert S., Fournier D. et al. Mutations in β -lactamase AmpC increase resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to antipseudomonal cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (10): 6248–6255. doi: 10.1128/aac.00825-15.

Поступила / Received 16.12.2023

Принята в печать / Accepted 20.01.2024

Информация об авторах

Бегунов Роман Сергеевич — к. х. н., доцент; доцент Факультета биологии и экологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», Ярославль, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4610-9744

Егоров Дмитрий Олегович — аспирант, Факультет биологии и экологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», Ярославль, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9109-023X

Четвертакова Анна Васильевна — студент, Факультет биологии и экологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», Ярославль, Россия

Хлопотинин Александр Игоревич — аспирант, Факультет биологии и экологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», Ярославль, Россия

Савина Луиза Ильинична — студент, Факультет биологии и экологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», Ярославль, Россия

Виноградова Вероника Алексеевна — студент, Факультет биологии и экологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», Ярославль, Россия

Зубишина Алла Александровна — к. б. н., доцент Факультета биологии и экологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова», Ярославль, Россия. eLIBRARY SPIN-код: 3578-4588. AuthorID: 91911

About the authors

Roman S. Begunov — Ph. D. in Chemistry, Associate Professor; Associate Professor of the Faculty of Biology and Ecology, P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4610-9744

Dmitry O. Egorov — Laboratory assistant, Postgraduate student, Faculty of Biology and Ecology, P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9109-023X

Anna V. Chetvertakova — Student, Faculty of Biology and Ecology, P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

Alexander I. Khlopotinin — Laboratory assistant, Postgraduate student, Faculty of Biology and Ecology, P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

Luisa I. Savina — Student, Faculty of Biology and Ecology, P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

Veronika A. Vinogradova — Student, Faculty of Biology and Ecology, P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

Alla A. Zubishina — Ph. D. in Biology, Associate Professor, Faculty of Biology and Ecology, P. G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia. eLIBRARY SPIN code: 3578-4588. AuthorID: 91911

Филогенетическая характеристика штаммов возбудителя туляремии на территории Ростовской области и выявление эритромициночувствительных геновариантов

*В. М. СОРОКИН, Н. В. ПАВЛОВИЧ, М. В. ЦИМБАЛИСТОВА,
А. П. ХАМЕТОВА, А. С. ВОДОПЬЯНОВ, Р. В. ПИСАНОВ, А. К. НОСКОВ

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

Резюме

Актуальность. Изучение вопросов филогеографии туляремийного микроба представляет не только практический, но и научный интерес, так как позволяет оценить эволюционные процессы *Francisella tularensis* в современных условиях. **Цель.** Филогенетический анализ штаммов возбудителя туляремии на территории Ростовской области и выявление эритромициночувствительных геновариантов. **Материал и методы.** Культурально-морфологические, биохимические и биологические свойства туляремийного микроба изучали в соответствии с МУ 3.1.2007-05. Антибиотикоустойчивость исследуемых культур изучали диско-диффузионным методом, согласно МУК 4.2.2495-09. Для генотипирования штаммов применён метод VNTR анализа по 5 локусам. Кластерный анализ и построение филогенетического дерева проводили с использованием программы GrapeTree. **Результаты.** Проведено исследование репрезентативной коллекции 122 культур, изолированных из различных источников в период с 1945 по 2022 гг. Как установлено, все изученные штаммы возбудителя туляремии обладали типичными культурально-морфологическими и биологическими характеристиками. Результаты изучения антибиотограмм бактерий показали, что все штаммы были устойчивы к бета-лактамам, полимиксину, клиндамицину и чувствительны к аминогликозидам, рифампицину и фторхинолонам. В отношении эритромицина обнаружены только 2 эритромициночувствительных штамма. Филогенетический анализ 34 европейских и российских штаммов *F. tularensis* позволил определить принадлежность этих штаммов к подгруппе В.7 основной генетической группы В.6. **Заключение.** Впервые в Целинском районе Ростовской области зарегистрировано наличие «нетипичных» геновариантов туляремийного микроба, принадлежащих к подгруппе В.7 основной группы В.6 подвида *holarctica*, согласно современной схеме генетического типирования *F. tularensis* subsp. *holarctica*.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*; подвиды; типирование; филогеография; эритромициночувствительность; ПЦР

Для цитирования: Сорokin В. М., Павлович Н. В., Цимбалистова М. В., Хаметова А. П., Водопьянов А. С., Писанов Р. В., Носков А. К. Филогенетическая характеристика штаммов возбудителя туляремии на территории Ростовской области и выявление эритромициночувствительных геновариантов. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 23–28. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-23-28>.

Phylogenetic Characteristics of Strains of Tularemia Causative Agent in the Rostov Region and Identification of Erythromycin-Sensitive Genovariants

*VLADIMIR M. SOROKIN, NATALIA V. PAVLOVICH,
MARINA V. TSIMBALISTOVA, ANNA P. HAMETOVA,
ALEXEY S. VODOPYANOV, RUSLAN V. PISANOV, ALEXEY K. NOSKOV

Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Background. The study of the phylogeography of the tularemia microbe is not only practical, but also of scientific interest, as it allows us to evaluate the evolutionary processes of *Francisella tularensis* in modern conditions. **Aim.** Phylogenetic analysis of strains of the causative agent of tularemia in the Rostov region and identification of erythromycin-sensitive genovariants. **Results.** A representative collection of 122 cultures, isolated from various sources from 1945 to 2022, was studied. As it was established, all the studied strains of the causative agent of tularemia had typical cultural, morphological, and biological characteristics. The results of the study of bacteria antibiograms showed that all strains were resistant to β -lactams, polymyxin, clindamycin, and sensitive to aminoglycosides, rifampicin, and fluoroquinolones. In relation to erythromycin, only 2 erythromycin-sensitive strains were found. Phylogenetic analysis of 34 European and Russian strains of *F. tularensis* made it possible to determine whether these strains belong to subgroup B.7 of the main genetic group B.6. **Conclusion.** For the first time, in the Tselinsky district of the Rostov region, the presence of «atypical» genovariants of the tularemia microbe belonging to subgroup B.7 of the main group B.6 of the subspecies *holarctica* was registered, according to the modern scheme of genetic typing of *F. tularensis* subsp. *holarctica*.

*Адрес для корреспонденции: 117/40, ул. М. Горького, Ростовский-на-Дону противочумный институт, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344002.
E-mail: plague@aaanet.ru



EDN: EKEYRC

*Correspondence to: 117/40, M. Gorkogo st., Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, 344002, Russia. E-mail: plague@aaanet.ru



Keywords: *Francisella tularensis*; subspecies; typing; phylogeography; erythromycin-sensitivity; PCR

For citation: Sorokin V. M., Pavlovich N. V., Tsimbalistova M. V., Hametova A. P., Vodopyanov A. S., Pisanov R. V., Noskov A. K. Phylogenetic characteristics of strains of the causative agent of tularemia in the Rostov region and identification of erythromycin-sensitive genovariants. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 23–28. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-23-28>.

Введение

В настоящее время молекулярно-биологические методы исследования инфекционных агентов приобретают всё большее значение в связи с их информативностью и возможностью определить филогенетическое родство тех или иных штаммов. При этом пристального внимания требуют возбудители особо опасных инфекций человека, которые способны вызывать не только тяжёлое течение инфекционного процесса, но и могут быть использованы в качестве агентов биотерроризма.

Туляремия относится к природно-очаговым инфекциям, эндемичные очаги которой широко распространены в северном полушарии земного шара, включая Россию. Несмотря на безусловные успехи в борьбе с этим заболеванием, связанные с введением массовой иммунизацией населения, тем не менее, периодические спорадические и эпидемические вспышки туляремии у людей в различных районах не снимают проблему с повестки дня. Более того, в последние годы регистрируется тенденция к расширению ареала циркуляции туляремийного микроба с появлением штаммов, не характерных для данного региона. Например, если исторически штаммы среднеазиатского подвида были приурочены к небольшому региону Средней Азии, то в 2013 г. они уже были изолированы в Алтайском крае РФ [1]. Как известно, туляремийный микроб склонен к обитанию в умеренных широтах земного шара [2]. Вместе с тем, существенное потепление климата, по мнению Д. С. Орлова [3], будет сопровождаться постепенным вовлечением северных территорий, изменением паразитарной системы и возможным изменением фенотипических и генетических свойств возбудителя. Поэтому изучение вопросов филогеографии туляремийного микроба представляет не только практический, но и научный интерес, так как позволяет оценить эволюционные процессы *Francisella tularensis* в современных условиях.

В своё время на основании обширного исследования чувствительности/устойчивости к эритромицину штаммов из различных регионов N. G. Olsufjev и I. S. Meshcheryakova [4] предложили использовать этот маркер для разделения подвида *holarticus* на три биовара: bv.I Ery^S, bv.II Ery^R и штаммы, выделенные в Японии — bv.japonica. Более того, как установлено, на территории России циркулируют, в основном, штаммы Ery^R, штаммы Ery^S встречаются на Дальнем Востоке и

Сибири. Тем не менее, до 1980 г. небольшое количество эритромициночувствительных штаммов обнаруживалось на северо-западе и центре европейской части РФ [5].

Проведённый нами анализ биологических свойств 91 штамма туляремийного микроба, выделенных в 1989 г. на Европейской территории России (Ростовская, Ленинградская области), показал, что все культуры были резистентны к макролидам [6]. Результаты мониторинга чувствительности к антибиотикам у штаммов *F. tularensis*, изолированных в природных очагах Ростовской области (РО) в последующие годы (до 1995 г.), не выявили культур с маркером Ery^S. Следовательно, на протяжении длительного времени наблюдения для РО характерна циркуляция возбудителя туляремии с фенотипом Ery^R. В этой связи представляло интерес сравнительное изучение филогенетических связей штаммов возбудителя туляремии, в том числе «нетипичных», выделенных в различные годы, с использованием современных молекулярно-биологических методов. Это и определило цель исследования.

Цель исследования — филогенетический анализ штаммов возбудителя туляремии на территории Ростовской области и выявление эритромициночувствительных геновариантов.

Материал и методы

В работе были использованы 122 штамма *F. tularensis*, изолированных из различных источников в период с 1945 по 2022 гг. Бактерии выращивали на среде Т в течение 24 ч при 37°C [7]. Культурально-морфологические, биохимические и биологические свойства туляремийного микроба изучали в соответствии с МУ 3.1.2007-05 «Эпидемиологический надзор за туляремией» [8]. Антибиотикочувствительность исследуемых культур изучали диско-диффузионным методом, согласно МУК 4.2.2495-09 «Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллёз, сап, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам» [9].

Конструирование праймеров и проведение ПЦР *in silico* осуществляли при помощи программ Primer3Plus и авторской программы VirtualPCR. Кластерный анализ и построение филогенетического дерева проводили с использованием программы GrapeTree (алгоритм NJ) [10]. Для оптимизации набора VNTR локусов с целью получения максимального числа индивидуальных генотипов была использована программа AuSeTTS (Automated Selection of Typing Target Subsets) [11].

Для детекции VNTR локусов ПЦР проводили отдельно для каждого из 5 локусов. Температура отжига составляла 55°C для всех локусов (M3, M6, M10, M20A, M24). Продукты амплификации анализировали в 8 % полиакриламидном геле (ПААГ) и определяли размер амплифицированных фрагментов по стандарту молекулярных масс с помощью программы «Quantity One».

Результаты и обсуждение

Современная схема генетического типирования *F. tularensis* subsp. *holarctica* определяет 4 основные филогенетические группы в пределах этого подвида (B.4, B.6, B.12 и B.16). Группа B.12 представлена исключительно Eгy^R штаммами, тогда как штаммы с маркером Eгy^S распределены по другим группам. Распространение штаммов группы B.12 носит глобальный характер, в частности, на европейской территории они преобладают в Восточной Европе, а в Западной Европе доминируют представители группы B.6. В Центральной Европе циркулируют как штаммы генотипа B.12, так и B.6. Группу B.16 формируют штаммы *F. tularensis* subsp. *holarctica* bv. *japonica* [12]. Как было сказано выше, на территории России циркулируют, в основном, штаммы Eгy^R, а штаммы Eгy^S встречаются на Дальнем Востоке и Сибири. Групповая принадлежность российских Eгy^S штаммов пока не определена.

Для выявления филогенетических связей штаммов *F. tularensis* из природных очагов как России, так и Европы было проведено MLVA типирование по 5 VNTR локусам. VNTR анализ 16 российских штаммов, включая 13 выделенных в разное время в Ростовской области, проводили *in vitro*. Типирование штаммов из разных стран Европы проводили *in silico* с использованием базы данных GenBank. Филогенетическое дерево генотипов штаммов *F. tularensis* представлено на рис. 1.

Следует отметить, что происходит чёткое разделение изученных штаммов на два кластера — европейский и российский, причём внутри кластеров существуют отдельные генетические линии. Примечательным является факт присутствия в российском кластере четырёх турецких штаммов, а в европейском — двух штаммов, выделенных в Целинском районе Ростовской области в 1996 г. (27) и 2017 г. (Obl1) [13] (см. рис. 1). Показано, что оба этих штамма относятся к биовару Eгy^S, выделение которого на территории Юга России до 1996 г. не описано.

Для определения генотипов изученных штаммов и выявления филогенетических связей штаммов *F. tularensis*, циркулирующих не только на территории РФ, но и в других регионах мира, проведена оптимизация набора праймеров для MLVA анализа штаммов возбудителя туляремии. В основу разработки набора в представленном исследовании была положена схема типирования по A. J. Vogler [14] с 11 VNTR маркерами. Нами с целью увеличения точности определения числа повторов в указанных VNTR локусах были сконструированы новые праймеры для уменьшения размера целевых фрагментов. Для оценки корреляции между индексом разнообразия Симпсона (DI) и количеством применяемых VNTR маркеров использовали программу AuSeTTS [11]. В качестве матрицы ло-

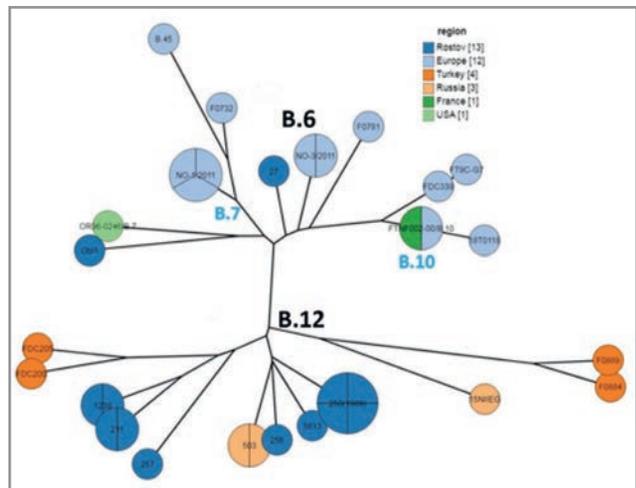


Рис. 1. Филогенетическое дерево VNTR генотипов 34 европейских и российских штаммов *F. tularensis*, построенное по алгоритму NJ

Fig. 1. Phylogenetic tree of VNTR genotypes of 34 European and Russian strains of *F. tularensis* built using the NJ algorithm

кальной базы данных была выбрана совокупность VNTR маркеров для 228 штаммов подвида *holarctica*. Определено, что максимально возможное количество индивидуальных генотипов (117) достигается уже при применении 11 определённых VNTR маркеров с DI=0,988. На основании полученных данных для дальнейшей работы отобраны 5 VNTR маркеров (M3, M6, M10, M20A, M24) с максимально возможным количеством индивидуальных генотипов (101) с DI=0,986. Целесообразность такого выбора подтверждается результатами других авторов, полученными ранее. В частности, четыре локуса были использованы для MLVA анализа штаммов по 6 VNTR маркерам в Турции и Болгарии [15], а также Словении [16]. Также они входят в состав набора MLVA9, предложенного в ФБУН ГНЦ ПМБ (г. Оболенск) [17]. При изучении культур возбудителя туляремии, выделенных в Ставропольском крае в 2017 г., установлено, что при VNTR типировании по 25 локусам информативными оказались только 5 (M3, M6, M10, M20A, M24), которые и применены в нашем исследовании [18]. Результаты использования этих VNTR маркеров оказались достаточно эффективными и позволили выявить 23 индивидуальных генотипа у 32 штаммов — с индексом разнообразия DI=0,974. Для определения групповой принадлежности изученных штаммов проведено их типирование по INDEL-типам B.6 (Ftind49) и B.12 (Ftind33) [19].

В результате исследования показано, что «европейский» кластер представлен штаммами группы B.6 (Eгy^S), а «российский» состоит из штаммов группы B.12 (Eгy^R). Известно, что группа B.6 состоит из двух подгрупп (B.7 и B.10) [20]. Для их позиционирования в дендрограмму включены референс-штаммы OR96-0246 (B.7) и FTNF002-00 (B.10) (см. рис. 1).

Подгруппа В.7 представлена отдельным кластером, который включает в себя оба ростовских штамма. Ранее было отмечено, что представители подгруппы В.7 обнаруживаются, в основном, в Скандинавии, а штаммы подгруппы В.10 — в Западной Европе [21]. Соответственно, обнаружение в Целинском районе Ростовской области Egu^S штаммов возбудителя туляремии подгруппы В.7 вызывает вопрос об их происхождении. Необходимо отметить, что за последние несколько лет в Ростовской области зарегистрированы две эпизоотии в 2020 г. (Ремонтненский и Сальский районы) и 2022 г. (Неклиновский и Целинский районы). Все штаммы, выделенные во время этих эпизоотий, характеризовались устойчивостью к эритромицину и относились к подгруппе В.12.

Географическое расширение ареалов различных популяций возбудителя туляремии происходит и в других регионах России и мира. Так, в Швейцарии было проведено масштабное исследование штаммов *F. tularensis*, выделенных в 1996–2013 г. Оказалось, что вплоть до 2012 г. на территории страны циркулировали только Egu^S штаммы возбудителя туляремии подгруппы В. FTNF002-00 (В.10), входящей в группу В.6, но уже в 2013 г. было отмечено выделение Egu^R штаммов группы В.12 и их совместная циркуляция с Egu^S штаммами в трёх кантонах Швейцарии [22]. В целом, в Европе доминируют штаммы двух групп В.6 и В.12, причём группа В.12 географически распространяется из Скандинавии в Восточную Европу. В некоторых европейских странах отмечена совместная циркуляция штаммов обеих групп. В Западной Европе, а именно, Франции, Италии, Испании, Швейцарии и Германии, доминирующей группой является группа В.6, при этом Германия представляет собой географическую «диафрагму», виртуально разделяющую две этих группы [23, 24]. Принимая во внимание последние данные о генетическом разнообразии изолятов *F. tularensis* subsp. *holarctica* в Европе, Германия может быть «плавающим котлом» для видов, где смешиваются штаммы и появляются новые генетические варианты [25, 26]. Фиксируется также расширение географического ареала другого подвида *F. tularensis mediasiatica*. Так, в 2013 г. были опубликованы данные о первом выделении штаммов среднеазиатского подвида на территории Алтайского края [1], что может свидетельствовать либо о слабой изученности очагов туляремии, либо о дрейфе среднеазиатских штаммов в сторону Сибири. Позднее, с помощью метода MLVA было показано, что Алтайская популяция *F. tularensis* имеет генетические отличия от классической Центрально-Азиатской популяции и, возможно, эндемична для Южной Сибири [27]. В дальнейшем возбудитель туляремии среднеазиатского подвида был изолирован более чем в 500 км восточнее, а именно в Красноярском крае [28].

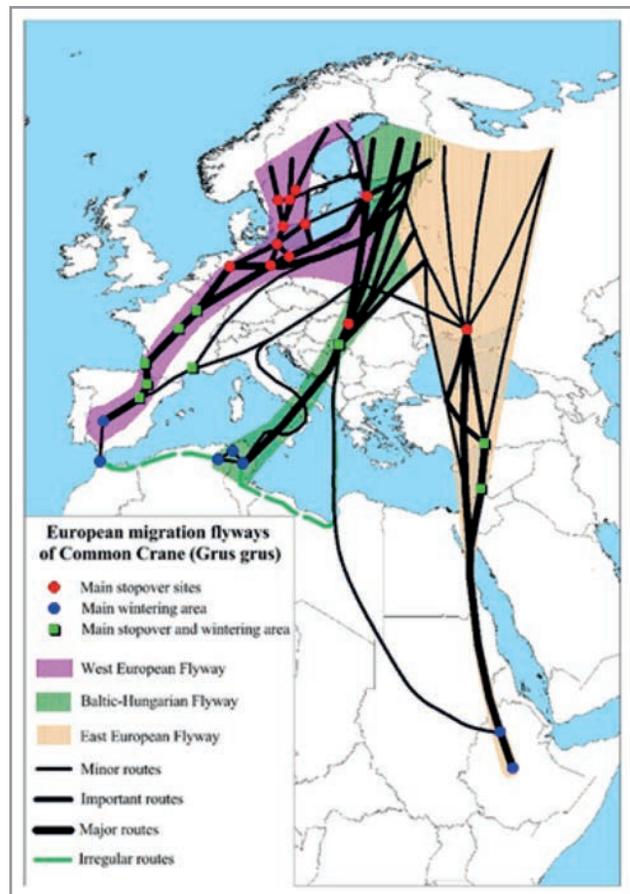


Рис. 2. Европейские маршруты некоторых перелётных птиц [32].

Fig. 2. European routes of some migratory birds [32].

Некоторые авторы в качестве гипотезы предполагают, что источниками распространения *F. tularensis* на дальние расстояния могут быть перелётные птицы [29]. В качестве потенциального переносчика рассматривается каменка-изабелла — перелётная насекомоядная птица. Ранее предполагалась её возможная роль в распространении возбудителя чумы [30, 31]. Для европейской территории характерны свои маршруты перелётных птиц из Скандинавии до побережья Африки (рис. 2).

С целью подтверждения появления на территории Ростовской области штаммов возбудителя туляремии «нового» геноварианта Egu^S проведено исследование репрезентативной коллекции 122 культур, изолированных из различных источников в период с 1945 по 2022 гг., включая изучение чувствительности к широкому спектру антибиотиков. Как установлено, все штаммы обладали типичными для *F. tularensis* subsp. *holarctica* культурально-морфологическими и биологическими характеристиками. Результаты изучения антибиотикограмм бактерий показали, что все штаммы были устойчивы к бета-лактамам, полимиксину, клиндамицину и чувствительны к аминогликозидам, рифампи-

цину и фторхинолонам. В отношении эритромицина обнаружены только 2 штамма (27 и Obl-1), выделенные в 1996 г. и 2017 г. и проявляющие чувствительность к антибиотику. Все остальные культуры относились к Ery^R биовару.

Заключение

Анализ результатов нашего исследования позволяет предположить связь между существованием «Восточно-Европейского» маршрута перелётных птиц, берущего начало в Скандинавии, пролегающего над Северной Европой, Центральной Россией, акваториями Азовского и Чёрного морей и ведущего на побережье Африки и появлением возбудителя туляремии из Скандинавии на Европейской части России. В пользу этого свидетельствует и генетическое родство Ery^S штамма *F. tularensis* 27, выделенного в Ростовской области в 1996 г., с некоторыми «норвежскими» штаммами (рис. 2), а также данные о выделении эритромициночувствительных штаммов на северо-западе и центре европейской части РФ [5].

Литература/References

1. Мокриевич А. Н., Тимофеев В. С., Кудрявцева Т. Ю., Уланова Г. И., Карбышева С. Б., Миронова Р. И. и др. Выделение среднеазиатского подвида туляремийного микроба на территории Алтайского края. Проблемы особо опасных инфекций. 2013; 1: 66–69. [Mokrievich A. N., Timofeev V. S., Kudryavtseva T. Yu., Ulanova G. I., Karbysheva S. B., Mironova R. I. et al. Vydelenie sredneaziatskogo podvida tulyaremiinogo mikroba na territorii Altaiskogo kraja. Problemy Osobo Opasnykh Infektsii. 2013; 1: 66–69. (in Russian)]
2. Олсуфьев Н.Г. Таксономия, микробиология и лабораторная диагностика возбудителя туляремии. М.: Медицина; 1975. [Olsufeyev N.G. Taksonomiya, mikrobiologiya i laboratornaya diagnostika vzbudatelya tulyaremii. Moscow: Meditsina; 1975. (in Russian)]
3. Орлов Д.С. География туляремии на Европейской территории России: Дис. ... канд. геогр. наук. М.: 2022. [Orlov D.S. Geografiya tulyaremii na Yevropeiskoi territorii Rossii. [dissertation] Moscow: 2022. (in Russian)]
4. Olsufeyev N.G., Meshcheryakova I.S. Subspecific taxonomy of *Francisella tularensis*. Int J Syst Bacteriol. 1983; 33: 872–4.
5. Kudelina R.I., Olsufeyev N.G. Sensitivity to macrolide antibiotics and lincosamycin in *Francisella tularensis holarctica*. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1980; 24: 84–91.
6. Павлович Н.В., Мишанькин Б.Н., Тынкевич Н.К., Рыжко И.В., Романова Л.В., Данилевская Г.И. Сравнительная характеристика биологических свойств штаммов *Francisella tularensis*, выделенных на территории СССР. Антибиотики и химиотер. 1991; 36 (10): 23–25. [Pavlovich N.V., Mishan'kin B.N., Tynkevich N.K., Ryzhko I.V., Romanova L.V., Danilevskaya G.I. Sravnitel'naya kharakteristika biologicheskikh svoystv shtammov Francisella tularensis, vydelenykh na territorii SSSR. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 1991; 36 (10): 23–25. (in Russian)]
7. Павлович Н.В., Мишанькин Б.Н. Прозрачная питательная среда для культивирования *Francisella tularensis*. Антибиотики и медицинская биотехнология. 1987; 32 (2): 133–137 [Pavlovich N.V., Mishan'kin B.N. Prozrachnaya pitatel'naya sreda dlya kul'tivirovaniya Francisella tularensis. Antibiotiki i medicinskaya. Biotekhnologiya. 1987; 32 (2): 133–137 (in Russian)]
8. Эпидемиологический надзор за туляремией: Методические указания МУ 3.1.2007-05. М.: 2005. [Epidemiologicheskij nadzor za tulyaremiy: Metodicheskie ukazaniya MU 3.1.2007-05. Moscow: 2005 (in Russian)]
9. Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сарп, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.2495—09. М.: 2009. [Opredelenie chuvstvitel'nosti vzbudatelye opasnykh bakterial'nykh infekcij (chuma, sibirskaya yazva, holera, tulyaremiya, brucellez, sap, melioidoz) k antibakterial'nyim

Впервые в Целинском районе Ростовской области зарегистрировано наличие «нетипичных» геновариантов туляремийного микроба, принадлежащих к подгруппе В.7 основной группы В.6 подвида *holarctica*, согласно современной схеме генетического типирования *F. tularensis* subsp. *holarctica*. Наблюдаемый процесс географического расширения ареалов различных популяций возбудителя туляремии в регионах России и мира обуславливает необходимость постоянного мониторинга природных очагов возбудителя туляремии.

Дополнительная информация

Работа выполнена в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. (п. 6.5.12.)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

- preparatam. Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.2495-09. Moscow: 2009 (in Russian)]
10. Zhou Z., Alikhan N.E., Sergeant M.J., Luhmann N., Vaz C., Francisco A.P. et al. GrapeTree: visualization of core genomic relationships among 100,000 bacterial pathogens. Genome Res. 2018; 28 (9): 1395–1404. doi: 10.1101/gr.232397.117.
 11. O'Sullivan M.V., Sintchenko V. and Gilbert G.L. Software for selecting the most informative sets of genomic loci for multi-target microbial typing. BMC Bioinformatics. 2013; 14 (1): 1–8. doi: 10.1186/1471-2105-14-148.
 12. Karlsson E., Golouliov I., Lärkeryd A., Granberg M., Larsson E., Öhrman, C. et al. Clonality of erythromycin resistance in *Francisella tularensis*. J Antimicrob Chemother. 2016; 71 (10): 2815–2823. doi: 10.1093/jac/dkw235.
 13. Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Швагер М.М., Полонский А.В., Судельников В.В., Гончаров А.Ю. и др. Особенности распространения туляремийной инфекции в Ростовской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16 (6 (97)): 37–40. [Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Shvager M.M., Polonskii A.V., Sidel'nikov V.V., Goncharov A.Yu. et al. Osobennosti rasprostraneniya tulyaremiinoi infektsii v Rostovskoi oblasti. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2017; 16 (6 (97)): 37–40. (in Russian)]
 14. Vogler A.J., Birdsall D., Wagner D.M., Keim P. An optimized, multiplexed multi-locus variable-number tandem repeat analysis system for genotyping *Francisella tularensis*. Lett Appl Microbiol. 2009 Jan; 48 (1): 140–144. https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02484.x.
 15. Gürcan S., Karabay O., Karadenizli A., Karagol C., Kantardjiev T., Ivanov I.N. Characteristics of the Turkish isolates of *Francisella tularensis*. Jpn J Infect Dis. 2008; 61 (3): 223–5. PMID: 18503176.
 16. Glinšek Biškup U., Kogoj R., Korva M., Knap N., Cerar T., Knapič T. et al. Characterization of Tularemia Cases in Slovenia with Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis. Vector-Borne and Zoonotic Dis. 2021; 21 (5): 351–357. doi: 10.1089/vbz.2020.2711.
 17. Timofeev V., Bakhteeva I., Titareva G., Kopylov P., Christiany D., Mokrievich A. et al. Russian isolates enlarge the known geographic diversity of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica*. PLoS One. 2017; 12 (9): e0183714. doi: 10.1371/journal.pone.0183714.
 18. Гнусарева О.А., Котенев Е.С., Вольнкина А.С., Чишеник Т.И., Куличенко А.Н. Молекулярно-эпидемиологический анализ вспышки туляремии в Ставропольском крае в 2017 г. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2018; 7 (3 (26)): 57–61. [Gnusaeva O. A., Kotenev E. S., Volynkina A. S., Chishenyuk T. I., Kulichenko A. N. Molekulyarno-epidemiologicheskii analiz vspyshki tulyaremii v Stavropol'skom krae v 2017 g. Infektsionnye Bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2018; 7 (3 (26)): 57–61. (in Russian)]
 19. Svensson K., Granberg M., Karlsson L., Neubauerova V., Forsman M., Johansson A. A real-time PCR array for hierarchical identification of *Francisella* isolates. PLoS One. 2009; 4 (12): e8360. doi: 10.1371/journal.pone.0008360.

