

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 68



5-6'2023

Научно-практический журнал

Триазавирин®

ПРОТИВОВИРУСНЫЙ
ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГРИППА И ОРВИ

ТРИАЗАВИРИН – ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ
С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ВИРУСНЫХ РНК
И РЕПЛИКАЦИИ ГЕНОМНЫХ ФРАГМЕНТОВ

- НАПРЯМУЮ ДЕЙСТВУЕТ НА РНК -
ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ (ГРИПП, ОРВИ,
COVID-19¹ И ДР.), ПРЕПЯТСТВУЯ
РАЗМНОЖЕНИЮ ВИРУСОВ В ОРГАНИЗМЕ
- ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ ПАЦИЕНТАМИ¹
- ОБЛАДАЕТ ВЫСОКИМ ПРОФИЛЕМ
БЕЗОПАСНОСТИ²
- ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА



WWW.TRIAZAVIRIN.RU

1 - «Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19». Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66: 1-2.

- «Оценка эффективности риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19». Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов К.В. Терапевтический архив, 2021, №3, с.290-294.

2 - «Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией». Вереvщиков В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Бацкалевич Н.А. Антибиотики и химиотерапия, 2018, Т. 63, № 7-8.

Учредители:

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

Нагатинская ул., д. 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»



Издательство
ОКИ

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

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

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:
ООО «Литера»

Дата выхода: июнь 2023

Свободная цена

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 68

5–6'2023

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

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

Зам. главного редактора
профессор, д. м. н. Яковлев С. В.

Отв. за выпуск — Белоусов Д. Ю.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Научные редакторы

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Founders:

**Ministry of Health
of the Russian Federation**

State Scientific Center for Antibiotics

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

Founded in 1956

Editorial office address:

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

Advertising Department:

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

Publisher:

Izdatelstvo «OKI»



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

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

Circulation: 5000 copies

Tipography:
ООО «Литера»

Release Date: June 2023
Free price

ISSN 0235-2990

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 68

5–6'2023

MONTHLY JOURNAL

Editor-in-Chief

**Corresponding member of the RAS,
Professor, D. Sc. in Medicine Sergey V. Sidorenko**
Deputy Editor-in-chief

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

RESPONSIBLE FOR THE ISSUE

Dmitry Yu. Belousov

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

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

Scientific Editors

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

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

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

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

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

Экспериментальные статьи

- Запорожец Т. С., Крылова Н. В., Федорев С. А.,
Иунихина О. В., Потт А. Б., Тарбеева Д. В.,
Мищенко Н. П., Щелканов М. Ю.
Экспериментальное обоснование репрофилирования
лекарственного препарата Максар®
для лечения вирусных инфекций
Анисимова А. С., Павлович Н. В., Аронова Н. В.,
Цимбалистова М. В., Гудуева Е. Н., Пасюкова Н. И.,
Теплякова Е. Д., Носков А. К.
Биологические свойства и антибиотикорезистентность
Klebsiella pneumoniae и её роль в этиологической
структуре возбудителей внебольничных пневмоний
- Кротова А. Л., Макавчик С. А., Сухинин А. А.
Практическое применение онлайн-платформы AMRcloud
для ветеринарного мониторинга
антибиотикорезистентности возбудителей болезней
зоонозного происхождения
Сабитов А. У., Ларионов Л. П., Добринская М. Н.,
Ледянкина О. В., Осипенко А. В., Валамина И. Е.,
Филиппова Е. В., Фатихов И. М.
Результаты доклинических исследований
по оценке влияния препарата Риамиловир
на репродуктивную функцию и постнатальное развитие
потомства у лабораторных животных
Антосюк О. Н., Горская А. В.,
Петровский Д. В., Дубатолова Т. Д.
Изучение токсического проявления этопозида
при сопутствующем воздействии ацетилсалициловой
кислотой в качестве протектора
на примере мышей линии C57Bl/6J

Клинические исследования и практика

- Майстренко М. А., Якушева Е. Н., Титов Д. С.
Анализ проблемы антибиотикорезистентности
Хайдаров М. М., Коваленко А. Л.,
Петров А. Ю., Хайдарова Н. Т.
Рациональность включения цитофлавина
в терапию пациентов с дерматологической патологией,
коморбидной с нарушениями психоэмоционального статуса
Темирбулатов И. И., Крюков А. В., Мирзаев К. Б.,
Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П., Петрова А. В.,
Ткач Е. П., Шипачева А. В., Сычев Д. А.
Фармакогенетические маркеры безопасности
фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19
Гомон Ю. М., Колбин А. С., Буданов Д. С.
Динамика потребления антимикробных препаратов
резерва в стационарах России:
влияние пандемии COVID-19

Обзоры

- Сизикова Т. Е., Лебединская Е. В., Чухралья О. В.,
Петров А. А., Лебедев В. Н., Борисевич С. В.
Неспецифические средства медицинской защиты
в отношении COVID-19
Белов Б. С., Муравьева Н. В.
Современные представления о вакцинации больных
ревматическими заболеваниями:
взгляд экспертов ACR

Original Articles

- 4 Zaporozhets Tatiana S., Krylova Natalya V., Fedoreev Sergey A.,
Iunikhina Olga V., Pott Anastasia B., Tarbeeva Darya V.,
Mishchenko Natalia P., Shchelkanov Michael Yu.
Experimental Justification of Reprofiting
of the Drug Maxar® for the Treatment of Viral Infections
- 11 Anisimova Anastasia S., Pavlovich Natalia V.,
Aronova Nadezhda V., Tsimbalistova Marina V.,
Gudueva Elena N., Pasyukova Nina I.,
Teplyakova Elena D., Noskov Aleksey K.
Biological Properties and Antibiotic Resistance
of *Klebsiella pneumoniae* and Its Role in the Etiological Structure
of Community-Acquired Pneumonia Pathogens
- 19 Krotova Anastasia L., Makavchik Svetlana A.,
Sukhinin Aleksandr A.
Practical Application of the AMRcloud Online Platform
for Veterinary Monitoring of Antibiotic Resistance
of Zoonotic Pathogens
- 24 Sabitov Alebay U., Larionov Leonid P., Dobrinskaya Maria N.,
Ledyankina Olga V., Osipenko Artur V., Valamina Irene E.,
Filippova Elena V., Fatikhov Ilmur M.
The Results of Preclinical Studies Assessing
the Effect of Riamilovir on the Reproductive Function
and Postnatal Growth of Offspring
in Laboratory Animals
- 33 Antosyuk Olga N., Gorskaya Anna V.,
Petrovskii Dmitry V., Dubatolova Tatyana D.
Study of the Toxic Manifestation of Etoposide
the Concomitant Exposure to Acetyl Salicylic Acid
As a Protector on the Example
of C57Bl/6J Mice Line

Clinical Research and Practice

- 39 Maistrenko Marina A., Yakusheva Elena N., Titov Dmitry S.
Analysis of The Antibiotic Resistance Problem
- 49 Khaidarov Marat M., Kovalenko Alexey L.,
Petrov Andrey Yu., Khaidarova Nasima T.
Rationality of Cytoflavin Inclusion
in the Treatment of Patients with Dermatological Pathology
Comorbid with Mental Disorders
- 55 Temirbulatov Ilyas I., Kryukov Alexander V., Mirzaev Karim B.,
Denisenko Natalia P., Abdullaev Sherzod P., Petrova Anna V.,
Tkach Elizaveta P., Shipacheva Anastasia V., Sychev Dmitry A.
Pharmacogenetic Markers of Favipiravir Safety
in COVID-19 Treatment
- 62 Gomon Yulia M., Kolbin Alexey S., Budanov Dmitry S.
Dynamics of Reserve Antimicrobial Drug Consumption
in Russian Hospitals:
Impact of the COVID-19 Pandemic

Reviews

- 69 Sizikova Tatiana E., Lebedinskaya Elena V., Chukhralya Oleg V.,
Petrov Alexander A., Lebedev Vitaliy N., Borisevich Sergey V.
Non-Specific Means of Medical
Protection Against COVID-19
- 77 Belov Boris S., Muravyeva Natalia V.
Modern Ideas about Vaccination
of Patients with Rheumatic Diseases:
the View of ACR Experts

* 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.

Экспериментальное обоснование перепрофилирования лекарственного препарата Максар® для лечения вирусных инфекций

*Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹, Н. В. КРЫЛОВА¹, С. А. ФЕДОРЕЕВ², О. В. ИУНИХИНА¹, А. Б. ПОТТ¹, Д. В. ТАРБЕЕВА², Н. П. МИЩЕНКО², М. Ю. ЩЕЛКАНОВ¹

¹ ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

² ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова» ДВО РАН, Владивосток, Россия

Experimental Justification of Reprofiting of the Drug Maxsar® for the Treatment of Viral Infections

*TATIANA S. ZAPOROZHETS¹, NATALYA V. KRYLOVA¹, SERGEY A. FEDOREYEV², OLGA V. IUNIKHINA¹, ANASTASIA B. POTT¹, DARYA V. TARBEEVA², NATALIA P. MISHCHENKO², MICHAEL YU. SHCHELKANOV¹

¹ G. P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Vladivostok, Russia

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

Резюме

Актуальность. Разработка высокоэффективных противовирусных средств широкого спектра действия является одной из приоритетных задач медицины, вирусологии и фармакологии. Наряду с существенным прогрессом в этой области, обусловленным использованием новейших технологий для идентификации мишеней, обнаружения и оптимизации соединения-лидера, биологического тестирования, определённое место занимает стратегия перепрофилирования (репозиционирования) зарегистрированных лекарственных средств, которые могут быть использованы по новому назначению. Преимущества репозиционирования заключаются, в числе прочего, в снижении затрат времени и средств на часть необходимых этапов исследований. **Цель:** исследование противовирусной активности полифенольного комплекса (ПФК) из *Maackia amurensis*, активной субстанции лекарственного препарата Максар®, для расширения области медицинского применения препарата. **Материал и методы.** Противовирусную активность ПФК в отношении вируса простого герпеса I типа (HSV-1) и энтеровируса В (ECHO-1), выращенных на культуре клеток Vero, оценивали по ингибированию цитопатогенного действия (ЦПД) вируса с помощью МТТ-теста. **Результаты.** ПФК из древесины *Maackia amurensis* эффективно предотвращает прикрепление HSV-1 и ECHO-1 к клеткам Vero и проявляет высокую активность, инактивируя вирусные частицы и ингибируя раннюю стадию репликации вирусов. **Заключение.** Полученные данные расширяют спектр фармакологической активности лекарственного средства Максар® и определяют необходимость дальнейших исследований этого препарата *in vivo* для установления его противовирусных свойств в экспериментах на животных. Окончательный вывод, связанный с эффективностью и безопасностью препарата Максар® можно будет сделать по результатам контролируемых рандомизированных клинических испытаний со значимыми клиническими результатами.

Ключевые слова: противовирусная активность; полифеноль; герпесвирус; энтеровирус; перепрофилирование лекарств

Для цитирования: Запорожец Т. С., Крылова Н. В., Федореев С. А., Иунихина О. В., Потт А. Н., Тарбеева Д. В., Мищенко Н. П., Щелканов М. Ю. Экспериментальное обоснование перепрофилирования лекарственного препарата Максар® для лечения вирусных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (5–6): 4–10. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-4-10>.

Abstract

Relevance. The development of highly effective broad-spectrum antiviral agents is one of the priorities in medicine, virology, and pharmacology. The strategy of repurposing (repositioning) registered drugs is of special interest along with significant progress in this area due to the use of the latest technologies for target identification, discovery and optimization of the lead compound, biological testing. The advantages of repositioning are, among other things, in reducing the time and cost of some of the necessary stages of research. **The aim** of the work is to study the antiviral activity of the polyphenol complex (PPC) from *Maackia amurensis*, the active substance of the drug Maxsar®, as well as to expand the field of medical application of the drug. **Material and methods.** The antiviral activity of PPC against herpes simplex virus type I (HSV-1) and enterovirus B (ECHO-1) grown on Vero cell culture was assessed by inhibition of the cytopathogenic

effect (CPE) of the virus using the MTT assay. **Results.** PFC from *Maackia amurensis* wood effectively prevents the attachment of HSV-1 and ECHO-1 to Vero cells and exhibits high activity, exerting a virucidal effect, as well as inhibiting the early stage of viral particle replication. **Conclusion.** The data obtained expand the spectrum of pharmacological activity of Maxar® and determine the need for further studies of this drug *in vivo* to establish its antiviral properties in animal experiments. The final conclusion related to efficacy and safety can be drawn from the results of controlled randomized clinical trials with significant clinical results.

Keywords: antiviral activity; polyphenols; herpesviruses; enteroviruses; drug repurposing

For citation: Zaporozhets T. S., Krylova N. V., Fedoreev S. A., Iunikhina O. V., Pott A. N., Tarbeeva D. V., Mishchenko N. P., Shchelkanov M. Yu. Experimental justification of reprofiling of the drug Maxar® for the treatment of viral infections. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 4–10. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-4-10>.

Введение

Несмотря на очевидный прогресс в области контроля за вирусными инфекциями, до настоящего времени для многих из них нет профилактических вакцин и эффективных методов лечения. В этой связи поиск новых противовирусных субстанций продолжает оставаться актуальным. Один из подходов к разработке противовирусных препаратов направлен на изучение вируса и идентификацию конкретного вирусного белка в качестве лекарственной мишени с целью ограничения потенциальной токсичности и повышения эффективности препарата. Второй — предполагает создание противовирусных препаратов широкого спектра действия, которые нацелены на критические белки, принадлежащие различным вирусам или критическим клеточным процессам, используемым различными вирусами [1].

В качестве перспективных соединений такого плана рассматриваются растительные природные соединения, такие как полисахариды, сапонины, тиосульфиды, глюкозинолаты, терпеноиды и полифенолы [2]. Среди них полифенолы проявляют наибольшую эффективность в отношении вирусов различных таксономических групп [3]. Доказана их способность предотвращать прикрепление вируса к клеточной поверхности, связывать рецепторы на вирусных частицах, препятствуя межклеточному распространению, снижать экспрессию генов, блокировать синтез белка и ингибировать вызванную вирусом активацию факторов транскрипции, подавлять репликацию, изменять структуру вируса [4].

Широкий спектр механизмов действия полифенолов, низкая токсичность при достаточно высокой эффективности и отсутствие побочных эффектов на здоровье человека определяют возможности их использования в стратегиях лечения и профилактики вирусных инфекций [4]. Вместе с тем промежуток времени между открытием препарата и клиническим одобрением может быть долгим. В этой связи, альтернативным подходом к выявлению новых противовирусных препаратов может стать репрофилирование существующих или исследуемых лекарств, пре-

паратов-кандидатов и биологически активных молекул различного происхождения, существенно сокращающее время и затраты на вывод потенциального противовирусного агента на рынок [5]. Репрофилирование лекарственного препарата при отсутствии ранее выявленной противовирусной активности должно основываться на структурном сходстве с соединениями, обладающими подобной активностью и действующими против мишеней, необходимых для репликации вируса и/или участия в патогенезе вирусной инфекции.

В ТИБОХ им. Г. Б. Елякова на основе полифенольного комплекса (ПФК), полученного из дальневосточного растения маакии амурской *Maackia amurensis* разработан и зарегистрирован гепатопротективный лекарственный препарат Максар® (регистрационный номер P N003294/01). В состав ПФК входят свыше 20 полифенолов, основными из которых являются изофлавоны, птерокарпаны, флаваноны, изофлавананы, изофлаваноны, халконы, лигнаны, мономерные и димерные стильбены [6]. Максар® усиливает антиоксидантную защиту организма, снижает уровень перекисного окисления липидов, обладает антиагрегантными, противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами [6], эффективен при лечении жировой дистрофии печени [7]. Показана эффективность Максара® при лечении вирусных гепатитов, обусловленная его иммуномодулирующим действием на факторы врожденного и адаптивного иммунитета, сопровождающимся улучшением функции Т- и В-клеток [8]. Однако прямое влияние ПФК маакии амурской на репликацию вирусов не изучалось.

В настоящей работе проведено исследование противовирусной активности ПФК из *Maackia amurensis* с целью возможного применения лекарственного препарата Максар® для лечения инфекций, вызванных РНК- и ДНК-вирусами.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены на базе лабораторий респираторных и зоонозных инфекций ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова».

Вирусы и культура клеток. В работе использовали вирус простого герпеса I типа (*Herpes simplex virus type 1* —

HSV-1)¹ (*Herpesviridae: Alphaherpesvirinae: Simplexvirus: Human alphaherpesvirus 1*) и энтеровирус В серотип ECHO-1 (*Picornaviridae: Enterovirus: Enterovirus B: echovirus 1* — ECHO-1)². Выбор этих вирусов в качестве модели для оценки противовирусных свойств ПФК, помимо прочего, определялся их принадлежностью к двум типам — оболочечным (HSV-1) и безоболочечным (ECHO-1) вирусам, и содержащим различные типы геномной нуклеиновой кислоты: ECHO-1 — одноцепочечную РНК, HSV-1 — двухцепочечную ДНК. Культуру клеток Vero³ выращивали на питательной среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, ООО «Биолот», Санкт-Петербург, Россия) с добавлением 7% эмбриональной телячьей сыворотки (ООО «Биолот», Санкт-Петербург, Россия), 100 Ед/мл гентамицина при 37°C в атмосфере 5% CO₂. В качестве поддерживающей среды использовали ту же смесь, но с добавлением 1% сыворотки и гентамицина. Концентрация клеток в экспериментах составляла — 1×10⁴ кл/мл.

Исследуемые соединения. ПФК — активная субстанция лекарственного гепатопротекторного препарата Максар® [6, 7]. В качестве референсных препаратов использовали Ацикловир® (Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С. А., Польша) и Рибавирин® (Sigma-Aldrich, США) — препараты выбора, используемые при инфекциях, вызванных HSV-1 и ECHO-1, соответственно. ПФК и референс-препараты растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO, ООО «Биолот», Санкт-Петербург, Россия), стоковые растворы (10 мг/мл) хранили при –20°C. Рабочие растворы готовили путём разведения стоковых растворов средой DMEM до конечной концентрации DMSO 0,5%.

Цитотоксичность исследуемых соединений оценивали по влиянию на жизнеспособность клеток Vero с помощью МТТ-теста, основанного на способности митохондриальных дегидрогеназ превращать водорастворимый метилтиазолил-дифенил-тетразолиум бромид (МТТ) в нерастворимый формазан [9]. Монослой клеток (1×10⁴ клеток/лунку), выращенных в 96-луночных планшетах (Nunclon Delta), культивировали в присутствии ПФК и референс-препаратов в концентрациях от 5 до 2000 мкг/мл при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 3 сут в среде DMEM; необработанные клетки использовали в качестве отрицательного контроля. К клеткам добавляли раствор МТТ (Sigma, Saint-Louis, MO, USA) в концентрации 5 мг/мл и инкубировали при 37°C в течение 2 ч. Затем среду удаляли, образовавшийся формазан растворяли изопропанолом. Оптическую плотность (ОП) измеряли на микропланшетном ридере ELISA (Labsystems Multiskan RC, Vantaa, Финляндия) при длине волны 540 нм. Жизнеспособность клеток рассчитывали по формуле (Оп₀)/(Оп_к)×100%, где Оп₀ и Оп_к соответствуют оптической плотности клеток, обработанных исследуемым соединением, и клеток, инкубированных в среде без препарата.

Противовирусную активность исследуемых соединений оценивали по ингибированию цитопатогенного действия (ЦПД) вируса с помощью МТТ-теста. Монослой клеток Vero, выращенный в 96-луночных планшетах (1×10⁴ клеток/лунку), заражали вирусами (HSV-1 и ECHO-1) в инфицирующей дозе 100 ТЦИД₅₀/мл (50% тканевая цитопатическая инфекционная доза). Тестируемые соединения добавляли в концентрациях от 1 до 500 мкг/мл по нескольким схемам, каждая из которых выполнена в трёх независимых повторах с использованием триплетов различных концентраций соединений:

- Предварительная обработка вируса соединениями (вирулицидное действие). Вирусную суспензию инкубировали с соединениями (1:1, v/v) в течение 1 ч при 37°C, затем этой смесью инфицировали монослой клеток 1 ч при 37°C. Затем

клетки промывали и инкубировали в течение 72 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂ до появления ЦПД.

- Предварительная обработка клеток соединениями (профилактическое действие). Монослой клеток обрабатывали соединениями 1 ч при 37°C, затем инфицировали вирусом в течение 1 ч. Клетки промывали от неадсорбированного вируса и инкубировали в течение 72 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂ до появления ЦПД.

- Одновременная обработка клеток вирусом и соединениями. Монослой клеток инфицировали вирусом и одновременно вносили соединения (1:1, v/v) в течение 1 ч при 37°C. Клетки промывали и инкубировали в течение 72 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂ до появления ЦПД.

- Обработка инфицированных клеток соединениями (вирусингибирующее действие). Монослой клеток инкубировали с вирусом 1 ч при 37°C, удаляли неадсорбированный вирус и вносили питательную среду, содержащую разные концентрации исследуемых соединений, и инкубировали в течение 72 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂ до появления ЦПД.

Оценка противовирусной активности осуществлялась с учётом степени подавления (IR) цитопатогенного действия вирусов соединением, а также по 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) и селективному индексу (SI). IR рассчитывали по формуле: $IR = (OP_{tv} - OP_{cv}) / (OP_{cd} - OP_{cv}) \times 100\%$, где **OP_{tv}** соответствует оптической плотности инфицированных клеток, обработанных соединением; **OP_{cv}** — оптической плотности контрольных инфицированных клеток, **OP_{cd}** — оптической плотности контрольных (неинфицированных) клеток. Ингибирующую концентрацию (IC₅₀), снижающую на 50% вирус-индуцированное ЦПД, рассчитывали с помощью регрессионного анализа кривых доза-эффект, SI вычисляли как отношение CC_{50} к IC₅₀. [10]

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA, version 10.0 (StatSoft, Inc.). Для сравнения количественных показателей между группами использовали непараметрический критерий *W* Вилкоксона. Расчёт 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) и индекса селективности (SI = CC_{50}/IC_{50}) выполняли с помощью регрессионного анализа дозозависимых кривых [11]. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клеточный анализ, направленный на получение информации об острой цитотоксичности потенциальных препаратов и выявление ингибирующего эффекта по отношению к нескольким тестируемым патогенам, является альтернативой методу скрининга на основе мишени. При оценке цитотоксического действия ПФК и референс-препаратов было установлено, что при длительной 72-часовой экспозиции исследуемые препараты оказывают дозозависимое ингибирование интенсивности клеточного дыхания, регистрируемое по снижению суммарной активности митохондриальных дегидрогеназ в МТТ-тесте. С помощью регрессионного анализа были рассчитаны цитотоксические концентрации, снижающие жизнеспособность

¹ Штамм L2 вируса простого герпеса 1 типа (HSV-1), получен из Государственной коллекции вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России.

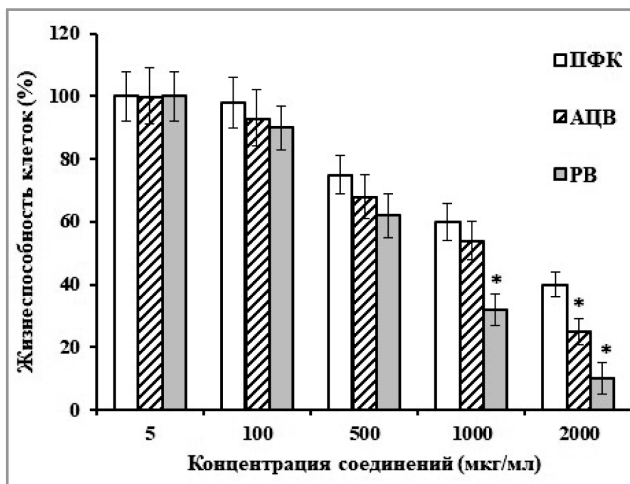
² Штамм IP91 энтеровируса В получен из коллекции ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН», Москва, Россия.

³ Эпителиальные клетки почек африканской зелёной марьшшки *Chlorocebus aethiops*, получены из коллекции клеточных культур ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России

клеток на 50% по сравнению с контрольными (необработанными) клетками (CC₅₀). Для ПФК значения CC₅₀ составили 1212±133 мкг/мл, для ацикловира — 1157±125 мкг/мл, для рибавирина — 730±88 мкг/мл. Эти данные свидетельствуют о меньшей токсичности ПФК по отношению к клеткам Vero в сравнении с референс-препаратами.

Значимые различия между показателями цитотоксичности ПФК и референс-препаратами ($p \leq 0,05$) наблюдались при концентрациях соединений выше 500 мкг/мл. Так, при использовании ПФК в концентрации 1000 мкг/мл выживало около 64±8,0% клеток, в то время как жизнеспособность клеток, обработанных рибавирином и ацикловиrom в такой же концентрации, составила 32±5% ($p < 0,05$) и 55,3±5,5%, соответственно. При увеличении концентрации исследуемых препаратов до 2000 мкг/мл выживало 44±5,0% (ПФК), 30±4,0% (ацикловир) ($p < 0,05$) и 23,6±5,8% (рибавирин) ($p < 0,05$) клеток (рисунок). Поэтому для корректного сравнения противовирусной активности препаратов дальнейшее изучение проводили при концентрациях, обеспечивающих жизнеспособность клеток не менее 70% (менее 500 мкг/мл).

Результаты оценки противовирусной активности исследуемых препаратов представлены в таблице. Одновременное воздействие различных концентраций ПФК (от 5 до 500 мкг/мл) на вирус (как HSV-1, так и ECHO-1, при инфицирующей дозе 100 ТЦИД₅₀/мл) и клетки Vero было наиболее



Влияние соединений на жизнеспособность клеток Vero (по результатам трёх экспериментов).

Примечание. ПФК — полифенольный комплекс; АЦВ — ацикловир; РВ — рибавирин; * — статистически значимые различия между показателями ПФК и референс-препаратами ($p \leq 0,05$).

The effect of compounds on the viability of Vero cells (based on the results of three experiments).

Note. ПФК — polyphenol complex; АЦВ — acyclovir; РВ — ribavirin; * — statistically significant differences between PFC and reference drugs ($P \leq 0.05$).

Противовирусная активность полифенольного комплекса из *Maackia amurensis* в отношении герпесвируса (HSV-1) и энтеровируса В (ECHO-1)
Antiviral activity of the polyphenol complex from *Maackia amurensis* against herpesvirus (HSV-1) and enterovirus B (ECHO-1)

Вирус	Соединения	CC ₅₀ (мкг/мл)	Предобработка		Одновременная обработка		Обработка		
			вируса (вирулицидное действие)	клеток (профилактическое действие)	клеток вирусом и соединением (одновременное действие)	инфицированных клеток (вирусингибирующее действие)	SI	SI	SI
		IC ₅₀ (мкг/мл)	IC ₅₀ (мкг/мл)	IC ₅₀ (мкг/мл)	IC ₅₀ (мкг/мл)	IC ₅₀ (мкг/мл)	IC ₅₀ (мкг/мл)	IC ₅₀ (мкг/мл)	
HSV-1	ПФК	1212±133	16,5±2,1	102±15,3	11,9±1,2	13,9±1,7	87,2±10,1	19±2,5	63,8±6,8
	Ацикловир	1157±125	Нет активности	Нет активности	10,8±1,2	107,1±13,9	1,7±0,2*	680±65*	
ECHO-1	ПФК	1212±133	28,8±3,7	190,6±21	6,3±0,6	23,1±3,1	52,5±6,3	35,8±4,6	33,8±3,4
	Рибавирин	730±88	Нет активности	Нет активности	511±66*	1,4±0,2*	485±58*	1,5±0,2*	

Примечание. Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение. CC₅₀ (мкг/мл) — 50% цитотоксическая концентрация; IC₅₀ (мкг/мл) — концентрация, ингибирующая на 50% вирус-индуцированное ЦПД; SI — индекс селективности (CC₅₀/IC₅₀); * — значимость различий между показателями ПФК и соответствующим референсным препаратом ($p \leq 0,05$).