20. Кудрявцева Т. Ю., Мокриевич А. Н. Молекулярно-генетические основы различий подвидов возбудителя туляремии и типирования штаммов *Francisella tularensis* subsp. *holarctica*. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2022; 40 (1): 12–20. doi: <https://doi.org/10.17116/molgen20224001112>. [Kudryavtseva T.Yu., Mokrievich A.N. Molecular genetic basis of differences in tularemia causative agent subspecies and typing of strains of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica*. Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya (Molecular Genetics, Microbiology and Virology). 2022; 40 (1): 12–20. doi: <https://doi.org/10.17116/molgen20224001112>. (in Russian)]
21. Koene M., Rijks J., Maas M., Ruuls R., Engelsma M., Van Tulden P. et al. Phylogeographic distribution of human and hare *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strains in the Netherlands and its pathology in European brown hares (*Lepus europaeus*). *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2019 Feb 11; 9: 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00011>
22. Origi F.C., Frey J., Pilo P. Characterisation of a new group of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* in Switzerland with altered antimicrobial susceptibilities, 1996 to 2013. *Euro Surveill*. 2014 Jul 24; 19 (29): 20858. doi: [10.2807/1560-7917.ES2014.19.29.20858](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.29.20858).
23. Müller W., Hotzel H., Otto P., Karger A., Bettin B., Bocklisch H. et al. German *Francisella tularensis* isolates from European brown hares (*Lepus europaeus*) reveal genetic and phenotypic diversity. *BMC Microbiology*. 2013 Dec; 13 (1): 1–9. doi: [10.1186/1471-2180-13-61](https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-61).
24. Kevin M., Girault G., Caspar Y., Cherfa M.A., Mendy C., Tomaso H. et al. Phylogeography and Genetic Diversity of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* in France (1947–2018). *Frontiers in microbiology*. 2020 Mar 4; 11: 287. doi: [10.3389/fmicb.2020.00287](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00287).
25. Appelt S., Köppen K., Radonić A., Drechsel O., Jacob D., Grunow R. et al. Genetic diversity and spatial segregation of *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* in Germany. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 376. doi: [10.3389/fcimb.2019.00376](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00376).
26. Appelt S., Faber M., Köppen K., Jacob D., Grunow R., Heuner K. *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* and Tularemia in Germany. *Microorganisms*. 2020 Sep 22; 8 (9): 1448. doi: [10.3390/microorganisms8091448](https://doi.org/10.3390/microorganisms8091448).
27. Timofeev V., Bakhteeva I., Titareva G., Kopylov P., Christiany D., Mokrievich A. et al. Russian isolates enlarge the known geographic diversity of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatca*. *PLoS One*. 2017; 12 (9): e0183714. doi: [10.1371/journal.pone.0183714](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183714).
28. Timofeev V., Bakhteeva I., Mokrievich A., Vakhrameeva G., Gritskova E., Anisimov Y. et al. The First Finding of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatca* in Krasnoyarsk Territory, Siberia, and an Update of the Subspecies Genetic Diversity. *Bacteria*. 2022 Oct 20; 1 (4): 242–249. doi: <https://doi.org/10.3390/bacteria1040018>.
29. Shevtsov V., Kairzhanova A., Shevtsov A., Shustov A., Kalendar R., Abdrakhmanov S. et al. Genetic diversity of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* in Kazakhstan. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 May 17; 15 (5): e0009419. doi: [10.1371/journal.pntd.0009419](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009419).
30. Попов Н. В., Слудский А. А., Завьялов Е. В., Удовиков А. И., Табачишин В. Г., Аникин В. В. и др. Оценка возможной роли каменки-плясуньи (*Oenanthe isabellina*) и других птиц в механизме энзоотии чумы. Поволжский экологический журнал. 2007; 3: 215–226. [Popov N. V., Sludskii A. A., Zav'yalov E. V., Udovikov A. I., Tabachishin V. G., Anikin V. V. i dr. Otsenka vozmozhnoi roli kamenki-plyasun'i (*Oenanthe isabellina*) i drugikh ptits v mekhanizme enzootii chumy. Povolzhskii Ekologicheskii Zhurnal. 2007; 3: 215–226. (in Russian)]
31. Balakhonov S.V., Korzun V.M., Verzhutsky D.B., Mikhaylov E.P., Rozhdvestvensky E.N., Denisov A.V. The first case of *Yersinia pestis* subsp. *pestis* Isolation in the territory of the Altai Mountain natural plague focus. *Communication 2. Probable Ways and Mechanisms of Plague Agent Main Subspecies Importation into the Territory of the Focus. Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2013; (2): 5–10. doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2013-2-5-10>.
32. Hunt T. Migration paths of cranes and video. 26.09.2017. Available from: <https://www.looduskalender.ee/n/en/node/1735>

Поступила / Received 31.03.2023

Принята в печать / Accepted 25.06.2023

Информация об авторах

Сорокин Владимир Михайлович — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории природноочаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1835-1496

Павлович Наталья Владимировна — д. м. н., главный научный сотрудник, и. о. заведующей отделом природноочаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8287-4294

Цимбалистова Марина Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник, лаборатории природноочаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4091-649X

Хаметова Анна Петровна — младший научный сотрудник, лаборатории экспериментально-биологических моделей и биологической безопасности ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4329-8340

Водопьянов Алексей Сергеевич — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природноочаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9056-3231

Писанов Руслан Вячеславович — к. б. н., главный научный сотрудник, и. о. заведующего лабораторией молекулярной биологии природноочаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7178-8021

Носков Алексей Кимович — директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0550-2221

About the authors

Vladimir M. Sorokin — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1835-1496

Natalia V. Pavlovich — D. Sc. in Medicine, Chief Researcher, Acting Head of the Department of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8287-4294

Marina V. Tsybalistova — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4091-649X

Anna P. Hametova — Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Biological Models and Biological Safety, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4329-8340

Alexey S. Vodopyanov — Ph. D. in Medicine, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9056-3231

Ruslan V. Pisanov — Ph. D. in Biology, Chief Researcher, Acting Head of the Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7178-8021

Aleksey K. Noskov — Director of Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0550-2221

Молекулярная характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии прогестероновых рецепторов

*И. П. РОМАНОВ¹, Т. А. БОГУШ¹, А. М. ЩЕРБАКОВ¹, А. А. АЛИМОВ², Е. А. БОГУШ³, А. Б. РАВЧЕЕВА¹, А. ЛИ¹, В. С. КОСОРУКОВ¹

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова», Москва, Россия

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

Резюме

Актуальность. Прогестероновые рецепторы (ПР) являются регуляторами клеточной пролиферации и потому могут рассматриваться как мишень таргетных препаратов в терапии онкологических заболеваний. При этом количественная оценка экспрессии ПР в ткани немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), которая до сих пор не была проведена в других работах, позволит определить перспективность применения модуляторов ПР для лечения данного заболевания и выявить потенциальную категорию наиболее восприимчивых к данным препаратам пациентов. **Цель исследования.** Охарактеризовать ткань НМРЛ по количественным показателям экспрессии ПР и определить корреляцию клинически значимых характеристик пациентов и клинико-морфологических параметров опухоли НМРЛ с уровнем экспрессии ПР для оценки перспективности применения модуляторов ПР в терапии данного заболевания. **Методы.** Проведена оценка экспрессии ПР в 130 хирургических образцах НМРЛ иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. Использованы первичные антитела к ПР (NBP2-46388) и вторичные — конъюгированные с DyLight650 (ab98729). **Результаты.** Экспрессия прогестероновых рецепторов выявлена во всех исследованных опухолях, при этом отмечено ненормальное распределение уровня экспрессии маркера ($p=0,01$). Средний уровень экспрессии составил $55,3 \pm 16,2\%$, а медиана — 57% с размахом 70% , что свидетельствует о гетерогенности экспрессии прогестероновых рецепторов в опухолях разных больных. Статистически значимых различий в уровне экспрессии прогестероновых рецепторов в зависимости от гистотипа и стадии немелкоклеточного рака лёгкого, а также от пола пациентов не обнаружено. Вместе с этим уровень экспрессии и частота встречаемости гиперэкспрессии прогестероновых рецепторов ($>67\%$) в опухолях у некурящих пациентов выше, чем у курильщиков ($p \leq 0,02$). **Заключение.** Высокая частота встречаемости и уровень экспрессии прогестероновых рецепторов в ткани немелкоклеточного рака лёгкого указывают на возможную эффективность применения их модуляторов при лечении этого заболевания, особенно у некурящих больных.

Ключевые слова: прогестероновые рецепторы; немелкоклеточный рак лёгкого; проточная цитометрия; модуляторы стероидных рецепторов

Для цитирования: Романов И. П., Богуш Т. А., Щербаков А. М., Алимов А. А., Богуш Е. А., Равчеева А. Б., Ли А., Косоруков В. С. Молекулярная характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии прогестероновых рецепторов. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 29–36. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-29-36>.

Molecular Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Tissue Based on Quantitative Indicators of Progesterone Receptors Expression

*ILIA P. ROMANOV¹, TATIANA A. BOGUSH¹, ALEXANDER M. SCHERBAKOV¹, ANDREI A. ALIMOV², ELENA A. BOGUSH³, ANNA B. RAVCHEEVA¹, ALEXEY LEE¹, VYACHESLAV S. KOSORUKOV¹

¹ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Research Centre for Medical Genetics named after Academician N. P. Bochkov, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Progesterone receptors (PR) are regulators of cell proliferation and therefore can be considered as an aim for targeted medications in the treatment of oncological diseases. At the same time, a quantitative assessment of PR expression in the tissue of non-small cell lung cancer (NSCLC), which has not yet been carried out in other studies, will determine the possibility of using PR modulators for the treatment of this disease and identify the potential category of patients most susceptible to these drugs. **Purpose.** To characterize NSCLC by quantitative indicators of PR expression and to determine the cor-

*Адрес для корреспонденции: Каширское шоссе, д. 24, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», г. Москва, Россия, 1154768. E-mail: biosophy@yandex.ru



EDN: ENXOEQ

*Correspondence to: 24 Kashirskoe highway, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, 1154768 Russia. E-mail: biosophy@yandex.ru



relation of clinically significant characteristics of patients and clinical and morphological parameters of a NSCLC tumor with the PR expression to assess the possibility of using PR modulators in the treatment of this disease. *Methods.* The PR expression in 130 surgical samples of NSCLC was quantified using an immunofluorescence method associated with flow cytometry. Primary antibodies to PR (NBP2-46388) and secondary antibodies conjugated with DyLight650 (ab98729) were used. *Results.* The expression of progesterone receptors was detected in all the studied tumors; an abnormal distribution of the marker expression level was noted ($P=0.01$). The mean expression level was $55.3\pm 16.2\%$, and the median was 57% with a range of 70%, which indicates heterogeneity of PR expression in tumors of different patients. There were no statistically significant differences in the level of PR expression depending on the histotype and stage of NSCLC, as well as on the sex of patients. At the same time, the level of expression and the frequency of overexpression of PR ($>67\%$) in tumors in non-smoking patients are higher than in smokers ($P<0.02$). *Conclusion.* The high frequency of occurrence and level of PR expression in NSCLC indicate the possible effectiveness of the use of their modulators in the treatment of this disease, especially in non-smoking patients.

Keywords: progesterone receptors; non-small cell lung cancer; flow cytometry; steroid receptor modulators

For citation: Romanov I. P., Bogush T. A., Scherbakov A. M., Alimov A. A., Bogush E. A., Ravcheeva A. B., Lee A., Kosorukov V. S. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer tissue based on quantitative indicators of progesterone receptors expression. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (1–2): 29–36. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-29-36>.

Введение

Несмотря на последние разработки новых таргетных препаратов, выживаемость больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) остаётся на низком уровне [1]. В связи с этим, поиск новых подходов в терапии НМРЛ является актуальной задачей.

Известно, что рецепторы стероидных гормонов регулируют пролиферацию опухолевых клеток и могут являться мишенями таргетных препаратов [2]. К данной группе маркеров также относятся прогестероновые рецепторы (ПР), вклад которых в течение НМРЛ нередко становится объектом исследований [3]. Однако данные о роли ПР в регуляции клеточного цикла остаются противоречивыми. Так, показано, что воздействие прогестерона на клеточные линии НМРЛ может подавлять [4], стимулировать [5], либо оказывать лишь минимальное воздействие на пролиферацию опухолевых клеток [6]. В то же время ряд исследований указывает на снижение пролиферативной [4, 5, 7, 8] и миграционной [8] активности клеток НМРЛ в результате действия блокатора ПР мифепристона. Примечательно, что исследование на мышах со спонтанным раком лёгкого демонстрирует увеличение выживаемости животных при введении мифепристона [9].

Противоречия о роли ПР наблюдаются не только в лабораторных, но и в клинических исследованиях. Так, существуют разногласия о частоте встречаемости экспрессии ПР в ткани НМРЛ: одна часть исследований указывает на отсутствие маркера в опухолях [10–12], но при этом в других работах [13, 14] экспрессия ПР выявляется как редко — в 3 и 13% случаев, так и часто — среди 39–63% опухолей [4, 6].

Вместе с этим нет и единой точки зрения о прогностической значимости экспрессии ПР в ткани НМРЛ. Ряд исследований указывают на благоприятный вклад высокого уровня экспрессии маркера в опухоли, ассоциированный с увеличением выживаемости пациентов [4, 15–19], но существуют и противоположные данные, свиде-

тельствующие о снижении выживаемости больных НМРЛ с высоким уровнем экспрессии ПР в опухоли [20], либо вовсе об отсутствии прогностической ценности маркера [21–23]. Также стоит отметить наличие клинических случаев увеличения продолжительности жизни пациентов с НМРЛ при приёме антигестагена мифепристона [24].

Таким образом, в публикациях сохраняются противоречия как о частоте встречаемости экспрессии ПР в ткани НМРЛ, так и в оценке его вклада в прогноз агрессивности течения болезни. Имеющиеся разногласия могут быть связаны не только с трудностями проведения клинических корреляций, но и с недостатками широко применяемого иммуногистохимического метода, который позволяет получить только полуколичественную оценку экспрессии ПР в ткани НМРЛ.

В связи с этим, в настоящем исследовании проведён количественный анализ уровня экспрессии ПР в ткани НМРЛ иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией, и определена корреляция клинически значимых характеристик пациентов и клинкоморфологических параметров опухоли НМРЛ с уровнем экспрессии ПР, что необходимо для молекулярного обоснования применения модуляторов ПР в терапии данного заболевания.

Материал и методы

Материал исследования. Дизайн исследования включал сравнительный анализ экспрессии ПР в ткани НМРЛ. Всего исследовано 130 образцов НМРЛ, полученных во время хирургических вмешательств, проведённых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ. Одноклеточные суспензии из образцов опухолевой ткани приготовлены по ранее опубликованной методике [25]. Средний возраст пациентов составил 59 лет. Характеристика больных, включённых в исследование, представлена в табл. 1.

Имунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитометрией. Использованы первичные антитела к ПР (NBP2-46388, «Novus Biologicals», США) в конечном разведении 1:3200 и вторичные — конъюгированные с DyLight650 (ab98729, «Abcam», Великобритания) в конечном разведении 1:1000. Одноклеточную суспензию (200 тыс. клеток/мл) в объёме 100 мкл инкубировали с первичными антителами в течение 1 ч при комнатной температуре. Далее, после отмывки клеток 20-кратным объёмом 0,5% раствора бычьего сывороточного аль-

Таблица 1. Характеристика включённых в исследование пациентов и клинико-морфологических параметров опухолей ($n=130$)

Table 1. Characteristics of the patients included in the study and the clinico-morphological parameters of the tumors ($N=130$)

Характеристика	Количество (%)		
Пол	Мужской	104 (80)	
	Женский	26 (20)	
Статус курения	Курильщики	Не курят	Нет данных
	79 (61)	33 (25)	18 (14)
Гистотип опухоли	Аденокарцинома		Плоскоклеточный рак
	54 (42)	76 (58)	
Стадия заболевания	I–II		III–IV
	78 (60)		52 (40)

Таблица 2. Характеристика уровня и интенсивности экспрессии ПР в ткани НМРЛ ($n=130$)

Table 2. Characteristics of the level and intensity of PR expression in NSCLC ($N=130$)

Показатель экспрессии ПР	Медиана [Q1; Q3] ¹	Размах [Мин; Макс] ²	Среднее значение ± стандартное отклонение	Нормальность распределения ³
Уровень, %	57 [46; 67]	70 [15; 85]	55,3±16,2	Ненормальное ($p=0,01$)
Интенсивность, усл. ед.	3,7 [2,4; 5,6]	10 [1; 11]	4,1±2,1	Ненормальное ($p<0,01$)

Примечание. ¹[Q1; Q3] — нижняя и верхняя квартили, соответственно; ²[Мин; Макс] — минимальное и максимальное значение показателя; ³ — оценка нормальности распределения выполнена тестом Колмогорова–Смирнова.

Note. ¹[Q1; Q3] — the lower and upper quartiles, respectively; ²[Мин; Макс] — the minimum and maximum values of the indicator; ³ — the Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the distribution.

бумина (BSA), добавляли вторичные антитела и инкубировали в течение 1,5 ч при 4°C. Для удаления из анализа разрушенных клеток, эритроцитов и конгломератов, суспензию в течение 15 мин инкубировали с ДНК красителем Hoechst H33258 («Sigma-Aldrich», США) в концентрации 1,2 мкг/мл, после чего проводили двукратную отмывку 20-кратным объёмом 0,5% раствором BSA.

Для иммунофлуоресцентного анализа использован проточный цитометр Navios («Beckman Coulter», США). Регистрация сигнала флуоресценции красителей DuLight650 и Hoechst 33258 выполнена в каналах FL-6 и FL-9, соответственно. Подсчёт окрашенных клеток проведён в программе FlowJo 10.0.8 с помощью метода Колмогорова–Смирнова.

Экспрессия ПР в ткани НМРЛ оценена по двум показателям: уровень экспрессии ПР (% клеток экспрессирующих ПР) и интенсивностью экспрессии ПР (отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном и контрольном образцах выраженное в усл. ед.).

Статистический анализ. Статистическая обработка выполнена в программе GraphPad Prism «GraphPad Software». Для определения нормальности распределения показателей экспрессии ПР применён критерий Колмагорова–Смирнова. Сравнение выборок выполнено с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Оценка корреляции осуществлена с использованием критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

Распределение опухолей НМРЛ в зависимости от экспрессии ПР. Включённая в исследование когорта пациентов охарактеризована по основным клиническим показателям: пол и статус курения. Опухолевые образцы охарактеризованы по следующему параметрам: гистотип опухоли и стадия заболевания. Полученные характеристики представлены в табл. 1.

В проанализированной выборке было 80% мужчин и 20% женщин. Более половины пациен-

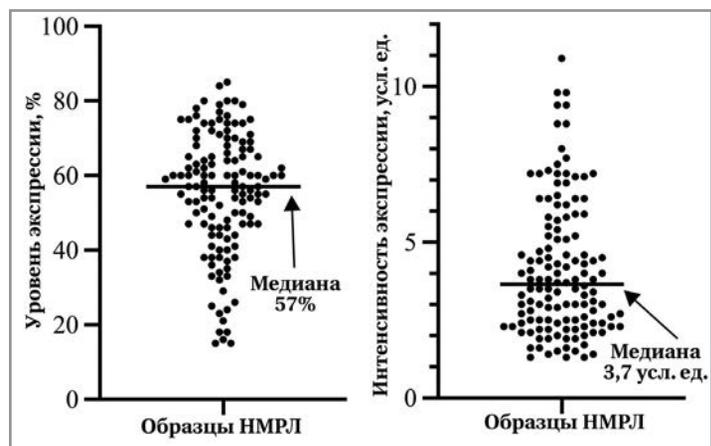


Рис. 1. Распределение образцов НМРЛ по уровню (а) и интенсивности (б) экспрессии ПР

Примечание. Центральная горизонтальная линия обозначает медиану показателя экспрессии ПР.

Fig. 1. Distribution of NSCLC samples by level (a) and intensity (b) of PR expression.

Note. The central horizontal line indicates the median of the PR expression.

тов составили курильщики — 61%, при этом 25% не курили, а у 14% больных статус курения остался неизвестным.

Преобладающим гистотипом опухоли явился плоскоклеточный рак, который диагностирован у 58% пациентов, в то время как аденокарцинома — у 42% больных. Вместе с этим 60% пациентов составили группу с I–II стадией заболевания, а у 40% больных была III–IV стадия НМРЛ.

Значения уровня и интенсивности экспрессии ПР в исследованных образцах НМРЛ представлена на рис. 1 и в табл. 2.

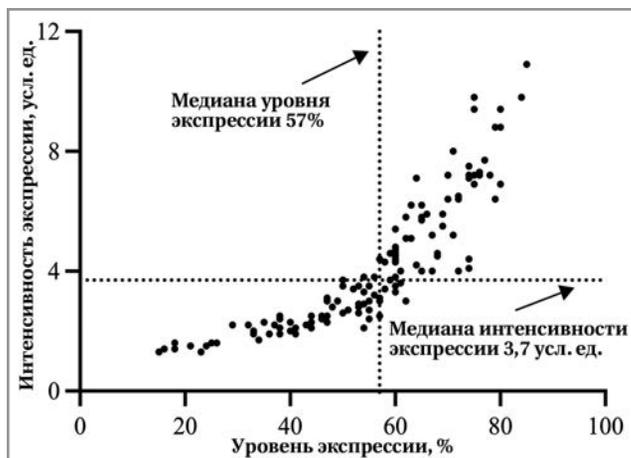


Рис. 2. Распределение образцов НМРЛ по уровню и интенсивности экспрессии ПР.
Fig. 2. Distribution of NSCLC samples by the level and intensity of PR expression.

Исследованная выборка опухолей характеризуется значительной гетерогенностью показателей экспрессии ПР: различие между минимальным и

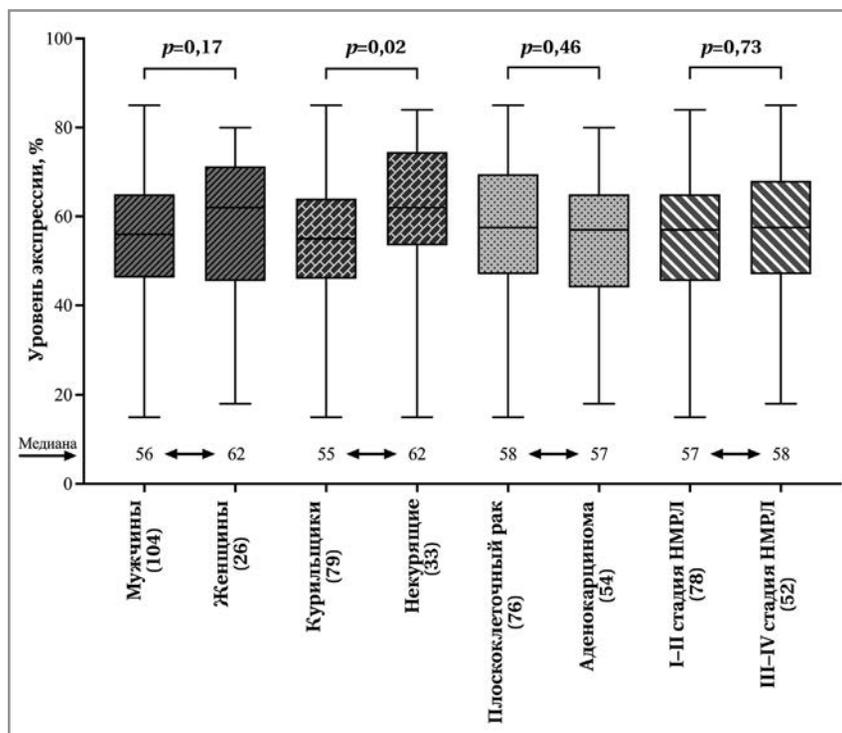


Рис. 3. Распределение образцов НМРЛ по уровню экспрессии ПР в зависимости от пола и статуса курения пациентов, гистотипа опухолей, стадии заболевания.

Примечание. На рис. представлены коробчатые диаграммы: линии внутри — медиана; вертикальные — размах уровня экспрессии ПР. В скобках под названием групп сравнения — количество исследованных образцов.
Fig. 3. The distribution of NSCLC samples by the level of PR expression, depending on the sex and smoking status of the patients, histotype of the tumors, stage of the disease.

Note. The fig. shows box diagrams: the lines inside — the median; the vertical ones — the range of the PR expression level. In parentheses under the name of the comparison groups — the number of samples examined.

максимальным значениями уровня экспрессии составило почти 6 раз, а для интенсивности — более 10. Средний показатель уровня и интенсивности экспрессии ПР составил $55,3 \pm 16,2\%$ и $4,1 \pm 2,1$ усл. ед., а медиана — 57% и 3,7 усл. ед., соответственно. Для обоих показателей характер распределения значений оказался ненормальным, поэтому, следуя рекомендациям статистического анализа, последующая сравнительная оценка количественных показателей экспрессии маркера проведена с использованием в качестве ориентира медианы.

В результате оценки корреляции уровня и интенсивности экспрессии ПР обнаружена очень сильная ассоциативная связь между этими показателями (рис. 2). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,95 при $p < 0,0001$.

Исходя из найденной корреляции между уровнем и интенсивностью экспрессии ПР для описания характеристики маркера в ткани НМРЛ использован только один параметр — уровень экспрессии.

Сравнение уровня экспрессии ПР в образцах НМРЛ в зависимости от пола и статуса курения пациентов, гистотипа опухолей, стадии

заболевания. Результаты анализа распределения исследованных образцов НМРЛ по уровню экспрессии ПР в зависимости от клинических характеристик пациентов и клинико-морфологических параметров опухолей представлены на рис. 3.

Сравнение уровня экспрессии ПР в группе больных мужского и женского пола ($p=0,17$), плоскоклеточного рака лёгкого и аденокарциномы ($p=0,46$), I–II и III–IV стадии заболевания ($p=0,73$) не показало статистически значимых различий. В то же время статистически значимые различия уровня экспрессии ПР в опухоли выявлены между группой курильщиков и некурящих пациентов ($p=0,02$), при этом у некурящих больных уровень экспрессии ПР оказался выше.

Результаты дополнительного сравнения уровня экспрессии ПР в ткани НМРЛ в зависимости от статуса курения и гистотипа опухоли проведено также в унифицированной по полу группе — у пациентов мужского пола (рис. 4).

В результате проведённого анализа не выявлено статистически значимых различий между уровнем экспрессии ПР в опухо-

лях у мужчин в зависимости от статуса курения ($p=0,11$), гистотипа ($p=0,33$) и стадии ($p=0,74$) НМРЛ. Тем не менее, медиана уровня экспрессии ПР у некурящих мужчин превышает таковую у курильщиков (70% vs 55%). Исходя из того, что в предыдущем сравнении обнаружена статистически значимая разница в уровне экспрессии ПР между курящими и некурящими пациентами независимо от пола (см. рис. 3), можно предположить, что при увеличении размера выборки больных мужского пола и лучшей сопоставимости групп сравнения по численности, статистически значимая разница в уровне экспрессии ПР между курящими и некурящими мужчинами будет достигнута. Сравнение уровня экспрессии ПР у женщин в зависимости от статуса курения и гистотипа опухоли не проведено в связи с малым объёмом выборки.

Сравнение частоты встречаемости гиперэкспрессии ПР в образцах НМРЛ в зависимости от пола и статуса курения пациентов, гистотипа опухолей, стадии заболевания. Для определения числа пациентов с гиперэкспрессией уровня ПР в ткани НМРЛ выбран показатель уровня экспрессии 67%, что соответствует 75% перцентилю. Полученные данные о процентном соотношении образцов НМРЛ с гиперэкспрессией ПР в зависимости от клинических характеристик включённых в исследование пациентов и морфологических параметров опухолей представлены на рис. 5.

Гиперэкспрессия ПР выявлена у 22% мужчин и 35% женщин, у 18% курильщиков и 42% некурящих пациентов, а также в 28% и 20% опухолей с гистотипом плоскоклеточного рака лёгкого и аденокарциномы, соответственно. Среди больных с I–II стадией заболевания гиперэкспрессия ПР в ткани НМРЛ отмечена в 23% случаев, а при III–IV стадии — в 27%.

Статистически значимые различия по частоте встречаемости гиперэкспрессии ПР обнаружены между курящими и некурящими пациентами ($p=0,01$), в то время как таковых различий в зависимости от пола ($p=0,21$), гистотипа опухоли ($p=0,41$) и стадии заболевания ($p=0,68$) не найдено.

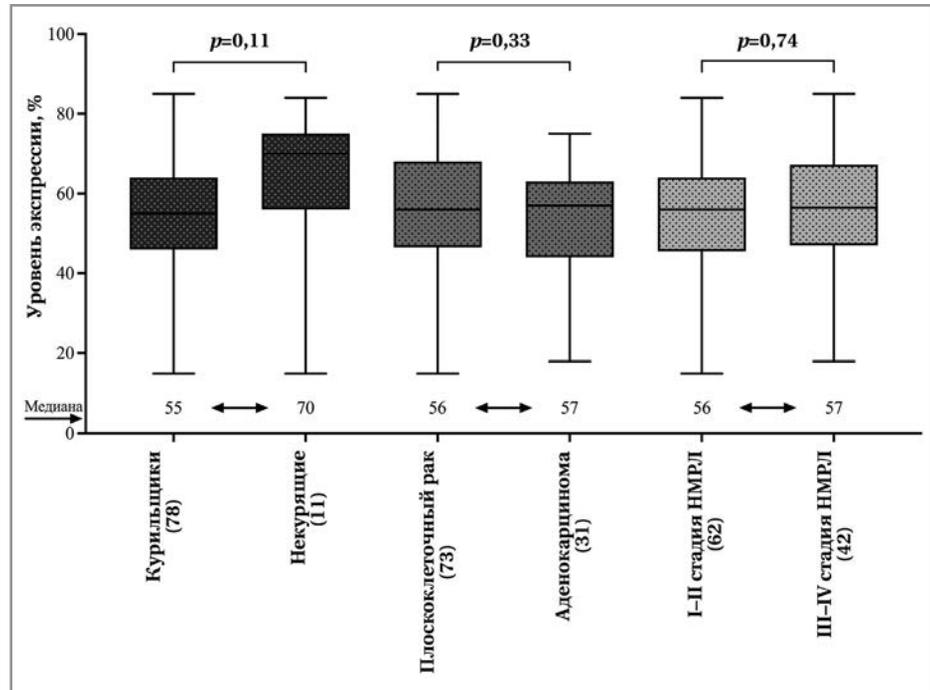


Рис. 4. Распределение образцов НМРЛ по уровню экспрессии ПР среди пациентов мужского пола в зависимости от статуса курения, гистотипа опухолей и стадии заболевания.

Примечание. На рис. представлены коробчатые диаграммы: линии внутри — медиана; вертикальные — размах уровня экспрессии ПР. В скобках под названием групп сравнения — количество исследованных образцов.

Fig. 4. Distribution of NSCLC samples by the level of PR expression among male patients, depending on smoking status, tumor histotype and disease stage.

Note. The fig. shows box diagrams: the lines inside — the median; the vertical ones — the range of the PR expression level. In parentheses under the name of the comparison groups — the number of samples examined.

Эти результаты сопоставимы с данными, полученными при подгрупповом сравнении пациентов по медиане уровня экспрессии ПР (см. рис. 3).

Вместе с этим определена частота встречаемости опухолей НМРЛ с гиперэкспрессией ПР среди пациентов мужского пола в зависимости от статуса курения, гистотипа НМРЛ и стадии заболевания (рис. 6).

Показано, что гиперэкспрессия ПР в ткани НМРЛ более чем в 3 раза чаще выявляется у некурящих мужчин по сравнению с курильщиками (55% vs 18%, $p=0,01$). При этом статистически значимых различий в частоте встречаемости опухолей НМРЛ с гиперэкспрессией ПР в зависимости от гистотипа опухоли (плоскоклеточный рак vs аденокарцинома лёгкого, $p=0,19$) и стадии заболевания (I–II vs III–IV стадии заболевания, $p=0,81$) не выявлено.

Повышенная частота гиперэкспрессии ПР в ткани НМРЛ у некурящих мужчин по сравнению с курильщиками согласуется с данными сравнения медианы уровня экспрессии маркера (см. рис. 3). Анализ частоты встречаемости гиперэкспрессии ПР у женщин в зависимости от статуса курения и гистотипа опухоли не удалось выполнить в связи с малым объёмом выборки.

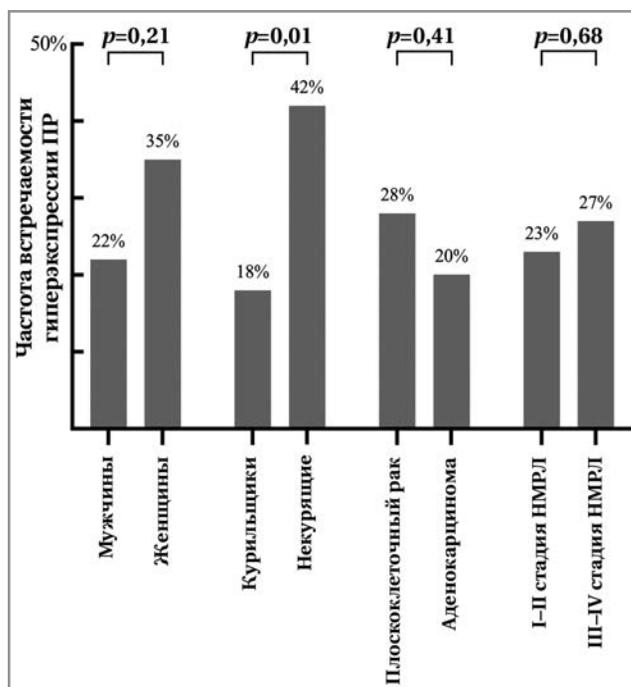


Рис. 5. Частота встречаемости НМРЛ с уровнем экспрессии ПР >67% в зависимости от пола и статуса курения пациентов, гистотипа опухолей, стадии заболевания.

Примечание. Цифры на рис. — частота (%) встречаемости опухолей с гиперэкспрессией ПР в группах сравнения.
Fig. 5. The incidence of NSCLC with an expression level of PR >67%, depending on the sex and smoking status of patients, histotype of tumors, stage of the disease.