Note. The values are presented as mean ± standard deviation. CC₅₀ (μg/ml) — 50% cytotoxic concentration; IC₅₀ (μg/ml) — the concentration that inhibits 50% of virus-induced cytopathogenic effect; SI — the selectivity index (CC₅₀/IC₅₀); * — significance of differences between PFC and corresponding reference drug ($P \leq 0.05$).

эффективным. При такой схеме применения, ПФК эффективно предотвращает прикрепление вирусов к клеткам со значениями IC_{50} — $13,9 \pm 1,7$ мкг/мл и $23,1 \pm 3,1$ мкг/мл в отношении HSV-1 и ECHO-1 и значениями SI, характеризующими эффективность действия препарата — $87,2 \pm 10,1$ и $52,5 \pm 6,3$, соответственно. Действие ПФК по отношению к HSV-1 было сопоставимо с действием референс-препарата ацикловир ($p > 0,05$) и значимо превышало эффективность рибавирина по отношению к ECHO-1 ($SI = 52,5 \pm 6,3$ и $SI = 1,4 \pm 0,2$, соответственно) ($p \leq 0,05$).

В то же время ПФК проявлял высокую вирулицидную активность при воздействии непосредственно на HSV-1 ($IC_{50} = 16,5 \pm 2,1$ мкг/мл; $SI = 78,2 \pm 8,5$) и умеренную — по отношению к ECHO-1 ($IC_{50} = 28,8 \pm 3$; $SI > 42 \pm 4,8$), тогда как предварительная обработка вирусов ацикловиром или рибавирином вирулицидного эффекта не оказывала (см. таблицу).

При применении ПФК после адсорбции и проникновения вирусов в клетки (через 1 ч после инфицирования) регистрировалось умеренное ингибирование репликации HSV-1 ($SI > 63$) и ECHO-1 ($SI > 33$). Отметим, что рибавирин был неэффективен по отношению к ECHO-1 ($SI = 1,5$) при достаточно высокой ингибирующей концентрации ($IC_{50} = 485 \pm 58$ мкг/мл).

Предварительная обработка клеток Vero ПФК до инфицирования HSV-1 и ECHO-1 (профилактическое действие) была малоэффективной. Ацикловир и рибавирин при таком способе применения также не защищали клетки от вирусов.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что механизмы, лежащие в основе антивирусной активности ПФК из древесины *Maackia amurensis*, могут быть связаны с блокированием адсорбции вируса к клеткам, прямым повреждением вирусных частиц и ингибированием ранней стадии репликации вирусов. Ряд авторов сообщает о непосредственном взаимодействии растительных полифенолов с вирусными частицами, подчёркивая, что степень связывания с поверхностными компонентами зависит от природы вируса [12, 13]. В частности, эти различия могут определяться наличием или отсутствием вирусной оболочки. Оболочечные вирусы проникают в клетку, используя либо механизм эндоцитоза и освобождение от оболочки при слиянии везикулы в эндосоме, либо прямо сливаясь с плазматической мембраной клетки. Простые вирусы (безоболочечные), в том числе энтеровирусы, используют первый путь, связываясь с рецепторами клеточной поверхности [14]. Наличие белково-липидной оболочки делает оболочечные вирусы более восприимчивыми к противовирусным средствам [15]. Это положение справедливо, в том числе, для рас-

тительных препаратов, демонстрирующих большую противовирусную эффективность против оболочечных вирусов [3]. В нашем исследовании IC_{50} ПФК, обеспечивающий снижение на 50% цитопатогенного действия ECHO-1 во всех вариантах применения, был выше IC_{50} для HSV-1, также свидетельствуя в пользу того, что для ингибирования инфекционности безоболочечных вирусов требуются более высокие концентрации соединений, обладающих вирулицидным действием, чем для инактивации более сложных по структуре оболочечных вирусов. Тем не менее, прямое вирулицидное действие ПФК, связанное с воздействием на белковый капсид энтеровируса, защищающий нуклеиновую кислоту, может затруднять его связывание с клеточными рецепторами и адсорбцию на поверхности клеток. Так, например, было обнаружено, что противовирусное действие препаратов, инактивирующих небольшие кишечные вирусы, в том числе пикорновирусы, во многих случаях не затрагивает вирусную РНК и связано с деградацией капсида [12]. Вместе с тем денатурация/деградация вирусной нуклеиновой кислоты после распада капсида также рассматривается в качестве возможной мишени полифенолов [3].

Стоит отметить, что, несмотря на невысокую эффективность ПФК при предварительной обработке клеток Vero, определённый вклад этого действия в сочетании с прямым воздействием на вирусы обеспечивало более выраженное подавление репликации. Отчасти это может быть связано с тем, что полифенолы противостоят проокислительному состоянию, индуцированному в клетках репликацией вирусов [16]. Кроме того, определённое значение могут иметь противовирусные стратегии полифенолов, нацеленные на взаимодействие между вирусами и клеточными мембранами, основанные на фенольно-белковых, электростатических, ковалентных и/или нековалентных взаимодействиях (гидрофобных, водородных связях, ван-дер-ваальсовых взаимодействиях), стерических силах отталкивания, ионном мостиковом и диполь/заряд-диполь взаимодействии [17]. На молекулярном уровне полифенолы могут оказывать противовирусное действие во время внутриклеточной репликации, модулируя регуляцию клеточных событий, передачу сигналов путей и метаболических процессов за счёт взаимодействия с функциональными белками, такими как внутриклеточные ферменты, транскрипционные факторы, рецепторы и другие функциональные белки через многоцелевой механизм [17, 18].

Выводы

ПФК из древесины маакии амурской *Maackia amurensis*, активной субстанции лекарственного препарата Максар® обладает меньшей токсич-

ностью по отношению к клеткам Vero в сравнении с референс-препаратами.

Действие ПФК связано с предотвращением проникновения вирусов HSV-1 и ЕСНО-1 в клетку хозяина и ингибированием ранней стадии репликации вирусов.

ПФК наиболее активно блокирует цитопатогенное действие оболочечного ДНК-содержащего вируса (HSV-1).

Способность ПФК действовать против вирусов, относящихся к различным типам (РНК-содержащие, ДНК-содержащие, оболочечные, безоболочечные) указывает на потенциальную возможность использования лекарственного препарата Максар® для лечения широкого спектра вирусных инфекций.

Заключение

ПФК из древесины *Maackia amurensis* эффективно предотвращает прикрепление HSV-1 и ЕСНО-1 к клеткам Vero и проявляет высокую активность, оказывая вирулицидное действие, а также ингибируя раннюю стадию репликации вирусов. Блокировка ранних стадий вирусной ин-

фекции является привлекательной терапевтической стратегией, преимущество которой состоит в предотвращении распространения вируса, не уничтожая инфицированные клетки. Полученные данные расширяют спектр фармакологической активности лекарственного препарата Максар® и определяют необходимость дальнейших исследований ПФК *in vivo* для установления первичного фармакодинамического эффекта у животных. Окончательный вывод, связанный с эффективностью и безопасностью можно будет сделать по результатам контролируемых рандомизированных клинических испытаний со значимыми клиническими результатами.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме НИР «Биологически активные вещества из морских гидробионтов Тихого Океана как основа для разработки лекарственных препаратов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний» АААА-А19-119011090004-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Geraghty R.J., Aliota, M.T., Bonnac L.F. Broad-spectrum antiviral strategies and nucleoside analogues. *Viruses*. 2021; 13 (4): 667–679. doi: 10.3390/v13040667.
- Bright K.R., Gilling D.H. Natural virucidal compounds in foods. *Viruses in Foods*. 2016; 26: 449–469. doi: 10.1007/978-3-319-30723-7_16.
- Montenegro-Landivar M.F., Tapia-Quirós P., Vecino X., Reig M., Valderrama C., Granados M. et al. Polyphenols and their potential role to fight viral diseases: An overview. *Sci Total Environ*. 2021; 20: 801: 149719. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.149719.
- Chojnacka K., Skrzypczak D., Izidorczyk G., Mikula K., Szopa D., Witek-Krowiak A. Antiviral properties of polyphenols from plants. *Foods*. 2021; 10 (10): 2277–2783. doi: 10.3390/foods10102277.
- Namasivayam V., Palaniappan S., Vanangamudi M. Repurposing drugs targeting epidemic viruses. *Drug Discov Today*. 2022; 27 (7): 1874–1894. doi: 10.1016/j.drudis. 2022.04.008.
- Федореев С.А., Веселова М.В., Кулеш Н.И., Тарбеева Д.В., Кудинов А.В., Зверев Я.Ф. Разработка лекарственных средств на основе полифенолов из дальневосточного растения мааки амурской. *Здоровье. Медицинская экология*. Наука. 2018; 1 (73): 35–39. doi: 10.5281/zenodo.1194891. [Fedoreev S.A., Veselova M.V., Kulesh N.I., Tarbeeva D.V., Kudinov A.V., Zverev Ya.F. Development of medicines based on polyphenols from the Far Eastern plant Amur maakia. *Health. Medical ecology. The Science*. 2018; 1 (73): 35–39. doi: 10.5281/zenodo.1194891. (in Russian)]
- Федореев С.А., Кулеш Н.И., Глебо Л.И., Покушалова Т.В., Веселова М.В., Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Препарат максар из дальневосточного растения мааки амурской. *Химфарм журн*. 2004; 38 (11): 22–26. [Fedoreev S.A., Kulesh N.I., Glebo L.I., Pokushalova T.V., Veselova M.V., Saratikov A.S., Vengerovsky A.I., Chuchalin V.S. Maksar medicine from the Far Eastern plant of the Amur maakia. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 2004; 38 (11): 22–26. (in Russian)]
- Путилова Е.А., Иванис В.А., Скляр Л.Ф. Клинико-иммунологическая эффективность максара при хронических вирусных гепатитах. *Фундаментальные исследования*. 2011; 9: 484–487. [Putilova E.A., Ivanis V.A., Sklyar L.F. Clinical and immunological efficacy of Maksar in chronic viral hepatitis. *Fundamental research*. 2011; 9:484–487 (in Russian)].
- Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 1983, 65: 55–63. doi: 10.1016/0022-1759(83)90303-4.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть первая. М.: Гриф и К, 2013. 942 с. [Guidelines for conducting preclinical drug trials, part one. -Moscow: Grif and K., 2013; 942. (in Russian)]
- Weislow O.S., Kiser R., Fine D.L., Bader J., Shoemaker R.H., Boyd M.R. New soluble-formazan assay for HIV-1 cytopathic effects: application to high-flux screening of synthetic and natural products for AIDS-antiviral activity. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81: 577–586. doi: 10.1093/jnci/81.8.577.
- Ehrhardt C., Hrinčius E.R., Korte V., Mazur I., Droebner K., Poetter A. et al. A polyphenol rich plant extract, CYSTUS052, exerts anti influenza virus activity in cell culture without toxic side effects or the tendency to induce viral resistance. *Antiviral Res*. 2007; 76:38–47. doi: 10.1016/j.antiviral.2007.05.002. Epub 2007 Jun 4.
- Serkedjjeva J., Manolova N. Plant polyphenolic complex inhibits the reproduction of influenza and herpes simplex viruses. *Basic Life Sci*. 1992; 59: 705–715. doi: 10.1007/978-1-4615-3476-1_42.
- Helenius A. Virus entry: looking back and moving forward. *J Mol Biol*. 2018; 430 (13): 1853–1862. doi: 10.1016/j.jmb.2018.03.034.
- Носик Н.Н., Носик Д.Н., Чижов А.И. Сравнительный анализ вирулицидной активности дезинфицирующих средств. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62 (1): 41–46. doi: http://dx.doi.org/ 10.18821/0507-4088-2017-62-1-45-47. [Nosik N.N., Nosik D.N., Chizhov A.I. Comparative analysis of virucidal activity of disinfectants. *Questions of virology*. 2017; 62 (1): 41–46. doi: http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-1-45-47. (in Russian)]
- Fraternali A., Paoletti M.F., Casabianca A., Nencioni L., Garaci E., Palamara A.T., Magnani M. GSH and analogs in antiviral therapy. *Mol Aspects Med*. 2009; 30: 99–110. doi: 10.1016/j.mam.2008.09.001.
- Guan H., Zhang W., Sun-Waterhouse D., Jiang Y., Li E, Waterhouse G.N., Li D. Phenolic-protein interactions in foods and post ingestion: Switches empowering health outcomes. *Trends Food Sci & Technol*. 2021; 118: 71–86. doi: https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.08.033.
- Palamara A.T., Nencioni L., Aquilano K., De Chiara G., Hernandez L., Cozzolino F. et al. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J Infect Dis*. 2005; 191: 1719–1729. doi: 10.1086/429694. Epub 2005 Apr 13.

Информация об авторах

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории респираторных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8879-8496. eLIBRARY SPIN-код: 90045. Scopus Author ID: 7003627907. WoS ID: Y-9425-2018

Крылова Наталья Владимировна — д. б. н., заведующая лабораторией респираторных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9048-6803. eLIBRARY SPIN-код: 1993-5041. Scopus Author ID: 7006625844. WoS ID: R-5043-2016

Федорев Сергей Александрович — д. х. н., заведующий лабораторией химии природных хиноидных соединений ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова» ДВО РАН, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4199-2099. eLIBRARY SPIN-код: 2906-0415. Scopus Author ID: 6602512295. Researcher ID WoS: M-8861-2013

Иунихина Ольга Викторовна — к. м. н., заведующая лабораторией зоонозных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6723-582X. eLIBRARY SPIN-код: 3978-2246. Scopus Author ID: 36020209000. WoS ID: U-2949-2018

Потт Анастасия Борисовна — м. н. с. лаборатории зоонозных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Владивосток, Россия. eLIBRARY SPIN-код: 1099-2158.

Тарбеева Дарья Владимировна — к. х. н., н. с. лаборатории химии природных хиноидных соединений ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова» ДВО РАН, Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1769-3627. eLIBRARY SPIN-код: 2906-0415. Scopus Author ID: 55910077900. WoS ID: M-7884-2013

Мищенко Наталья Петровна — к. х. н., в. н. с. лаборатории химии природных хиноидных соединений ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова» ДВО РАН Владивосток, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7616-574X. eLIBRARY SPIN-код: 1627-2732. WoS ID: M-8898-2013. Scopus Author ID: 7004534945

Щелканов Михаил Юрьевич — д. б. н., директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0001-8610-7623. Researcher ID: L-6164-2016. Scopus Author ID: 7004251692. eLIBRARY SPIN-код: 5736-7230

About the authors

Tatyana S. Zaporozhets — D. Sc. in Medicine, Chief Researcher at the Laboratory of Respiratory Infections, G. P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Vladivostok, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8879-8496. eLIBRARY SPIN: 90045 Scopus Author ID: 7003627907 WoS ID: Y-9425-2018

Natalya V. Krylova — D. Sc. in Biology, Head of the Laboratory of Respiratory Infections, G. P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance in the Field of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Vladivostok, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9048-6803. eLIBRARY SPIN: 1993-5041. Scopus Author ID: 7006625844. WoS ID: R-5043-2016

Sergey A. Fedoreyev — D. Sc. in Chemistry, Head of the Laboratory of Chemistry of Natural Quinoid Compounds, G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4199-2099. eLIBRARY SPIN: 2906-0415. Scopus Author ID: 6602512295. Researcher ID WoS: M-8861-2013

Olga V. Iunikhina — Ph. D. in Medicine, Head of the Laboratory of Zoonotic Infections, G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Vladivostok, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6723-582X. eLIBRARY SPIN: 3978-2246. Scopus Author ID: 36020209000 WoS ID: U-2949-2018

Anastasia B. Pott — junior researcher at the Laboratory of Zoonotic Infections, G. P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Vladivostok, Russia. eLIBRARY SPIN: 1099-2158.

Darya V. Tarbeeva — Ph. D. in Chemistry, researcher at the Laboratory of Chemistry of Natural Quinoid Compounds, G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1769-3627. eLIBRARY SPIN: 2906-0415. Scopus Author ID: 55910077900 WoS ID: M-7884-2013

Natalia P. Mishchenko — Ph. D. in Chemistry, leading researcher at the Laboratory of Chemistry of Natural Quinoid Compounds, G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7616-574X. eLIBRARY SPIN: 1627-2732. WoS ID: M-8898-2013. Scopus Author ID: 7004534945

Mikhail Yu. Shchelkanov — D. Sc. in Biology, Director of the G. P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0001-8610-7623. Researcher ID: L-6164-2016. Scopus Author ID: 7004251692 eLIBRARY SPIN: 5736-7230

Биологические свойства и антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* и её роль в этиологической структуре возбудителей внебольничных пневмоний

*А. С. АНИСИМОВА¹, Н. В. ПАВЛОВИЧ¹, Н. В. АРОНОВА¹, М. В. ЦИМБАЛИСТОВА¹,
Е. Н. ГУДУЕВА¹, Н. И. ПАСЮКОВА¹, Е. Д. ТЕПЛЯКОВА^{2,3}, А. К. НОСКОВ¹

¹ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

² Министерство здравоохранения Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

³ ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Biological Properties and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae* and Its Role in the Etiological Structure of Community-Acquired Pneumonia Pathogens

*ANASTASIA S. ANISIMOVA¹, NATALIA V. PAVLOVICH¹, NADEZHDA V. ARONOVA¹,
MARINA V. TSIMBALISTOVA¹, ELENA N. GUDUEVA¹, NINA I. PASYUKOVA¹,
ELENA D. TEPLYAKOVA^{2,3}, ALEKSEY K. NOSKOV¹

¹ Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

² Ministry of Health of the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Актуальность. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции наиболее частыми осложнениями вирусных пневмоний являются вторичные инфекции бактериальной и грибковой этиологии. При этом глобальной угрозой для здравоохранения остаётся широкое распространение бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Одним из таких микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae является *Klebsiella pneumoniae*, относящаяся к опасным резистентным патогенам группы ESKAPE. **Цель.** Сравнительный анализ биологических свойств классических и гипермукоидных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с внебольничной пневмонией (ВП): характеристика их чувствительности к антибактериальным препаратам, клебсиеллёзному бактериофагу, дезинфектанту (полигексаметиленгуанидин гидрохлорид) и оценка вирулентности штаммов на модели экспериментальной инфекции белых мышей. **Материал и методы.** Проведено изучение 56 штаммов клебсиелл, изолированных в диагностических количествах из образцов мокроты от пациентов. Видовую идентификацию культур проводили с помощью бактериологического и масс-спектрометрического методов. Чувствительность бактерий к антибиотикам, бактериофагу и дезинфектанту определяли в соответствии с регламентирующими документами. **Результаты.** При выполнении работы было выделено 243 грамотрицательных культуры, из которых 30% составляли бактерии рода *Klebsiella* spp. Анализ их видового состава показал, что доминирующее место в структуре занимала *K. pneumoniae*. По морфологии колоний, окраске мазков по Бурри-Гинсу и положительному «стринг-тесту» были определены 14 штаммов с гипермукоидным фенотипом. Эти штаммы отличались от классических наличием более толстой капсулы в мазках, вирулентностью для белых мышей ($DCL \leq 10^3$ м. кл.) и повышенной устойчивостью к коммерческому клебсиеллёзному бактериофагу. В то же время они характеризовались более широким спектром чувствительности к антибиотикам. Достоверных различий в чувствительности к дезинфектанту у штаммов обоих морфотипов не обнаружено. **Заключение.** Полученные результаты продемонстрировали важную роль *K. pneumoniae* в этиологической структуре возбудителей ВП.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*; гипермукоидные штаммы; классические штаммы; вирулентность; антибиотикорезистентность; фагочувствительность; чувствительность к дезинфектанту

Для цитирования: Анисимова А.С., Павлович Н.В., Аронова Н.В., Цимбалистова М.В., Гудуева Е.Н., Пасюкова Н.И., Теплякова Е.Д., Носков А. К. Биологические свойства и антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* и её роль в этиологической структуре возбудителей внебольничных пневмоний. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (5–6): 11–18. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-11-18>.

Abstract

Background. In a novel coronavirus pandemic, the most common complications of viral pneumonia are secondary infections of bacterial and fungal etiology. At the same time, the spread of multidrug-resistant bacteria remains a global threat to public health. One of such microorganisms of the Enterobacteriaceae family is *Klebsiella pneumoniae*, which belongs to dangerous

© Коллектив авторов, 2023

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

© Team of Authors, 2023

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

resistant pathogens of the ESKAPE group. *The aim of the study* was the comparative analysis of the biological properties of classical and hypermucoid strains of *K.pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia (CAP): characterization of their sensitivity to antibacterial drugs, Klebsiella bacteriophage, and a disinfectant (polyhexamethylene guanidine hydrochloride), as well as assessment of the strains' virulence in the model of experimental infection in white mice. *Material and methods.* 56 strains of Klebsiella isolated in diagnostic quantities from patients' sputum samples were studied. Species identification of cultures was carried out using bacteriological and mass spectrometric methods. The sensitivity of bacteria to antibiotics, bacteriophage, and the disinfectant was determined in accordance with regulatory documents. *Results.* In the course of the study, 243 gram-negative cultures were isolated, of which 30% were bacteria of the genus *Klebsiella* spp. An analysis of their species composition showed that *K.pneumoniae* occupied a dominant place in the structure. Based on colony morphology, Burri-Gins smear staining, and a positive string test, 14 strains with a hypermucoid phenotype were identified. These strains differed from the classic *K.pneumoniae* strain by the presence of a thicker capsule in smears, virulence in white mice ($DCL \leq 10^3$ mc), and increased resistance to commercial Klebsiella bacteriophage. At the same time, they were characterized by a wider spectrum of sensitivity to antibiotics. There were no significant differences in sensitivity to the disinfectant in strains of both morphotypes. *Conclusion.* The results obtained demonstrated the important role of *K.pneumoniae* in the etiological structure of CAP pathogens.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; hypermucoid strains; classic strains; virulence; antibiotic resistance; phagosensitivity; sensitivity to disinfectant

For citation: Anisimova A. S., Pavlovich N. V., Aronova N. V., Tsimbalistova M. V., Gudueva E. N., Pasyukova N. I., Teplyakova E. D., Noskov A. K. Biological properties and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and its role in the etiological structure of community-acquired pneumonia pathogens. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 11–18. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-11-18>.

Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, вторичные инфекции (бактериальной и грибковой этиологии) являются наиболее частыми осложнениями вирусных пневмоний [1, 2].

Глобальную угрозу для здравоохранения представляет распространение бактерий семейства Enterobacteriaceae с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). К причинам появления подобных штаммов можно отнести широкое и во многих случаях бесконтрольное применение антибиотиков в медицине, сельском хозяйстве, животноводстве. Поэтому в феврале 2017 г. ВОЗ включила наиболее часто изолируемые антибиотикорезистентные виды некоторых инфекционных агентов в группу опасных резистентных ESKAPE-патогенов (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие представители рода *Enterobacter*), которые имеют критический приоритет и требуют разработки новых подходов к лечению [3–5].

K.pneumoniae представляет собой факультативно-анаэробный, грамотрицательный, неподвижный, покрытый капсулой микроорганизм. Клебсиеллы относятся к условно-патогенной микрофлоре человека, входят в состав микробиома, могут колонизировать носоглотку, слизистые мочеполовой системы и кожные покровы, они так же широко распространены в окружающей среде, способны контаминировать различные поверхности и объекты в лечебно-профилактических организациях (ЛПО) [6]. В то же время бактерии могут вызывать у людей развитие тяжёлых инфекций различных локализаций. Более того, из-за быстрого формирования высо-

кого уровня устойчивости к антибактериальным препаратам этот вид занимает лидирующее место среди возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [7].

Согласно мнению некоторых авторов, *K.pneumoniae* является уникальным микроорганизмом, так как способен быстро и легко захватывать гены устойчивости к антибактериальным препаратам из микробных популяций окружающей среды. При этом он склонен передавать их другим клинически важным грамотрицательным бактериям [8].

В настоящее время штаммы *K.pneumoniae* условно делят на «классические» (сКР, classical *K.pneumoniae*) и «гипервирулентные» (hvКР, hypervirulent *K.pneumoniae*). Большинство инфекций, обусловленные сКР-штаммами, проявляют себя как оппортунистические, а появившиеся позднее hvКР-штаммы вызывают тяжёлые внебольничные инфекции не только в группах риска иммунокомпрометированных больных, но и у здоровых людей [3].

Известно, что сКР формируют типичные слизистые колонии, тогда как для hvКР характерен так называемый гипермукоидный фенотип, что рассматривается как ориентировочный признак гипервирулентного штамма. Считается, что именно гипермукоидные культуры обладают повышенной инвазивностью и более патогенны для организма хозяина [9–11].

Сегодня *K.pneumoniae* занимает лидирующее место в структуре бактериемий и пневмоний у пациентов, что диктует необходимость изучения роли этого микроорганизма в этиологической структуре агентов внебольничных (ВП) и внутрибольничных пневмоний с оценкой их антибиотикорезистентности, факторов патогенности, чувствительности к бактериофагам и дезинфектантам [12, 13]. Особую актуальность эта проблема приобретает в условиях

пандемии новой коронавирусной инфекции. Это и определило цель настоящего исследования.

Цель работы — сравнительный анализ биологических свойств классических и гипермукоидных штаммов *K.pneumoniae*, выделенных от пациентов с ВП: характеристика их чувствительности к антибактериальным препаратам, клебсиеллезному бактериофагу, дезинфектанту (полигексаметиленгуанидин гидрохлорид) и оценка вирулентности штаммов на модели экспериментальной инфекции белых мышей.

Материал и методы

В период с 2020 по 2022 гг. на базе ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора было исследовано 1468 образцов мокроты от пациентов с внебольничной пневмонией.

Выделение клинически значимых возбудителей ВП проводили бактериологическим методом (посевы на различные питательные среды — МПА, Эндо и кровяной агары) в соответствии с МУК 4.2.3115-13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний», МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии» [14, 15].

Для видовой идентификации выделенных штаммов применяли метод времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием масс-спектрометра Autoflex speed III Bruker Daltonics (Германия) и программного обеспечения MALDI Biotyper. Показатели полученных масс-спектров сравнивали с базой данных компании Bruker версия 3.1.66 (Bruker Daltonics, Германия) и оценивали как высокую вероятность видовой идентификации при значении Score 2,0–2,3. Подготовку образцов для масс-спектрометрии выполняли методом прямого нанесения материала на мишень в соответствии с МР 4.2.0089-14 «Использование метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF MS) для индикации и идентификации возбудителей I-II групп патогенности» и МУ для работы на приборах серии flex компании Bruker Daltonics «Прямое белковое профилирование», 2010 г. [16, 17].

Диагностически значимыми считали микроорганизмы, выделенные из мокроты, в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Гипермукоидные штаммы идентифицировали по морфологии колоний (слизисто-вязкая консистенция), микроскопии с помощью окраски мазков по Бурри-Гинсу (толщина капсулы) и «стринг-тесту» [18]. Результат оценивали как положительный при условии, если длина нити, тянущейся за бактериологической петлей от агаровой поверхности, составляла ≥ 5 мм.

Вирулентность отобранных штаммов оценивали на модели экспериментальной инфекции белых мышей при внутрибрюшинном заражении в дозе 10^3 КОЕ/животное и 10^5 КОЕ/животное (по 4 мыши на каждую концентрацию). Вирулентность оценивали по степени гибели животных. В случае гибели от заражающей дозы 10^3 КОЕ/животное культуру рассматривали как вирулентную, а при отсутствии гибели от заражающей дозы 10^5 КОЕ/животное — как слабовирулентную (авирулентную). Протокол работы с животными одобрен комиссией по биоэтике ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора (протокол №14 от 08.12.2022 г.).

С помощью диско-диффузионного метода для всех изолятов определяли их антибиотикорезистентность с оценкой чувствительности в соответствии с критериями EUCAST v. 12.0 и инструкциями производителей к следующим группам антибиотиков: пенициллины (ампициллин), цефалоспорины (цефотаксим, цефтазидим), макролиды (азитромицин), ами-

ногликозиды (гентамицин, амикацин), карбапенемы (имипенем, меропенем), фторхинолоны (левофлоксацин), защищённые бета-лактамы (амоксциллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам) [19].