Note. The numbers in the fig. — the incidence (%) of tumors with overexpression of PR in the comparison groups.

Обсуждение

В проведенном исследовании экспрессия ПР в ткани НМРЛ выявлена в 100% случаев при значительной гетерогенности уровня экспрессии у разных больных вне зависимости от гистотипа опухоли, пола, стадии заболевания и статуса курения пациента. Медиана уровня экспрессии ПР составила 57%, что свидетельствует о выраженной экспрессии этого маркера в ткани НМРЛ. Данные результаты могут явиться молекулярным обоснованием для применения модуляторов ПР в терапии НМРЛ.

При подгрупповом анализе пациентов выявлена разница в уровне экспрессии и частоте гиперэкспрессии ПР между мужчинами и женщинами. Стоит отметить, что данные различия не являются статистически значимыми, что может быть связано с численной неравномерностью групп сравнения, а именно, значительно меньшим числом женщин по сравнению с мужчинами (24 vs 106). Возможно, что при увеличении числа и равномерности распределения пациентов в группах сравнения, выявленное различие достигнет статистической значимости.

Вместе с этим продемонстрировано, что у некурящих пациентов уровень экспрессии ПР и ча-

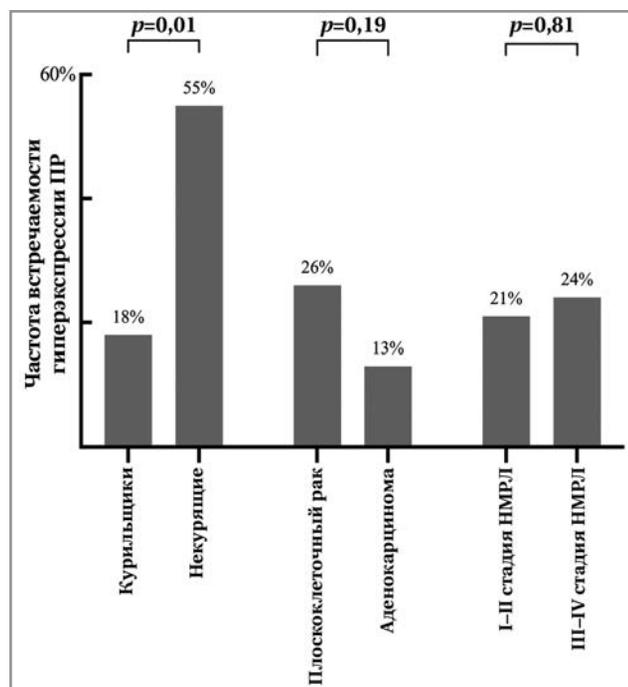


Рис. 6. Частота встречаемости НМРЛ с уровнем экспрессии ПР >67% среди пациентов мужского пола в зависимости от статуса курения, гистотипа опухолей и стадии заболевания.

Примечание. Цифры на рис. — частота (%) встречаемости опухолей с гиперэкспрессией ПР в группах сравнения.
Fig. 6. The incidence of NSCLC with an expression level of PR >67% among male patients, depending on smoking status, tumors histotype and disease stage.

Note. The numbers in the fig. — the incidence (%) of tumors with overexpression of PR in the comparison groups.

стота встречаемости гиперэкспрессии ПР статистически значимо превышает таковые показатели у курильщиков. Стоит отметить, что большая часть больных женского пола исследуемой выборки не курила, в связи с чем высокий уровень ПР у некурящих пациентов может быть связан не со статусом курения, а с неравномерным распределением пациентов по полу среди сравниваемых выборок. В связи с этим проведено дополнительное сравнение уровня экспрессии и частоты гиперэкспрессии ПР в группе мужчин. Полученные результаты указывают на отсутствие статистически значимых различий уровня экспрессии ПР между курящими и некурящими пациентами, но тем не менее, медиана показателя некурящих мужчин остается выше, чем у курильщиков. Более того, показано, что у некурящих пациентов мужского пола частота гиперэкспрессии ПР статистически значимо превышает этот показатель у курильщиков. В целом, перечисленные сведения позволяют предположить, что у некурящих пациентов уровень экспрессии ПР превышает таковой у курильщиков независимо от пола.

Заключение

Как известно из практики применения блокаторов эстрогеновых рецепторов при лечении рака молочной железы, наиболее значимый эффект терапии наблюдается у пациентов с высоким уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов в опухоли [26]. Исходя из этого можно предположить, что наибольшее число претендентов для применения модуляторов ПР в терапии НМРЛ может быть среди больных с высоким уровнем экспрессии ПР в опухоли: у некурящих пациентов мужского пола и у женщин независимо от статуса курения. При этом отсутствие статистически значимых различий между уровнем экспрессии ПР в ткани НМРЛ в зависимости от гистотипа опухоли и стадии заболевания указывает на возможную эффективность применения модуляторов ПР в терапии НМРЛ независимо от данных характеристик. Однако обнаруженная гетерогенность уровня экспрессии ПР среди исследованных образцов НМРЛ с размахом в 70% свидетельствует о необходимости отбора пациентов, для которых применение модуляторов ПР может быть эффективным.

Тем не менее, для определения перспективности применения модуляторов ПР для лечения больных НМРЛ необходимы дополнительные ис-

следования, направленные на оценку клинической значимости уровня экспрессии ПР в ткани НМРЛ в прогнозе агрессивности течения заболевания по показателю продолжительности жизни. В настоящее время это исследование в описанной когорте больных НМРЛ находится на заключительном этапе.

Дополнительная информация

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках научно-исследовательской работы ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России 2023–2025 гг. (регистрационный № 123021500076-3).

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018; 553 (7689): 446–454. doi: 10.1038/nature25183.
- Ahmad N., Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: a target for cancer therapeutics. *Cancer Lett.* 2011; 300 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.canlet.2010.09.008.
- Siegfried J.M., Stabile L.P. Estrogenic steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol.* 2014; 41 (1): 5–16. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.12.009.
- Ishibashi H., Suzuki T., Suzuki S., et al. Progesterone receptor in non-small cell lung cancer — a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy. *Cancer Res.* 2005; 65 (14): 6450–6458. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3087.
- Nishizawa Y., Yamasaki M., Katayama H., Amakata Y., Fushiki S., Nishizawa Y. Establishment of a progesterone-sensitive cell line from human lung cancer. *Oncol Rep.* 2007; 18 (3): 685–690.
- Marquez-Garban D.C., Mah V., Alavi M. et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids*. 2011; 76 (9): 910–920. doi: 10.1016/j.steroids.2011.04.015.
- Kapperman H.E., Goyeneche A.A., Telleria C.M. Mifepristone inhibits non-small cell lung carcinoma cellular escape from DNA damaging cisplatin. *Cancer Cell Int.* 2018; 18: 185. Published 2018 Nov 15. doi: 10.1186/s12935-018-0683-z.
- Zheng G., Shen Z., Chen H. et al. Metapristone suppresses non-small cell lung cancer proliferation and metastasis via modulating RAS/RAF/MEK/MAPK signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2017; 90: 437–445. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.091.
- Check J.H., Sansoucie L., Chern J., Dix E. Mifepristone treatment improves length and quality of survival of mice with spontaneous lung cancer. *Anticancer Res.* 2010; 30 (1): 119–122.
- Skov B.G., Fischer B.M., Pappot H. Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. *Lung Cancer.* 2008; 59 (1): 88–94. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.07.025.
- Di Nunno L., Larsson L.G., Rinehart J.J., Beissner R.S. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124 (10): 1467–1470. doi: 10.5858/2000-124-1467-EAPRIN.
- Radzikowska E., Langfort R., Giedronowicz D. Estrogen and progesterone receptors in non small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 8 (2): 69–73.
- Abe K., Miki Y., Ono K. et al. Highly concordant coexpression of aromatase and estrogen receptor beta in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol.* 2010; 41 (2): 190–198. doi: 10.1016/j.humpath.2009.07.010.
- Naoki Y., Kawaguchi T., Isa S.I. et al. Molecular epidemiological study on passive smoking and estrogen receptor expression in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Osaka City Med J.* 2016; 62 (2): 77–84.
- Stabile L.P., Dacic S., Land S.R. et al. Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (1): 154–164. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0992.
- Berardi R., Morgese E., Santinelli A. et al. Hormonal receptors in lung adenocarcinoma: expression and difference in outcome by sex. *Oncotarget.* 2016; 7 (50): 82648–82657. doi: 10.18632/oncotarget.12244.
- Asavasupreechar T., Saito R., Miki Y., Edwards D.P., Boonyaratankornkit V., Sasano H. SUN-742 Roles of Progesterone Receptor Isoform B in Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Progression. *J Endocr Soc.* 2020; 4 (Suppl 1): SUN-742. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.1568.
- Jeong Y., Xie Y., Xiao G. et al. Nuclear receptor expression defines a set of prognostic biomarkers for lung cancer. *PLoS Med.* 2010; 7 (12): e1000378. doi: 10.1371/journal.pmed.1000378.
- Li Y., Huang C., Kavlashvili T. et al. Loss of progesterone receptor through epigenetic regulation is associated with poor prognosis in solid tumors. *Am J Cancer Res.* 2020; 10 (6): 1827–1843.
- Skjefstad K., Richardsen E., Donnem T. et al. The prognostic role of progesterone receptor expression in non-small cell lung cancer patients: Gender-related impacts and correlation with disease-specific survival. *Steroids.* 2015; 98: 29–36. doi: 10.1016/j.steroids.2015.01.020.
- Rades D., Setter C., Dahl O., Schild SE., Noack F. The prognostic impact of tumor cell expression of estrogen receptor- α , progesterone receptor, and androgen receptor in patients irradiated for nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012; 118 (1): 157–163. doi: 10.1002/cncr.26282.
- Raso M.G., Behrens C., Herynk M.H. et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors identifies a subset of NSCLCs and correlates with EGFR mutation. *Clin Cancer Res.* 2009; 15 (17): 5359–5368. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0033.

23. Lee J.H., Kim H.K., Shin B.K. Expression of female sex hormone receptors and its relation to clinicopathological characteristics and prognosis of lung adenocarcinoma. *J Pathol Transl Med.* 2020; 54 (1): 103–111. doi: 10.4132/jptm.2019.10.12.
24. Check J.H., Poretti T., Check D., Srivastava M. Lung Cancer — Standard Therapy and the Use of a Novel, Highly Effective, Well Tolerated, Treatment With Progesterone Receptor Modulators. *Anticancer Res.* 2023; 43 (3): 951–965. doi: 10.21873/anticancer.16240.
25. Bogush T.A., Basharina A.A., Eliseeva B.K. et al. A new approach to epithelial-mesenchymal transition diagnostics in epithelial tumors: double immunofluorescent staining and flow cytometry. *Biotechniques.* 2020; 69 (4): 257–263. doi: 10.2144/btn-2020-0024.
26. Bouchard-Fortier A., Provencher L., Blanchette C., Diorio C. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol.* 2017; 24 (2): e106–e114. doi: 10.3747/co.24.3238.

Поступила / Received 14.12.2023

Принята в печать / Accepted 29.12.2023

Информация об авторах

Романов Илья Павлович — аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: HLH-5540-2023. eLIBRARY SPIN: 2150-6135

Богуш Татьяна Анатольевна — д. б. н., профессор, руководитель группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Щербаков Александр Михайлович — к. б. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лаборатории онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Алимов Андрей Анатольевич — к. б. н., doctor of philosophy, doctor of medicine, заведующий лабораторией молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8495-7728. ResearcherID: J-7358-2018. eLIBRARY SPIN-код: 1289-6931. Scopus Author ID: 7007117627

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

Равчеева Анна Борисовна — к. б. н., младший научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5969-0219. ResearcherID: R-9724-2019. Scopus Author ID: 7801332514

Ли Алексей — лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: JWO-4459-2024

Косоруков Вячеслав Станиславович — к. б. н., заведующий лабораторией молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

About the authors

Ilya P. Romanov — graduate student, laboratory assistant-researcher of the Molecular Prognosis of Tumors group at the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Scientific Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: HLH-5540-2023. eLIBRARY SPIN: 2150-6135

Tatiana A. Bogush — D. Sc. in Biology, Professor, Head of the Molecular Prognosis of Tumors group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Scientific Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN code: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Alexander M. Scherbakov — Ph. D. in Biology, Senior Researcher, Acting Head of the Oncoproteomics Laboratory of the Experimental Tumor Biology Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN code: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Andrei A. Alimov — Ph. D. in Biology, Doctor of philosophy, Doctor of medicine, Head of the Laboratory of Molecular Genetics of Complex Hereditary Diseases, Research Centre for Medical Genetics named after Academician N. P. Bochkov, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8495-7728. ResearcherID: J-7358-2018. eLIBRARY SPIN: 1289-6931. Scopus Author ID: 7007117627

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

Anna B. Ravcheeva — Ph. D. in Biology, Junior Researcher of the Molecular Prognosis of Tumors group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Scientific Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5969-0219. ResearcherID: R-9724-2019. Scopus Author ID: 7801332514

Lee Alexey — Laboratory assistant-researcher of the Molecular Prognosis of Tumors group at the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Scientific Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: JWO-4459-2024

Vyacheslav S. Kosorukov — Ph. D. in Biology, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN code: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

Эффективность и безопасность пероральных противовирусных препаратов в лечении среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19. Результаты сравнительного ретроспективного обсервационного исследования

А. У. САБИТОВ¹, Е. П. ТИХОНОВА², Е. В. ЭСАУЛЕНКО³, П. Л. КУЗНЕЦОВ¹,
А. А. ШАРОВА¹, Т. А. ЕЛИСТРАТОВА², Ю. С. КАЛИНИНА², И. В. АНДРЕЕВА⁴,
В. В. БАСИНА³, Е. В. ОЛЕЙНИЧЕНКО⁵, А. С. ЕДИН⁶

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия

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

⁴ СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента России, Москва, Россия

⁶ АО «Фирсановка Медицина», Москва, Россия

Резюме

Цель. Провести сравнение клинической эффективности и безопасности двух противовирусных препаратов, подавляющих репликацию вирусов (ингибиторы вирусной РНК-полимеразы), при лечении больных с COVID-19: фавипиравира и риамиловира. **Материал и методы.** Клиническую эффективность и безопасность оценивали на основании ретроспективного исследования 1071 пациента, в том числе получавших фавипиравир 561 человек, риамилловир — 510 человек. **Результаты.** Среди пациентов, получавших риамилловир, зафиксировано статистически достоверное сокращение длительности симптомов и среднего койко-дня как при среднетяжёлой, так и при тяжёлой форме болезни по сравнению с группой, принимавших фавипиравир. На фоне приёма риамиловира быстрее снижались маркеры воспаления (СРБ, фибриноген). **Заключение.** Риамилловир продемонстрировал более высокий уровень клинической эффективности и безопасности при лечении COVID-19 по сравнению с фавипиравиром.

Ключевые слова. COVID-19; риамилловир; эффективность; безопасность

Для цитирования: Сабитов А. У., Тихонова Е. П., Эсауленко Е. В., Кузнецов П. Л., Шарова А. А., Елистратова Т. А., Калинина Ю. С., Андреева И. В., Басина В. В., Олейниченко Е. В., Един А. С. Эффективность и безопасность пероральных противовирусных препаратов в лечении среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 37–43. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-37-43>.

Efficacy and Safety of Oral Antiviral Therapy Medications in the Treatment of Moderate and Severe Cases of COVID-19. Results of a Comparative Retrospective Observational Study

ALEBAY U. SABITOV¹, ELENA P. TIKHONOVA², ELENA V. ESAULENKO³,
PAVEL L. KUZNETSOV¹, ANNA A. SHAROVA¹, TATYANA A. YELISTRATOVA²,
YULIA S. KALININA², IRINA V. ANDREEVA⁴, VALENTINA V. BASINA³,
EKATERINA V. OLEINICHENKO⁵, ANTON S. EDIN⁶

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴ Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

⁵ Polyclinic No. 3 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶ JSC «Firsanovka Medicine», Moscow, Russia

*Адрес для корреспонденции: ул. Мира, д. 19,
УГМУ, г. Екатеринбург, Россия, 620002.
E-mail:



EDN: JSXQXA

*Correspondence to: 3 Repina st., Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620028 Russia.
E-mail:



Abstract

The aim of the study was to compare the clinical efficacy and safety of two antiviral therapy medications that suppress viral replication (viral RNA polymerase inhibitors) in the treatment of patients with COVID-19: favipiravir and riamilovir. **Material and methods.** Clinical efficacy and safety were assessed based on a retrospective study of 1071 patients, including 561 patients who received favipiravir and 510 patients who received riamilovir. **Results.** A statistically significant reduction in the duration of symptoms and average hospital days was recorded among patients who received riamilovir in both moderate and severe forms of the disease compared with the group that received favipiravir. Inflammatory markers (CRP, fibrinogen) decreased faster in the riamilovir group. **Conclusion.** Riamilovir has demonstrated higher levels of clinical efficacy and safety in the treatment of COVID-19 compared to favipiravir.

Keywords: COVID-19; riamilovir; efficiency; safety

For citation: Sabitov A. U., Tikhonova E. P., Esaulenko E. V., Kuznetsov P. L., Sharova A. A., Yelistratova T. A., Kalinina Yu. S., Andreeva I. V., Basina V. V., Oleinichenko E. V., Edin A. S. Efficacy and safety of oral antiviral therapy medications in the treatment of moderate and severe cases of COVID-19. Results of a comparative retrospective observational study. *Antibiotiki i Khimioterapy. 2024; 69 (1–2): 37–43.* <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-37-43>.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции потребовала быстрого решения вопросов этиотропной терапии и поиска наиболее эффективных и безопасных противовирусных препаратов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) и British Medical Journal (BMJ), во многих странах мира в лечении COVID-19 использовался сходный перечень лекарственных средств (ЛС), среди которых присутствовали и препараты «off-label» (перепрофилирование), эффективность и безопасность применения которых при COVID-19 требовала изучения на постоянной основе с использованием клинических исследований [1]. В короткие сроки были описаны преимущества фавипиравира перед стандартной этиотропной терапией [2, 3]. Фавипиравир был включён в Российские рекомендации по лечению COVID-19 и являлся единственным одобренным пероральным препаратом для лечения COVID-19 с лучшим клиническим эффектом и более ранней элиминацией коронавируса в сравнении с лопинавиром/ритонавиром, арбидолом и другими препаратами [4]. Одновременно появились публикации, позиционирующие эффективность и безопасность терапии COVID-19 противовирусным препаратом из семейства азолоазинов — риамиловиром («Триазавирин®») [5–8].

Во Временные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции в последней 18 версии включены следующие препараты с прямым противовирусным действием, блокирующие процессы фузии или репликации вируса: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир, ремдесевир, умифеновир. При предложенном количестве препаратов с различным механизмом действия проблема выбора этиотропных средств сохраняет свою актуальность. При этом исследование по сравнительной оценке эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов при COVID-19 относительно редки [9, 10].

Материал и методы

Проведено ретроспективное обсервационное открытое сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов риамиловир («Триазавирин®») и фавипиравир у пациентов старше 18 лет с подтверждённым диагнозом COVID-19 средней и тяжёлой формы заболевания. Лечение и наблюдение пациентов проводилось на базе ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва), МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» (Екатеринбург), КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича» (Красноярск), ОБУЗ «Новгородская областная инфекционная больница» (Великий Новгород), ГБУЗ РК «Республиканская инфекционная больница» (Сыктывкар). Оценка тяжести проводилась на основании критериев, изложенных во временных рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Лабораторная верификация диагноза проводилась методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из носоглотки. Пациенты получали препарат риамиловир в дозировке 250 мг 3–5 раз в день в качестве противовирусной монотерапии. Длительность курса составила 10 дней. Назначение препарата осуществлялось «off-label» и в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». Фавипиравир назначался в соответствии с Временными рекомендациями: при массе тела 75 кг и более — по 1800 мг два раза в день в 1-е сутки, затем по 800 мг два раза в день. Параллельно пациентам назначалась патогенетическая и симптоматическая терапия. Для оценки эффективности и безопасности лечения использовались следующие параметры: количество дней до нормализации температуры тела и исчезновения других проявлений заболевания. Контрольными точками для лабораторных показателей были 7-й и 14-й день. В исследование включены больные, прошедшие стационарное лечение в инфекционных отделениях в связи с заболеванием COVID-19 в 2020–2021 гг. Для проведения сравнения безопасности и эффективности было сформировано две группы, отличающиеся друг от друга в зависимости от противовирусного препарата, использовавшегося при терапии: в группу больных, получавших фавипиравир, было включено 561 человек, риамиловир — 510 человек. Фавипиравир назначался при тяжёлой форме, согласно Временным рекомендациям Министерства

Таблица 1. Распределение по полу

Table 1. Gender distribution

Показатель	Риамиловир		Фавипиравир	
	число	удельный вес, %	число	удельный вес, %
Ж	260	51,00	292	52,00
М	250	49,00	269	48,00
Всего пациентов	510		561	

Таблица 2. Средний возраст больных в сравниваемых группах

Table 2. Average age of patients in the compared groups

Форма тяжести	Риамиловир					Фавипиравир				
	М	ДИ-95%	ДИ+95%	SD	±m	М	ДИ-95%	ДИ+95%	SD	±m
Среднетяжёлая	41,76	40,59	42,92	11,7	0,48	32,10	31,19	33,01	9,44	0,35
Тяжёлая	58,69	56,43	60,94	10,69	0,95	54,73	53,03	56,43	10,52	0,72

Таблица 3. Распределение по формам тяжести заболевания у пациентов, получавших сравниваемые препараты и включённых в исследование

Table 3. Distribution by types of severity of the disease in patients who received compared medications and were included in the study

Показатель	Риамиловир		Фавипиравир	
	число	удельный вес, %	число	удельный вес, %
Среднетяжёлая	387	75,88	414	73,80
Тяжёлая	123	24,12	147	26,20

Таблица 4. Распределение по характеру коморбидной патологии

Table 4. Distribution by nature of comorbid pathology

Характер коморбидных заболеваний	Риамиловир		Фавипиравир	
	число	удельный вес, %	число	удельный вес, %
Заболевания сердечно-сосудистой системы	98	19,2	114	20,3
Заболевания эндокринной системы	116	22,7	112	19,9
Заболевания органов дыхания	102	20,0	100	17,8
Заболевания желудочно-кишечного тракта	62	12,1	62	11,0

Таблица 5. Длительность симптомов в днях у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 на фоне противовирусной терапии (M±SD)

Table 5. Duration of symptoms in days in patients with moderate COVID-19 during antiviral therapy (M±SD)

Симптом	Риамиловир	Фавипиравир	p (T≤t)	p<α=0,05
Лихорадка, сут	5,14±1,22	8,64±0,61	2,452E-61	Различия значимы
Слабость, сут	8,94±1,42	14,18±0,78	4,21E-66	Различия значимы
Кашель, сут	7,59±1,39	13,1±0,77	4,13E-97	Различия значимы
Дыхательный дискомфорт, сут	8,0±1,29	11,89±0,81	5,74E-48	Различия значимы
Одышка, сут	8,24±1,26	11,85±0,82	8,34E-42	Различия значимы
Диарея, сут	2,7±0,64	4,72±0,72	02,35E-3	Различия значимы
Миалгия, сут	3,34±1,42	3,28±0,79	1,38E-20	Различия значимы
Тошнота, сут	3,6±0,64	8,65±0,82	2,54E-07	Различия значимы
Койко-дни, сут	10,08±2,84	15,38±1,7	5,74E-48	Различия значимы

здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версии 7–11. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту, формам тяжести заболевания и коморбидной патологии (табл. 1–4).

Основную часть в сравниваемых группах составляли больные со среднетяжёлой формой болезни (см. табл. 3).

При сравнении эффективности применяемых противовирусных препаратов оценивались: длительность основных симптомов, частота развития осложнений, динамика лабораторных маркеров воспаления, нежелательные явления от применения противовирусных препаратов при различных формах тяжести.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 12. Рассчитывали медианы (M), межквартильные интервалы, средние значения, стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различий использовался двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

При сопоставлении средних значений длительности симптомов у больных со среднетяжёлой формой болезни обращает внимание более быстрое купирование основных проявлений болезни в группе пациентов, принимавших риамиловир, и сокращение среднего койко-дня. Статистически достоверные различия (p<0,05) отмечены по всем проявлениям болезни, кроме длительности миалгии (табл. 5). При тяжёлой форме среди принимавших риамиловир фиксировалось снижение длительности таких симптомов, как лихорадка, кашель, тошнота, одышка по сравнению с группой, леченных фавипиравиром (табл. 6).

Таблица 6. Длительность симптомов у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 на фоне противовирусной терапии (M±SD)

Table 6. Duration of symptoms in patients with severe COVID-19 during antiviral therapy (M±SD)

Симптом/показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p (T≤t)	p<α=0,05
Лихорадка, сут	6,53±1,10	10,79±0,68	4,23E-18	Различия значимы
Слабость, сут	13,17±1,39	16,37±0,85	1,46E-07	Различия значимы
Кашель, сут	8,4±1,02	15,14±0,95	3,10E-19	Различия значимы
Дыхательный дискомфорт, сут	11,4±0,95	14,06±0,87	3,33E-4	Различия значимы
Одышка, сут	10,84±0,9	14,05±0,81	7,75E-06	Различия значимы
Диарея, сут	3,08±0,52	4,17±0,85	0,36	Различия не значимы
Миалгия, сут	3,53±0,88	5,28±0,92	0,92	Различия не значимы
Тошнота, сут	4,65±0,46	11,75±1,78	4,34E-4	Различия значимы
Койко-день, сут	15,3±1,34	17,61±1,96	3,33E-4	Различия значимы

Таблица 7. Частота осложнений и их характер в сравниваемых группах

Table 7. Frequency of complications and their nature in the compared groups

Осложнение	Риамилловир		Фавипиравир	
	среднетяжёлая форма, абс. (%)	тяжёлая форма	среднетяжёлая форма, абс. (%)	тяжёлая форма
АА диарея	13 (3,3)	50 (40,6)	24 (5,7)	72 (48,9)
ТЭЛА	15 (3,8)	23 (18,7)	16 (3,8)	26 (17,7)
ОРДС	15 (3,8)	36 (29,2)	17 (4,1)	33 (22,4)
Пневмония	10 (2,6)	14 (11,3)	11 (2,6)	11 (7,4)

Таблица 8. Динамика лабораторных показателей у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 в момент госпитализации (M±SD)

Table 8. Dynamics of laboratory parameters in patients with moderate COVID-19 at the time of hospitalization (M±SD)

Показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p (T≤t)	p<α=0,05
Лейкоциты	5,08±0,68	6,17±0,83	1,74E-3	Различия значимы
АЛТ	29,99±8,47	34,43±2,41	0,07	Различия не значимы
АСТ	34,17±10,57	40,06±2,35	0,07	Различия не значимы
Билирубин	10,16±2,59	12,37±1,7	3,30E-09	Различия значимы
Креатинкиназа	214,92±35,95	252,98±21,8	0,65	Различия не значимы
ЛДГ	240,34±46,39	277,27±22,06	0,05	Различия не значимы
СРБ	55,81±11,6	65,04±4,09	0,18	Различия не значимы
МНО	0,91±0,19	1,77±0,17	2,75E-242	Различия значимы
Фибриноген	5,7±0,1	7,15±0,8	9,38E-3	Различия значимы

Таблица 9. Динамика лабораторных показателей у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 через 7 дней госпитализации (M±SD)

Table 9. Dynamics of laboratory parameters in patients with moderate COVID-19 after 7 days of hospitalization (M±SD)

Показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p (T≤t)	p<α=0,05
Лейкоциты	5,95±0,74	7,46±0,84	0,06	Различия не значимы
АЛТ	39,55±3,14	56,83±2,44	1,64E-81	Различия значимы
АСТ	34,17±2,62	65,42±3,75	1,07E-178	Различия значимы
Билирубин	11,26±2,59	12,79±1,71	0,07	Различия не значимы
Креатинкиназа	195,92±8,68	282,31±18,01	1,59E-4	Различия значимы
ЛДГ	214,41±3,35	261,32±22,11	0,16	Различия не значимы
СРБ	13,06±1,65	31,43±4,1	7,05E-42	Различия значимы
МНО	0,91±0,19	1,56±0,43	0,05	Различия не значимы
Фибриноген	2,7±0,13	7,06±0,82	1E-58	Различия значимы

Осложнения и их частота представлены в табл. 7.

Достоверных различий в частоте осложнений и их разновидности в сопоставляемых группах не выявлено.

На момент госпитализации исходные лабораторные показатели у больных со среднетяжёлой формой COVID-19 были одинаковыми в сравниваемых группах и отражали синдром системной воспалительной реакции. На 7-й день появились

различия, проявившиеся нарастаем уровня АЛТ, АСТ, креатинкиназы (маркер тканевого повреждения) в группе, получавших фавипиравир. Также в этой группе уровень маркеров воспаления — СРБ, фибриногена, а также ЛДГ (маркер повреждения тканей [11]) — оставались высокими. В то же время в группе, получавших риамилловир, наблюдалось снижение уровня СРБ и фибриногена. На 14-й день в группе пациентов, получавших риамилловир, нормализуется уровень СРБ, фибриногена. Среди по-

Таблица 10. Динамика лабораторных показателей у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 через 14 дней госпитализации ($M \pm SD$)**Table 10.** Dynamics of laboratory parameters in patients with moderate COVID-19 after 14 days of hospitalization ($M \pm SD$)

Показатель	Риамиловир	Фавипиравир	p ($T \leq t$)	$p < \alpha = 0,05$
Лейкоциты	5,66±0,16	6,92±0,84	1,74E-06	Различия значимы
АЛТ	40,68±2,3	95,69±2,62	1,90E-174	Различия значимы
АСТ	32,9±2,73	86,79±3,84	2,80E-249	Различия значимы
Билирубин	10,04±0,47	26,27±0,30	2,00E-64	Различия значимы
Креатинкиназа	179,19±1,86	297,09±8,32	0,03	Различия значимы
ЛДГ	190,22±3,0	216,45±22,06	0,03	Различия значимы
СРБ	4,60±2,3	13,07±1,28	3,14E-32	Различия значимы
МНО	0,89±0,19	3,18±0,27	1,15E-31	Различия значимы
Фибриноген	1,92±0,26	4,61±0,83	3,60E-135	Различия значимы

Таблица 11. Динамика лабораторных показателей у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 в момент госпитализации ($M \pm SD$)**Table 11.** Dynamics of laboratory parameters in patients with severe COVID-19 at the time of hospitalization ($M \pm SD$)

Показатель	Риамиловир	Фавипиравир	p ($T \leq t$)	$p < \alpha = 0,05$
Лейкоциты	4,94±0,27	5,61±1,25	0,59	Различия не значимы
АЛТ	30,09±3,78	34,23±2,69	0,13	Различия не значимы
АСТ	33,97±1,63	40,36±2,52	0,14	Различия не значимы
Билирубин	10,99±0,96	11,73±1,92	0,65	Различия не значимы
Креатинкиназа	223,74±15,2	254,15±21,31	0,80	Различия не значимы
ЛДГ	238,00±8,04	270,3±32,52	0,03	Различия значимы
СРБ	43,66±5,01	65,63±3,71	0,80	Различия не значимы
МНО	0,9±0,14	1,8±0,18	0,31	Различия не значимы
Фибриноген	5,89±2,01	7,18±0,64	0,32	Различия не значимы

Таблица 12. Динамика лабораторных показателей у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 через 7 дней госпитализации ($M \pm SD$)**Table 12.** Dynamics of laboratory parameters in patients with severe COVID-19 after 7 days of hospitalization ($M \pm SD$)

Показатель	Риамиловир	Фавипиравир	p ($T \leq t$)	$p < \alpha = 0,05$
Лейкоциты	6,12±0,69	6,89±1,25	0,48	Различия не значимы
АЛТ	44,21±3,54	75,64±3,42	1,35E-14	Различия значимы
АСТ	36,19±1,95	64,97±3,56	1,00E-28	Различия значимы
Билирубин	10,76±2,06	26,16±0,81	1,41E-48	Различия значимы
Креатинкиназа	214,11±9,28	282,7±13,77	0,24	Различия не значимы
ЛДГ	215,59±2,63	254,46±32,52	0,03	Различия значимы
СРБ	16,71±2,86	32,02±3,68	3,54E-05	Различия значимы
МНО	1,07±0,05	1,49±0,43	1,75E-3	Различия значимы
Фибриноген	3,34±0,5	7,06±0,66	2,77E-17	Различия значимы

лучавших фавипиравир показатели СРБ и фибриногена оставались повышенными и нарастал уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина (табл. 8–10).