Изучение спектра литической активности к коммерческому клебсиеллезному бактериофагу (производства Микроген) выполняли прямым методом нанесения капли бактериофага на посев исследуемой культуры (10^8 КОЕ/мл), согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике» [20].

Чувствительность к дезинфицирующему средству — полигексаметиленгуанидин гидрохлорид — у гипермукоидных и классических штаммов определяли методом серийных разведений в агаре, согласно Р 4.2.3676-20 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности» [21].

Сравнительный анализ проводили с помощью точного критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$ [22].

Результаты и обсуждение

В результате проведённого исследования было изолировано 243 грамотрицательных микроорганизма из клинических образцов мокроты от больных с ВП ($n=1468$). При этом установлено, что доминирующее место в структуре занимали бактерии рода *Klebsiella* spp. (30%). Анализ видового состава штаммов клебсиелл показал, что наибольший процент приходился на *K.pneumoniae* (89%), тогда как другие виды (*K.oxytoca*, *K.ornithinolytica*) составляли 11%.

Для дальнейшей работы была создана коллекция, состоящая из 50 клинических штаммов *K.pneumoniae*, изолированных в диагностических количествах.

На основании сравнительного изучения штаммов по морфологии роста на питательных средах нами были определены 14 культур слизистой консистенции, которые давали положительный «стринг-тест» (длина нити 5–100 мм). При микроскопии препаратов, окрашенных по методу Бурри-Гинса, чётко визуализировались неокрашенные капсулы, внутри которых находились бактерии ярко-розового цвета. В отличие от остальных культур, отобранные 14 штаммов имели более толстые капсулы (рис. 1).

Полученные данные — морфология колоний, положительный «стринг-тест» и утолщённая капсула — позволили нам рассматривать эти штаммы как гипермукоидные варианты (ГМ), а остальные как классические (Кл).

Следующий этап нашей работы включал оценку вирулентности отобранных штаммов на модели экспериментальной инфекции белых мышей. Результаты суммированы в табл. 1.

В отличие от классических вариантов, большинство (71%) гипермукоидных штаммов обладали достоверно более высокой вирулентностью ($DCL \leq 10^3$ м. кл.) для белых мышей ($p < 0,05$). Это может быть обусловлено повышенной продук-

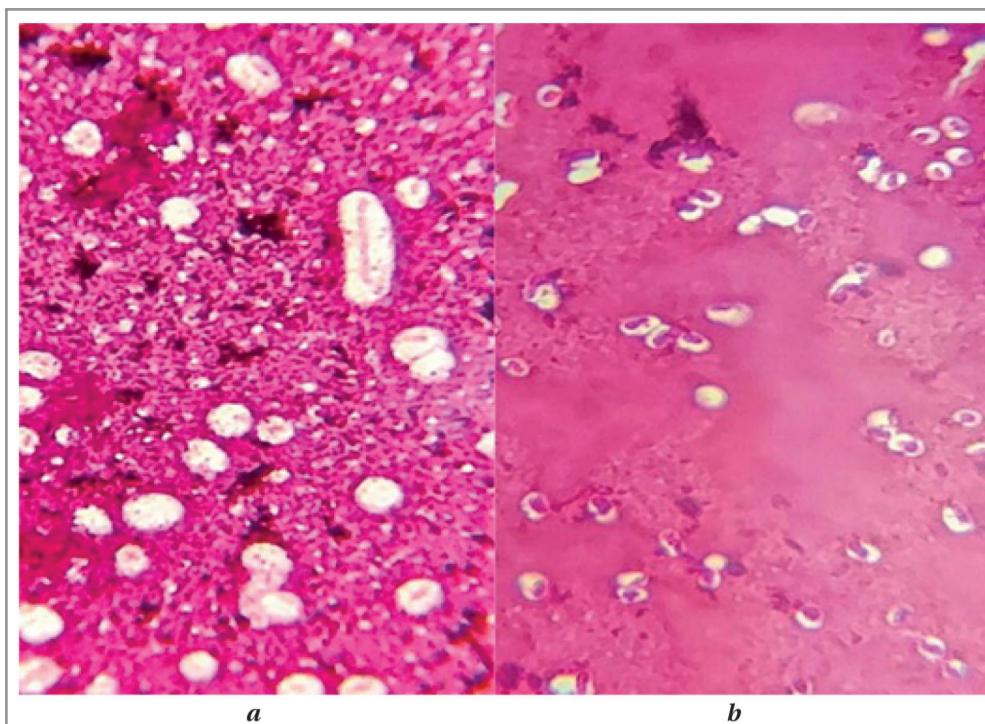


Рис. 1. Результат окраски культур по методу Бурри-Гинса (*a* — гипермукоидный морфотип; *b* — классический морфотип).

Fig. 1. The result of culture staining according to the Burry-Gins method (*a* — hypermucoid morphotype; *b* — classic morphotype)

цией капсульных полисахаридов. Наши данные согласуются с результатами других авторов о значительной роли капсулы клебсиелл в развитии инфекционного процесса [23]. Напротив, в группе классических морфовариантов DCL превышала $>10^5$ м. кл., что позволяет рассматривать эти штаммы как слабовирулентные (авирулентные). При этом 2 гипермукоидных штамма были авирулентны ($DCL > 10^5$ м. кл.), что подтверждает известный факт об отсутствии прямой

чувствительностью к этим группам антибиотиков. Статистическая обработка полученных данных не выявила достоверную разницу в чувствительности к антибактериальным препаратам ($p > 0,05$), но тем не менее имеется общая тенденция к большей устойчивости классических вариантов по сравнению с гипермукоидными.

Особого внимания заслуживает то, что в обеих группах клебсиелл были выявлены штаммы, обладающие панрезистентностью. Так, группа класси-

корреляции между гипермукоидностью и гипервирулентностью [3, 24].

Важным практическим разделом исследования было определение резистентности выделенных культур к антибактериальным препаратам (рис. 2).

Как оказалось, наибольшую устойчивость (60–100%) штаммы обоих морфотипов проявляли к пенициллинам, цефалоспорином и амоксициклину. Макролиды и фторхинолоны проявляли активность в отношении 50–60% гипермукоидных культур, в то время как в группе классических вариантов только 30% характеризовались

Таблица 1. Оценка вирулентности штаммов *K.pneumoniae* разных морфотипов
Table 1. Virulence assessment of *K.pneumoniae* strains of different morphotypes

Штаммы <i>K.pneumoniae</i>	Фенотип	Streeng-тест	% павших животных	Вирулентность для белых мышей, (м. кл.)	Средняя продолжительность жизни, (дни)
Е 4024	ГМ	10–15мм	100	$DCL \leq 10^3$	4,2
И 9932	ГМ	10–100мм	100	$DCL \leq 10^3$	3,5
И 9939	ГМ	10–100мм	100	$DCL \leq 10^3$	2,0
И 6865	ГМ	10 мм	100	$DCL \leq 10^3$	9,3
И 9537	ГМ	7–10мм	100	$DCL \leq 10^3$	4,5
И 7762 р	ГМ	5–7мм	0	$DCL \geq 10^5$	Н/о*
44716	ГМ	5–7мм	0	$DCL \geq 10^5$	Н/о*
И 7766	Кл	0	0	$DCL \geq 10^5$	Н/о*
К 203	Кл	0	0	$DCL \geq 10^5$	Н/о*
И 7498	Кл	0	0	$DCL \geq 10^5$	Н/о*
И 7762 кр	Кл	0	0	$DCL \geq 10^5$	Н/о*
И 9941	Кл	0	0	$DCL \geq 10^5$	Н/о*

Примечание. *Н/о — не определяется (все взятые в эксперимент животные не пали в течение срока наблюдения).

Note. *N/o — not applicable (all animals included in the experiment survived during the observation period).

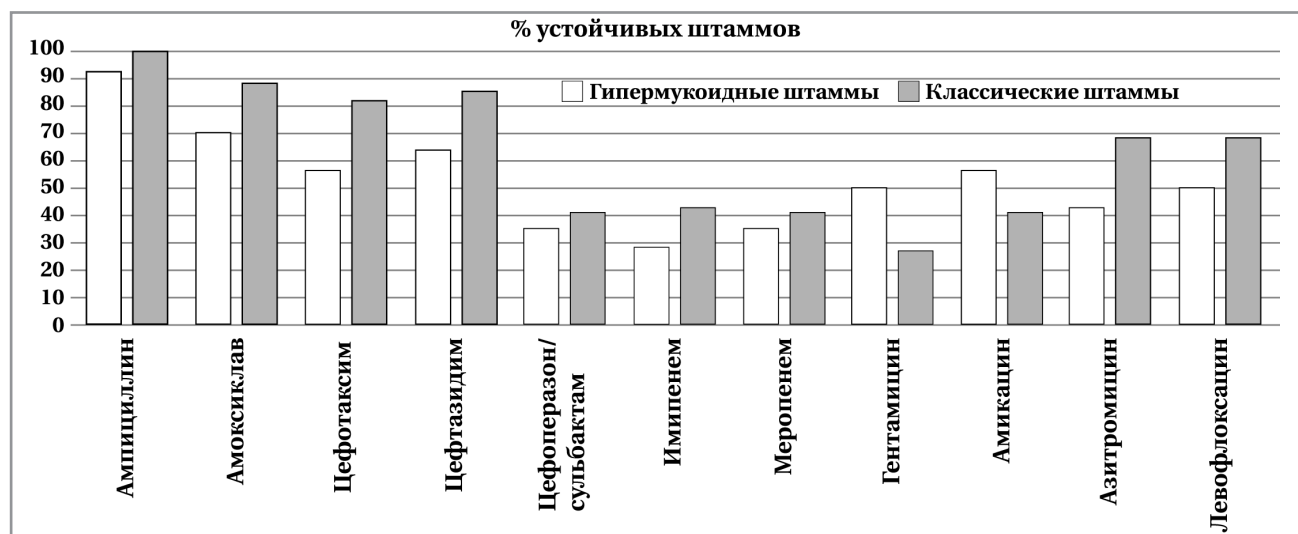


Рис. 2. Результаты оценки антибиотикорезистентности гипермукоидных и классических штаммов *K. pneumoniae*.
Fig. 2. The results of antibiotic resistance assessment of hypermucoid and classic *K. pneumoniae* strains.

ческих вариантов характеризовалась достоверно большим количеством штаммов (75%), имеющих 5 и более маркеров резистентности, в то время как у изолятов с гипермукоидным фенотипом такие штаммы составляли 43% ($p < 0,05$).

Частота выделения штаммов, устойчивых к аминогликозидам, карбапенемам и цефоперазону/сульбактаму в обеих группах составляла 28–50%, что позволяет рассматривать эти антибиотики как препараты выбора при лечении клебсиеллёзной инфекции.

Интересно, что при высокой вирулентности гипермукоидные штаммы *K. pneumoniae* имели меньшее количество маркеров резистентности по сравнению с бактериями классического морфотипа. В частности, среди гипермукоидных культур мы выявили большее количество чувствительных штаммов к макролидам, карбапенемам и цефоперазону/сульбактаму. В то же время они были более резистентны к группе аминогликозидов.

По мнению некоторых исследователей, большая чувствительность гипермукоидных штаммов к антибиотикам обусловлена наличием толстой капсулы, которая может служить физическим барьером и ограничивать горизонтальный перенос генов устойчивости [25]. В то же время появляются сведения о нарастающей резистентности подобных штаммов, что является серьёзной

проблемой для здравоохранения и создаёт риск возникновения внутрибольничной инфекции [3]. Следовательно, выбор наиболее адекватной схемы лечения этой инфекционной патологии представляет серьёзную проблему и диктует целесообразность постоянного микробиологического мониторинга больных в течение всего инфекционного процесса.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования по поиску и разработке альтернативных методов борьбы с полиантибиотикорезистентными патогенами. Одним из подходов к решению этой задачи может быть применение фаготерапии. Поэтому в последние годы подобным вопросам в отношении различных микроорганизмов уделяется пристальное внимание.

Изучение фагочувствительности штаммов нашей коллекции к клебсиеллёзному бактериофагу показало достоверную разницу в том, что большинство выделенных гипермукоидных вариантов были устойчивы к действию клебсиеллёзного бактериофага ($p < 0,05$). В противоположность этому в группе классического морфотипа не выявлено достоверных отличий в частоте изоляции фагочувствительных и фагоустойчивых штаммов (табл. 2).

Нельзя исключить, что именно более мощная капсула микроорганизма затрудняет доступ бак-

Таблица 2. Результаты оценки чувствительности/устойчивости к коммерческому клебсиеллёзному бактериофагу и полигексаметилгуанидин гидрохлориду
Table 2. Results of evaluation of sensitivity/resistance to commercial Klebsiella bacteriophage and polyhexamethylguanidine hydrochloride

Штаммы <i>K. pneumoniae</i>	Количество	Чувствительность/устойчивость к бактериофагу		Чувствительность к полигексаметилгуанидин гидрохлориду (МПК), %
		чувствительные, (абс. ч.)	устойчивые, (абс. ч.)	
Гипермукоидные	14	4	10	0,01
Классические	36	20	16	0,01

териофага к чувствительным рецепторам бактериальной клетки. Полученные нами результаты несколько противоречат сведениям некоторых авторов, установивших повышенную фагочувствительность гипермукоидных вариантов по сравнению со штаммами классического морфотипа [26]. Логично предположить, что выявленные противоречия могут быть обусловлены межштаммовыми различиями и требуют более углублённого изучения. Таким образом, при назначении бактериофагов в качестве дополнительного ресурса этиотропной антимикробной терапии необходимой, по-нашему мнению, является оценка индивидуальной фагочувствительности конкретного возбудителя.