При тяжёлой форме COVID-19 стартовые лабораторные показатели не отличались в сравниваемых группах. На 7-й день появились различия, проявившиеся нарастанием АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинкиназы в группе, получавшей фавипиравир. В то же время на фоне приёма препарата риамиловир значительно снизились маркеры воспаления — СРБ и фибриноген. На 14-й день на фоне приёма фавипиравира продолжает нарастать активность трансаминаз, креатинкиназы, остаётся повышенным уровень общего билирубина, СРБ, фибриногена (табл. 11–13).

Таким образом, динамика лабораторных показателей при различных формах тяжести COVID-19 независимо от наличия коморбидной патологии демонстрирует нормализацию маркеров воспаления (СРБ, фибриноген) среди пациен-

тов, принимавших риамиловир, и отсутствие лабораторных признаков поражения печени. В то же время среди пациентов, принимавших фавипиравир, к 14-му дню показатели маркеров воспаления оставались повышенными. Наряду с этим у всех больных, принимавших фавипиравир, зафиксированы нежелательные явления в виде подъёма уровня трансаминаз и общего билирубина.

Обсуждение

На крупной выборке пациентов (более 1 тыс. человек) при динамическом наблюдении в условиях стационара за больными с различной формой тяжести COVID-19, принимавшими различные противовирусные препараты прямого действия, были получены клинические и лабораторные данные, свидетельствующие о наличии двух принципиальных отличий. Первое отличие заключается в том, что результаты лечения демонстрировали более быстрое купирование

Таблица 13. Динамика лабораторных показателей у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 через 14 дней госпитализации (M±SD)

Table 13. Dynamics of laboratory parameters in patients with severe COVID-19 after 14 days of hospitalization (M±SD)

Показатель	Риамиловир	Фавипиравир	p (T≤t)	p<α=0,05
Лейкоциты	5,81±0,77	6,35±1,25	0,10	Различия не значимы
АЛТ	45,11±3,89	96,31±2,57	7,55E-30	Различия значимы
АСТ	29,62±2,38	86,89±3,39	9,05E-75	Различия значимы
Билирубин	10,73±0,27	26,22±0,28	2,00E-64	Различия значимы
Креатинкиназа	185,19±1,84	299,1±9,01	4,274E-4	Различия значимы
ЛДГ	180,32±3,79	209,51±32,57	0,03	Различия значимы
СРБ	9,46±1,56	16,07±1,79	009,07E-3	Различия значимы
МНО	0,94±0,08	3,18±0,25	1,47E-91	Различия значимы
Фибриноген	5,06±0,62	7,58±0,62	7,77E-34	Различия значимы

симптомов COVID-19 среди больных в группе, принимавших риамиловир (Триазавирин®), по сравнению с пациентами, получавшими фавипиравир. Положительная динамика ведущих симптомов болезни в группе, получавших риамиловир, сопровождалась и более быстрым снижением лабораторных признаков маркеров системного воспаления (СРБ, фибриноген), а также ЛДГ, являющейся одним из маркеров полиорганной недостаточности [11]. Указанные особенности прослеживались при среднетяжелой и тяжёлой форме болезни. Второе отличие проявлялось нарастанием лабораторных признаков поражения печени в виде повышения уровня трансаминаз (выше 2 норм), общего билирубина, а также кре-

тинфосфокиназы (маркер тканевого повреждения) среди пациентов, получавших фавипиравир. В группе, получавших Риамиловир, подобных изменений выявлено не было. Проблема безопасности противовирусной терапии фавипиравиром сохраняет свою актуальность, ввиду его токсичности, в том числе репродуктивной, а также наличия мутагенного потенциала [12, 13].

Таким образом, данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о преимуществе противовирусного препарата риамиловир (Триазавирин®) перед фавипиравиром, что проявлялось более быстрым терапевтическим эффектом при высоком профиле безопасности и отсутствии нежелательных явлений.

Литература/References

1. Кошерова Б.Н., Бегайдарова Р.Х., Алшынкебекова Г.К. и др. Сравнительный анализ лекарственных препаратов, используемых в мире и в Республике Казахстан для лечения COVID 19. Современные проблемы науки и образования. 2021; (1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30507> (дата обращения: 22.12.2023).
2. Балькова Л.А., Павелкина В.Ф., Шмырева Н.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Фармация и фармакология. 2020; 8 (3): 150–159. doi: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159>. [Balykova L.A., Pavelkina V.F., Shmyreva N.V., et al. EFFICACY and safety of some etiotropic therapeutic schemes for treating patients with novel coronavirus infection (COVID-19). Pharmacy & Pharmacology. 2020; 8 (3): 150–159. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159>. (in Russian)]
3. Балькова Л.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности раннего начала этиотропной терапии: результаты клинического применения фавипиравира. Инфекционные болезни. 2020; 18 (3): 30–40. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-30-40>. [Balykova L.A., Govorov A.V., Vasilyev A.O., et al. Characteristics of COVID-19 and possibilities of early causal therapy. Results of favipiravir use in clinical practice. Infektsionnye bolezni (Infectious diseases). 2020; 18 (2): 30–40. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-30-40>. (in Russian)]
4. Леонова М.В. Фавипиравир как потенциальное средство противодействия при COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 56–60. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200368>. [Leonova M.V. Favipiravir as a potential countermeasure for COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 56–60. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200368>. (in Russian)]
5. Зыков К.А., Синицын Е.А., Рвачева А.В., Богатырева А.О., Зыкова А.А., Шаповаленко Т.В. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. Антибиотики и химиотер. 2021; 66: 3–4: 49–61. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-49-61>. [Zykov K.A., Sinitsyn E.A., Rvacheva A.V., Bogatyreva A.O., Zyкова A.A., Shapovalenko T.V. Rationale for a new outpatient drug therapy algorithm in COVID-19 patients based on the principle of «Multi-hit» approach. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66 (3–4): 49–61. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-49-61>. (in Russian)]
6. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С. и др. Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Антибиотики и химиотер. 2020; 65: 7–8: 27–30. [Sabitov A.U., Belousov V.V., Edin A.S., et al. Practical experience of using Riamilovir in treatment of patients with moderate COVID-19. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2020; 65 (7–8): 27–30. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30>. (in Russian)]
7. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. Антибиотики и химиотер. 2021; 66: 1–2: 33–37. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37>. [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.U. The efficacy and safety of Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19. 2021; 66: 1–2: 33–37. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37>. (in Russian)]
8. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (11–12): 16–21. [Kasyanenko K.V., Maltsev O.V., Kozlov K.V., et al. Clinical efficiency and safety of Riamilovir for treating patients with SARS-CoV-2 infection. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2020; 65 (11–12): 16–21. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21>. (in Russian)]
9. Чухляев П.В., Жанибеков Ж.Ж., Хавкина Д.А., Руженцова Т.А. Эффективность и безопасность этиотропной противовирусной терапии при COVID 19 у амбулаторных пациентов. Медицинский алфавит. 2022; 14: 23–26. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>. [Chuhliaev P.V., Janibekov J.J., Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A. Efficacy and safety of etiotropic antiviral therapy in COVID 19 in outpatient patients. Medical Alphabet. 2022; (14): 23–26. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>. (in Russian)]
10. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В. и др. Оценка эффективности риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 290–294. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200719>. [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V., Lapikov I.I., et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv.

- 2021; 93 (3): 290–294. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200719>. (in Russian)]
11. Erez A., Shental O., Tchebiner J.Z., et al. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16 (7): 439–443.
 12. Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике. Качественная клиническая практика. 2020; (4S): 115–119. doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119>. [Kiselev Yu.Yu., Matveev A.V., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2020; (4S): 115–119. doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119>. (in Russian)]
 13. Жирнов О.П., Чернышова А.И. Фавипиравир: скрытая опасность мутагенного действия. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021; 98 (2): 213–220. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-114>. [Zhironov O.P., Chernyshova A.I. Favipiravir: the hidden threat of mutagenic action. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology = Zhurnal Mikrobiologii, Èpidemiologii i Immunobiologii.* 2021; 98 (2): 213–220. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-114>. (in Russian)]

Поступила / Received 08.02.2024
Принята в печать / Accepted 16.02.2024

Информация об авторах

Сабитов Алейбай Усманович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0858-9529

Тихонова Елена Петровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6466-9609

Эсауленко Елена Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3669-1993

Кузнецов Павел Леонидович — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий инфекционным отделением № 2 ГАУЗ СО ГКБ № 40, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0009-0002-3412-4872

Шарова Анна Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0009-0002-3118-1054

Елистратова Татьяна Анатольевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1969-5482

Калинина Юлия Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6037-5857

Андреева Ирина Владимировна — врач-инфекционист, СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия. ORCID 0000-0002-1181-8161

Басина Валентина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-8095-1428

Олейниченко Екатерина Викторовна — к. м. н., врач-пульмонолог ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента России, Москва, Россия.

Един Антон Сергеевич — к. м. н., главный врач АО «Фирсановка Медицина», Москва, Россия

About the authors

Alebay U. Sabitov — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology, and Pulmonology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0858-9529

Elena P. Tikhonova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6466-9609

Elena V. Esaulenko — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3669-1993

Pavel L. Kuznetsov — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology, and Pulmonology of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Infectious Diseases Department No. 2 at City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0009-0002-3412-4872

Anna A. Sharova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology, and Pulmonology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0009-0002-3118-1054

Tatyana A. Yelistratova — assistant at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1969-5482

Yulia S. Kalinina — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6037-5857

Irina V. Andreeva — Infectious Disease Physician, Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1181-8161

Valentina V. Basina — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-8095-1428

Ekaterina V. Oleinichenko — Ph. D. in Medicine, Pulmonologist, Polyclinic No. 3 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Anton S. Edin — Ph.D. in Medicine, Chief Physician at JSC «Firsanovka Medicine», Moscow, Russia

Эпидемическая ситуация и особенности терапии сопровождения при лечении социально значимых инфекционных заболеваний в пенитенциарных контингентах до, на фоне и после пандемии COVID-19

В. М. КОЛОМИЕЦ¹, Н. А. ПОЛЬШИКОВА¹, А. Ю. ПЕТРОВ²,
А. Л. КОВАЛЕНКО³, *Е. В. ТАЛИКОВА⁴

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

² ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Гатчина, Россия

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

⁴ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования — выявление особенностей динамики заболеваемости основными социально значимыми инфекционными болезнями (СЗИБ) до, на фоне и после пандемии COVID-19 в пенитенциарных контингентах. На примере клинического наблюдения коморбидного распространённого деструктивного туберкулёза лёгких оценена эффективность терапии сопровождения. **Материал и методы.** Проанализированы данные статистической отчётности по КПУ ФСИН одного из субъектов РФ. Верификация диагноза и лечение проводилось с использованием общепринятых методов, согласно нормативной документации и стандартов терапии. На первом этапе проанализирована динамика заболеваемости за период 2000–2019 гг. (до пандемии COVID-19) и 2020–2022 гг. (на фоне и после пандемии COVID-19). Вторым этапом исследования явился анализ данных по туберкулёзу (ТБ): особенности клинического течения, этиотропного лечения и возможности повышения эффективности за счёт сопроводительной терапии. **Результаты.** На первом этапе анализа эпидемиологических данных выявлено, что в допандемийный период заболеваемость СЗИБ у КПУ ФСИН снижалась. Исключение составила ВИЧ-инфекция, заболеваемость которой выросла за этот период в 3,8 раза. Пандемия COVID-19 не оказала существенного влияния на формирование эпидемиологической обстановки, однако было отмечено изменение структуры патологии: регистрировалась разнонаправленная динамика по показателю «паразитарные инфекции»: рост чесотки в 1,8 раза (с 38,7 до 69,5 на 100 тыс.) и снижение в 2,8 раза (с 290,4 до 104,2 на 100 тыс.) — педикулёза ($p > 0,05$). При этом все случаи выявлялись в следственных изоляторах при поступлении в них спецконтингента, в исправительных колониях данные заболевания не регистрировались. Такой же характер заболеваемости отмечен и по основным венерическим инфекциям: на фоне роста трихомониаза в 4,5 раза (с 58,1 до 260,6 на 100 тыс.) — снижение заболеваемости сифилисом в 4,4 раза (с 154,9 до 34,7 на 100 тыс.), ($p > 0,05$). В то же время заболеваемость ТБ и ВИЧ-инфекцией снизилась почти вдвое. В постковидный период (2020–2022 гг.) регистрировалось дальнейшее снижение заболеваемости основными СЗИБ. Исключением стали гонорея (рост в 1,8 раза — с 18,2 до 32,7 на 100 тыс.) и туберкулёз (рост в 1,5 раза — с 364,8 до 552,1 на 100 тыс.), $p > 0,05$. На втором этапе отмечено, что коморбидность ТБ/ВИЧ в сочетании с вирусными гепатитами остаётся проблемой у КПУ. В связи с этим важным элементом лечения становится терапия сопровождения, в частности, при развитии нежелательных явлений на основную (этиотропную) терапию. В представленном клиническом случае описан положительный эффект включения в схемы лечения коморбидного распространённого деструктивного ТБ/ВИЧ и плохой переносимости противотуберкулёзных препаратов полионного инфузионного гепатотропного препарата — ремаксолола, что способствовало снижению выраженности гепатотоксичности, позволившее не вносить изменения в схему основного лечения.

Ключевые слова: эпидемическая ситуация; социально значимые инфекционные болезни; инфекционные заболевания; пенитенциарные учреждения; ремаксол; туберкулёз; побочные реакции

Для цитирования: Коломиец В. М., Польшикова Н. А., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Таликова Е. В. Эпидемическая ситуация и особенности терапии сопровождения при лечении социально значимых инфекционных заболеваний в пенитенциарных контингентах до, на фоне и после пандемии COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (1–2): 44–50. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-44-50>.

Epidemic Situation and Features of Accompanying Therapy in the Treatment of Socially Significant Infectious Diseases in Penitentiary Populations Before, During, and after the COVID-19 Pandemic

VLADISLAV M. KOLOMIETS¹, NATALYA A. POLSHIKOVA¹, ANDREY YU. PETROV²,
ALEKSEY L. KOVALENKO³, *EKATERINA V. TALIKOVA⁴

*Адрес для корреспонденции: Кондратьевский пр., д. 72, литера А, Санкт-Петербургский медико-социальный институт, г. Санкт-Петербург, Россия, 195271. E-mail: polysan_2015@mail.ru



*Correspondence to: 72A Kondratyevskiy Avenue, Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, 195271 Russia. E-mail: polysan_2015@mail.ru



EDN: LIBWZL

¹ Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Kursk, Russia*

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», *Leningrad region, Gatchina*

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

⁴ Saint Petersburg Medico-Social Institute, *Saint Petersburg, Russia*

Abstract

The aim of the study was to identify the dynamics on the incidence of major socially significant infectious diseases (SIDs) before, during, and after the COVID-19 pandemic in penitentiary populations. The effectiveness of accompanying therapy was assessed using the example of clinical observation of comorbid widespread destructive pulmonary tuberculosis. Material and methods. Statistical reporting data on the administrative unit of the Federal Penitentiary Service of one of the constituent entities of the Russian Federation was analyzed. Verification of diagnosis and treatment was carried out using generally accepted methods in accordance with regulatory documentation and standards of therapy. At the first stage, the dynamics of incidence for the periods 2000–2019 (before the COVID-19 pandemic) and 2020–2022 (against the background and after the COVID-19 pandemic) was analyzed. The second stage of the study was the analysis of data on tuberculosis (TB): features of the clinical course, etiotropic treatment, and the possibility of increasing efficiency through accompanying therapy. Results. At the first stage of epidemiological data analysis, it was revealed that in the pre-pandemic period, the incidence of SIDs in the Federal Penitentiary Facilities decreased. HIV infection was the exception, the incidence of which increased by 3.8 times during this period. The COVID-19 pandemic did not have a significant impact on the formation of the epidemiological situation. However a change in the structure of the pathology was noted: multidirectional dynamics were recorded in parasitic infections — a 1.8-fold increase (from 38.7 to 69.5 per 100 thousand people) in scabies and a 2.8-fold decrease (from 290.4 to 104.2 per 100 thousand) in head lice ($P > 0.05$). Moreover, all cases were detected in pre-trial detention centers when detainees were admitted to them; these diseases were not recorded in correctional facilities. The same pattern of incidence was noted for the main sexually transmitted infections: against the background of a 4.5-fold increase in trichomoniasis (from 58.1 to 260.6 per 100 thousand) a 4.4-fold decrease in the incidence of syphilis (from 154.9 to 34.7 per 100 thousand), ($P > 0.05$) was recorded. At the same time, the incidence of TB and HIV infection has almost halved. A further decrease in the incidence of the main SIDs was recorded in the post-Covid period (2020–2022). The exceptions were gonorrhea (a 1.8-fold increase — from 18.2 to 32.7 per 100 thousand) and tuberculosis (a 1.5-fold increase — from 364.8 to 552.1 per 100 thousand), $P > 0.05$. At the second stage, it was noted that TB/HIV comorbidity in combination with viral hepatitis remains a problem in correctional facilities. In this regard, accompaniment therapy becomes an important element of treatment — in the event of the adverse events development in response to the main (etiotropic) therapy, in particular. The presented clinical case describes the positive effect of including remaxol, a polyionic infusion hepatotropic drug, in the treatment regimen for comorbid common destructive TB/HIV and poor tolerability of anti-tuberculosis drugs, which helped reduce the severity of hepatotoxicity and made it possible not to introduce changes to the main treatment regimen.

Keywords: epidemic situation; socially significant infectious diseases; infectious diseases; penitentiary facilities; remaxol; tuberculosis, adverse reactions

For citation: Kolomiets V. M., Polshikova N. A., Petrov A. Yu., Kovalenko A. L., Talikova E. V. Epidemic situation and features of accompanying therapy in the treatment of socially significant infectious diseases in penitentiary populations before, during, and after the COVID-19 pandemic. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 44–50. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-44-50>.

Введение

Необходимость эпидемиологического надзора за инфекционной заболеваемостью и общей эпидемиологической обстановкой в стране не вызывает сомнений, а повышение его эффективности за счёт оптимизации противоэпидемических мероприятий и комплексного терапевтического подхода имеет приоритетное значение. Согласно указу президента РФ от 06.06.2019 г. № 254 была утверждена Стратегия развития здравоохранения РФ на период до 2025 г. В нём среди угроз и вызовов национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан был указан высокий уровень распространённости ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С (ВГВ и ВГС) и туберкулёза (ТБ) — основным социально значимым инфекционным болезням (СЗИБ) [1–4].

Лица, содержащиеся в местах лишения свободы, являются группой высокого риска по СЗИБ, что обусловлено, как асоциальным поведением осуждённых, так и особенностями пребывания в местах заключения. Так, в России учреждения уго-

ловно-исправительной системы (УИС), особенно следственные изоляторы, представляют собой экстремальную, искусственно созданную среду обитания, создающую значительную нагрузку на организм часто молодого человека. По данным ряда исследователей, заболеваемость туберкулёзом в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России (ФСИН) многократно превышает таковую в обществе. Важное значение имеет и сопряжённость эпидемических процессов в пенитенциарных учреждениях и вне их, которая, с одной стороны, поддерживается выявлением недиагностированных до заключения под стражу случаев инфекции, с другой стороны — выходом на волю больных активными формами ТБ по окончании срока заключения [5, 6].

Усугубляет положение многообразие клинических проявлений и тенденция к генерализации специфического процесса при сочетании ТБ/ВИЧ, особенно при наличии лекарственной резистентности у возбудителя. Исследователями отмечена сложность диагностики ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно на стадии вторичных

заболеваний. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулёз поддается лечению намного сложнее и чаще развиваются побочные реакции на лекарственные препараты. Кроме того прогноз сочетанной патологии утяжеляется стремительным распространением ВИЧ и высокой инфицированностью *M. tuberculosis* (МБТ) что требует корректировки программ борьбы с СЗИБ в мире [5–7].

На этом фоне пандемия/эпидемия COVID-19 не могла не оказать влияние на формирование эпидемиологической ситуации, в том числе и у данного контингента: так из-за локдаунов прежде всего сократились объёмы обследований на СЗИБ. Это привело к изменениям структуры патологии и как следствие потребовало коррекции схем терапии.

Цель исследования — на основании анализа эпидемиологических данных изучить особенности динамики заболеваемости основными СЗИБ до, на фоне и после пандемии COVID-19 в пенитенциарных контингентах. На примере клинического наблюдения коморбидного распространённого деструктивного туберкулёза лёгких оценить эффективность проводимой терапии сопровождения.

Материал и методы

Проанализированы данные статистической отчётности ФСИН-6 (МЕД-1) [8] по КПУ ФСИН одного из субъектов РФ. Верификация диагноза и лечение проводилось с использованием общепринятых методов, согласно нормативной документации и стандартов терапии. Использованы интенсивные эпидемиологические показатели (0/0000): заболеваемость СЗИБ совокупного населения (расчёт на 100 тыс. среднегодовой численности населения, включая контингенты ФСИН), заболеваемость СЗИБ лиц, содержащихся в СИЗО (расчёт на 100 тыс. от числа контингентов, прошедших через учреждения в течение года); заболеваемость СЗИБ лиц, содержащихся в ИК (расчёт на 100 тыс. среднегодового списочного состава осуждённых).

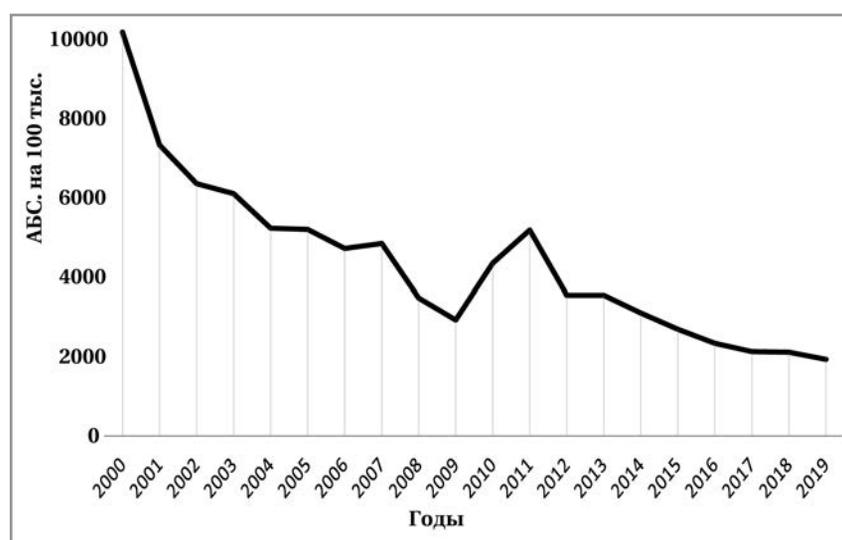


Рис. 1. Динамика заболеваемости СЗБ (из расчёта на 100 тыс. обследованных).

Fig. 1. Dynamics of the incidence of SIDs (per 100 thousand examined).

На первом этапе проанализирована динамика заболеваемости СЗИБ за период 2000–2019 гг. (до пандемии COVID-19) и 2020–2022 гг. (на фоне пандемии COVID-19). Из СЗБ были выбраны наиболее значимые нозологии: туберкулёз (ТБ), ВИЧ, вирусные (хронические) гепатиты, паразитарные инфекции (педикулёз, чесотка), венерические заболевания (сифилис, гонорея, трихомониаз). Вторым этапом исследования явился анализ данных по ТБ: особенности клинического течения, этиотропного лечения и возможности повышения эффективности за счёт сопроводительной терапии.

Результаты и обсуждение

Анализ эпидемиологических данных за период 2000–2019 гг. выявил снижение заболеваемости основными социально значимыми инфекционными болезнями в 5,2 раза (рис. 1).

При дальнейшем изучении эпидемиологической обстановки по отдельным нозологиям также была выявлена положительная динамика за период 2000–2017 гг. и 2020–2022 гг. (таблица).

Выявлено, что в допандемийный период (COVID-19) заболеваемость основными СЗИБ имела тенденцию к снижению. Исключение составляла ВИЧ-инфекция, заболеваемость которой выросла за это период в 3,8 раза. На фоне пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) регистрировалась разнонаправленная динамика по показателю «паразитарные инфекции»: рост чесотки в 1,8 раза (с 38,7 до 69,5 на 100 тыс.) и снижение в 2,8 раза (с 290,4 до 104,2 на 100 тыс.) педикулёза ($p > 0,05$). Необходимо уточнить, что все случаи выявлялись в следственных изоляторах при поступлении в них спецконтингента. В исправительных колониях данные заболевания не регистрировались. Такой же характер заболеваемости отмечен и по основным венерическим инфекциям: на фоне роста трихомониаза в 4,5 раза (с 58,1 до 260,6 на 100 тыс.) — снижение заболеваемости сифилисом в 4,4 раза (с 154,9 до 34,7 на 100 тыс.), $p > 0,05$. В то же время заболеваемость ТБ и ВИЧ-инфекцией снизилась почти вдвое.

В постковидный период (2020–2022 гг.) регистрировалось дальнейшее снижение заболеваемости основными СЗИБ. Исключением стали гонорея (рост в 1,8 раза — с 18,2 до 32,7 на 100 тыс.) и туберкулёз (рост в 1,5 раза — с 364,8 до 552,1 на 100 тыс.), $p > 0,05$.

При анализе показателей заболеваемости вирусными гепатитами отмечено снижение частоты впервые выявленных случаев острых форм гепатита В и рост выявления хронического течения инфекции, в основном гепатита С, что может

Динамика заболеваемости основными СЗИБ до и после пандемии COVID-19 у КПУ ФСИН (абс. на 100 тыс. обследованных)

Dynamics of incidence of the main SIDs before and after the COVID-19 pandemic in the Federal Penitentiary Facilities (abs. per 100 thousand examined)

Социально значимые заболевания	Период, год			
	2000	2017	2020	2022
Венерические заболевания				
Сифилис	2367,3	154,9	34,7	16,3
Гонорея	326,5	19,3	18,2	32,7
Трихомониаз	78,9	58,1	260,6	180,1
Паразитарные инфекции				
Педикулёз	1857,1	290,4	104,2	49,1
Чесотка	2102	38,7	69,5	16,3
Инфекционные заболевания				
Туберкулёз	2877,5	716,4	364,8	552,1
ВИЧ-инфекция	204	774,5	434,3	309,1
Хронические вирусные гепатиты	241,8	98,4	114	16,3

быть связано с улучшением финансирования обследования подлежащих категорий КПУ и, соответственно, увеличением числа обследованных лиц.

Кроме того, заболеваемость инфекционными и паразитарными болезнями была достоверно выше в контингентах, отбывающих наказание в СИЗО: в начальный период наблюдений заболеваемость в них составляла 3672,3 на 100 тыс., что было в 5,3 раза выше, чем в исправительных колониях — 691,9 на 100 тыс. ($p > 0,05$). При этом заболеваемость ТБ в целом у КПУ выросла на 24,6% или в 1,3 раза — 364,8 на 100 тыс. человек (до развития пандемии, в 2019 г — 292,8 на 100 тыс. человек). Но если заболеваемость ТБ снизилась на 7,1 % в исправительно-трудовых колониях (ИТК), то в СИЗО увеличилась на 28,8% (722,0 против 560,7 на 100 тыс. человек), $p > 0,05$.

Таким образом, анализ эпидемиологической картины заболеваемости социально значимыми инфекционными и паразитарными заболеваниями у контингента пенитенциарных учреждений выявил положительную динамику в период, предшествующий пандемии COVID-19. На её фоне отмечался рост венерических и паразитарных инфекций и снижение заболеваемости ТБ и ВИЧ. В дальнейшем фиксировалось снижение заболеваемости венерическими и паразитарными заболеваниями и рост заболеваемости туберкулёзом, особенно выявления случаев коморбидной инфекции (туберкулёз + ВИЧ).

Анализ вариантов клинических форм туберкулёзной инфекции выявил, что у трети (38,5–43,4%) больных был вторичный ТБ, у 46,8–52,4% — ВИЧ и ТБ были выявлены одновременно, в 9,8% случаев ВИЧ-инфекция развилась на фоне ТБ. При этом у большинства (72,5%) вероятный срок первичного инфицирования ВИЧ составил до 3 лет. У больных со сроком ВИЧ-инфицирования 5–9 лет при присоединении ТБ отмечались клинические проявления иммуноде-

фицита: персистирующая генерализованная лимфаденопатия (14,8%), кандидозный стоматит (7,4%), гнойничковые заболевания (3,7%), опоясывающий герпес — у 3,7%. Саркома Капоши и цитомегаловирусная инфекция констатированы в 6,7% случаях. Сравнительный анализ динамики ВИЧ/ТБ и ВИЧ-моноинфекции выявил более быстрое прогрессирование заболевания в первом случае. Практически двукратная разница по скорости прогрессирования в указанных группах обнаружена на IVB стадии процесса ($p < 0,05$). Из сопутствующих заболеваний у больных с ВИЧ/ТБ регистрировались: хронический гепатит (65% случаев), анемия (21,6%), наркомания (2,5%). Злоупотребление алкоголем выявлено в 17,4%, в 35,3% случаев табакокурение было свыше 10 сигарет в день, а курение и злоупотребление алкоголем выявлено у 20,6% больных.

В клинической структуре ВИЧ/ТБ преобладали диссеминированные и инфильтративные формы (42,3 и 41,2%, соответственно). Относительно часто диагностировался ВИЧ в сочетании с фиброзно-кавернозным ТБ, а большинство запущенных и деструктивных форм ТБ выявлялось у мигрантов. Внелёгочные формы ТБ у ВИЧ/ТБ больных выявлялись редко.

Первоочередным противоэпидемическим мероприятием у КПУ с коморбидным ТБ является достижение клинического излечения и/или снижения, или прекращения бактериовыделения. Одним из путей решения этой проблемы является повышение приверженности лечению, так как отмечено, что при попадании в пенитенциарные учреждения психо-функциональное состояние существенно ухудшается. В связи с этим большую роль в комплексе лечения этих пациентов приобретает терапия сопровождения.

Для иллюстрации последнего приводим *клиническое наблюдение*.

Больной К., 43 года, по решению суда был помещён в одно из пенитенциарных учреждений,

где через 10 мес. был выявлен инфильтративный туберкулёз верхней доли правого лёгкого, фаза распада, МБТ(+), устойчив к стрептомицину. Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция 4Б стадия, хронический вирусный гепатит В.

An.morbi: ВИЧ-инфицирован в течение 6 лет, лечения не проводилось, ТБ — спонтанное излечение с остаточными специфическими изменениями лёгочного рисунка, активность процесса не определялась. Настоящее обострение процесса спровоцировано психологической травмой и развившейся депрессией. На фоне начала основного курса терапии ТБ (изониазида и рифампицина) отмечалось развитие гепатотоксической реакции: иктеричность склер и слизистых, тошнота, снижение аппетита, боли и чувством тяжести в правом подреберье. На этом фоне у больного резко снизился уровень приверженности лечению, вплоть до отказа.

В биохимических анализах крови: снижение уровня глюкозы до 2,14 ммоль/л, повышение уровня общего билирубина до 29,4 мкмоль/л, АСТ — 64,89 МЕ/л, АЛТ — 57,92 МЕ/л, общего холестерина — 10,3 ммоль/л, общего белка — 70,8 г/л и тимоловой пробы — 6 ед. На томограмме органов грудной клетки в проекции верхней доли правого лёгкого визуализируются полость неправильной формы, размером до 2 см (рис. 2, *a*).

Было принято решение о временной отмене этиотропной терапии в течение 5 дней, однако это

не принесло клинического эффекта. В связи со сложившейся ситуацией пациенту был проведен курс ремаксолола: 400,0 мл в/в, через день, № 5, затем в течение одного месяца — один раз в неделю по 400,0 в/в, курс № 4 и психотерапевтическое сопровождение лечения, согласно разработанному плану. На фоне проводимой комплексной терапии состояние пациента улучшилось, приверженность лечению восстановилась, иктеричность и боли в правом подреберье купировались, нормализовались лабораторные показатели.