Одной из важных характеристик МЛУ-бактерий, знание которой необходимо для предотвращения распространения внутрибольничных инфекций, является их чувствительность/устойчивость к дезинфектантам. Кроме того, имеются сведения о более высокой устойчивости подобных возбудителей к дезинфицирующим средствам [27]. При сравнительном изучении гипермукоидных и классических морфовариантов клебсиелл нам не удалось выявить достоверных различий в их чувствительности к дезинфектанту полигексаметилгуанидин гидрохлориду. Не обнаружены также достоверные различия между штаммами с максимальным и минимальным количеством маркеров резистентности к антибиотикам. Так, МПК для всех исследуемых культур составляла 0,01%, что соответствует регламентируемым концентрациям для эффективной обработки поверхностей и объектов ЛПО (см. табл. 2).

Выводы

1. Полученные результаты демонстрируют, что в этиологической структуре внебольничных пневмоний среди семейства Enterobacteriaceae доминирующее место занимает *K.pneumoniae* (30%).

Литература/References

1. Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L., Brunetti I., Bruzzone B., Codda G. et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. Eur J Clin Invest. 2020; 50 (10): e13319. doi: 10.1111/eci.13319.
2. Filippo O., D'Ascenzo E., Angelini E., Bocchino P.P., Conrotto F., Saglietto A. et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med. 2020; 383 (1): 88–89. doi: 10.1056/NEJMc2009166.
3. Комисарова Е.В., Воложанцев Н.В. Гипервирулентная *Klebsiella pneumoniae* — новая инфекционная угроза. Инфекционные болезни. 2019; 17 (3): 81–89. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-3-81-89>. [Komisarova E.V., Volozhantsev N.V. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a new infectious threat. Infekc Bolezni = Infectious Diseases. 2019; 17(3): 81–89. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-3-81-89>. (in Russian)]
4. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017 Feb 27. Available at: <http://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> Accessed 2019 Aug 14.
5. Фесенко О.В., Швайко С.Н. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии). Практическая пульмо-

2. Большинство гипермукоидных изолятов (71%) обладали высокой вирулентностью для белых мышей ($DCL \leq 10^3$ м. кл.), тогда как 100% классических морфовариантов не вызывали гибель животных даже в дозе 10^5 м. кл., что позволяет рассматривать эти штаммы как слабовирулентные (авирулентные).

3. Большинство штаммов обоих морфотипов были резистентны к ампициллину, амоксицилину, цефотаксиму и цефтазидиму (60–100%). Однако группа гипермукоидных вариантов характеризовалась меньшим количеством маркеров резистентности. Так, частота выделения штаммов, устойчивых к карбапенемам и цефоперазону/сульбактаму составляла 29–42%. Следовательно, среди изученных антибиотиков карбапенемы, аминогликозиды и цефоперазон/сульбактам могут рассматриваться в качестве препаратов выбора при назначении лечения *ex juvantibus* при клебсиеллёзной пневмонии до определения антибиотикограммы возбудителя.

4. Изучение фагочувствительности выделенных штаммов к клебсиеллёзному бактериофагу достоверно показало, что большинство выделенных гипермукоидных вариантов были устойчивы к действию клебсиеллёзного бактериофага.

5. Сравнительное изучение бактерицидной активности к дезинфицирующему средству полигексаметилгуанидин гидрохлориду не выявило достоверных различий в чувствительности у гипермукоидных и классических полиантибиотикорезистентных штаммов.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

нология. 2019; 1: 22–31. [Fesenko O.V., Shvaiko S.N. Pnevmonii, vyzvannye *Klebsiella pneumoniae* (fridlenderovskie pnevmonii). Prakticheskaya Pul'monologiya. 2019; 1: 22–31. (in Russian)]

6. Podschun R., Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev. 1998; 11 (4): 589–603. doi: 10.1128/CMR.11.4.589.
7. Lev A.I., Astashkin E.I., Kislichkina A.A., Solovieva E.V., Kombarova T.I., Korobova O.V. et al. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012–2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles. Pathog Glob Health. 2018; 112 (3): 142–151. doi: 10.1080/20477724.2018.1460949.
8. Wyres K.L., Holt K.E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. Curr Opin Microbiol. 2018; 45: 131–139. doi: 10.1016/j.mib.2018.04.004.
9. Catalan-Najera J.C., Garza-Ramos U., Barrios-Camacho H. Hypervirulence and hypermucoviscosity: two different but complementary *Klebsiella* spp. Phenotypes? Virulence. 2017; 8 (7): 1111–1123. doi: 10.1080/21505594.2017.1317412.
10. Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Davidyuk Y.N., Nicolaeva I.V., Khalioullina S.V., Semynova D.R. et al. Case of meningitis in a neonate caused by an extended-spectrum-beta-lactamase-producing strain of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Front Microbiol. 2017; 8: 1576. doi: 10.3389/fmicb.2017.01576.

11. Шамина О.В., Самойлова Е.А., Новикова И.Е., Лазарева А.В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотико-резистентность и вирулентность. Российский педиатрический журнал. 2020; 23 (3): 191–197. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197>. [Shamina O.V., Samoylova E.A., Novikova I.E., Lazareva A.V. *Klebsiella pneumoniae*: microbiological characterization, antimicrobial resistance, and virulence. Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal). 2020; 23 (3): 191–197. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197>. (in Russian)]
12. Малыгин А.С., Андреев С.С., Царенко С.В., Петрушин М.А. Антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови больных COVID-19. Медицина. 2021; 2: 63–74. doi: <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-2-63-74>. [Malygin A.S., Andreev S.S., Tsarenko S.V., Petrushin M.A. Antibiotikorezistentnost' izolyatov *Klebsiella pneumoniae*, vydelennykh iz krovi bol'nykh COVID-19. Meditsina. 2021; 2: 63–74. doi: <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-2-63-74>. (in Russian)]
13. Максимова Е.А., Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Золотов М.О. Микрофлора мокроты и аутопсийного материала пациентов с COVID-19. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (6): 380–384. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-380-384>. [Maksimova E.A., Kozlov A.V., Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Gusyakova O.A., Zolotov M.O. Microflora of sputum and autopsy material of patients with COVID-19. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2022; 67 (6): 380–384. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-380-384>. (in Russian)]
14. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания МУК 4.2.3115-13. М.: 2013. [Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnykh pnevmonii: Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.3115-13. Moscow: 2013. (in Russian)]
15. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации МР 4.2.0114-16. М.: 2016. [Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnoi pnevmonii pnevmokokkovo etologii: Metodicheskie rekomendatsii MR 4.2.0114-16. Moscow: 2016. (in Russian)]
16. Использование метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF MS) для индикации и идентификации возбудителей I–II групп патогенности: Методические рекомендации МР 4.2.0089-14. М.: 2015. [Ispol'zovanie metoda vremyaproletnoi mass-spektrometrii s matrichno-aktivirovannoi lazerno desorbtsiei/ionizatsiei (MALDI-ToF MS) dlya indikatsii i identifikatsii vzbuditelei I–II grupp patogennosti: Metodicheskie rekomendatsii MR 4.2.0089-14. Moscow: 2015. (in Russian)]
17. Прямое белковое профилирование: Методические указания МУ для работы на приборах серии flex компании Bruker Daltonics. 2010. [Pryamoe belkovoje profilirovanie: Metodicheskie ukazaniya MU dlya raboty na priborakh serii flex kompanii Bruker Daltonics. 2010. (in Russian)]
18. Guo Y, Wang S, Zhan L, Jin Y, Duan J, Hao Z. et al. Microbiological and clinical characteristics of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* isolates associated with invasive infections in China. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7: 24. doi: [10.3389/fcimb.2017.00024](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00024).
19. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
20. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике: Федеральные клинические рекомендации. М.: 2014. [Ratsional'noe primenenie bakteriofagov v lechebnoi i protivoepidemicheskoi praktike: Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow: 2014. (in Russian)]
21. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности: Руководство Р 4.2.3676-20. М.: 2020. [Metody laboratornykh issledovaniy i ispytaniy dezinfektsionnykh sredstv dlya otsenki ikh effektivnosti i bezopasnosti: Rukovodstvo R 4.2.3676-20. Moscow: 2020. (in Russian)]
22. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459. [Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika. Per. s angl. Moscow: Praktika, 1998; 459.]
23. Чеботарь И.В., Боcharова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (1): 4–19. doi: <https://doi.org/10.36488/смс.2020.1.4-19>. [Chebotar' I.V., Bocharova Yu.A., Podoprigora I.V., Shagin D.A. Pochemu *Klebsiella pneumoniae* stanovitsya lideruyushchim opportunisticheskim patogenom. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2020; 22 (1): 4–19.]
24. Choby J.E., Howard-Anderson J, Weiss D.S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* — clinical and molecular perspectives. J Intern Med. 2020; 287 (3): 283–300. doi: [10.1111/joim.13007](https://doi.org/10.1111/joim.13007).
25. Zhu J, Wang T, Chen L, Du H. Virulence Factors in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Front. Microbiol. 2021; 12:642484. doi: [10.3389/fmicb.2021.642484](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.642484).
26. Козлова А.И., Топальский Д.В. Чувствительность к антибиотикам и бактериофагам клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с классическим и гипермукоидным фенотипами. Военная медицина. 2019; 1: 44–48. [Kozlova A.I., Topalskiy D.V. Chuvstvitel'nost' k antibiotikam i bakteriofagam klinicheskikh izolyatov *Klebsiella pneumoniae* s klassicheskimi i gipermukoidnym fenotipami. Voennaya Meditsina. 2019; 1: 44–48. (in Russian)]
27. Яскова О.А. Практическое применение результатов исследования устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам при проведении микробиологического мониторинга в хирургическом стационаре. МедиАль. 2018; 2: 21–24. [Yaskovaya O.A. Prakticheskoe primenenie rezul'tatov issledovaniya ustoychivosti mikroorganizmov k dezinfitsiruyushchim sredstvam pri provedenii mikrobiologicheskogo monitoringa v khirurgicheskom statsionare. MediAl'. 2018; 2: 21–24. (in Russian)]

Информация об авторах

Анисимова Анастасия Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4010-2138

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

Аронова Надежда Валентиновна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7772-9276

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

Гудуева Елена Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6114-9891

About the authors

Anastasia S. Anisimova — Junior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4010-2138

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

Nadezhda V. Aronova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7772-9276

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

Elena N. Gudueva — Junior Researcher at the laboratory «Collection of Pathogenic Microorganisms» of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6114-9891

Пасюкова Нина Ивановна — научный сотрудник лаборатории экспериментально-биологических моделей и биологической безопасности ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1525-5693

Теплякова Елена Дмитриевна — д. м. н., первый заместитель МЗ РО, профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3585-7026

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

Nina I. Pasyukova — Researcher at the Laboratory of Experimental Biological Models and Biological Safety of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1525-5693

Elena D. Teplyakova — First Deputy of the Ministry of Health of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Children's Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3585-7026

Aleksey K. Noskov — Ph. D. in Medicine, Director of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0550-2221

Практическое применение онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей болезней зоонозного происхождения

*А. Л. КРОТОВА¹, С. А. МАКАВЧИК², А. А. СУХИНИН²

¹ Северо-Западная испытательная лаборатория ФГБУ «ВНИИЗЖ», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Practical Application of the AMRcloud Online Platform for Veterinary Monitoring of Antibiotic Resistance of Zoonotic Pathogens

*ANASTASIA L. KROTOVA¹, SVETLANA A. MAKAVCHIK², ALEKSANDR A. SUKHININ²

¹ North-West Testing Laboratory «ARRIAH», St. Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность. Ветеринарный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей зоонозных болезней необходим для рационального использования антибиотиков. Интеграция и использование онлайн-платформы AMRcloud в ветеринарных учреждениях значительно упростит процесс обработки данных, повысит скорость анализа результатов мониторинга, поможет преодолеть межведомственный барьер в обмене информацией между медициной и ветеринарией. **Цель исследования** — практическое применение онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей болезней зоонозного происхождения. **Материал и методы.** В ходе ветеринарного мониторинга была определена чувствительность 275 изолятов (16 видов бактерий) к 13 антимикробным препаратам, наиболее часто используемым в животноводстве: амоксилав, ампициллин, бензилпенициллин, гентамицин, клиндамицин, стрептомицин, тетрациклин, тобрамицин, цефалексин, цефотаксим, цефтриаксон, эритромицин, колистин. Объединение полученных данных в единую систему осуществлялось с помощью онлайн-платформы AMRcloud. **Результаты.** Выявлены наиболее часто встречающиеся возбудители маститов: *Streptococcus agalactiae* (n=96), *Escherichia coli* (n=55), *Staphylococcus aureus* (n=33) и *Enterococcus faecalis* (n=31). Установлена продукция ESBL у 13 (19,7%) из 66 изолятов порядка Enterobacterales, выделенных из клинического материала крупного и мелкого рогатого скота, что ограничивает применение бета-лактамов антибиотиков для лечения маститов. **Заключение.** Использование онлайн-платформы AMRcloud в ветеринарных лабораториях значительно упрощает процесс обработки данных, повышает скорость анализа результатов, предоставляет возможность обмена информацией по антибиотикорезистентности между лабораториями.

Ключевые слова: механизмы резистентности; антибиотикорезистентность; антибиотикотерапия; сельскохозяйственные животные; AMRcloud

Для цитирования: Кротова А. Л., Макавчик С. А., Сухинин А. А. Практическое применение онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей зоонозного происхождения. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (5–6): 19–23. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-19-23>.

Abstract

Background. Veterinary monitoring of antibiotic resistance in pathogens of zoonotic diseases is necessary for the rational use of antibiotics. Integration and use of the AMRcloud online platform in veterinary institutions will significantly simplify data processing, increase the speed of data analysis of monitoring results, and help overcome the interagency barrier in the exchange of information between human medicine and veterinary medicine. The aim of the study is the practical application of the AMRcloud online platform for veterinary monitoring of antibiotic resistance in pathogens of zoonotic origin. **Material and methods.** In the course of veterinary monitoring, the susceptibility of 275 isolates (16 species of bacteria) to 13 antimicrobial drugs most commonly used in animal husbandry was determined. Among the antimicrobial drugs were: amoxiclav, ampicillin, benzylpenicillin, gentamicin, clindamycin, streptomycin, tetracycline, tobramycin, cephalixin cefotaxime, ceftriaxone, erythromycin, and colistin. The data obtained were combined into a single system using the AMRcloud online platform. **Results.** The most common causative agents of mastitis were identified: *Streptococcus agalactiae* (n=96), *Escherichia coli* (n=55), *Staphylococcus aureus* (n=33) and *Enterococcus faecalis* (n=31). ESBL produc-

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: Московское шоссе, д. 15, ВНИИЗЖ, г. Санкт-Петербург, Россия, 196158.
E-mail: Sinnombre1099@gmail.com

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 15 Moskovskoye Highway, ARRIA, St. Petersburg, 196158 Russia.
E-mail: Sinnombre1099@gmail.com

tion have been detected in 13 (19.7%) of 66 isolates of the order Enterobacterales, isolated from clinical material of cattle and small ruminants, which limits the use of beta-lactam antibiotics for the treatment of mastitis. **Conclusion.** The use of the AMRcloud online platform in veterinary laboratories greatly simplifies data processing, increases the result analysis speed, and provides an opportunity to exchange information on antibiotic resistance between laboratories.

Keywords: mechanisms of resistance; antibiotic resistance; antibiotic therapy; farm animals; AMRcloud

For citation: Krotova A.L., Makavchik S.A., Sukhinin A. A. Practical application of the amrcloud online platform for veterinary monitoring of antibiotic resistance of zoonotic pathogens. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 19–23. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-19-23>.

Введение

Проблема лекарственной резистентности возбудителей болезней животных и человека к антибактериальным препаратам на сегодняшний день является общемировой. В нашей стране она приобрела особую актуальность в связи с утверждением в 2017 г. Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. (Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р) [1].

Учёт спектра активности антимикробных препаратов и профиля антибиотикорезистентности основных возбудителей зоонозных болезней становится необходимым для рационального использования имеющихся в ветеринарной медицине антибиотиков.

Считается, что патогенные бактерии, вызывающие болезни животных, как правило, чувствительны к антибиотикам, но всё чаще встречаются «суперпатогены», обладающие комбинацией антибиотикорезистентных и вирулентных свойств, способные значительно осложнить терапию и усугубить тяжесть течения заболевания [2].

Широкое распространение бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) и появление карбапенемаз у возбудителей болезней животных вызывает потребность в быстром выявлении указанных механизмов устойчивости микроорганизмов фенотипическими и генотипическими методами [3–5].

Ветеринарный мониторинг антибиотикорезистентности должен осуществляться в виде систематического, непрерывного процесса сбора, анализа и представления данных по устойчивости бактерий, выделенных от животных, к антимикробным препаратам. Практические аспекты полученной в рамках мониторинга информации включают организацию лечебных мероприятий [6–8].

Для возможности сделать практические выводы и использовать результаты мониторинга в дальнейшей работе ветеринарной лаборатории, информация должна быть систематизирована и представлена в максимально удобном формате, учитывая значительный объём и разнородность данных (разные группы антибиотиков, бактерий, виды животных, регионы, типы образцов, методы и т. д.).

Цель работы — практическое применение онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей болезней зоонозного происхождения в целях комплексного анализа данных и оптимизации лечебных мероприятий.

Материал и методы

Сотрудники ФГБУ «Ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория» совместно с ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» в период с 2017 по 2021 гг. проводили исследования по определению устойчивости этиологически значимых бактерий, выделенных от продуктивных животных, к основным группам и видам антибиотиков, применяемым в ветеринарии до введения ограничений (Приказ Министерства сельского хозяйства об утверждении перечня допустимых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных болезней животных от 18.11.2021 г.): пенициллины (амоксиклав, ампициллин, бензилпенициллин), аминогликозиды (гентамицин, стрептомицин, тобрамицин), линкозамиды (клиндамицин), тетрациклины (тетрациклин), цефалоспорины (цефалексин, цефотаксим, цефтриаксон), макролиды (эритромицин), полимиксины (колистин). Для удобства систематизации и анализа данных была применена онлайн-платформа AMRcloud.

Включение клинических изолятов в экспериментальную выборку проводили согласно следующим критериям: этиологическая роль в развитии патологии, положительная биопроба на лабораторных животных.

Антимикробные препараты были выбраны, исходя из сведений о регистрации и применении их в животноводстве, а также с учётом перечней критически важных антимикробных препаратов для медицинского и ветеринарного применения, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения, Международным эпизоотическим бюро и Министерством сельского хозяйства Российской Федерации [9–11].

Впервые в ветеринарной практике для оценки биологической чувствительности бактерий и интерпретации результатов предложено использовать критерии ECOFF (epidemiological cutoff values) с целью выбора антимикробных препаратов для терапии инфекционных болезней животных [12]. Клинические рекомендации EUCAST в ветеринарии с этой целью использоваться не могут.

Первичные посевы секрета молочных желёз, полученного от крупного и мелкого рогатого скота с клиническим и субклиническим маститом, делали на колумбийский агар с кровью барана, МПБ, МПБ с 6,5% соли, среду Кода, среду Эндо, затем инкубировали при 37°C в течение 24 ч.

Подтверждали идентификацию выделенных культур с помощью тест-систем: Enterotest 24 N, Staphytest 24 («Erba Lachema», Чешская Республика), а также api 20 E, api 20 Strep, api Staph («BIOMERIEUX», Франция).

Окончательную идентификацию атипичных бактерий проводили методом масс-спектрометрии с использованием системы MALDI Biotyper Microflex.

Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков проводили с помощью планшетов Sensititre ESB1F, RUNAE, GPALL1F, RUSTEF («Trek Diagnostic Systems», Великобритания) по стандарту ISO 20776-1.

Чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом определяли с использованием агара Мюллера-Хинтон без дополнительных добавок и с добавлением 5% дефибрированной крови лошади и β-НАД для микроорганизмов со сложными питательными потребностями.

Наличие β-лактамаз у выделенных энтеробактерий устанавливали с помощью планшета ESB1F («Trek Diagnostic Systems», Великобритания) и подтверждали методом двойных дисков на агаре Мюллера-Хинтон.

Для выявления генов приобретённых карбапенемаз групп KPC, OXA-48-подобных (типы OXA-48 и OXA-162) и металло-β-лактамаз групп VIM, IMP, NDM провели постановку ПЦР с наборами реагентов для амплификации в режиме реального времени. В ходе работы использовали наборы реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Таким образом, итоговые данные исследований включали в себя результаты видовой идентификации, фенотипической оценки чувствительности (значения МПК и диаметры задержки роста ДДМ), данные по генам резистентности к АМП, а также информацию об исследованном материале, виде животного, географическом регионе содержания животного. Собранные данные были внесены в таблицу Excel и загружены на платформу AMRcloud для последующего комплексного анализа и систематизации.

Результаты и обсуждение

Система параметров и критериев данных в AMRcloud, а также возможность интерпретации результатов фенотипического определения чувствительности по эпидемиологическим точкам отсечения удобны для визуализации и сравнения пользовательских данных с результатами исследований других ветеринарных лабораторий, которые могут значительно отличаться по параметрам эксперимента.

Анализ результатов полученных в ходе исследования данных подтверждает необходимость использования как минимум двух методов определения антибиотикочувствительности в рутинной практике ветеринарных лабораторий для корректной интерпретации результатов.

Наиболее часто встречающимися возбудителями маститов являются *Streptococcus agalactiae* (96 изолятов, 34,91%), *Escherichia coli* (55 изолятов, 20%), *Staphylococcus aureus* (33 изолята, 12%) и *Enterococcus faecalis* (31 изолят, 11,27%) (рис. 1).

Высокая доля штаммов, резистентных к цефалоспорином III поколения, а также растущая устойчивость к тобрамицину подтверждают не-

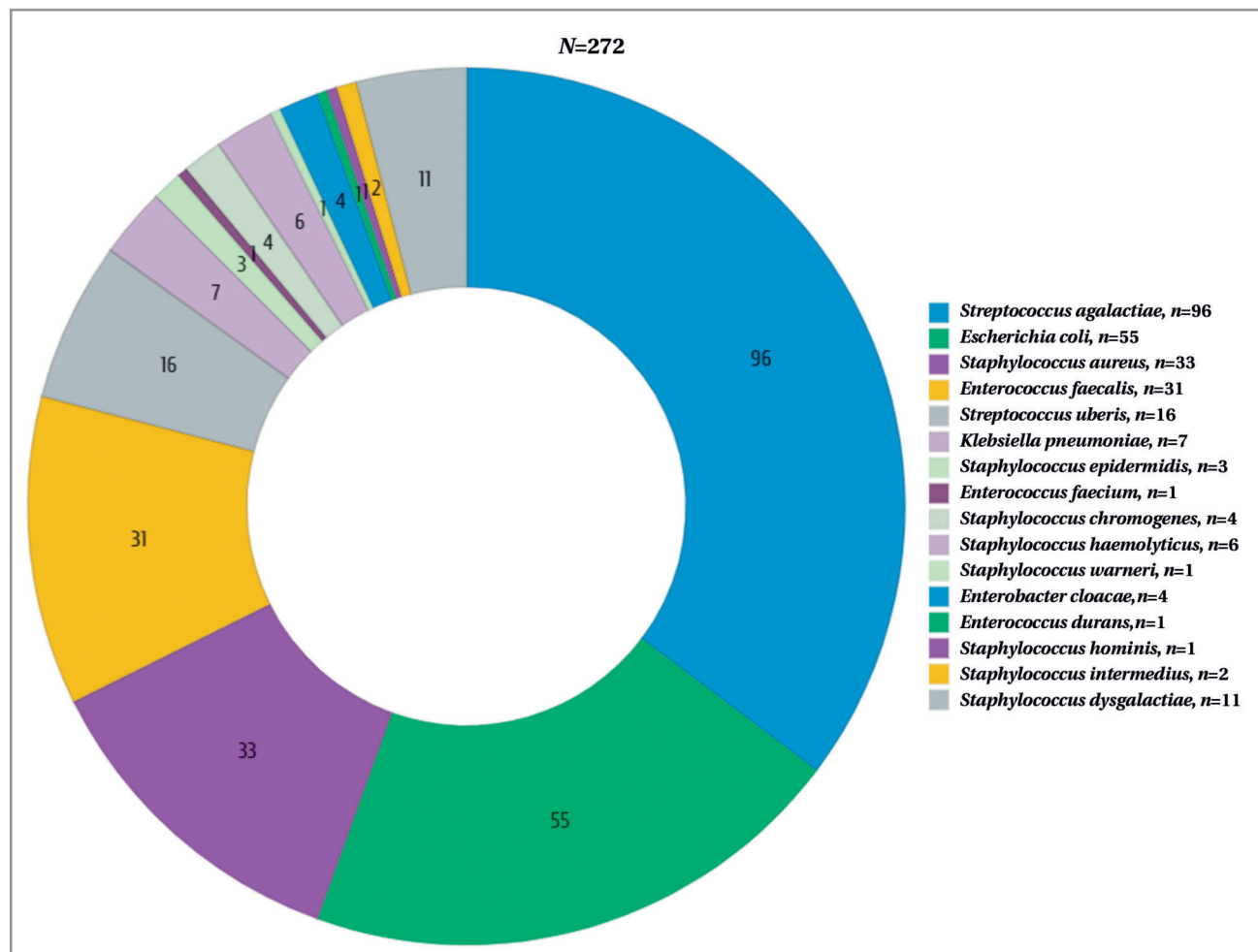


Рис. 1. Видовое разнообразие возбудителей маститов крупного и мелкого рогатого скота.
Fig. 1. Species diversity of mastitis causative agents in cattle and small ruminants.

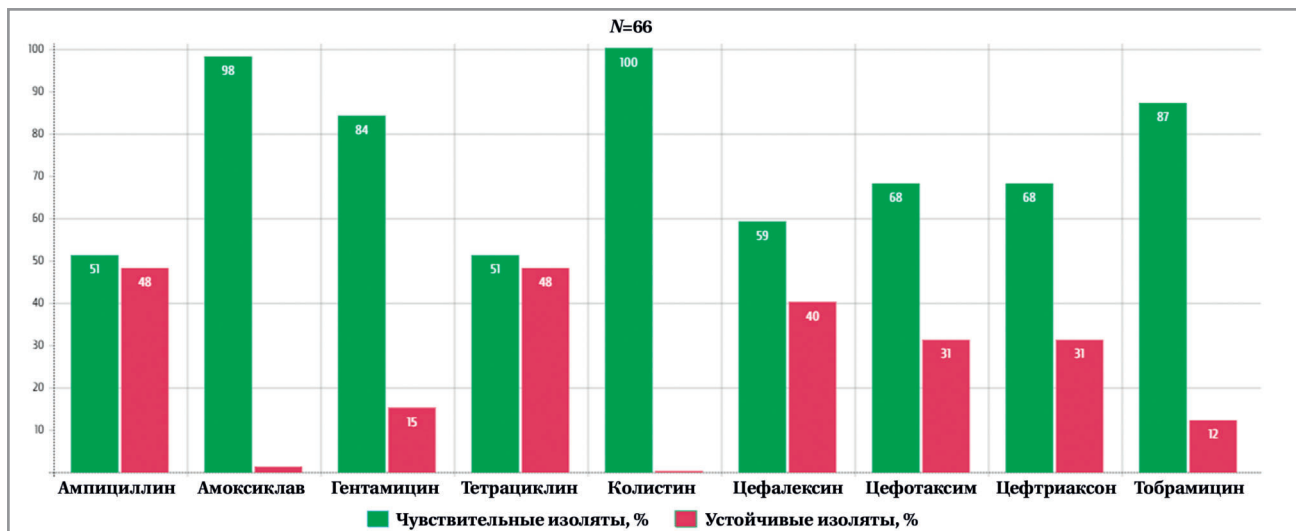


Рис. 2. Спектр устойчивых и чувствительных изолятов Enterobacteriales, выделенных от крупного и мелкого рогатого скота при маститах.

Fig. 2. Spectrum of resistant and susceptible Enterobacteriales isolated from cattle and small ruminants with mastitis.

обходимость прекратить их использование в профилактических целях и лечебных целях в животноводстве, для лечения использовать только разрешённые в ветеринарии виды и группы антибиотиков (рис. 2).