Через два месяца после окончания интенсивной фазы основного курса лечения прекратилось бактериовыделение. Через 8 мес. на томограмме была зафиксирована положительная динамика: закрытие полости распада с образованием остаточной мелкой полости (рис. 2, *b*).

Подобный исход коморбидного распространённого деструктивного туберкулёза лёгких при плохой переносимости противотуберкулёзных препаратов с развитием осложнений наблюдается редко и подтверждает эффективность выбранной терапевтической тактики.

Заключение

Исходя из анализа данных по заболеваемости СЗИБ у КПУ ФСИН за 2000–2019 гг. в период и после пандемии COVID-19, были выявлены некоторые особенности течения эпидемиологического процесса.

До пандемии COVID-19 заболеваемость имела тенденцию к снижению, что происходило в первую очередь за счёт реализации федеральных программ борьбы с СЗБ. Исключение составляла ВИЧ-инфекция, заболеваемость которой выросла за это период в 3,8 раза. Пандемия COVID-19 «на пике» своего развития не оказала существенного влияния на формирование эпидемиологической обстановки по СЗБ, однако было отмечено изменение структуры патологии: регистрировалась разнонаправленная динамика по показателю «паразитарные инфекции»: рост чесотки в 1,8 раза (с 38,7 до 69,5 на 100 тыс.) и снижение в 2,8 раза (с 290,4 до 104,2 на 100 тыс.) педикулёза ($p > 0,05$). Необходимо уточнить, что все случаи выявлялись в следственных изоляторах при поступлении в них спецконтингента. В исправительных колониях данные заболевания не регистрировались. Такой же характер заболеваемости отмечен и по основным венерическим инфекциям: на фоне роста трихомониаза в 4,5 раза (с 58,1 до 260,6 на 100 тыс.) — снижение заболеваемости сифилисом

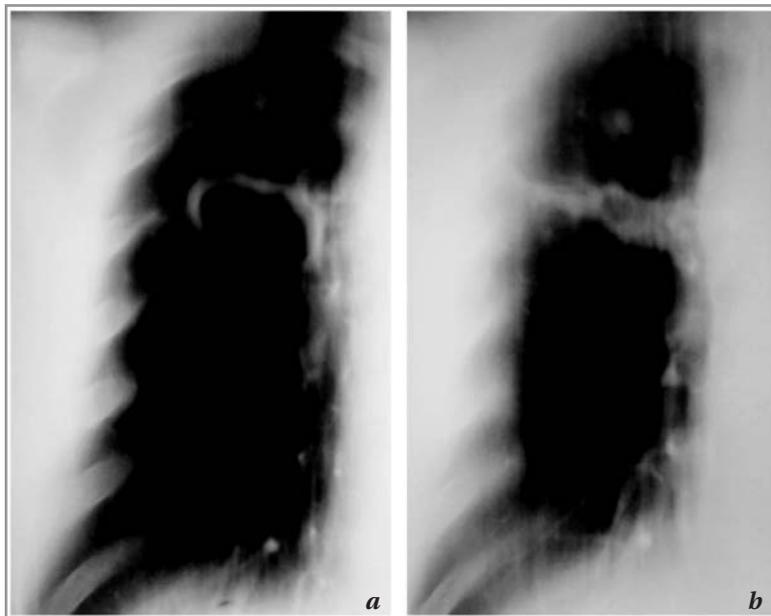


Рис. 2. Томограмма правого лёгкого до начала терапии. *a* — в проекции верхней доли полость неправильной формы, размером до 2 см; *b* — участок уплотнения ткани с щелевидным участком просветления (остаточная полость).

Fig. 2. Tomogram of the right lung before the start of therapy: *a* — an irregularly shaped cavity in the projection of the upper lobe, up to 2 cm in size; *b* — an area of tissue compaction with a slit-like clearing area (residual cavity).

в 4,4 раза (с 154,9 до 34,7 на 100 тыс.), $p > 0,05$. В то же время заболеваемость ТБ и ВИЧ-инфекцией снизилась почти вдвое. В постковидный период (2020–2022 гг.) регистрировалось дальнейшее снижение заболеваемости основными СЗИБ. Исключением стали гонорея (рост в 1,8 раза — с 18,2 до 32,7 на 100 тыс.) и туберкулёз (рост в 1,5 раза — с 364,8 до 552,1 на 100 тыс.), $p > 0,05$.

Проблемой всего анализируемого периода является коморбидность СЗИБ, в частности ТБ/ВИЧ в сочетании с вирусными гепатитами. Закономерность коморбидности ТБ/ВИЧ объясняется их распространением в одних и тех же группах населения и особенностям иммунных механизмов заболевания: туберкулёз чаще других сопутствующих заболеваний является причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того коморбидная инфек-

ция часто сопровождается наркоманией и кандидозы с гепатитом, что снижает эффективность комплексной терапии [7, 9]. В таких условиях важным элементом лечения становится терапия сопровождения, в частности, при развитии нежелательных явлений на основную (этиотропную) терапию [9, 10]. В представленном клиническом случае описан положительный эффект от включения в схемы лечения коморбидного распространённого деструктивного ТБ/ВИЧ и плохой переносимости противотуберкулёзных препаратов полиионного инфузионного гепатопротектора с дезинтоксикационными и иммуностимулирующими свойствами — ремаксолола, что способствовало снижению выраженности токсических реакций, улучшению общего состояния и повышению приверженности лечению больного.

Литература/References

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 апреля 2019 г. N 199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями». М.: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72127892/> [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 5 aprelya 2019 g. N 199 «Ob utverzhdenii vedomstvennoj tselevoj programmy «Preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no znachimymi infektsionnymi zabolovaniyami». Moscow: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72127892/> (in Russian)]
2. О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 г.: указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. № 254. [Интернет]. 2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> [O strategii razvitiya zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii na period do 2025 g.: ukaz Prezidenta Rossijskoj Federatsii ot 06.06.2019 g. № 254. [Internet]. 2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> (in Russian)]
3. *Нечаева О.Б.* Состояние и перспективы противотуберкулёзной службы России в период COVID-19. Туберкулёз и болезни лёгких. 2020;98(12):7–19. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19>. [*Nechaeva O.B.* The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. Tuberculosis and Lung Diseases. 2020;98(12):7–19. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19>. (in Russian)]
4. *Нечаева О.Б.* Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России Туберкулёз и болезни лёгких. 2019; 97 (11): 7–17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>. [*Nechaeva O.B.* Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. Tuberculosis and Lung Diseases. 2019; 97 (11): 7–17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>. (in Russian)]
5. *Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Пономарёв С.Б.* Туберкулёз в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации по сравнению со странами европейского региона ВОЗ и мира на рубеже третьего десятилетия XXI века Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 4: 515–532. doi: <http://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-4-515-532>. [*Sterlikov S.A., Mikhaylova Yu.V., Ponomarev S.B.* Tuberculosis in penitential institutions of the Russian Federation in comparison with the countries of the european region of WHO and the world at the border of the third decade of the XXI century. Tuberculosis and Lung Diseases. 2021; 4: 515–532. doi: <http://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-4-515-532>. (in Russian)]
6. *Тестов В.В., Бурьхин В.С., Вострокнутов М.Е., Стерликов С.А.* Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в пенитенциарных учреждениях России: основные тенденции развития и вызовы. Туберкулёз и болезни лёгких. 2022; 100 (7): 7–13. doi: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-7-13>. [*Testov V.V., Burykhin V.S., Vostroknutov M.E., Sterlikov S.A.* The epidemiological tuberculosis situation in the Russian penitentiary system: main trends and challenges. Tuberculosis and Lung Diseases. 2022; 100 (7): 7–13. doi: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-7-13>. (in Russian)]
7. *Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д., Карпов А.В., Архипов Г.С.* ВИЧ-инфекция и туберкулёз как наиболее сложный вариант коморбидности Вестник Новгородского государственного университета. 2020; 117 (1): 79–84 doi: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).79-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84). [*Azovtseva O.V., Gritsyuk A.V., Gemaeva M.D., Karpov A.V., Arkhipov G.S.* HIV infection and tuberculosis as the most complex form of comorbidity. Vestnik NovSU. 2020; 117 (1): 79–84 doi: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).79-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84). (in Russian)]
8. Министерство юстиции РФ Федеральная служба исполнения наказаний Приказ от 22.07.2013 г. N 415 Об утверждении формы статистической отчетности ФСИН-6 (МЕД-1) «сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, и отдельных показателях деятельности медицинской службы» и инструкции по ее заполнению и представлению» М.: 2013. [Ministerstvo yustitsii RF Federal'naya sluzhba ispolneniya nakazaniy Prikaz ot 22.07.2013 g. N 415 Ob utverzhdenii formy statisticheskoy otchetnosti FSIN-6 (MED-1) «svedeniya o sotsial'no znachimykh zabolovaniyakh u lits, sodержashchikhsya v uchrezhdeniyakh ugovolno-ispolnitel'noj sistemy, i otdel'nykh pokazatelyakh deyatelnosti meditsinskoj sluzhby» i instruktсии po ee zapolneniyu i predstavleniyu» Moscow: 2013. (in Russian)]
9. *Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В.* Химиотерапия туберкулёза в России — история продолжается. Туберкулёз и болезни лёгких. 2023; 101 (2): 8–12. doi: <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>. [*Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N., Lovacheva O.V., Abramchenko A.V.* Chemotherapy for tuberculosis in Russia — the story continues. Tuberculosis and Lung Diseases. 2023; 101 (2): 8–12. doi: <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>. (in Russian)]
10. *Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Павленко Е.П., Таликова Е.В.* Эффективность сукцинатсодержащего препарата в терапии сопровождения при лечении коморбидного туберкулёза в условиях пенитенциарного учреждения. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (9–10): 3–7. doi: <http://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-3-7>. [*Kolomiets V.M., Kovalenko A.L., Pavlenko E.P., Talikova E.V.* The Effectiveness of a Succinate-Containing Medication in Accompanying Therapy of Comorbid Tuberculosis in a Penitentiary Institution. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2020; 65 (9–10): 3–7. doi: <http://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-3-7>. (in Russian)]

Поступила / Received 31.01.2024
Принята в печать / Accepted 15.02.2024

Информация об авторах

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

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

Петров Андрей Юрьевич — к. ф. н., лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, научный сотрудник, НИЦ Курчатовский институт — ПИЯФ им. Б. П. Константинова, Ленинградская обл., Гатчина, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6204-0145. SCIN: 1946-4792

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

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

About the authors

Vladislav M. Kolomiets — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology, and Phthi-siopulmonology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. ORCID ID: 0009-0002-2042-4460. Scopus Author ID: 594235

Natalya A. Polshikova — employee of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. eLIBRARY SPIN code: 3857-6888. AuthorID: 1143730

Andrey Yu. Petrov — Ph. D. in Pharmaceuticals, recipient of the Prize of the Russian Federation Government in the field of science and technology, researcher, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Leningrad region, Gatchina. ORCID ID: 0000-0001-6204-0145. SCIN 1946-4792

Aleksey L. Kovalenko — D. Sc. in Biology, Ph. D. in Chemistry, recipient of the Prize of the Russian Federation Government in the field of science and technology, leading researcher of the Chemical Analytical Department, Scientific Advisory Center of Toxicology named after S. N. Golikov of the Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3695-2671. SPIN code: 7216-8364

Ekaterina V. Talikova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Morphology, Pathology, and Forensic Medicine, Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6509-9425. SPIN code: 1129-8267

Результаты эффективности медикаментозного лечения хронического гастрита с эрозиями, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, азитромицином и амоксициллином у лиц пожилого возраста

Т. Е. АФАНАСЕНКОВА, *Е. Е. ДУБСКАЯ,

¹ ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия

Резюме

У пациентов пожилого возраста часто встречаются заболевания органов пищеварения, одним из которых является хронический гастрит с эрозиями. Инфекция *Helicobacter pylori* является одним из этиопатогенетических факторов хронического гастрита. Эрадикационная терапия в настоящее время считается одним из основных методов лечения и профилактики *H. pylori*. Но увеличение продолжительности эрадикационной терапии ведёт к росту частоты побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, риску кардиотоксичности и, как следствие, снижению комплаенса пациента к терапии. Цель — оценить эффективность эрадикации *H. pylori* при лечении хронического гастрита с эрозиями азитромицином и амоксициллином. Материал и методы. Проведено клинико-эндоскопическое обследование 134 больных с хроническим гастритом с эрозиями, ассоциированным с *H. pylori*. В зависимости от схем проводимой терапии все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили больные, получавшие азитромицин в течение 5 дней и амоксициллин в течение 10 дней, омепразол 2 раза в сутки 14 дней, затем 1 раз в сутки 4 нед., де-нол 28 дней. Во второй группе пациенты принимали кларитромицин и амоксициллин в течение 14 дней, омепразол 2 раза в сутки в течение 14 дней, затем 1 раз в сутки 4 нед., де-нол 28 дней. Контрольные исследования проводились через 6 нед. после окончания приёма лекарственных препаратов. Результаты. У лиц пожилого возраста на первом месте среди жалоб преобладают боли в животе и за грудиной, дисфагия, тошнота, изжога, рвота, вздутие живота, расстройства стула — поносы или запоры. Оценка локальной эффективности применяемых схем эрадикации позволяет отбирать наиболее эффективные и безопасные режимы терапии. Заключение. Учитывая короткий курс назначения азитромицина (5 дней) и амоксициллина (10 дней), эти препараты можно применять у пациентов с низкой приверженностью к лечению и для предотвращения осложнений, вызванных приёмом антибиотиков; у пожилых пациентов, которые постоянно принимают лекарственные препараты по поводу других заболеваний.

Ключевые слова: хронический гастрит; эрозии; пожилой возраст; *Helicobacter pylori*; эрадикация

Для цитирования: Афанасенкова Т. Е., Дубская Е. Е. Результаты эффективности медикаментозного лечения хронического гастрита с эрозиями, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, азитромицином и амоксициллином у лиц пожилого возраста. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 51–58. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-51-58>.

The Results of the Effectiveness of Pharmaceutical Treatment of Chronic Gastritis with Erosions Associated with *Helicobacter pylori* with Azithromycin and Amoxicillin in the Elderly

TATYANA E. AFANASENKOVA, *ELENA E. DUBSKAYA,
ALINA A. GUKOVA, ISLAM A. KALMYKOV

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

Abstract

Digestive diseases, chronic gastritis with erosions being one of them, are common in elderly patients. *Helicobacter pylori* infection is one of the etiopathogenetic factors of chronic gastritis. Eradication therapy is currently considered one of the main treatments and prophylaxis of *H. pylori* infection. However, the increase in the duration of eradication therapy leads to an increase in the frequency of side effects, especially in the gastrointestinal tract, as well as the risk of cardiotoxicity which results in a decrease in the patient's compliance with therapy. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of *H. pylori* eradication in the treatment of chronic gastritis with erosions using azithromycin and amoxicillin. Material and methods. A clinical and endoscopic examination of 134 patients with chronic gastritis with erosions associated with *H. pylori* was carried out. Depending on the treatment regimen, all patients were divided into 2 groups. The first group consisted of patients who received azithromycin for 5 days and amoxicillin for 10 days, omeprazole 2 times a day for 14 days, then once daily for 4 weeks, De-Nol for 28 days. In the second group, patients received clarithromycin and amoxicillin for 14 days, omeprazole 2 times a day for 14 days, then once daily for 4 weeks, De-Nol for 28 days. Control studies were conducted 6 weeks after the end of drug administration. Results. Abdominal and sternal pain, dysphagia, nausea, heartburn, vomiting, bloating, stool disorders — diarrhea or constipation — were the predominant complaints in the elderly

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



EDN: WAKDNX

*Correspondence to:
E-mail: dubsckaia.elena@yandex.ru



patients. Assessment of the local effectiveness of the applied eradication regimens allows the select of the most effective and safe therapy regimens. **Conclusion.** Given the short course of administration of azithromycin (5 days) and amoxicillin (10 days), these drugs can be used in patients with low adherence to treatment, as well as for prevention of complications caused by antibiotics in elderly patients who are constantly taking medications for other diseases.

Keywords: chronic gastritis; erosions; elderly; *Helicobacter pylori*; eradication.

For citation: Afanassenkova T. E., Dubskaya E. E. The results of the effectiveness of pharmaceutical treatment of chronic gastritis with erosions associated with *Helicobacter pylori* with azithromycin and amoxicillin in the elderly. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 51–58. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-51-58>.

Введение

Среди болезней органов пищеварения наиболее распространены кислотозависимые заболевания. В настоящее время к ним относят: язвенную болезнь (ЯБ), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.

По результатам эпидемиологических массовых обследований хронический гастрит (ХГ) занимает центральное место среди болезней желудка и выявляется более чем у 50–80% взрослого населения индустриально развитых стран. Формирование ХГ, дуоденита и язвенной болезни примерно в 60–70% случаев наблюдается в молодом возрасте (20–30 лет) и преимущественно у мужчин [1]. Частота выявления ХГ с возрастом увеличивается [2].

По данным управления статистики населения и здравоохранения, на начало 2022 г. по Смоленской области всё население составило 909,9 тыс. человек, возраст старше трудоспособного — 27,3% (248,4 тыс.) человек.

Пищеварительная система в процессе старения подвергается изменениям, которые отрицательно сказываются на её функциональной способности. Кроме того, пожилой человек, как правило, страдает несколькими заболеваниями. Чаще всего это поражение сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и опорно-двигательного аппарата. Приём лекарственных средств, особенно нестероидных противовоспалительных препаратов, вызывает вероятность поражения ЖКТ. В последние годы всё большее внимание уделяется проблеме сочетанной патологии [3, 4], которая особенно значима в области гериатрии, поскольку у пожилых больных формируется несколько взаимосвязанных заболеваний, имеющих патогенетическую общность, осложняющих течение друг друга, что значительно повышает риск развития осложнений [5].

Чем старше пациент, тем чаще диагностируются заболевания органов пищеварения, которые в общей структуре заболеваемости лиц старше 60 лет находятся на 3-м месте. А по частоте встречаемости среди госпитализированных больных пожилого возраста заболевания органов пищеварения занимают 2-е место после заболеваний системы кровообращения [6].

В настоящее время ряд исследований рассматривают ХГ как инфекционное заболевание, в большинстве случаев связанное с *Helicobacter pylori*. Считают, что данный микроорганизм занимает центральное место среди этиологически-патогенетических факторов заболеваний гастродуоденальной зоны.

Helicobacter pylori — это распространённый микроорганизм, который передаётся от человека к человеку и вызывает воспалительный процесс в гастродуоденальной зоне (ХГ, дуоденит). В настоящее время доказана его роль в патогенезе ЯБ и ряда опухолевых процессов в желудке [7–10].

Хронический гастрит, развивающийся у всех *H. pylori*-положительных пациентов. Является инфекционным заболеванием, независимо от клинических симптомов и осложнений [10] Его течение прогрессирующее, с развитием в слизистой оболочке желудка (СОЖ) морфологических изменений: атрофии, метаплазии, дисплазии и опухолевой трансформации. Обладая высокой контагиозностью, *H. pylori*, независимо от клинического варианта течения заболевания, создаёт условия для заражения большого количества людей. Остановить распространение инфекции можно соблюдением гигиенических требований и проведением этиологической терапии, направленной на эрадикацию данного микроорганизма. Поэтому эрадикационная терапия (ЭТ) показана, за небольшим исключением, всем пациентам, инфицированным *H. pylori* [10].

Эрозивный гастрит — часто встречающийся и достаточно опасный патологический процесс, при котором в слизистой слои желудка развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся появлением эрозий. В зависимости от характера своего течения данное заболевание может быть острым или хроническим. Оно сопровождается болевым синдромом, диспепсическими расстройствами, желудочными кровотечениями. Прогноз при этом состоянии будет определяться тем, насколько своевременно оно было диагностировано. В запущенных случаях такая патология может сопровождаться различными серьёзными осложнениями, среди которых прежде всего выделяют анемию, язвы желудка, рецидивирующие кровотечения и даже шок. Эрозивный гастрит в три раза чаще диагностируется у представителей мужского пола [11].

Основными факторами, определяющими особенности клинического течения хронического гастрита с эрозиями (ХГсЭ) у пожилых лиц, является исходное состояние СОЖ, ишемические гастропатии [5], на фоне которых развиваются эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны.

Хронический хеликобактерный гастрит считается в настоящее время обратимым процессом. При эрадикации *H. pylori* в СОЖ отмечается восстановление ультраструктуры клеток, спустя 4–6 нед. исчезает инфильтрация эпителия и собственной пластинки СОЖ полиморфно-ядерными лейкоцитами [12]. Гастрит становится неактивным. При обнаружении инфекции необходимо назначение ЭТ при длительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Длительный приём ИПП изменяет топографию *H. pylori*-ассоциированного гастрита, а элиминация *H. pylori* улучшает течение гастрита. Антихеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных соглашениях (Маастрихтенские соглашения 1996, 200, 2005, 2017, 2021, 2022 гг.) и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных [13]. Главный принцип такой терапии — добиться полного уничтожения вегетативных и кокковых форм бактерий *H. pylori* в желудке и двенадцатиперстной кишке, что способствует долгосрочной ремиссии ХГсЭ.

Применение комбинации современных антисекреторных средств и эффективных антибиотиков позволяет добиться быстрой ремиссии и уменьшить число рецидивов. Резкое увеличение в России устойчивости штаммов *H. pylori* к нитроимидазолу, до 70–90% [14], делает актуальным поиск других антибактериальных препаратов для эрадикации микроорганизма.

Как отмечается в Маастрихте VI и в предшествующем консенсусе, в регионах с уровнем резистентности к кларитромицину менее 15% в качестве первой линии по-прежнему рекомендуется квадротерапия с висмутом или тройная терапия. При высокой резистентности к кларитромицину (более 15%) — квадротерапия с висмутом или квадротерапия без висмута на протяжении 14 дней.

Увеличение продолжительности терапии ведёт к росту частоты побочных эффектов особенно со стороны ЖКТ [15], риску кардиотоксичности кларитромицина [16, 17] и, как следствие, снижению комплаенса пациента к терапии [18]. Это указывает на актуальность исследования возможности применения других, менее токсичных макролидов в схемах эрадикации.

Для эрадикации *H. pylori* не вызывает сомнения эффективность применения схем, включающих макролиды. Эти лекарственные препараты обладают высокой способностью проникать в

клетки и накапливаться в СОЖ и двенадцатиперстной кишке, что увеличивает их эффективность в отношении пилорического хеликобактера. У макролидов, на сегодняшний день, более высокая частота эрадикации, чем у тетрациклинов. Ампициллин является гидрофильным антибиотиком, вследствие чего его пассивная диффузия через биологические мембраны затруднена. Резистентность к этому препарату встречается редко. Менее десяти штаммов в мире было выделено с истинной устойчивостью к амоксициллину. Препарат относится к «время-зависимым» антибиотикам, т. е. эффективен, если более 60% времени его концентрация будет превышать минимальную подавляющую концентрацию. Эксперименты, проведённые в научном исследовательском центре клинической фармакологии в Токио, позволили понять причину недостаточной эффективности стандартных схем на основе амоксициллина. Через 2 ч после приёма препарата концентрация его в желудочном соке была значительно выше, чем в плазме, антральном и фундальном отделах СОЖ. Но через 6 ч она снижалась как в желудочном соке, так и в СОЖ. Поэтому эффективность препарата будет выше, если изменить режим дозирования, увеличив кратность приёма при соблюдении рекомендованных Маастрихтом-VI суточных доз.

Не секрет, что длительное применение антибиотиков приводит к угнетению микрофлоры кишечника, а это способствует развитию дисбактериоза, особенно у пожилых людей. Согласно исследованиям N. Hudson и соавт. частота возникновения побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии достигает 63%, а у 3–10% больных служит причиной отмены лечения.

Очень часто, за счёт низкой комплаентности пациентов, рекомендуемое лечение не проводится полностью. Особенно у пожилых пациентов, которые принимают, как правило, лекарственные препараты по поводу других заболеваний. Поэтому фармакологические фирмы разрабатывают антибактериальные препараты широкого спектра действия, оказывающие при создании высокой концентрации бактерицидное действие в течение 5–7 дней после приёма последней дозы, что позволяет использовать в лечении препарат короткими курсами.

Цель исследования — оценить эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при лечении хронического гастрита с эрозиями азитромицином и амоксициллином.

Материал и методы

Проведено клинико-эндоскопическое обследование 134 больных ХГсЭ, ассоциированным с *H. pylori*. Из них женщин — 88 (66%), мужчин — 46 (34%) в возрасте от 60 до 74 лет (69±4,58 лет). Все пациенты, принявшие участие в исследовании, дали добровольное информированное согласие на проведение инвазивных методов обследования. Проведённые пациентам

исследования соответствуют этическим нормам Хельсинкская декларация (2000 г.) и Приказу Министерства здравоохранения РФ №266 от 19.06.2003 г.

На клиническом этапе исследования использовались следующие методы: сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза болезни, объективный осмотр. Фиброгастроуденоскопия (ФГДС) проводилась всем пациентам на аппарате «Olympus» (Япония) типа GIF-XP-20 и GIF Q 30 по традиционной методике. Эрозивный гастрит по данным ФГДС выявлен у всех больных.

Критериями включения в исследование были: ХГСЭ (полные, единичные — до 3, в антральном отделе желудка), ассоциированными с *H. pylori*. Обсеменённость СОЖ *H. pylori*, по данным уреазного дыхательного теста, гистологического и микробиологического исследований, была у всех больных. Для выявления *H. pylori* использованы метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) (набор реагентов для выявления ДНК хеликобактер пилори (ХЕЛИКО — ГЕН)) и морфологический метод обследования. Степень обсеменённости СОЖ *H. pylori* оценивалась по критериям, предложенным Л. И. Аруином и соавт. [12]. Выделяли следующие степени обсеменённости СОЖ: I (лёгкая) — до 20 микробных тел в поле зрения; II (средняя) — от 20 до 50 микробных тел в поле зрения; III (тяжёлая) — более 50 микробных тел в поле зрения, но в исследовании включалась только средняя степень обсеменённости. Критериями исключения были: кишечная метаплазия СОЖ; НПВС-гастропатии, желудочно-кишечные кровотечения, выраженные сердечно-сосудистые, системные, онкологические и психические заболевания; вредные привычки у пациентов.

Лечение проводилось в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения. В зависимости от схем проводимой терапии все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили больные (68 человек — 51%), получавшие азитромицин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, за один час до еды, и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, омепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды 14 дней, затем по 20 мг в сутки 4 нед., де-нол по 120 мг 4 раза в день за 40 мин до еды 28 дней. Во второй группе (66 человек — 49%) пациенты принимали кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки за один час до еды и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 14 дней, затем по 20 мг в сутки 4 нед., де-нол по 120 мг 4 раза в день за 40 мин до еды 28 дней. Контрольные исследования (ФГДС и оценка *H. pylori*-статуса) проводились через 6 нед. после окончания приёма лекарственных препаратов.

Статистическую обработку изучаемых показателей производили с помощью пакета программ статистического анализа STATISTICA 7.0 for Windows 7. Для непрерывных пере-

менных рассчитывали средние величины и их стандартные отклонения ($M \pm 1\sigma$ для $p < 0,05$), где M — среднее арифметическое, σ — среднее квадратичное отклонение. Для оценки достоверности различий применялся критерий Фишера и непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йетса для малых величин. Проверка статистических гипотез осуществлялась на уровне значимости $p < 0,05$, допустимой при проведении медицинских научных исследований.

Результаты исследования

С увеличением продолжительности жизни растёт распространённость болезней органов пищеварения, увеличивается их удельный вес среди причин смертности. Клинические проявления со стороны болезней ЖКТ отличаются у людей старшего возраста в сравнении с более молодыми пациентами. При анализе анамнестических данных пациентов 2 групп исследования установлено, что длительность заболевания составила от 7 до 16 лет ($11,39 \pm 0,71$), а первые его признаки у 75% проявлялись со школы или студенческих лет. Появление жалоб или обострения заболевания пациенты связывали с неправильным режимом питания, стрессовыми факторами, с продолжительным приёмом лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний. У лиц пожилого возраста на первом месте среди жалоб преобладают боли в животе и за грудиной, дисфагия, тошнота, изжога, рвота, вздутие живота, расстройства стула — поносы или запоры.

Проводя анализ жалоб пациентов было установлено, что до лечения у пациентов первой и второй групп они были схожими и не носили достоверного отличия ($p > 0,05$) (табл. 1). К 5-му дню лечения во второй группе наблюдения появились жалобы на нарушение вкуса (4%) и увеличилось число пациентов с диареей (9%). По сравнению с первой группой наблюдения у них достоверно выше были такие симптомы, как тяжесть в эпигастрии и диарея ($p < 0,05$). Достоверной разницы

Таблица 1. Клинические симптомы хронического гастрита с эрозиями в зависимости от проводимого лечения
Table 1. Clinical symptoms of chronic gastritis with erosions, depending on the treatment

Длительность лечения	Группы		Тяжесть	Боль	Понос	Отрыжка	Нарушение	Тошнота
			в эпигастрии	в эпигастрии		вкуса	Тошнота	
До лечения	1-я группа	<i>n</i>	12	4	0	6	0	2
		%	17	6	0	9	0	3
	2-я группа	<i>n</i>	18	6	0	8	0	2
		%	27	9	0	12	0	3
5-й день	1-я группа	<i>n</i>	7*	1	1*	2	0	1
		%	10	1	1	3	0	1
	2-я группа	<i>n</i>	16*	4	6*	6	2	3
		%	24	6	9	9	4	5
14-й день	1-я группа	<i>n</i>	0*	0	0*	0	0*	0*
		%	0	0	0	0	0	0
	2-я группа	<i>n</i>	8*	1	8*	1	4*	4*
		%	12	2	12	2	6	6

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ (при сравнении показателей есть статистически достоверная разница); *n* — число пациентов.

Note. Here and Table 2: * — $P < 0.05$ (when comparing indicators, there is a statistically significant difference); *n* — number of patients.

Таблица 2. Лабораторные и инструментальные методы обследования при хроническом гастрите с эрозиями в зависимости от проводимого лечения**Table 2. Laboratory and instrumental examination methods for chronic gastritis with erosions, depending on the treatment**

Длительность	Группы		Увеличение трансаминаз	Удлинение интервала QT	Нарушение ритма
До лечения	1-я группа	<i>n</i>	0	0	0
		%	0	0	0
	2-я группа	<i>n</i>	0	0	0
		%	0	0	0
5-й день	1-я группа	<i>n</i>	0	0*	0
		%	0	0	0
	2-я группа	<i>n</i>	2	4*	2
		%	3	6	3
14-й день	1-я группа	<i>n</i>	0*	0*	0
		%	0	0	0
	2-я группа	<i>n</i>	5*	4*	2
		%	5	6	3

при сравнении остальных симптомов выявлено не было ($p>0,05$).

К 14-му дню лечения у пациентов первой группы жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта не было. А во второй группе наблюдения снизился процент жалоб по таким симптомам, как тяжесть и боль в эпигастрии, отрыжка, но увеличилось число пациентов, предъявлявших жалобы на тошноту, нарушение вкуса, диарею. Через две недели лечения по всем симптомам между первой и второй группами была достоверная разница ($p<0,05$).

Учитывая, что побочными эффектами лечения макролидами могут быть изменения со стороны электрокардиограммы (ЭКГ) и печени, был проведён анализ (до лечения и на фоне лечения) ЭКГ и динамики изменения уровня трансаминаз (табл. 2). При сравнении побочных эффектов кларитромицина и азитромицина было установлено, что к 5-му дню лечения у пациентов 2-й группы увеличились показатели уровня трансаминаз ($p>0,05$), а на ЭКГ были зафиксированы нарушения ритма ($p>0,05$) и удлинения интервала QT ($p<0,05$), которые сохранялись до 14-го дня лечения и носили достоверный характер ($p<0,05$).

Через 6 нед. после прекращения приёма лекарственных препаратов проводилась ФГДС со взятием биопсии. У всех пациентов, по данным ФГДС и морфологического заключения, установлено значительное уменьшение признаков воспаления СОЖ. *H. pylori* в СОЖ в 1-й группе исследования выявлялся в 2% случаев и во второй группе в 1% случаев, с лёгкой степенью обсеменённости СОЖ.

Оценка локальной эффективности применяемых схем эрадикации позволяет отбирать наиболее эффективные и безопасные режимы терапии. Доказано, что после противорецидивной терапии с целью эрадикации *H. pylori* рецидивы в течение 5 лет наблюдаются у 5–10% больных в результате реинфекции [19].

В связи с этим выбор адекватных схем лечения ХГсЭ, ассоциированного с *H. pylori*, направленных на разные стороны патогенеза (снижение желудочной секреции, подавление продукции соляной кислоты, хеликобактерной инфекции, стимуляция регенерации слизистой оболочки), является актуальной задачей.

Обсуждение

Антихеликобактерная терапия считается стандартом лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, что отражено в международных (Маастрихтские соглашения) и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных. Согласно этим рекомендациям, наиболее эффективной считается терапия, состоящая из базисного препарата (препарат висмута, ингибитор протонной помпы) и двух антибактериальных средств.

Выбор антибиотиков в ЭТ имеет основное значение, так как эти препараты определяют не только эффективность, переносимость, но и стоимость лечения.

В настоящее время отмечается высокая устойчивость штаммов *H. pylori* ко многим антибактериальным препаратам и эффективность стандартных схем лечения далека от идеальной, и назначение их становится экономически невыгодным. Поэтому в схемах ЭТ стали широко использовать препараты, которые способствуют эрадикации *H. pylori*. К таким препаратам относятся в первую очередь макролиды, главным образом, кларитромицин. Несмотря на высокую эффективность макролидов, у них имеются наиболее значимые побочные реакции со стороны ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота и/или диарея) [20] и сердечно-сосудистой системы (одним из наиболее серьёзных проявлений кардиотоксичности лекарственных средств является удлинение интер-

вала QT и развитие аритмий, экстрасистолия, пируэтная желудочковая тахикардия и т. д.).

При приёме азитромицина у пациентов наиболее частыми нежелательными явлениями являются диарея и боль/дискомфорт в животе [21–23]. На фоне применения кларитромицина чаще всего отмечаются рвота, боль в животе, диарея и нарушение вкуса [24–27].

Кларитромицин обладает сходным с эритромицином профилем гепатотоксичности и, по-видимому, сопряжён с аналогичным риском развития лекарственного поражения печени [28]. В популяционном исследовании, проведённом в Великобритании, скорректированное отношение шансов развития гепатотоксических реакций при применении кларитромицина несколько превышало таковое для эритромицина [29]. Поскольку кларитромицин, подобно эритромицину, является ингибитором CYP3A4, риск развития гепатотоксических реакций может повышаться в значительной степени на фоне лекарственных взаимодействий и сопутствующих заболеваний печени [30].

Азитромицин по числу назначений занимал 5-е место среди всех лекарственных средств. Он имеет ряд преимуществ перед другими макролидами, в том числе и с точки зрения потенциальной гепатотоксичности. Это связано и со значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой азитромицина по сравнению с другими макролидами — увеличение дозы повышает риск проявлений гепатотоксичности [31]. Низкий потенциал гепатотоксичности азитромицина подтверждается и результатами фармакоэпидемиологических исследований [32].

Пируэтная желудочковая тахикардия может развиваться на фоне применения самых разных классов антибактериальных препаратов, однако наиболее часто удлинение интервала QT возникает при применении фторхинолонов, эритромицина и кларитромицина [33]. Наиболее выраженный аритмогенный потенциал выявлен у эритромицина и кларитромицина, в меньшей степени — у азитромицина и рокситромицина [34].

Факторами риска развития кардиотоксических реакций при применении макролидов являются пожилой возраст, высокие дозы, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совместное применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT.

Применение азитромицина также потенциально может приводить к удлинению интервала QT и развитию аритмий, однако риск подобных осложнений при терапии азитромицином ниже, чем при применении других макролидов (эритромицина и кларитромицина), фторхинолонов и ряда других лекарственных средств. При использовании стандартного курса азитромицина может не-

значительно увеличиваться интервал QT без развития клинических последствий.

Азитромицину присуща метаболическая устойчивость. Он действует длительно (период полувыведения 2–4 сут), с наличием постантибиотического эффекта (поддержание эффективных концентраций в очаге инфекции в течение 3–5 дней после отмены препарата).

Следует помнить, что почти все случаи удлинения интервала QT, связанные с применением антимикробных препаратов, возникали у пациентов с множественными факторами риска (лекарственные взаимодействия с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, женский пол, пожилой возраст, сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения) [33]. В связи с этим для предотвращения развития кардиотоксичности у пациентов, имеющих факторы риска, рекомендуется тщательный подход к дозированию макролидов, при необходимости — ранняя корректировка дозы препарата, проведение мониторинга ЭКГ (в некоторых случаях даже ежедневно) и избежание совместного назначения макролидов с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT.

Азитромицин высокоактивен в отношении *H. pylori*: его МПК₉₀ составляет всего 0,5 мг/л, а процент штаммов *H. pylori*, устойчивых к препарату, в популяции очень низкий — 3,7%. В другом исследовании была изучена чувствительность 106 штаммов *H. pylori* к азитромицину. 8,5% штаммов были расценены как устойчивые (МПК > 16 мг/л), однако треть из них восстановили чувствительность к азитромицину в присутствии лансопризола. Это очень важный результат, поскольку он демонстрирует наличие синергизма между азитромицином и лансопризолом — блокатором протонного насоса, который широко используется в схемах антихеликобактерной терапии.

Наиболее важным преимуществом азитромицина перед другими макролидами является его распределение в плазме крови, желудочной слизи, желудочном соке и ткани желудка после однократного приёма.

В нашем исследовании на фоне приёма азитромицина было меньше осложнений характерных для лекарственных препаратов из группы макролидов со стороны лабораторных и инструментальных методов исследования ($p < 0,05$).

Заключение

Проведённое исследование показало эффективность предложенной схемы лечения ХГСЭ. Возможно, учитывая короткий курс назначения азитромицина (5 дней) и амоксициллина (10 дней), эти препараты можно применять у па-

циентов с низкой приверженностью к лечению и для предотвращения осложнений, вызванных приёмом антибиотиков, у пожилых пациентов, которые постоянно принимают лекарственные препараты по поводу других заболеваний. Внедрение азитромицина позволило не только добиться эффективности антибактериальной терапии, но и повысить комплаенс — препарат назначается однократно, обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости.

Литература/References

1. Вернигородский С.В. Анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка и их особенности при хроническом гастрите. Наука молодых. 2014; 1: 37–43. [Vernigorodskii S.V. Analiz strukturnykh izmenenii slizistoi obolochki zheludka i ikh osobennosti pri khronicheskom gastrite. Nauka Molodykh. 2014; 1: 37–43. (in Russian)]
2. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Хронический гастрит. Лечащий врач. 2003; 5: 24–31. [Minushkin O.N., Zverkov I.V. Khronicheskiy gastrit. Lechashchii Vrach. 2003; 5: 24–31. (in Russian)]
3. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых. Сердце. 2007; 7: 25–27. [Lazebnik L.B. Polimorbidnost' u pozhilykh. Serdtse. 2007; 7: 25–27. (in Russian)]
4. Лазебник Л.Б. Полиморбидная бронхолёгочная и гастроэнтерологическая патология у пожилых. Тезисы докладов межвузовской терапевтической конференции. М.: 2008. Lazebnik L.B. Polimorbidnaya bronkhologochnaya i gastroenterologicheskaya patologiya u pozhilykh. Tezisy докладов mezvuzovskoi terapevticheskoi konferentsii. Moscow: 2008. [In Russian]
5. Плева В.В. Механизмы, формирования полиморбидности у женщин пожилого возраста: автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб.: Ин-т биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН; 2009. [Pleva V.V. Mekhanizmy, formirovaniya polimorbidnosti u zhenshchin pozhilogo vozrasta: avtoref. diss. kand. med. nauk. Sankt.-Peterburg: Institut bioregulyatsii i gerontologii SZO RAMN; 2009. (in Russian)]
6. Денисова Т.П., Тюльтяева Л.А. Гериатрическая гастроэнтерология: Избранные лекции. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. [Denisova T.P., Tyulytyaeva L.A. Geriatricheskaya gastroenterologiya: Izbrannye leksii. Moscow: OOO «Meditsionnoe informatsionnoe agentstvo», 2011. (in Russian)]
7. Григорьев П.Я. *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит, (гастродуоденит), язвенная болезнь. Практикующий врач. 1999; 16: 2–6. [Grigor'ev P.Ya. *Helicobacter pylori*: gastrit, duodenit, (gastroduodenit), yazvennaya bolezn'. Praktikuuyushchii Vrach. 1999; 16: 2–6. (in Russian)]
8. Яковенко Э.П., Васильев Н.Н., Яковенко А.В., Азафонова Н.А. и др. Практические подходы к лечению хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 165(5): 154–160. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-154-160>. [Yakovenko E.P., Vasil'ev N.N., Yakovenko A.V., Azafonova N.A. i dr. Prakticheskie podkhody k lecheniyu khronicheskogo gastrita, assotsiirovannogo s *Helicobacter pylori*. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2019; 165(5): 154–160. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-154-160>. (in Russian)]
9. O'Connor A., Fischbach W., Gisbert J.P., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016; 21 (1): 55–61. doi: [10.1111/hel.12342](https://doi.org/10.1111/hel.12342).
10. Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R. et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 515–523. doi: [10.1093/jac/dkh356](https://doi.org/10.1093/jac/dkh356).
11. Долгалёв И.В., Карева Е.Н., Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии. Лечащий Врач. 2021; 2 (24): 30–34. / Dolgalev I.V., Kareva E.N., Lyalyukova E.A., Pavlova N.V. Khronicheskiy gastrit: ot gistologicheskogo protokola do obosnovaniya etiopatogeneticheskoi terapii. Lechashchii Vrach. 2021; № 2 (24): 30–34. [In Russian] doi: [10.26295/OS.2021.76.84.006](https://doi.org/10.26295/OS.2021.76.84.006)
12. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: «Триада-Х», 1998. / Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika boleznei zheludka i kishechnika. Moscow: «Triada-X», 1998. [In Russian]
13. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI. Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71: 1724–1762. doi: [10.1136/gutjnl-2022-327745](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745).
14. Маев И.В., Вьючнова Е.Г., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии. Клиническая медицина. 2002; 6: 7–12. [Maev I.V., Vyuchnova E.G., Petrova E.G. Pobochnye deystviya sovremennoi antikhelikobakternoi terapii. Klinicheskaya Meditsina. 2002; 6: 7–12. (in Russian)]
15. Постников С.С., Грацианская А.Н., Космылева М.Н., Собакинская Т.В. Редкие нежелательные эффекты кларитромицина. Клиническая фармакология. 2008; 2: 20–22. [Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Kostyleva M.N., Sobakinskaya T.V. Redkie nezhelatel'nye efekty klaritromitsina. Klinicheskaya Farmakologiya. 2008; 2: 20–22. (in Russian)]
16. Синопальников А.И. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. Клиническая медицина. 2012; 3: 23–30. [Sinopal'nikov A.I. Bezopasnost' makrolidnykh antibiotikov: kriticheskii analiz. Klinicheskaya Meditsina. 2012; 3: 23–30. (in Russian)]
17. Winkel P, Hilden J, Hansen J.E, Kastrup J. et al. CLARICOR trial group. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol*. 2015; 182: 459–465. doi: [10.1016/j.ijcard.2015.01.020](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.020).
18. Liou, J.M., Fang YJ, Chen C.C. et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2016; 388 (10058): 2355–2365. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31409-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31409-X).
19. Павленко В.И., Гончарова О.М., Солуянова И.П. Кислотозависимые и ассоциированные с *Helicobacter pylori* заболевания в практике участкового врача-терапевта: учебное пособие. Благовещенск: Амурская ГМА, 2021. [Pavlenko V.I., Goncharova O.M., Soluyanova I.P. Kislotozavisimye i assotsiirovannye s *Helicobacter pylori* zabolevaniya v praktike uchastkovogo vracha-terapevta: uchebnoe posobie. Blagoveshchensk: Amurskaya GMA. 2021. (in Russian)]
20. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18 (Suppl 1): S71–S76. doi: [10.1016/S0924-8579\(01\)00397-1](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00397-1).
21. Kuzman I, Dakovic-Rode O, Oremus M. et al. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J Chemother*. 2005; 17: 636–642. doi: [10.1179/joc.2005.17.6.636](https://doi.org/10.1179/joc.2005.17.6.636).
22. Paris R, Confalonieri M, Dal Negro R et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. *J Chemother*. 2008; 20: 77–86. doi: [10.1179/joc.2008.20.1.77](https://doi.org/10.1179/joc.2008.20.1.77).
23. Yanagihara K, Izumikawa K, Higa E. et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med*. 2009; 48: 527–535. doi: [10.2169/internalmedicine.48.1482](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1482).
24. Bonvehi P, Weber K, Busman T. et al. Comparison of clarithromycin and amoxicillin/clavulanic acid for community-acquired pneumonia in an era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Drug Invest*. 2003; № 23: 491–501. DOI: [10.2165/00044011-200323080-00001](https://doi.org/10.2165/00044011-200323080-00001)
25. Lee P.I., Wu M.H., Huang L.M. et al. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008; 41: 54–61.
26. Snyman J.R., Schoeman H.S., Grobusch M.P. et al. Generic versus non-generic formulation of extended-release clarithromycin in patients with community-acquired respiratory tract infections: a prospective, ran-

- domized, comparative, investigator-blind, multicentre study. *Clin Drug Invest.* 2009; 29: 265–274. doi: 10.2165/00044011-200929040-00005.
27. *Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R. et al.* Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54: 515–523. doi: 10.1093/jac/dkh356.
 28. *Christopher K., Hyatt P.A., Horkan C. et al.* Clarithromycin use preceding fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 489. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05505.x.
 29. *de Abajo F.J., Montero D., Madurga M. et al.* Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58: 71–80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
 30. *Masia M., Gutierrez E., Jimeno A. et al.* Fulminant hepatitis and fatal toxic epidermal necrolysis (Lyell disease) coincident with clarithromycin administration in an alcoholic patient receiving disulfi-ram therapy. *Arch Intern Med.* 2002; 162 (4): 474–476. doi: 10.1001/archinte.162.4.474.
 31. *Белоусов Ю.Б.* Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *Русский медицинский журнал.* 2011; 19 (18): 3–7. [*Belousov Yu.B.* Lekarstvennye porazheniya pecheni, assotsiiiruemye s makrolidami. Ochevidna li svyaz? *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2011; 19 (18): 3–7. (in Russian)]
 32. *Chang C.Y., Schiano T.D.* Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25 (10): 1135–1151. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x.
 33. *Simko J., Csilek A., Karaszi J. et al.* Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection.* 2008; 36 (3): 194–206. doi: 10.1007/s15010-007-7211-8.
 34. *Ohtani H., Taninaka C., Hanada E. et al.* Comparative pharmacodynamic analysis of QT interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44 (10): 2630–2637. doi: 10.1128/AAC.44.10.2630-2637.2000.

Поступила / Received 10.04.2023

Принята в печать / Accepted 12.07.2023

Информация об авторах

Афанасенкова Татьяна Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6796-5953

Дубская Елена Евгеньевна — к. м. н., ассистент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3565-4998

About the authors

Tatyana E. Afanasenkova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of General Medical Practice, Outpatient Therapy with a Course of Geriatrics, Faculty of Additional Professional Education, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6796-5953

Elena E. Dubskaya — Ph. D. in Medicine, Assistant at the Department of General Medical Practice, Outpatient Therapy with a Course of Geriatrics, Faculty of Additional Professional Education, Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3565-4998

Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника среди жителей Кабардино-Балкарской Республики

Р. Х. КАЖАЕВА, П. С. АХМЕДОВА, *З. А. КАМБАЧОКОВА, Р. М. АРАМИСОВА, Д. Х. КУШХОВА, З. М. НАРТОКОВА, Д. Е. ОСМАНОВА, А. Ю. ТОГУЗАЕВА, С. А. ТЕППЕЕВА, К. А. ТХАЗАПЛИЖЕВ, А. А. ГУКОВА, И. А. КАЛМЫКОВ

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

Резюме

Актуальность проблемы. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (язвенный колит и болезнь Крона) являются нерешённой проблемой гастроэнтерологии в связи с ростом заболеваемости, прогрессирующим течением, наличием тяжёлых осложнений и дорогостоящим лечением. Цель исследования: проанализировать данные о пациентах с ВЗК в Кабардино-Балкарской республике (КБР), включая клинические и демографические характеристики, частоту применения различных классов лекарственных средств и ответ на лечение. **Материал и методы.** Проведён анализ социо-демографических и клинических особенностей пациентов с ВЗК, находившихся на лечении в гастроэнтерологических стационарах за период 2020–2022 гг. В анализ были включены данные 143 пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. **Результаты исследования.** Анализ гендерных особенностей распространённости ВЗК в динамике показал рост удельного веса лиц женского пола. За период исследования имеется тенденция роста заболеваемости ВЗК в более молодых возрастных группах (20–29 и 30–39 лет). Причём БК чаще болели в молодых возрастных группах, чем при ЯК. Пик начала ВЗК приходился на возраст 20–29 лет с небольшой тенденцией к снижению. Наблюдалась высокая частота тяжёлых и среднетяжёлых форм ВЗК (78,8%) в КБР обусловленная, на наш взгляд, несвоевременной диагностикой, а не особенностями популяции больных. Внекишечные проявления зарегистрированы у 37,5%, т. е. больше, чем по статистическим данным по РФ. Подавляющее большинство пациентов ЯК (84,8%) и БК (42,9%) получали терапию пероральными препаратами 5-аминосалициловой кислоты. Глюкокортикоиды применялись в лечении 69,7% пациентов с ЯК и у 39,0% пациентов с БК. Иммуносупрессоры получали 16,7% пациентов с ЯК и 24,7% пациентов с БК. В первые 2 года исследования ГИБП были назначены незначительному числу больных ВЗК. ГИБП чаще применялись при лечении БК, наиболее часто применяемым препаратом был Инфликсимаб. Результаты исследования свидетельствуют о том, что за 3 года исследования, лечение больных стало в большей степени соответствовать рекомендуемым подходам. **Заключение.** Изучение региональных особенностей течения и лечения будет способствовать повышению качества и эффективности медицинской помощи пациентам как на госпитальном, так и амбулаторном этапах. Создание регионального регистра пациентов с ВЗК КБР явится первым шагом по улучшению ситуации.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; генно-инженерная терапия

Для цитирования: Кажаяева Р. Х., Ахмедова П. С., Камбачокова З. А., Арамисова Р. М., Кушхова Д. Х., Нартокова З. М., Османова Д., Тогузаева А. Ю., Теппеева С. А., Тхазаплизев К. А., Гукова А. А., Калмыков И. А. Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника среди жителей Кабардино-Балкарской Республики. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (1–2): 59–64. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-59-64>.

Characteristics of the Course of Inflammatory Bowel Diseases Among the Residents of the Kabardino-Balkarian Republic

RAMETA KH. KAZHAEVA, PINARA S. AKHMEDOVA, *ZARETA A. KAMBACHOKOVA, RINA M. ARAMISOVA, DIANA KH. KUSHKHOVA, ZURYANA M. NARTOKOVA, DINARA E. OSMANOVA, ASIYAT YU. TOGUZAEVA, SOFIYAT A. TERPEEVA, KANTEMIR A. THAZAPLIZHEV, ALINA A. GUKOVA, ISLAM A. KALMYKOV

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

Abstract

Background. Inflammatory bowel diseases (IBD) (ulcerative colitis and Crohn's disease) are an unresolved problem in gastroenterology due to increasing incidence, progressive course, severe complications, and expensive treatment. **The aim of the study** was to analyze data on patients with IBD in the Kabardino-Balkarian Republic (KBR), including clinical and demographic characteristics, frequency of use of different classes of medications, and response to treatment. **Material and**

*Адрес для корреспонденции: ул. Чернышевского д. 173, КБГУ им. Х. М. Бербекова, г. Нальчик, КБР, Россия, 360004. E-mail: k.zareta.7@mail.ru



EDN: YUJYNZ

*Correspondence to: 173 Chernyshevskogo st., Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004 Russia. E-mail: k.zareta.7@mail.ru



methods. An analysis of the socio-demographic and clinical characteristics of patients with IBD who were treated in gastroenterological hospitals for the period of 2020–2022 was carried out. The analysis included data from 143 patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. **Results.** Analysis of gender characteristics of the prevalence of IBD over time showed an increase in the proportion of female patients. During the study period, there was a tendency for the incidence of IBD to increase in younger age groups (20–29 and 30–39 years old). Moreover, CD was more common in young age groups than UC. IBD onset peaked between ages 20–29 years, with a slight downward trend. There was a high frequency of severe and moderate forms of IBD (78.8%) in the KBR due, in the authors' opinion, to late diagnosis and not to the characteristics of the patient population. Extraintestinal manifestations were recorded in 37.5%, i. e. more than according to statistical data for the Russian Federation. The vast majority of patients with UC (84.8%) and CD (42.9%) received therapy with oral 5-aminosalicylic acid. Glucocorticoids were used in the treatment of 69.7% of patients with UC and 39.0% of patients with CD. 16.7% of patients with UC and 24.7% of patients with CD received immunosuppressants. In the first 2 years of the study, GEBDs were prescribed to a small number of IBD patients. GEBDs were more often used in the treatment of CD, with Infliximab being the most frequently used drug. The results of the study indicate that over the 3 years of the study, the treatment of patients became more consistent with the recommended approaches. **Conclusion.** The study of regional features of the course and treatment of IBD will help improve the quality and efficiency of medical care for patients both at the inpatient and outpatient stages. Creation of a regional registry of patients with IBD in the KBR will be the first step to improving the situation.

Keywords: inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; Crohn's disease; genetic engineering therapy

For citation: Kazhaeva R. H., Akhmedova P. S., Kambachokova Z. A., Aramisova R. M., Kushkhova D. H., Nartokova Z. M., Osmanova D. E., Toguzueva A. Yu., Teppeeva S. A., Thazaplizhev K. A., Gukova A. A., Kalmykov I. A. Characteristics of the course of inflammatory bowel diseases among the residents of the Kabardino-Balkarian Republic. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 59–64. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-59-64>.

Актуальность проблемы

Результаты широкомасштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о постоянном росте воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) во всех странах [1–4]. В нашей стране полномасштабных эпидемиологических исследований ВЗК не проводилось. Данные о распространённости и заболеваемости ЯК и БК есть только в нескольких регионах Российской Федерации (РФ). Клиническое значение проблемы ВЗК обусловлено большой частотой диагностических ошибок вследствие многообразия клинических форм. С начала появления первых симптомов до установления диагноза иногда проходит несколько месяцев и даже лет [5–7].

Очень мало известно и о социально-демографических и клинических характеристиках больных ВЗК в РФ. Отмечено, что характерными особенностями эпидемиологии ВЗК в России являются поздняя диагностика и преобладание тяжёлых осложнённых форм с высокой летальностью (в 3 раза выше, чем в большинстве стран) [8]. В этой связи весьма актуальным является изучение региональных особенностей течения ВЗК, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи этой категории больных.

Материал и методы

В основу исследования положен анализ результатов лечения 143 больных ВЗК (66 с ЯК, 77 с БК), госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение городской и республиканской клинических больниц КБР за 3 года (2000–2022 гг. включительно). Среди больных ЯК было (46,5% из всех обследованных с ВЗК) 37 мужчин, 29 женщин, средний возраст 39 лет. Пациенты с БК составили 53,5% обследованных: мужчин — 33, женщин — 44, средний возраст 29 лет.

До начала проведения исследования все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В исследование включались все пациенты, соответствующие критериям включения при отсутствии критериев невключения.

В исследование были включены пациенты с подтверждённым диагнозом БК или ЯК как с ранее установленным диагнозом, так и впервые диагностированными ВЗК. Для включения впервые выявленных пациентов обязательно оценивали результаты эндоскопического исследования толстой кишки, гистологического исследования биоптатов.

Анализировались социально-демографические и клинико-anamnestические характеристики больных, особенности течения, сопутствующие заболевания, осложнения. Анализу были подвергнуты следующие параметры: пол; возраст; время, прошедшее с момента появления симптомов до обращения за медицинской помощью и постановки диагноза.

Пациентов включали в исследование последовательно в ходе их госпитализации, чтобы отразить реальную клиническую практику. Проводился сбор данных относительно каждого пациента и введение их в электронную индивидуальную регистрационную карту. Информацию о пациентах с БК и ЯК анализировали отдельно.

Клинико-лабораторное обследование проводилось в соответствии с медико-экономическими стандартами. Верификация диагноза у всех пациентов проводилась на основании инструментальных методов исследований: ФГДС, колоноскопия, ректороманоскопия, УЗИ органов брюшной полости в сочетании с морфологическими исследованиями биоптатов слизистой желудка и кишечника. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось с целью уточнения состояния паренхимы печени, внутри- и внепечёночных желчных протоков и динамического контроля за лечением.

Для классификации БК по локализации поражения применялась Монреальская классификация [9].

L1 Терминальный илеит: болезнь ограничена терминальным отделом подвздошной кишки или илеоцекальной областью (с вовлечением или без вовлечения в процесс слепой кишки).

L2 Колит: любая локализация воспалительного очага в толстой кишке между слепой кишкой и анальным сфинктером, без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела ЖКТ.

L3 Илеоколит: терминальный илеит (с вовлечением или без вовлечения слепой кишки) в сочетании с одним или несколькими очагами воспаления между слепой кишкой и анальным сфинктером.

L4 Верхний отдел ЖКТ: поражение проксимальнее терминального отдела (исключая полость рта).

Для описания протяжённости поражения применялась Монреальская классификация, оценивающая протяжённость макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки

Таблица 1. Возрастная структура больных ВЗК**Table 1. Age structure of patients with IBD**

Возрастные группы	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	Абс	%	абс	%	абс	%
20–29	10	26,4	17	29,8	16	33,4
30–39	12	31,6	15	26,4	13	27
40–49	6	15,8	8	14	8	16,6
50–59	3	7,8	6	10,5	2	4,3
60–69	6	15,8	8	14	9	18,7
70 и более	1	2,6	3	5,3	—	—

1. Проктит. Поражение ограничено прямой кишкой.
2. Левосторонний колит. Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит).
3. Тотальный колит (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом). Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки.

Тяжесть течения ЯК и БК определялась по индексам Мейо и Харви-Бредшоу. Оценивались частота стула, примесь крови в стуле, состояние слизистой, общее самочувствие и интенсивность болевого синдрома за последнюю неделю, наличие внекишечных проявлений и осложнений БК, которые сохраняются длительное время.

Исходно все пациенты получали традиционную иммуномодулирующую терапию. Показанием к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) стало развитие стероидо-резистентности и стероидозависимости и неэффективность иммуносупрессоров.

Анализ эффективности терапии ГИБП проводился путём ретроспективного анализа 55 историй болезни. Эффективность ГИБП оценивали по клиническому ответу и эндоскопической динамике через 10–14 и 24–28 нед. При БК клиническим ответом считалось уменьшение болевого синдрома и частоты стула, улучшение гематологических показателей, при ЯК — уменьшение частоты стула и императивных позывов, уменьшение содержания или исчезновение крови в кале. Клиническая ремиссия для ВЗК диагностировалась по нормализации стула, полному исчезновению крови в кале и болевого синдрома.

Во всех случаях до начала терапии и через каждые шесть месяцев лечения ГИБП проводилось обследование, включавшее рентгенографию органов грудной клетки и оценку реакции на «Диаскинтест».

Результаты и обсуждение

По гендерному признаку исследуемая популяция за исследуемый период в динамике распределилась следующим образом: в 2020 г. соотношение больных по полу было одинаковым; в 2021 г. — мужчин 49%, женщин 51%; в 2022 г. — мужчин 46%, женщины 54%. Таким образом, анализ гендерных особенностей распространённости ВЗК в динамике показал рост удельного веса лиц женского пола.

Возрастная характеристика больных приведена в табл. 1. За период исследования имеется тенденция роста заболеваемости ВЗК в более молодых возрастных группах (20–29 и 30–39 лет). Как видно из табл. 1, в возрастной структуре больных ВЗК преобладают пациенты 20–29 лет.

Сравнительный анализ заболеваемости ЯК и БК по возрастам показал, что БК чаще болели в молодых возрастных группах, чем при ЯК

(табл. 2). Так, заболеваемость БК в возрасте 20–29 лет была почти в три раза выше, чем ЯК.

В табл. 3 представлены данные о возрастных особенностях начала ВЗК за исследуемый период.

Как видно из табл. 3, в исследуемой популяции пик начала ВЗК приходился на возраст 20–29 лет с небольшой тенденцией к снижению. В возрастной группе 30–39-летних наблюдалось повышение показателей за исследуемый период (с 23,7 до 29,2%). В 2022 г. наблюдалось резкое снижение заболеваемости у 50–59-летних, а среди 60–79-летних отмечался рост в 2021–2022 гг.

По мировой статистике считается, что ВЗК более характерно для индустриально развитых стран и преимущественно для городского населения. Анализ соотношения городских и сельских жителей показал преобладание заболеваемости ВЗК в городских местностях (52%), чем в сельских поселениях (45%) и посёлках (2,10%).

Изучение клинических особенностей течения ВЗК с анализом частоты различных локализаций поражения показал: при ЯК левосторонняя локализация поражения толстой кишки (91,2%) преобладала над тотальным колитом (5,9%), и проктитом (2,9%). При БК распространённость илеоколита (55,8%) превышала частоту колитов

Таблица 2. Показатели заболеваемости ЯК и БК в различные возрастные периоды**Table 2. Incidence rates of UC and CD in different age groups**

Возрастные группы	ЯК		БК	
	абс	%	абс	%
20–29	12	8,4	31	21,7
30–39	19	13,3	21	14,7
40–49	9	6,3	13	9,1
50–59	6	4,2	5	3,5
60–69	17	11,9	6	4,2
70 и более	3	2,1	1	0,7

Таблица 3. Возраст начала ВЗК**Table 3. Age at IBD onset**

Возрастные группы	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	абс	%	абс	%	абс	%
10–19	—	—	2	3,5	1	2,1
20–29	14	36,8	19	33,3	17	35,4
30–39	9	23,7	14	24,6	14	29,2
40–49	8	21,1	6	10,5	7	14,6
50–59	4	10,5	7	12,3	2	4,2
60–69	3	7,9	9	15,8	7	14,6

(36,4%), развитие терминального илеита было существенно меньше (6,5%), другие варианты поражения желудочно-кишечного тракта встречались в 1,3% случаев.

По данным нашего исследования, в популяции больных ВЗК преобладали среднетяжёлые (40,9%) и лёгкие (37,9%) формы течения. Доля больных с тяжёлым течением ЯК и БК составила 21,2%. Высокая частота тяжёлых и среднетяжёлых форм ВЗК (78,8%) в КБР обусловлена, на наш взгляд, недостаточной и несвоевременной диагностикой, а не особенностями популяции больных.

Был также проведён анализ тяжести течения отдельно по нозологиям (табл. 4).

Анализ показал, что более тяжёлые степени тяжести встречались у больных ЯК, чем при БК. Преобладание лёгкой степени тяжести при БК в сравнении с ЯК в исследуемой популяции объясняется более частым использованием ГИТ при БК.

Была прослежена частота внекишечных проявлений ВЗК (табл. 5).

Таблица 5. Частота и характер внекишечных проявлений у больных ВЗК

Table 5. Frequency and nature of extraintestinal manifestations in patients with IBD

Внекишечные проявления ВЗК	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	абс	%	абс	%	абс	%
Суставной синдром	5	13,2	12	21,1	16	33,3
Узловая эритема	4	10,5	1	1,8	2	4,2
Иридоциклит	1	2,6	—	—	—	—
Парастезии	—	—	4	7,0	—	—
Васкулиты	—	—	1	1,8	1	2,1
Нет	30	78,9	39	68,4	30	62,5

Таблица 6. Медикаментозное лечение пациентов ВЗК

Table 6. Drug treatment in patients with IBD

Вид терапии	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	абс	%	абс	%	абс	%
ГИТ	13	34,2	19	33,3	23	47,9
Базисная терапия	25	65,8	38	66,7	25	52,1

Изучение внекишечных проявлений среди исследованной популяции показало их наличие у 37,5%, т. е. больше, чем по данным по России. Наиболее часто у больных с ВЗК регистрировался суставной синдром с ростом показателя в 2022 г. в три раза (33,3%) по сравнению с 2020 г. (13,2%). Кожные поражения (4,3%) чаще проявлялись узловой эритемой.

Целью лечения ВЗК являются достижение и поддержание долговременной бесстероидной клинико-эндоскопической ремиссии — прекращение приёма ГКС в течение 12 нед. после начала терапии, профилактика осложнений, уменьшение частоты госпитализаций, снижение риска операций и колоректального рака, улучшение качества жизни пациентов.

Анализ проводимой терапии больных ВЗК представлен в табл. 6, 7.

Таблица 4. Оценка степени тяжести ЯК и БК

Table 4. Assessment of UC and CD severity

Степень тяжести	ЯК		БК	
	абс	%	абс	%
Лёгкая	13	19,7	28	36,4
Среднетяжёлая	37	56,1	38	49,4
Тяжёлая	16	24,2	11	14,3

Подавляющее большинство пациентов ЯК (84,8%) и БК (42,9%) получали терапию пероральными препаратами 5-аминосалициловой кислоты, ректальные формы данной категории препаратов при язвенном колите назначались приблизительно в 50% случаев и значительно реже использовались при болезни Крона.

Глюкокортикоиды применялись в лечении 69,7% пациентов с язвенным колитом и у 39,0% пациентов с болезнью Крона, при обоих заболеваниях в условиях стационарного лечения данная группа препаратов использовалась в несколько раз чаще, чем при амбулаторном наблюдении. Цитостатики (иммуносупрессоры)

Таблица 7. Структура базисной терапии

Table 7. Basic therapy structure

Базисная терапия	ЯК		БК	
	абс	%	абс	%
5-АСК	56	84,8	33	42,9
ГКС	46	69,7	30	39,0
Иммуносупрессоры	11	16,7	19	24,7

получали 16,7% пациентов с язвенным колитом и 24,7% пациентов с болезнью Крона.

Сравнительный анализ по годам выявил тенденцию к снижению частоты назначений глюкокортикостероидов при ЯК и БК (примерно на 15–20%). В первые 2 года исследования ГИБП были назначены незначительному числу больных ЯК и БК. Это можно объяснить низкой доступностью ГИБП в те годы. Результаты последнего года исследования показали значимый рост доли больных, получающих ГИБП. Отмеченные

тенденции следует рассматривать как следствие образовательных мероприятий и улучшения доступности ГИБП.

Видно, что ГИТ чаще применялась при лечении БК, наиболее часто применяемым препаратом был инфликсимаб (табл. 8). За исследуемый период оптимизация терапии потребовалась двум больным, которым из-за отсутствия эффекта инфликсимаб заменили на адалимумаб. Смена препарата была проведена у одной пациентки в связи с сохранением активности воспалительного процесса в сигмовидной кишке и прямой кишке, по данным проведённых обследований (колоноскопия, КТ-энтерография, МРТ органов малого таза, УЗИ), а также рецидивов перианальных осложнений на фоне оптимизированной биологической терапии препаратом инфликсимаб по срокам введения до 6 нед. в комбинации с азатиоприном, была смена биологической терапии на устекинумаб с курсом системной гормональной терапии из расчёта дозы 90 мг/с.). Стойкая ремиссия отмечалась у 52 больных на ГИТ.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что за 3 года исследования лечение больных стало в большей степени соответствовать рекомендуемым подходам. Прежде всего, это касается более частого использования иммуносупрессоров и ГИБП.

Таким образом, применение ГИБП имеет преимущества в достижении клинической и эндоскопической ремиссии при лечении пациентов с рефрактерными формами ЯК и БК.

Выводы

1. В структуре больных с ВЗК преобладали лица женского пола в возрасте 20–39 лет.
2. За исследуемый период отмечается тенденция роста заболеваемости ВЗК в более молодых возрастных группах (от 20 до 40 лет).
3. Заболеваемость ВЗК преобладает в городских местностях (52%), по сравнению с сельскими поселениями.
4. Наиболее частыми внекишечными проявлениями были артропатии и узловатая эритема.
5. По тяжести течения при ЯК преобладали среднетяжёлые (56,1%) и тяжёлые (24,2%) формы, а при БК преобладали лёгкие (36,4%) и среднетяжёлые (49,4%).

Литература/References

1. Белоусова Е. А., Абдуганиева Д. И., Алексеева О. П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (5): 445–463. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>. [Belousova E. A., Abduganieva D. I., Alekseeva O. P. i dr. Sotsial'no-demograficheskaya kharakteristika, osobennosti techeniya i varianty lecheniya vospalitel'nykh zaboolevanij kishechnika v Rossii. Rezul'taty dvukh mnogotsentrovnykh issledovanij. Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny.

Таблица 8. Структура ГИТ при лечении больных ВЗК
Table 8. Structure of genetically engineered drug therapy in the treatment of patients with IBD

ГИТ	ЯК		БК	
	абс	%	абс	%
Да	12	18,2	45	58,4
Нет	54	81,8	32	41,6
Препараты				
Инфликсимаб	9	75	22	48,8
Адалимумаб	—	—	14	31,1
Цертолизумаб	—	—	5	11,1
Ведолизумаб	3	25	2	4,4
Устекинумаб	—	—	2	4,4

6. Преобладание лёгкой степени тяжести при БК в сравнении с ЯК в исследуемой популяции объясняется более частым использованием ГИТ при БК.

7. Результаты исследования свидетельствуют о том, что за 3 года лечение больных стало в большей степени соответствовать рекомендуемым подходам: статистически значимо выросла доля больных, получающих ГИБП.

Заключение

В результате исследования выявлен ряд характеристик, совпадающих с российскими и мировыми тенденциями: половозрастной состав больных ЯК и БК, возраст начала заболевания, соотношение городских и сельских жителей, частота и характер внекишечных проявлений. В РФ, в отличие от европейских стран, преобладают среднетяжёлые и тяжёлые формы ЯК со значительной протяжённостью поражения. В КБР регистрируется низкая частота лёгких и ограниченных форм ВЗК, что можно объяснить поздней обращаемостью и несвоевременной диагностикой.

Большое количество больных получали 5-АСК как при ЯК, так и при БК, несмотря на то, что при БК эта группа препаратов демонстрирует низкую эффективность. Частота назначения иммуносупрессоров и ГИБП выросла за последний год. Частота стероидорезистентности/стероидозависимости в сумме составляет практически половину случаев при БК. В целом можно говорить о некоторых положительных сдвигах в лечении больных. Но проследить динамику изменений можно только при условии продолжения исследования с определённой периодичностью.

2018; 6 (5): 445–463. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>. (in Russian)]

2. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2020; 23 (2): 19–25. [Ignat'eva V.I., Avksent'eva M.V., Omel'yanovskij V.V., Derkach E.V. Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya vospalitel'nykh zaboolevanij kishechnika v Rossijskoj Federatsii. Profilakticheskaya Meditsina. 2020; 23 (2): 19–25. (in Russian)]
3. Князев О.В., Шкурко Т.В. и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор

- литературы). Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9 (2): 66–73. [Knyazev O.V., Shkurko T.V. i dr. Epidemiologiya vospalitel'nykh zabolevanij kishechnika. Sovremennoe sostoyanie problemy (obzor literatury). Dokazatel'naya Gastroenterologiya. 2020; 9 (2): 66–73. (in Russian)]
4. Стязкина С.Н., Казакова Т.А., Горбунова Е.А. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника как актуальная проблема XXI века. Авиценна. 2018 (17): 36–38. [Styazhkina S.N., Kazakova T.A., Gorbunova E.A. Nespetsificheskie vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika kak aktual'naya problema XXI veka. Avitsenna. 2018 (17): 36–38. (in Russian)]
 5. Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А. и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Альманах клинической медицины. 2020; 48 (6): 422–436. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050>. [Abdulganieva D. I., Bakulev A. L., Belousova E. A. i dr. Rannee naznachenie genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov pri immunovospalitel'nykh zabolevaniyakh: vozmozhnosti i perspektivy. Pozitsiya ekspertov. Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny. 2020; 48 (6): 422–436. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050>. (in Russian)]
 6. Клинические рекомендации. Язвенный колит. 2020 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1. [Klinicheskie rekomendatsii. Yazvennyj kolit. 2020 g. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1. (in Russian)]
 7. Першко А.М., Гриневич В.Б., Соловьев И.А. и соавт. Современные стратегии терапевтического и хирургического лечения болезни Крона. Журнал экспериментальная клиническая гастроэнтерология. 2020 (4): 89–96. [Pershko A.M., Grinevich V.B., Solov'ev I.A. i soavt. Sovremennye strategii terapevticheskogo i khirurgicheskogo lecheniya bolezni Krona. Zhurnal Eksperimental'naya Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2020 (4): 89–96. (in Russian)]
 8. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (3): 54–62. [Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. i dr. Techenie khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanij kishechnika i metody ikh lecheniya, primenyaemye v Rossijskoj Federatsii (rezul'taty mnogotsentrovogo populyatsionnogo odnomomentnogo nabljudatel'nogo issledovaniya). Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2018; 28 (3): 54–62. (in Russian)]
 9. Бабаева Г.Г., Бабаев З.М. Новый подход к оценке клинического состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона. Журнал экспериментальная клиническая гастроэнтерология. 2019; (2): 19–23. [Babaeva G.G., Babaev Z.M. Novyj podkhod k otsenke klinicheskogo sostoyaniya bol'nykh s yazvennym kolitom i bolezn'yu Krona. Zhurnal Eksperimental'naya Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2019; (2): 19–23. (in Russian)]

Поступила / Received 20.12.2023

Принята в печать / Accepted 12.01.2024

Информация об авторах

Кажаяева Рамета Хасанбиевна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Нальчик, Россия

Ахмедова Пинара Султановна — студентка 6 курса специальности ЛД Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

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

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

Кушхова Диана Хабасовна — студентка 6 курса специальности ЛД Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Нартокова Зурьяна Мусаевна — студентка 6 курса специальности ЛД Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Османова Динара Эльдаровна — студентка 6 курса специальности ЛД Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Теппеева Софиат Артуровна — студентка 6 курса специальности ЛД Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Тогузаяева Асият Юрьевна — студентка 6 курса специальности ЛД Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Тхазаплизев Кантемир Асланович — студент 6 курса специальности ЛД Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Гукова Алина Аулетдиновна — студентка 6 курса специальности ЛД Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Калмыков Ислам Асланович — студент 6 курса специальности ЛД Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

About the authors

Rameta Kh. Kazhaeva — gastroenterologist of the Gastroenterological Department of the City Clinical Hospital No. 1, Nalchik, Russia

Pinara S. Akhmedova — 6th year student majoring in Diagnostic Radiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Rina M. Aramisova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Zareta A. Kambachokova — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Diana Kh. Kushkhova — 6th year student majoring in Diagnostic Radiology, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Zuryana M. Nartokova — 6th year student majoring in Diagnostic Radiology, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Dinara E. Osmanova — 6th year student majoring in Diagnostic Radiology, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Sofiyat A. Teppeeva — 6th year student majoring in Diagnostic Radiology, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Asiyat Yu. Toguzayeva — 6th year student majoring in Diagnostic Radiology, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Kantemir A. Thazaplizhev — 6th year student majoring in Diagnostic Radiology, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Alina A. Gukova — 6th year student majoring in Diagnostic Radiology, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Islam A. Kalmykov — 6th year student majoring in Diagnostic Radiology, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Вакцинопрофилактика инфекций и активность иммуновоспалительных ревматических заболеваний: pro et contra

*Б. С. БЕЛОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА

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

Резюме

В современных условиях пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) подвергаются значимому риску заболеваемости гриппом, пневмококковыми и герпес-вирусными инфекциями, а также COVID-19, в ряде случаев — с летальным исходом. Наиболее эффективным способом предупреждения инфекционных заболеваний и снижения смертности от них является вакцинопрофилактика, проведение которой рекомендуется в неактивной фазе ИВРЗ. Однако у ряда больных ИВРЗ имеет место рефрактерное течение болезни, и достижение ремиссии у них оказывается трудновыполнимой задачей, в связи с чем проблема вакцинации таких пациентов на фоне активного воспалительного процесса весьма актуальна. В обзоре проанализированы данные по применению вакцинопрофилактики вышеуказанных инфекций в активной фазе ИВРЗ. В подавляющем большинстве случаев вакцинопрофилактика была безопасной и не приводила к обострению ИВРЗ или развитию новых аутоиммунных феноменов.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; коморбидные инфекции; грипп; пневмококковая инфекция; герпес-вирусные инфекции; COVID-19; вакцинопрофилактика; безопасность.

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В. Вакцинопрофилактика инфекций и активность иммуновоспалительных ревматических заболеваний: pro et contra. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (1–2): 65–73. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-65-73>.

Vaccinoprophylaxis of Infections and Activity of Immuno-Inflammatory Rheumatic Diseases: Pro Et Contra

*BORIS S. BELOV, NATALIA V. MURAVYEVA

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

Abstract

In modern conditions, patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD) are at significant risk of influenza, pneumococcal and herpes viral infections, as well as COVID-19, in some cases fatal. The most effective way to prevent infectious diseases and reduce mortality from them is vaccination, which is recommended in the inactive phase of IIRD. However, a number of patients with IIRD have a refractory course of the disease, and achieving remission in them turns out to be a difficult task, and therefore the problem of vaccination of such patients against the background of an active inflammatory process is very relevant. The review analyzes data on the use of vaccine prophylaxis for the above infections in the active phase of IIRD. In the vast majority of cases, vaccination was safe and did not lead to an exacerbation of IIRD or the development of new autoimmune phenomena.

Keywords: immuno-inflammatory rheumatic diseases; comorbid infections; influenza; pneumococcal infection; herpes virus infections; COVID-19; vaccine prophylaxis; safety

For citation: Belov B. S., Muravyeva N. V. Vaccinoprophylaxis of infections and activity of immuno-inflammatory rheumatic diseases: pro et contra. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 65–73. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-65-73>.

Введение

На сегодняшний день проблема коморбидных инфекций (КИ) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) по-прежнему сохраняет свою значимость. В систематическом обзоре, подготовленном экспертами Европейского альянса ревматологических ассоциаций

(EULAR), показано, что эти пациенты, по сравнению с общей популяцией, подвергаются значимому риску заболеваемости гриппом, пневмококковыми и герпес-вирусными инфекциями, в ряде случаев — с летальным исходом [1]. В общепопуляционном исследовании факторов риска смертности от коронавирусной болезни (COVID-19),

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



EDN: CYIUUW

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



выполненном на платформе OpenSAFELY, охватывающей 40% всех пациентов в Англии, проанализированы данные первичной медицинской помощи 17 278 392 взрослых больных, включая 10 926 летальных случаев, связанных с COVID-19. Результаты показали, что пациенты с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и псориатическим артритом (ПсА) подвергаются более высокому риску смерти при инфицировании SARS-CoV-2, чем население в целом, даже после корректировки риска по индексу массы тела (ИМТ), курению и этнической принадлежности [2].

Необходимо учитывать, что КИ в свою очередь способны вызвать обострение ИВРЗ. Корейское исследование, включавшее 1455 пациентов с СКВ, показало, что грипп может вызвать вспышку основного заболевания с коэффициентом заболеваемости 25,75 (95% ДИ: 17,63–37,59) в течение интервала риска (7 дней после даты установления диагноза гриппа) по сравнению с контрольным интервалом (за 26 нед. до и через 25 нед. после интервала риска). Авторы полагают, что гриппозную инфекцию следует рассматривать как фактор риска обострений у всех больных СКВ, независимо от возраста, пола, проводимой терапии и сопутствующих заболеваний [3]. Анализ данных российского регистра НИИР/APP-COVID-19 показал, что после перенесённого COVID-19 течение ИВРЗ ухудшилось у 40% пациентов [4]. Телефонный опрос 1055 пациентов с ИВРЗ, проведённый в Национальном справочном центре редких аутоиммунных заболеваний в Страсбурге, также показал повышенную распространённость обострений среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, по сравнению с неинфицированными больными (26,3 и 7,0%, соответственно, $p < 0,0001$) [5].

В современных условиях общепризнанным наиболее эффективным способом предотвращения распространения инфекционных заболеваний и снижения смертности от них является вакцинопрофилактика. основополагающим принципом, поддерживающим необходимость вакцинации при ИВРЗ, является повышенный риск инфекционных осложнений (нередко — опасных для жизни) из-за иммунопатологических расстройств, связанных как с основной болезнью, так и с необходимостью назначения препаратов с иммуносупрессивным действием. Пандемия COVID-19 бросила вызов всему человечеству и побудила научный мир к проведению многочисленных исследований, в т. ч. посвящённых эффективности, иммуногенности и безопасности вакцинопрофилактики, направленной как против SARS-CoV-2, так и других наиболее значимых инфекций, в том числе при ИВРЗ. Однако, несмотря на результаты многочисленных работ, выполненных в последнее время, некоторые аспекты вакцинации при ИВРЗ (определение целевых паци-

ентов, сроки применения тех или иных вакцин и их взаимосвязь с проводимой иммуносупрессивной терапией, частота и корректная трактовка поствакцинальных нежелательных явлений — НЯ) по-прежнему являются предметом дискуссий.

В соответствии с рекомендациями EULAR, выполнение вакцинации представляется оптимальным на фоне ремиссии ИВРЗ [6]. Однако у ряда больных ИВРЗ имеет место рефрактерное течение болезни, и достижение ремиссии у них оказывается трудновыполнимой задачей, требуя достаточно продолжительного периода времени, когда как принятие решения о вакцинации таких пациентов может стать необходимым «здесь и сейчас», особенно в период эпидемии или пандемии. С другой стороны, возможность достижения ремиссии или низкой активности ИВРЗ, как правило, связана с применением базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые, в свою очередь, могут снизить (в некоторых случаях — достаточно интенсивно) адекватный иммунный ответ на вакцины. В связи с этим, эксперты EULAR рекомендуют выполнять вакцинацию до начала иммуносупрессивной терапии [6]. Такой подход, вне всякого сомнения, представляется идеальным, однако в реальной клинической практике это условие в абсолютном большинстве случаев не соблюдается по ряду причин (трудности подбора терапии на начальном этапе, плохая переносимость БПВП, негативное отношение врачей к вакцинации и др.).

В связи с вышеизложенным, представляется весьма актуальной проблема вакцинации пациентов с ИВРЗ на фоне активного воспалительного процесса.

Вакцинация против гриппа

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у больных с различными ИВРЗ, в том числе получающих терапию БПВП и ГИБП. Так, иммунизация 3-валентной вакциной против сезонного гриппа у больных ИВРЗ привела к снижению частоты данной инфекции и её бактериальных осложнений, госпитализации и летальных исходов [7, 8]. Вместе с тем, какого-либо значимого нарастания исходной активности ИВРЗ, имевшей место до назначения указанной вакцины, не отмечено (табл. 1).

В исследовании С. Gabay и соавт. были включены 155 пациентов с различными ИВРЗ. Исходно у 7 из 82 (8,5%) пациентов с РА и у 14 из 28 (50%) — с аксиальным СпА зарегистрирована активная форма заболевания ($DAS28-CPB \geq 5,1$ и $BASDAI \geq 4$, соответственно). После введения второй дозы адъювантной моновалентной гриппозной вакцины показатели $DAS28-CPB$ у пациентов

Таблица 1. Частота обострений у пациентов с ИВРЗ, вакцинированных против гриппа
Table 1. Frequency of exacerbations in patients with IPRD vaccinated against influenza

Автор [библиографический источник]	Диагноз (число пациентов)	Исходная активность ИВРЗ	Динамика показателей	Выводы
F. Del Porto и соавт. [9]	Вакцинированные: СКВ (14), РА (14) Контроль (10) Невакцинированные: СКВ (14), РА (14)	Вакцинированные: SLE-DAI*: 6,21±2,45 DAS 28*: 2,9±1,49 Невакцинированные: SLEDAI: 6,92±4,81	Обострения: вакцинированные — СКВ-2/14 (14,3%), РА — 2/10 (20%); Невакцинированные: СКВ — 1/14 (7,14%), РА — 3/10 (30%)	Значимые различия по частоте обострений в зависимости от вакцинации отсутствуют
O. Elkayam и соавт. [10]	РА (43) АС (18)	DAS 28: 3,23±1,2 DAS 28*: 3,48±1,45 BASDAI*: 3,41±1,43	Через 4–6 нед.: DAS 28* — 3,23± 1,38; BASDAI* — 3,26± 2,5	Индексы активности заболевания не изменились
S. van Assen и соавт. [11]	РА (23 — PTM, 20 — MT) Контроль (29)	DAS 28**: РА+PTM — 3,95 [2,15; 5,71] РА+MT — 3,04 [0,77; 5,17]	Через 28 дней: РА+PTM — 4,02 [2,04; 6,77] РА+MT — 2,59 [1,0; 4,22]	Индексы активности заболевания не изменились
A. C. Ribeiro и соавт. [12]	РА (340) Контроль (234)	DAS 28 (COЭ)*: 3,66±1,35	Через 21 день: -3,49±1,36	Индексы активности заболевания не изменились
C. Gabay и соавт. [13]	РА (82) АкСпА (28) ПсА (17) СКВ (18) ААВ (10)	DAS 28-СРБ: 3,3 [2,22; 3,03] BASDAI: 4,85 [3,3; 6,22] DAS 28-СРБ: 2,78 [2,22; 3,03] SLEDAI: 1,5 [0; 2,0] BVAS: 1,0 [0; 2,0]	Через 4–6 нед.: DAS 28-СРБ — 3,32 [2,61; 4,09] BASDAI — 3,31 [1,7; 4,62] DAS 28-СРБ — 2,46 [1,99; 3,16] SLEDAI: 1,0 [0; 2,0] BVAS: 1,0 [0; 1,0]	См. текст
E. F. Vorba и соавт. [14]	СКВ (555) Контроль (170)	SLEDAI: 3,2±3,9 Повышение а-ДНК: 47,2%	Через 3 нед. SLEDAI: 2,8±3,2 Повышение а-ДНК: 44%	Обострения СКВ и новых органических поражений не выявлено ни в одном случае
C. C. Lu и соавт. [15]	СКВ (21) Контроль (15)	SLEDAI: 4,1	Через 3 нед.: SLEDAI: 4,5 Обострение: 1/21 (4,8%)	Значимое увеличение SLEDAI через 6 мес. не выявлено
Д. В. Буханова и др. [16]	РА (52) АС (34)	DAS 28: 3,8 BASDAI: 3,9	Через 6 мес.: DAS 28: 2,08 BASDAI: 3,09	Обострения ИВРЗ и новых аутоиммунных расстройств не отмечено

Примечания. * — $M \pm \delta$; ** — Me — межквартильный размах; SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) — индекс активности СКВ; DAS 28 (Disease Activity Score-28) — индекс воспалительной активности; PTM — ритуксимаб; MT — метотрексат; АС — анкилозирующий спондилит; АкСпА — аксиальный спондилоартрит; ААВ-ANCA — ассоциированный васкулит; BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) — Бирмингемская шкала активности васкулитов; а-ДНК — антитела к ДНК.

Note. * — $M \pm \delta$; ** — Me [interquartile range]; SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) — SLE activity index; DAS 28 (Disease Activity Score-28) — inflammatory activity index; PTM — rituximab; MT — methotrexate; AC — ankylosing spondylitis; АкСпА — axial spondyloarthritis; ААВ-ANCA — associated vasculitis; BVAS — Birmingham Vasculitis Activity Score; а-ДНК — antibodies to DNA.

с РА в целом оставались неизменными, даже при активном заболевании на момент вакцинации. Индекс BASDAI увеличился только у 1 пациента с аксиальным СпА [13].

L. M. Samros и соавт. [17] наблюдали 118 несовершеннолетних пациентов с СКВ с высокой активностью заболевания (модифицированный индекс SLEDAI-2К: 6,0±5,8) и 102 лица здорового контроля, получивших моновалентную вакцину против гриппа АН1N1. На протяжении 4 мес. на-

блюдения медиана индекса SLEDAI-2К оставалась стабильной, показатели частоты проявлений болезни — артрита, нервно-психических расстройств и гематологических нарушений значимых изменений не претерпели.

По данным метаанализа, включавшего 13 исследований, иммунизация гриппозной вакциной повышала частоту поствакцинальных реакций у больных РА, по сравнению с контролем, однако значимого отрицательного влияния на динамику

Таблица 2. Частота обострений у пациентов с ИВРЗ, вакцинированных против пневмококковой инфекции
Table 2. Frequency of exacerbations in patients with IIRD vaccinated against pneumococcal infection

Автор [библиографический источник]	Диагноз (число пациентов)	Исходная активность ИВРЗ	Динамика показателей	Выводы
К. Migita и соавт. [24]	РА — МТ (55) РА — АБЦ (21) РА — контроль (35)	DAS 28-СРБ: 2,61±0,98 2,48±1,31 2,79±1,17	Н/д	Обострения ИВРЗ и новых аутоиммунных расстройств не отмечено
К. L. Winthrop и соавт. [25]	РА (106)	SDAI: ≤3,3 (n=21) >3,3 и ≤11 (n=47) >11 (n=32)	Н/д	Об обострениях РА и новых аутоиммунных расстройствах не сообщалось
С. O. Bingham и соавт. [26]	РА (68)	DAS 28-СОЭ: 6,2±1,1	Н/д	Об обострениях РА не сообщалось
М. С. Наумцева и др. [27]	РА (72)	DAS 28: 4,32	Через 12 мес.: DAS 28: 3,3	Обострения ИВРЗ и новых аутоиммунных расстройств не отмечено
М. М. Баранова и др. [28]	АС (51) ПсА (25) Контроль (69)	BASDAI: 4,3 DAPSA: 18,2	Через 12 мес.: BASDAI: 3,5 DAPSA: 10,1	Обострения ИВРЗ и новых аутоиммунных расстройств не отмечено
Г. М. Тарасова и др. [22]	СКВ (78, в т. ч. 18 — с вторичным АФС) ПАФС (13)	Средний SLEDAI-2K: 4 [2; 6] Активность: низкая — 54% умеренная — 24% высокая — 13% ремиссия — 9%	Через 12 мес.: средний SLEDAI-2K: 2 [2; 4]	В течение 1 года — 7 случаев обострения СКВ, не связанных с вакциной

Примечание. АБЦ — абатацепт; Н/д — нет данных; SDAI (Simplified Disease Activity Index) — упрощенный индекс активности болезни; DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis) — индекс активности псориазического артрита; АФС — антифосфолипидный синдром; ПАФС — первичный АФС.

Note. АБЦ — abatacept; Н/д — no data; SDAI — Simplified Disease Activity Index; DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis) — psoriatic arthritis activity index; АФС — antiphospholipid syndrome; ПАФС — primary antiphospholipid syndrome.

DAS28 не оказывала [18]. Аналогичные результаты были получены в другом метаанализе, который включал 9 исследований и 1010 пациентов с СКВ, при этом в 4 работах исходное среднее значение SLEDAI свидетельствовало об активной форме заболевания [19].

Вакцинация против пневмококковой инфекции

По данным шведских авторов, риск развития инвазивной пневмококковой инфекции, в том числе пневмонии, значимо нарастает у больных РА (ОР=4,9; 95% ДИ: 3,93–6,17) и СКВ (ОР=14,19; 95% ДИ: 9,64–21,28) [20]. R. K. Luijten и соавт. [21] показали, что частота инвазивной пневмококковой инфекции у больных СКВ в 13 раз выше по сравнению с общей популяцией Нидерландов. Показано, что одним из факторов риска развития пневмонии при ИВРЗ является высокая активность заболевания [22, 23]. В связи с этим изучение возможностей применения пневмококковой вакцины у больных с активной формой ИВРЗ представляется весьма актуальным.

Как видно из табл. 2, иммунизация пневмококковой вакциной не оказывала какого-либо значимого влияния на активность ИВРЗ, имевшую место до назначения вакцинопрофилактики. Следует отметить, что в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой накоплен более чем 10-летний опыт применения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у стационарных и амбулаторных пациентов с ИВРЗ. В частности, в рамках открытого проспективного сравнительного исследования у 79 больных РА в течение 12-месячного периода наблюдения после иммунизации указанной вакциной отмечалось статистически значимое снижение показателя DAS28 — в среднем с 4,3 до 3,3 ($p < 0,001$) [27]. Эффективность, иммуногенность и безопасность ППВ-23 изучались также у 91 больного ИВРЗ, включая 78 — СКВ (в т. ч. 29 — с умеренной и высокой активностью) и 13 — ПАФС. Больные находились под наблюдением врача-исследователя в течение 12 мес. Не выявлено ни одного случая обострения заболевания в ближайшие 2–3 мес. после вакцинации; не отмечено рецидивов тромбоза и тромбоземболии при АФС в первые 6 мес. после вакцинации; не зарегистрировано развития новых

аутоиммунных заболеваний за весь период наблюдения. Примечательно, что по мере нарастания исходной активности процесса доля «ответчиков» на вакцину увеличивалась [22]. В процессе наблюдения за 76 больными СпА (51 — АС, 25 — ПсА), вакцинированными ППВ-23, отмечена положительная динамика индексов активности заболеваний, по сравнению с исходными данными, через 12 мес. от момента вакцинации: BAS-DAI — 4,3 и 3,5, соответственно, DAPSA — 18,2 и 10,1, соответственно. В течение 1 мес. после вакцинации зафиксировано 2 (2,6%) случая обострения у больных АС 28 и 25 лет, исходно имевших низкую активность заболевания. Таким образом, несмотря на преобладание пациентов с умеренной и высокой активностью СпА на момент включения в исследование, негативного влияния вакцинации на течение заболевания не отмечено. Более того, не зарегистрированы новые клинически манифестные аутоиммунные феномены как у больных СпА, так у лиц без ИВРЗ [28].

Результаты, аналогичные вышеизложенным, были получены в метаанализе, который включал 59 пациентов с СКВ, задействованных в 2 исследованиях, вакцинированных против пневмококка на фоне активного заболевания. Через 6–8 нед. после вакцинации индекс SLEDAI существенно не изменился, по сравнению с исходным уровнем (объединённая средняя разница 0,29; 95% ДИ: –0,90, 1,48; $p=0,63$) [29].

Вакцинация против опоясывающего герпеса

По данным J. R. Curtis и соавт. [30], частота *Herpes zoster* (HZ) у больных СКВ и РА старше 40 лет превышает таковую среди здоровых лиц старше 60 лет — 14,1, 7,5 и 3,0 на 1000 пациенто-лет, соответственно, при этом наиболее уязвимыми являются больные старше 50 лет. Согласно ретроспективному продольному когортному исследованию, проведённому американскими авторами, частота HZ в когорте больных РА превышала таковую в общей популяции (21,5 и 7,6 на 1000 пациенто-лет, соответственно). Скорректированный риск развития HZ при РА составил 1,93 (95% ДИ: 1,87–1,99, $p<0,001$). Наиболее высокие показатели частоты HZ в когорте больных РА зарегистрированы при лечении глюкокортикоидами (ГК), ингибиторами Янус-киназы и ГИБП (27,7, 24,8 и 20,8 на 1000 пациенто-лет, соответственно) [31].

В Российской Федерации зарегистрирована рекомбинантная белковая вакцина против HZ, которая имеет благоприятный профиль безопасности у пациентов ИВРЗ, что позволяет преодолеть риск, связанный с живыми аттенуированными вакцинами. По данным литературы, частота

обострения ИВРЗ после иммунизации указанной вакциной варьирует от 6,1 до 16%, при этом указания на взаимосвязь ухудшения течения с вакцинацией, выполненной на фоне активной фазы болезни, отсутствуют [32–35]. По данным одного из крупных академических медицинских центров США, частота обострения РА после иммунизации указанной вакциной была меньше таковой у невакцинированных больных в течение 6-месячного периода наблюдения (6,7 и 30%, соответственно). Подчёркивается, что каждый случай постиммунизационного обострения РА обсуждался консилиумом ревматологов [33].

Вакцинация против COVID-19

В период пандемии COVID-19 был получен большой объём информации о связи между вакцинацией и активностью заболевания с акцентом на безопасность вакцин (табл. 3).

По данным маркетингового исследования, включавшего 137 пациентов с ИВРЗ, риск развития НЯ после первой дозы вакцины был статистически значимо ниже у пожилых больных ($p=0,001$). Авторы отметили статистически значимо более низкую частоту НЯ у пациентов в неактивной фазе болезни (29%) по сравнению с таковой при низкой (57%) или умеренной/высокой (63%) активности заболевания ($p=0,002$ и $p=0,006$, соответственно). НЯ, как правило, были лёгкими: боль в месте инъекции (17%), головная боль (12%), лихорадка (12%), миалгия (10%) и утомляемость (10%). Рецидивы основного заболевания зарегистрированы у 2,2% больных после первой дозы вакцины. Бинарный регрессионный анализ показал, что риск НЯ не зависел от применения иммуносупрессивных препаратов. [37].

В исследовании P. M. Izmirly и соавт. [38] была изучена мультиэтническая когорта больных СКВ, среди которых в 11,4% случаев были констатированы обострения болезни, в абсолютном большинстве — лёгкой и средней тяжести. В целом показатели активности по шкале SLEDAI, уровни а-ДНК, а также концентрация С3- и С4-компонентов комплемента не имели статистически значимых различий между визитами до и после вакцинации. В качестве ограничения исследования авторы рассматривают отсутствие данных о частоте рецидивов среди невакцинированных больных СКВ (контрольная группа) в течение того же периода времени и признают возможность ошибочной трактовки поствакцинальных НЯ как симптомов рецидива болезни.

В исследовании японских авторов было включено 148 больных СКВ, половина из которых была иммунизирована мРНК-вакциной. Уровни SLEDAI-2K существенно не различались у вакцинированных и невакцинированных пациентов с СКВ через 30, 60 и 90 дней после второй

Таблица 3. Частота обострений у пациентов с ИВРЗ, вакцинированных против SARS-CoV-2
Table 3. Frequency of exacerbations in patients with IIRD vaccinated against SARS-CoV-2

Автор [библиографический источник]	Диагноз (число пациентов)	Исходная активность ИВРЗ	Динамика показателей	Выводы
А. G. Tzioufas и соавт. [36]	АВРЗ (605)	Активность: низкая — 17,2%, умеренная — 5,3%, высокая — 0,83%, ремиссия — 76,7%	Активность: низкая — 22,1%, умеренная — 7,3%, высокая — 1,5%, ремиссия — 69%	Существенных изменений в активности АВРЗ после вакцинации не наблюдалось (в т. ч. среди больных с умеренной и высокой активностью)
С. Rotondo и соавт. [37]	АВРЗ (137)	Активность: низкая — 36% умеренная и высокая — 14% ремиссия — 50%	Обострения — 2,2%	Обнадеживающий профиль безопасности вакцины против SARS-CoV-2 у пациентов с АВРЗ
Р. М. Izmirly и соавт. [38]	СКВ (55) Контроль (20)	SLEDAI: 3,15±3,77 Повышение а-ДНК: 40% Снижение С3/С4-компонентов комплемента — 40%	Через 5–70 дней: SLEDAI: 2,87±2,84; повышение а-ДНК: 34%; снижение С3/С4-компонентов комплемента — 36,4%. Обострения: 11,4%	См. текст
С. М. Connolly и соавт. [39]	АВРЗ (1377)	Н/д	Обострения: 11%	С обострениями ассоциировались: комбинированная терапия* и факт обострения за 6 мес. до вакцинации (IRR 1,95 95% ДИ (1,4–2,68) $p < 0,001$; 2,36 (1,2–3,6) $p < 0,001$, соответственно)
Т. Yoshida и соавт. [40]	СКВ (148, из них 72 — вакцинация, 72 — контроль)	SLEDAI-2K: 3,15±3,77 Активность: низкая — 24,3% умеренная — 35,1% высокая — 21,7% ремиссия — 18,9%	Скорректированная оценка SLEDAI-2K (95% ДИ): 30 дней: 0,46 (1,48 0,56), $p = 0,39$; 60 дней: 0,38 (-0,64 1,40), $p = 0,47$; 90 дней: 0,40 (-0,54 1,34), $p = 0,41$	SLEDAI-2K значительно не различались у вакцинированных и невакцинированных пациентов через 30, 60 и 90 дней после второй вакцинации
Р. М. Machado и соавт. [41]	ИВРЗ (4604)	Активность ИВРЗ: низкая — 28% умеренная — 13% высокая — 2% ремиссия — 41% нет данных — 17%	4,4%	Риск обострений ИВРЗ после вакцинации низок, а наблюдаемая их частота соотносится с естественным течением заболевания

Примечание. * — БПВП+ГИБП и/или ГК либо ГИБП+ГК; АВРЗ — аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; IRR-incidence rate ratio — коэффициент заболеваемости.

Note. * — basic anti-inflammatory drugs + genetically engineered biological drugs and/or glucocorticoids or genetically engineered biological drugs + glucocorticoids; АВРЗ — autoimmune inflammatory rheumatic diseases; IRR-incidence rate ratio — morbidity rate.

вакцинации. Помимо этого, линейная модель смешанных эффектов с поправкой на возраст, пол, SLEDAI-2K на исходном уровне и использование иммунодепрессантов или ГИБП не выявила существенных различий в показателях SLEDAI-2K после второй иммунизации между вакцинированными и невакцинированными группами пациентов с высокой активностью заболевания: скорректированная оценка через 30 дней: -0,95 (95% ДИ: -3,13–1,23), $p=0,40$; 60 дней: 0,50 (-2,32–3,32), $p=0,73$; 90 дней: 1,22 (-1,31–3,75), $p=0,35$ [40].

По данным регистра COVAX, функционирующего под эгидой EULAR на основании добровольных сообщений от ревматологов и врачей других специальностей, обострение ИВРЗ после вакцинации было зарегистрировано в 4,4% случаев. Частота обострений была несколько выше у пациентов со средней/высокой активностью заболевания (5,2%) по сравнению с больными в стадии ремиссии или с низкой активностью (4,8%); аналогичные результаты наблюдались для тяжёлых обострений — 1,0 и 0,7%, соответственно. Эти данные, предположительно, могут указывать на

возможность связи между более высокой исходной активностью заболевания и более высокой частотой обострения, однако значимых различий не получено. Авторы полагают, что наблюдаемая частота обострений сопоставима с таковой при естественном течении болезни, а не обязательно вызвана вакцинами против SARS-CoV-2. К тому же принцип добровольной подачи материалов врачами может привести к предвзятости в подборе данных и повлечь за собой завышение сведений о частоте обострений ИВРЗ [41].

В крупном общенациональном исследовании, проведенном в Нидерландах, были проанализированы факторы риска изменения активности заболевания после вакцинации против SARS-CoV-2 в соответствии с данными, о которых пациенты сообщали в анкетах. 223 из 2111 (10,6%) участников сообщили о НЯ через 60 дней после первой вакцинации. Из них 43% случаев были подтверждены лечащим врачом. У 36/2111 (1,7%) пациентов лечение было скорректировано. В многомерном анализе наиболее важным фактором риска повышения активности заболевания после вакцинации, по сообщениям самих пациентов, была недавняя (за три месяца до включения в исследование) активная фаза болезни (ОР 2,22, 95% ДИ 1,86–2,62) [42].

В ходе международного перекрёстного исследования VACOLUP оценивали переносимость вакцин против COVID-19 при СКВ с точки зрения пациентов. 21 (3%) из 696 пациентов сообщили о клинически подтвержденном обострении СКВ с преобладанием костно-мышечных симптомов (90%), утомляемости (86%), кожных высыпаний (57%) и лихорадки (40%), развившихся в среднем через 3 дня после вакцинации. Наличие обострения болезни в течение года до вакцинации повышало риск рецидива СКВ в поствакцинальном периоде (ОР 5,52, 95% ДИ 2,17–14,03; $p < 0,0001$). Значимых ассоциаций развития НЯ или возникновения обострения СКВ с проводимой терапией не отмечено. Авторы предполагают, что короткое среднее время между вакцинацией и началом обострения может быть причиной трудностей в разграничении фактического рецидива СКВ и ожидаемых поствакцинальных НЯ. Таким образом, полученное значение (3%) может быть завышенной оценкой фактической частоты обострения [43].

Следует отметить, что, несмотря на многочисленные публикации, однозначная интерпретация данных по безопасности антиковидных вакцин в определенной степени затруднена по ряду причин, одной из которых является факт значительных расхождений в трактовке обострений заболевания, особенно если последнее констатируется только на основании оценки состояния самим пациентом. Подобный подход, на

наш взгляд, совершенно не оправдан, поскольку, учитывая общность симптоматики (субфебрилитет, артриты/артралгии, миалгии и т. д.), четкое разграничение поствакцинального синдрома и обострения фонового ИВРЗ нередко составляет далеко не легкую задачу даже для опытных ревматологов. Поэтому при проведении дальнейших исследований необходимо принимать во внимание, что методика заочного (дистанционного) опроса пациентов без участия врача и анализа медицинской документации представляется «слабым звеном» в получении достоверных данных о частоте обострения ИВРЗ после вакцинации против COVID-19 [44].

Заключение

Вакцинация является эффективной стратегией снижения инфекционных осложнений и летальности у пациентов с ИВРЗ. Проведение вакцинации во время ремиссии или низкой активности заболевания позволяет безопасно осуществлять краткосрочные перерывы в приёме иммуносупрессивных препаратов, тем самым уменьшая влияние терапии на иммуногенность вакцины. Вместе с тем многие исследования не подтвердили значимого ухудшения в течении ИВРЗ после вакцинации, выполненной на фоне активной фазы болезни. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов, применение неживых аттенуированных вакцин условно рекомендуется независимо от фазы заболевания, за исключением пациентов с тяжёлым и угрожающим жизни течением болезни, обуславливающим необходимость пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии [45, 46]. Этому же мнению придерживаются авторы настоящей статьи. Эксперты EULAR, проявляя более сдержанный подход, считают, что у пациентов с активным ИВРЗ не следует исключать иммунизацию, однако назначать её необходимо в индивидуальном порядке [6]. «Должно быть, истина, как и всегда, где-нибудь лежит посередине» (Ф. М. Достоевский).

Таким образом, вакцинация является обязательной для большинства пациентов с ИВРЗ и требует определённого графика её применения в зависимости от активности заболевания и продолжающейся/планируемой иммуносупрессивной терапии. Не вызывает сомнений необходимость проведения дальнейших исследований в целях определения оптимальных сроков вакцинации и изучения её влияния на ближайшие и отдалённые результаты лечения ревматологических пациентов.

Дополнительная информация

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследователь-

ский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответ-

ственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература/References

1. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, van Assen S, Bijl M, Agmon-Levin N, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019; 5 (2): e001041. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001041.
2. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
3. Joo Y.B., Kim K.J., Park K.S., Park Y.J. Influenza infection as a trigger for systemic lupus erythematosus flares resulting in hospitalization. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 4630. doi: 10.1038/s41598-021-84153-5.
4. Насонов Е.Л., Белов Б.С., Лиля А.М., Аронова Е.С., Гриднева Г.И., Кудряцева А.В. и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (6): 666–675. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-666-675>. [Nasonov E.L., Belov B.S., Lila A.M., Aronova E.S., Gridneva G.I., Kudryatseva A.V. et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59 (6): 666–675. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-666-675>. (in Russian)]
5. Felten R., Scherlinger M., Guffroy A., Poindron V., Meyer A., Giannini M. et al. Incidence and predictors of COVID-19 and flares in patients with rare autoimmune diseases: a systematic survey and serological study at a national reference center in France. *Arthritis Res Ther*. 2021; 23 (1): 188. doi: 10.1186/s13075-021-02565-0.
6. Furer V, Rondaan C, Heijstek M.W., Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (1): 39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
7. Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S., Chen Y.H., Chen J.H. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016; 6: 37817. doi: 10.1038/srep37817.
8. Kobashigawa T., Nakajima A., Taniguchi A., Inoue E., Tanaka E., Momohara S., Yamataka H. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol*. 2013; 42 (6): 445–50. doi: 10.3109/03009742.2013.788733.
9. Del Porto F, Laganà B., Biselli R., Donatelli I., Campitelli L., Nisini R. et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2006; 24 (16): 3217–3223. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.01.028.
10. Elkayam O., Bashkin A., Mandelboim M., Litinsky I., Comaheshter D., Levartovsky D. et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39 (6): 442–447. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.002.
11. van Assen S., Holvast A., Benne C.A., Posthumus M.D., van Leeuwen M.A., Voskuyl A.E. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (1): 75–81. doi: 10.1002/art.25033.
12. Ribeiro A.C., Guedes L.K., Moraes J.C., Saad C.G., Aikawa N.E., Calich A.L. et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (12): 2144–2147. doi: 10.1136/ard.2011.152983.
13. Gabay C., Bel M., Combescure C., Meier S., Posfay-Barbe K., Grillet S., et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (6): 1486–1496. doi: 10.1002/art.30325.
14. Borba E.F., Saad C.G., Pasoto S.G., Calich A.L., Aikawa N.E., Ribeiro A.C. et al. Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? *Rheumatology*. 2012; 51 (6): 1061–1069. doi: 10.1093/rheumatology/ker427.
15. Lu C.C., Wang Y.C., Lai J.H., Lee T.S., Lin H.T., Chang D.M.A/H1N1 influenza vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunity. *Vaccine*. 2011; 29 (3): 444–450. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.10.081.
16. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Эрдес Ш., Дубинина Т.В., Лукина Г.В. и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трёхвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский Совет*. 2018; (12): 106–110. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-106-110>. [Bukhanova D.V., Belov B.S., Tarasova G.M., Erdes Sh., Dubinina T.V., Lukina G.V. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2018; (12): 106–110. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-106-110>. (in Russian)]
17. Campos L.M., Silva C.A., Aikawa N.E., Jesus A.A., Moraes J.C., Miraglia J. et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza A vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2013; 65 (7): 1121–1127. doi: 10.1002/acr.21948.
18. Huang Y, Wang H., Tam W.W.S. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33 (10): 1901–1908. doi: 10.1080/03007995.2017.1329140.
19. Huang Y, Wang H., Wan L., Lu X., Tam W.W.S. Is Systemic lupus erythematosus associated with a declined immunogenicity and poor safety of influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (19): e3637. doi: 10.1097/MD.0000000000003637.
20. Backhaus E., Berg S., Andersson R., Ockborn G., Malmström P., Dahl M., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 367. doi: 10.1186/s12879-016-1648-2.
21. Luijten R.K., Cuppen B.V., Bijlsma J.W., Derksen R.H. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014; 23: 1512–1516. doi: 10.1177/0961203314543918.
22. Тарасова Г.М., Белов Б.С., Решетняк Т.М., Черкасова М.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом: опыт 6-летнего применения. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61 (3): 330–338. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-330-338>. [Tarasova G.M., Belov B.S., Reshetnyak T.M., Cherkasova M.V. Vaccination of pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: experience of 6 years of use. *Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61 (3): 330–338. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-330-338>. (in Russian)]
23. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. Вакцинация против пневмококковой инфекции в ревматологии: ретроспектива и современность. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (8): 32–40. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-8-32-40>. [Belov B.S., Muravyova N.V., Tarasova G.M., Baranova M.M. Vaccination against pneumococcal infection in rheumatology: retrospective and modernity. *Effective Pharmacotherapy*. 2022; 18 (8): 32–40. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-8-32-40>. (in Russian)]
24. Migita K., Akeda Y., Akazawa M., Tohma S., Hirano F., Ideguchi H. et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 357. doi: 10.1186/s13075-015-0863-3.
25. Winthrop K.L., Bingham C.O. 3rd, Komocsar W.J., Bradley J., Issa M., Klar R., Kartman C.E. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21 (1): 102. doi: 10.1186/s13075-019-1883-1.
26. Bingham C.O. 3rd, Looney R.J., Deodhar A., Halsey N., Greenwald M., Codding C. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis

- patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 64–74. doi: 10.1002/art.25034.
27. Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М., Новиков А.А., Каратеев Д.Е. и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 53 (6): 586–590. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-586-590>. [Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Tarasova G.M., Novikov A.A., Karateev D.E., et al. Assessment of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice.* 2015; 53 (6): 586–590. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-586-590>. (in Russian)]
 28. Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Верижникова Ж.Г. Опыт применения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориазическим артритом. *Медицинский алфавит.* 2023; (31): 15–20. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-15-20>. [Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S., Verizhnikova Zh.G. Experience with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Medical Alphabet.* 2023; (31): 15–20. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-15-20>. (in Russian)]
 29. Pugès M., Biscay P., Barnette T., Truchetet M.E., Richez C., Seneschal J. et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2016; 55 (9): 1664–1672. doi: 10.1093/rheumatology/kew211.
 30. Curtis J.R., Yang S., Chen L., Winthrop K., Xie F., Baddley J.W. et al. Herpes Zoster Infection across Auto-Immune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: Suppl 2: 452. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5983.
 31. Singer D., Thompson-Leduc P., Poston S., Gupta D., Cheng W.Y., Ma S. et al. Incidence of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States: A Retrospective Cohort Study. *J Rheumatol.* 2023; 50 (7): 873–880. doi: 10.3899/jrheum.220986.
 32. Esteban-Vazquez A., Steiner M., Castañeda E., Andreu-Vazquez C., Thiussard I.J., Somodevilla A. et al. The real-world study of immunogenicity and safety of the adjuvant recombinant vaccine against Varicella Zoster Virus in patients with immune-mediated inflammatory diseases treated with janus kinase inhibitors. *Vaccines (Basel).* 2023; 11 (10): 1610. doi: 10.3390/vaccines11101610.
 33. Stevens E., Weinblatt M.E., Massarotti E., Griffin E., Emami S., Desai S. Safety of the Zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: A single center's experience with 400 patients. *ACR Open Rheumatol.* 2020; 2 (6): 357–361. doi: 10.1002/acr2.11150.
 34. Gupta S., Arasaratnam R.J., Solow E.B., Bajaj P.A. medical records review study assessing safety of zoster vaccine recombinant, adjuvanted in patients with rheumatic disease. *J Clin Rheumatol.* 2022; 28 (2): e528–e531. doi: 10.1097/RHU.0000000000001790.
 35. Lenfant T., Jin Y., Kirchner E., Hajj-Ali R.A., Calabrese L.H., Calabrese C. Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology.* 2021; 60 (11): 5149–5157. doi: 10.1093/rheumatology/keab139.
 36. Tzioufas A.G., Bakasis A.D., Goules A.V., Bitzogli K., Cinoku I.I., Chatzis L.G. et al. A prospective multicenter study assessing humoral immunogenicity and safety of the mRNA SARS-CoV-2 vaccines in Greek patients with systemic autoimmune and autoinflammatory rheumatic diseases. *J Autoimmun.* 2021; 125: 102743. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102743.
 37. Rotondo C., Cantatore F.P., Fornaro M., Colia R., Busto G., Rella V. et al. Preliminary data on post market safety profiles of COVID 19 vaccines in rheumatic diseases: assessments on various vaccines in use, different rheumatic disease subtypes, and immunosuppressive therapies: A two-centers study. *Vaccines (Basel).* 2021; 9 (7): 730. doi: 10.3390/vaccines9070730.
 38. Izmirly P.M., Kim M.Y., Samanovic M., Fernandez-Ruiz R., Ohana S., Deonaraine K.K. 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.
 39. Connolly C.M., Ruddy J.A., Boyarsky B.J., Barbur I., Werbel W.A., Geetha D. et al. Disease flare and reactogenicity in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases following two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (1): 28–32. doi: 10.1002/art.41924.
 40. Yoshida T., Tsuji H., Onishi A., Takase Y., Shirakashi M., Onizawa H. et al. Medium-term impact of the SARS-CoV-2 mRNA vaccine against disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2022; 9 (1): e000727. doi: 10.1136/lupus-2022-000727.
 41. Machado P.M., Lawson-Tovey S., Strangfeld A., Mateus E.F., Hyrich K.L., Gossec L. et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81 (5): 695–709. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490.
 42. van Dam K.P.J., Wieske L., Stalman E.W., Kummer L.Y.L., Roosen J., van Kempen Z.L.E. et al. Disease activity in patients with immune-mediated inflammatory diseases after SARS-CoV-2 vaccinations. *J Autoimmun.* 2023; 135: 102984. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102984.
 43. Felten R., Kawka L., Dubois M., Ugarte-Gil M.F., Fuentes-Silva Y., Piga M., Arnaud L. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (9): e613–e615. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00221-6.
 44. Белов Б.С., Лила А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология.* 2022; 60 (1): 21–31. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-21-31>. [Belov B. S., Lila A. M., Nasonov E. L. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022; 60 (1): 21–31. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-21-31>. (in Russian)]
 45. Bass A.R., Chakravarty E., Akl E.A., Bingham C.O., Calabrese L., Cappelli L.C. et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023; 75 (3): 449–464. doi: 10.1002/acr.25045.
 46. Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.D., Arasaratnam R.J., Baden L.R., Bass A.R. et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (1): E1–E16. doi: 10.1002/art.42372.

Поступила / Received 12.01.2024
Принята в печать / Accepted 14.02.2024

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., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

About the authors

Boris S. Belov — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN code: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Памяти Владимира Григорьевича Кукеса (08.09.1934 — 05.02.2024)

In memory of Vladimir Grigorievich Kukes (September 8, 1934 — February 5, 2024)

Один из основоположников клинической фармакологии в России — академик Владимир Григорьевич Кукес — скончался 5 февраля 2024 г. на 90-м году жизни.

Владимир Григорьевич Кукес родился 8 сентября 1934 г. в г. Ленинграде в семье служащих. Отец — инженер Григорий Семенович Кукес (1910–1998 гг.), мать — Галина Наумовна Кукес (урождённая Френклах, 1914–2001 гг.). Отец в 1942 г. командирован на военный завод, был награждён орденом Трудового Красного Знамени (1944 г.).

В 1957 г. В. Г. Кукес окончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова (1-й ММИ).

Свою профессиональную деятельность начал в качестве врача Магаданской областной больницы (1957–1960 гг.), куда был направлен по распределению после окончания института.

Вся дальнейшая трудовая и научная деятельность была связана с 1-м ММИ (сейчас это Сеченовский университет). В 1961–1962 гг. учился на курсах повышения квалификации по клинической фармакологии в Центральном институте усовершенствования врачей (ныне — Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования), с 1961 по 1964 гг. учился в аспирантуре на кафедре пропедевтической терапии (зав. кафедрой В. Х. Василенко).

После защиты кандидатской диссертации с 1964 г. по 1971 г. работал ассистентом кафедры пропедевтической терапии 1-го ММИ под руководством И. И. Сивкова.

В 1970 г. В. Г. Кукес защитил докторскую диссертацию.

В 1971 г. по его инициативе в 1-го ММИ им. И. М. Сеченова был организован отдел клинической фармакологии, который явился первым подразделением клинической фармакологии в СССР.

В 1974 г. ему было присвоено учёное звание профессора.

В 1979 г. он возглавил отдел клинической фармакологии 1-го ММИ им. И. М. Сеченова и создал экспериментальный курс клинической фармакологии, который в дальнейшем был реорганизован в 1985 г. в кафедру клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.



В 1993 г. Кукес В. Г. был избран член-корр. РАМН; в 1995 г. присвоено звание заслуженный деятель науки, а в 1999 г. он был избран академиком РАМН; в 2013 г. стал академиком Российской академии наук в рамках присоединения к ней РАМН и РАСХН.

Под руководством В. Г. Кукеса были созданы учебные программы и методические разработки по преподаванию этой дисциплины в медицинских ВУЗах страны, написаны учебник «Внутренние болезни» (1981, 1986 гг.) на русском и испанском языках, учебник для лечебных факультетов «Клиническая фармакология», который выдержал несколько переизданий, учебник для фармацевтических факультетов «Клиническая фармакология и фармакотерапия», Практикум по клинической фармакологии, подготовлено «Положение о специалисте — клиническом фармакологе».

Под руководством В. Г. Кукеса выполнено 30 докторских и более 130 кандидатских диссертаций. Некоторые из его учеников возглавляют ведущие кафедры страны и ближнего зарубежья, работают клиническими фармакологами во многих странах СНГ. В. Г. Кукес подготовил блестящую плеяду учеников, в число которых входят доктора медицинских наук, профессора — А. К. Стародубцев, А. Н. Цой, Е. В. Ших, Г. В. Раменская, М. В. Журалева, С. Ш. Сулейманов, Д. А. Сычев, С. Ю. Сереброва, Н. Б. Лазарева, А. А. Игонин и многие другие. Среди специалистов, подготовленных В. Г. Кукесом и его учениками, есть граждане стран ближнего (страны СНГ) и дальнего зарубежья (Китай, Тайвань, Иран, Марокко).

Основные научно-исследовательские работы Кукеса В. Г. носят фундаментально-прикладной характер и посвящены наиболее приоритетным проблемам клинической фармакологии. Впервые в стране им было предложено изучение комплексных вопросов клинической фармакологии, включающие исследования фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия и побочного действия лекарственных средств, разработаны и внедрены методы определения концентрации отечественных и зарубежных лекарственных средств в различных биологических средах организма, доказана необходимость проведения острого лекарственного теста для подбора эффективной и безопасной дозы препарата, прогнозирования его клинического эффекта и риска возможного побочного действия. Под его руководством и при непосредственном участии впервые в стране стали изучаться метаболизм и биоритмология лекарственных средств, методы гено- и фенотипирования ферментов биотрансформации и транспортёров лекарственных средств, их клиническое значение для оптимизации фармакотерапии, лежащих в основе клинической фармакогенетики, молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных препаратов, клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов, β -адреноблокаторов, антидепрессантов, витаминов в комплексных лекарственных препаратах и биологических жидкостях.

В. Г. Кукес активно развивал методологию персонализированной медицины с позиции клинической фармакологии: использование фармакогенетического тестирования, оценки активности изоферментов цитохрома P450 и транспортёров лекарственных средств для персонализации фармакотерапии пациентов с социально значимыми заболеваниями. Под руко-

водством В. Г. Кукеса активно вёлся поиск и оценка лекарственных средств, модулирующих активность системы элиминации ксенобиотиков и других функциональных систем.

В. Г. Кукес внёс большой вклад в развитие отечественной фарминдустрии, принимая участие в создании оригинальных отечественных лекарственных средств: форидона, ортофена, метиоприла, квидитена, этмозина, этацизина, в изучении фармакокинетики и фармакодинамики арбидола, небинтана, проксадолола, этоксидола и ряда других лекарственных препаратов. Эти разработки позволили пациентам получить препараты мирового уровня по доступным ценам.

Кукес В. Г. являлся автором более 500 научных публикаций, некоторые из которых были опубликованы в иностранных журналах. Под его непосредственным руководством было выпущено более 20 монографий, 8 учебников, более 50 методических и учебных пособий для студентов медицинских ВУЗов и практических врачей. В. Г. Кукес — автор 16 изобретений и патентов.

Нельзя не отметить не только высочайший профессионализм Владимира Григорьевича как учёного, врача, педагога, но и его человеческие качества. В. Г. Кукес помог очень многим людям в жизненных ситуациях. Нет человека, который обратился бы к нему и кому он бы отказал в помощи в любой ситуации. Неравнодушные Владимир Григорьевича к делу и своим коллегам вызывает восхищение.

Редколлегия, редакционный совет и редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия» выражает глубокое соболезнование родным и близким Владимиру Григорьевичу Кукеса и вместе с ними скорбят о его безвременной кончине. Светлая память Владимиру Григорьевичу Кукесу!

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Редакция обращает внимание авторов на следующие правила и форму представления рукописей для публикации в журнале «Антибиотики и химиотерапия».

1. Статьи направляются по адресу: journalgncsa@yandex.ru или размещаются ЧЕРЕЗ САЙТ журнала после регистрации в личном кабинете автора. Рукописи статей в 1 экз. направляются по адресу: Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия», ул. Нагатинская, д. 3а, 117105. Рукопись должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. Статья подписывается всеми авторами с указанием ответственного за переписку (Ф.И.О., адрес, телефон).

2. В выходных данных статьи указываются: название статьи, инициалы, фамилии авторов, наименования учреждений всех авторов.

3. Статья печатается на одной стороне стандартного листа через 1,5 интервала при ширине полей слева 3 см.

4. Объём оригинальной статьи (как правило) не должен превышать 12 страниц, включая таблицы и иллюстрации, общее количество иллюстраций — не более 5. Объём обзорной статьи не должен превышать 20 страниц, а список цитируемой литературы — не более 100 названий. Объём указанных статей устанавливается по договоренности.

5. Оригинальная статья должна включать (по порядку) следующие основные разделы: «Резюме» — не более 1 страницы; «Введение» с кратким обзором литературы и постановкой цели исследования; «Материал и методы» — с детальным описанием объектов исследований, методических приёмов и квалификаций использованных реагентов (фирм-изготовителей); «Результаты исследований» и «Обсуждение результатов» или «Результаты и обсуждение», «Заключение» или «Выводы» (по пунктам); «Литература» — с указанием цитируемых источников. В конце статьи приводятся «Сведения об авторах»: фамилия, имя и отчество полностью, учёная степень, звание, должность, место работы. Для автора, ответственного за переписку, указываются: почтовый адрес для корреспонденции, e-mail и телефон.

6. Таблицы должны быть пронумерованы, иметь названия, заголовки граф точно соответствовать их содержанию, а цифры в таблицах — цифрам в тексте. Необщепринятые сокращения в графах не допускаются. На каждую таблицу в тексте статьи должны быть сноски.

7. Иллюстрации (графики, диаграммы, формулы) должны быть чёткими, фотографии — контрастными. В рукописи на обороте каждого рисунка указывается фамилия первого автора статьи, номер рисунка, обозначается верх рисунка. В тексте статьи обязательны ссылки на рисунок. Рисунки и таблицы не должны дублировать друг друга. Для графиков и диаграмм отмечается, что дано по осям координат на приведённых кривых и т. п.

8. В формулах должны быть чётко размечены все элементы: строчные (м) и прописные (М) буквы, синим подчеркнуты латинские буквы, красным — греческие (с вынесением разметки на поля), чётко выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, О — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

9. Сокращения слов, названий (кроме общепринятых сокращений мер физических, химических, а также математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по Международной системе единиц (СИ) в русском обозначении, температура по шкале Цельсия.

10. Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией. При первом упоминании название микроорганизма даётся полностью — род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

11. Названия генетических элементов даются в трёхбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

12. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международным непатентованным названием.

13. Цитируемые источники литературы во всех видах публикаций нумеруются в порядке их упоминания в тексте статьи арабскими цифрами и заключаются в квадратные скобки. В пристатейном списке литературы каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Количество цитируемых работ в оригинальных статьях и лекциях допускается до 40 источников, в обзорах — до 100 источников. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Указываются фамилия, инициалы автора, название статьи, журнала, год, том, номер журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии — фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, издательство, год, количество страниц.

Недопустимо сокращать названия статей и названия отечественных журналов. Названия англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine, если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим, в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. То есть, библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и латиноязычной (по ряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — латиноязычную. Желательно вставлять Doi статьи.

Таким образом, если статья написана на латинице, то она должна быть процитирована в оригинальном виде:

Lang P.O., Michel J.P., Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. *Gerontology*. 2009; 55 (5): 539–549.

Если статья написана на кириллице и у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Если нет официального перевода, то нужно привести транслитерацию всей ссылки сразу после ссылки в оригинальном исполнении. В конце ссылки в квадратных скобках вставляется in Russian, без точки в конце:

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*. 2017; 30 (2): 236–242. [Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Validacija oprosnika dlja skringinga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoj praktike. *Uspekhi Gerontologii* 2017; 30 (2): 236–242. (in Russian)]

14. Статьи, ранее опубликованные или направленные в какой-либо другой журнал или сборник, не должны присылаться.

15. При несоблюдении указанных правил статьи редакцией не принимаются.

16. Статьи, принятые в журнал, проходят рецензирование. Рукописи отклонённых работ редакция не возвращает.

17. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Ремаксол®

для печени –
время для жизни



 Полисан

Дает такое ценное время ●

Инфузионный гепатотропный препарат для терапии
нарушений функций печени различного генеза

Ремаксол:

01. Способствует купированию синдромов цитолиза и холестаза¹
02. Уменьшает выраженность воспалительного синдрома¹
03. Включен в ЖНВЛП
04. Способствует сохранению детоксикационной и белково-синтетической функций печени¹

Реклама. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. номер ЛП-№(002562)-(РГ-РУ)
1. В.В. Стельмах, И.Г. Бакулин, А.Л. Коваленко, В.К. Козлов. Эффективность Ремаксол у пациентов с алкогольной болезнью
печени. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022 6(85): 25–31. doi: 10.52420/2071-5943-2022-85-6-25-31



Ремаксол
Инструкция