Установлена продукция ESBL у 13 (19,7%) из 66 изолятов порядка Enterobacteriales, выделенных из секрета молочных желез крупного и мелкого рогатого скота с клиническим и субклиническим маститом, что ограничивает применение бета-лактамов антибиотиков для лечения животных (рис. 3).

В результате проведения ПЦР-РВ генов приобретённых карбапенемаз группы KPC и OXA-48-подобных и металло-β-лактамаз групп VIM, IMP и NDM у выделенных культур обнаружено не было.

Полученные данные были систематизированы и представлены в совместном проекте ФГБУ «Ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» на платформе AMRcloud.

Заключение

На современном этапе сдерживание распространения устойчивости, преодоление резистентности к антимикробным препаратам, управление данными процессами возможны только при комплексном подходе к решению этой проблемы.

Интеграция и использование онлайн-платформы AMRcloud в ветеринарных учреждениях значительно упростит процесс обработки данных, повысит скорость анализа данных, поможет шаг

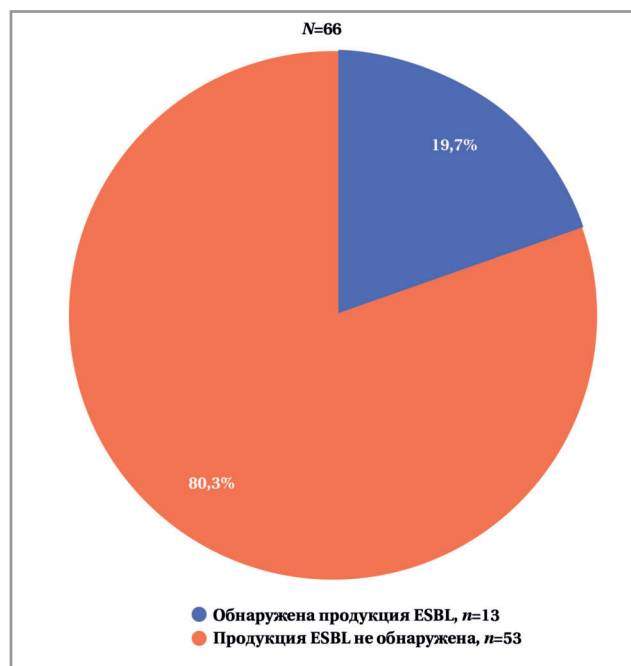


Рис. 3. Процентное соотношение выделенных изолятов с бета-лактамазной активностью к общему спектру изолятов порядка Enterobacteriales.

Fig. 3. Percentage of isolates with beta-lactamase activity compared to the total spectrum of Enterobacteriales isolates.

за шагом преодолевать межведомственный барьер в обмене информацией об антибиотикорезистентности между ветеринарией и медициной.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа выполнена в соответствии с тематическим планом-заданием на выполнение НИР по заданию Минсельхоза России за счёт средств федерального бюджета в 2023 г.

Участие авторов. Кротова А. Л. — разработка концепции исследования, получение результатов

исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста; Макавчик С. А. — разработка концепции исследования, написание текста, редактирование; Сухинин А. А. — редактирование, финальное утверждение для публикации.

Литература/References

1. План мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 марта 2019 г. № 604-р. Доступно по: <http://government.ru/docs/29477/>. Ссылка активна на: 27.02.2023 г. [Plan meropriyatii na 2019–2024 gody po realizatsii Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnogo rezistentnosti v Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda. Utverzhden rasporyazheniem Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 30 marta 2019 g. № 604-r. Dostupno po: <http://government.ru/docs/29477/>. Ssylka aktivna na: 27.02.2023 g. (in Russian)]
2. Макавчик С.А., Сухинин А.А., Енгашев С.В., Кротова А.Л. Лабораторные методы контроля полирезистентных возбудителей бактериальных болезней животных и рациональное применение антимикробных препаратов. СПб.: Издательство ВВМ, 2021. [Makavchik S.A., Sukhinin A.A., Engashev S.V., Krotova A.L. Laboratornye metody kontrolya polirezistentnykh vzbuditelei bakterial'nykh boleznei zhivotnykh i ratsional'noe primeneniye antimikrobnyykh preparatov. Spb.: Izdatel'stvo VVM; 2021. (in Russian)]
3. Макавчик С.А., Кротова А.Л., Баргман Ж.Е., Сухинин А.А., Приходько Е.И. Механизмы резистентности к антимикробным препаратам у микроорганизмов, выделенных от крупного рогатого скота. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2020; 4: 41–46. doi: <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2020.4.41>. [Makavchik S.A., Krotova A.L., Bargman Zh.E., Sukhinin A.A., Prikhod'ko E.I. Mekhanizmy rezistentnosti k antimikrobnym preparatam u mikroorganizmov, vydelennykh ot krupnogo rogatogo skota. doi: <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2020.4.41>. Voprosy Normativno-Pravovogo Regulirovaniya v Veterinarii. 2020; 4: 41–46. (in Russian)]
4. Макавчик С.А., Сухинин А.А., Кротова А.Л., Селиванова Л.В., Приходько Е.И. Этиологическая структура возбудителей мастита коров и их характеристика чувствительности к антибактериальным препаратам в Северо-Западном регионе. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2020; 1: 66–71. doi: <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2020.1.66>. [Makavchik S.A., Sukhinin A.A., Krotova A.L., Selivanova L.V., Prikhod'ko E.I. Etiologicheskaya struktura vzbuditelei mastita korov i ikh kharakteristika chuvstvitel'nosti k antibakterial'nym preparatam v Severo-Zapadnom regione. Voprosy Normativno-Pravovogo Regulirovaniya v Veterinarii 2020; 1: 66–71. doi: <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2020.1.66>. (in Russian)]
5. Макавчик С.А. Рациональная фармакотерапия животных с основами ранжирования антимикробных препаратов в ветеринарных лабораториях. Ветеринария. 2022; 2: 9–12. doi: <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.02.09-12>. [Makavchik S.A. Rational pharmacotherapy of animals with the basics of ranking antimicrobials in veterinary laboratories. Veterinary Science. 2022; 2: 9–12. doi: <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.02.09-12>. (in Russian)]
6. Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В. Опыт использования онлайн-платформы Amrcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (1): 53–59. doi: <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.1.53-59>. [Makarov D.A., Karabanov S.Yu., Krylova E.A., Pobolelova Yu.I., Ivanova O.E., Gergel' M.A., Kulikovskii A.V., Sukhoedova A.V. Opyt ispol'zovaniya onlain-platformy amrcloud dlya veterinarnogo monitoringa antibiotikorezistentnosti zoonoznykh bakterii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2020; 22 (1): 53–59. doi: <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.1.53-59>. (in Russian)]
7. Сулян О.С., Агеевец В.А., Сухинин А.А., Агеевец И.В., Абгарян С.Р., Макавчик С.А., Каменева О.А., Косякова К.Г., Мругова Т.М., Попов Д.А., Пунченко О.Е., Сидоренко С.В. Ассоциированная устойчивость к полимиксину и бета-лактамам *Escherichia coli*, выделенных от людей и животных. Антибиотики и химиотер. 2021; 66 (11–12): 9–17. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-9-17>. [Sulyan O.S., Ageevets V.A., Sukhinin A.A., Ageevets I.V., Abgaryan S.R., Makavchik S.A., Kameneva O.A., Kosyakova K.G., Mrugova T.M., Popov D.A., Punchenko O.E., Sidorenko S.V. Associated resistance to polymyxin and beta-lactams of *Escherichia coli* isolated from humans and animals. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66 (11–12): 9–17. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-9-17>. (in Russian)]
8. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 119–124. doi: <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.2.119-124>. [Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2019; 21 (2): 119–124. doi: <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.2.119-124>. (in Russian)]
9. OIE. List of antimicrobial agents of veterinary importance, June 2021. Available at: <https://www.oie.int/app/uploads/2021/06/a-oie-list-antimicrobials-june2021.pdf>. Accessed February 27, 2023.
10. WHO Antibiotic Categorization. Available at: <https://aware.essentialmeds.org/list>. Accessed February 27, 2023.
11. Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных и паразитарных болезней животных. Утвержден приказом Министерства сельского хозяйства от 18 ноября 2021 года N 771. Доступно по: <https://fsvps.gov.ru/fsvps/laws/8442.html>. Ссылка активна на: 27.02.2023г. [Perechen' lekarstvennykh preparatov, prednaznachennykh dlya lecheniya infektsionnykh i parazitarnykh boleznei zhivotnykh. Utverzhden prikazom Ministerstva sel'skogo khozyaistva ot 18 noyabrya 2021 goda N 771. Dostupno po: <https://fsvps.gov.ru/fsvps/laws/8442.html>. Ssylka aktivna na: 27.02.2023g. (in Russian)]
12. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. Available at: <https://mic.eucast.org/search>. Accessed February 27, 2023.

Информация об авторах

Кротова Анастасия Леонидовна — заместитель заведующего отделом пищевой микробиологии, бактериологии и ветеринарно-санитарной экспертизы Северо-Западной испытательной лаборатории ФГБУ «ВНИИЗЖ», Санкт-Петербург, Россия

Макавчик Светлана Анатольевна — д. в. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Сухинин Александр Александрович — д. б. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Россия

About the authors

Anastasia L. Krotova — Deputy Head of the Department of Food Microbiology, Bacteriology, and Veterinary and Sanitary Expertise, North-Western Testing Laboratory «ARRIAH», St. Petersburg, Russia

Svetlana A. Makavchik — D. Sc. in Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia

Aleksandr A. Sukhinin — D. Sc. in Biology, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russia

Результаты доклинических исследований по оценке влияния препарата Риамилловир на репродуктивную функцию и постнатальное развитие потомства у лабораторных животных

*А. У. САБИТОВ, Л. П. ЛАРИОНОВ, М. Н. ДОБРИНСКАЯ, О. В. ЛЕДЯНКИНА, А. В. ОСИПЕНКО, И. Е. ВАЛАМИНА, Е. В. ФИЛИППОВА, И. М. ФАТИХОВ

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

The Results of Preclinical Studies Assessing the Effect of Riamilovir on the Reproductive Function and Postnatal Growth of Offspring in Laboratory Animals

*ALEBAY U. SABITOV, LEONID P. LARIONOV, MARIA N. DOBRINSKAYA, OLGA V. LEDYANKINA, ARTUR V. OSIPENKO, IRENE E. VALAMINA, ELENA V. FILIPPOVA, ILSUR M. FATIKHOV

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Резюме

В работе представлены результаты расширенных доклинических исследований, показавшие безопасность для организма неполовозрелых белых крыс применения противовирусного препарата прямого действия Риамилловир. Препарат не проявил токсического действия на развитие животных, их фертильность, поведение, на гематологические и биохимические параметры и морфологию висцеральных органов при курсовом применении. По результатам проведенных исследований, препарат Риамилловир может быть рекомендован для организации многоцентровых клинических исследований у подростков и детей младших возрастных групп.

Ключевые слова: доклинические исследования; безопасность; лабораторные, неполовозрелые животные; Риамилловир

Для цитирования: Сабитов А. У., Ларионов Л. П., Добринская М. Н., Ледянкина О. В., Осипенко А. В., Валамина И. Е., Филиппова Е. В., Фатихов И. М. Результаты доклинических исследований по оценке влияния препарата Риамилловир на репродуктивную функцию и постнатальное развитие потомства у лабораторных животных. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (5–6): 24–32. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-24-32>.

Abstract

The paper presents the results of extended preclinical studies demonstrating the safety using the direct-acting antiviral drug Riamilovir in immature white rats. Riamilovir did not show any toxic effects on the growth of animals, their fertility, behavior, hematological and biochemical parameters, as well as morphology of visceral organs when used in a course. According to the results of the studies, Riamilovir can be recommended for multicenter clinical trials in adolescents and children of younger age groups.

Keywords: preclinical studies; safety; immature laboratory animals; Riamilovir

For citation: Sabitov A. U., Larionov L. P., Dobrinskaya M. N., Ledyankina O. V., Osipenko A. V., Valamina I. E., Filippova E. V., Fatikhov I. M. The results of preclinical studies assessing the effect of riamilovir on the reproductive function and postnatal growth of offspring in laboratory animals. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 24–32. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-24-32>. (in Russian)

Введение

Двадцать первый век — это век новых и возвращающихся вирусных инфекционных заболеваний. В структуре первичных заболеваний бесспорными лидерами на протяжении десятилетий остаются острые респираторные вирусные инфек-

ции, в т. ч. грипп, а последние 3 года — новая коронавирусная инфекция. Проблема эффективности этиотропной противовирусной терапии сохраняет свою актуальность, в том числе, благодаря изменчивости вирусов и формированию лекарственной резистентности. В действующих редакциях

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Репина, д. 3, УГМУ, г. Екатеринбург, Россия, 620028. E-mail: postdiplom@usma.ru

© Team of Authors, 2023

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

клинических рекомендаций Минздрава России по лечению гриппа (2022 г.) и ОРВИ (2021 г.) в качестве препаратов с прямым противовирусным действием для лечения взрослых пациентов указаны: осельтамивир, занамивир, балоксавир, риамилловир, энисамия йодид, умифеновир [1, 2]. Для терапии детей Минздрав России из вышеназванных противовирусных препаратов рекомендует только осельтамивир и занамивир [3], однако эти препараты действуют только в отношении вирусов гриппа. Таким образом, в педиатрической практике существенно ограничен спектр противовирусных препаратов, особенно в части этиотропных препаратов широкого спектра действия. Также актуальной является проблема этиотропной противовирусной терапии больных при гриппе и ОРВИ не только у детей, но и беременных женщин.

Противовирусный препарат из семейства азолоазинов Риамилловир в ранее проведенных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях продемонстрировал высокий профиль безопасности и эффективности в лечении взрослых пациентов с диагнозом грипп, ОРВИ, COVID-19 [4–15]. Весьма перспективными могут быть клинические исследования, направленные на снижение возрастных ограничений препарата Риамилловир, расширение области применения в педиатрии, у беременных и кормящих. Однако это будет возможным только в случае подтверждения безопасности препарата Риамилловир на уровне доклинических испытаний на моделях лабораторных животных при отсутствии признаков острой и хронической токсичности, отсутствия признаков влияния на репродуктивную сферу, вынашивание, рождение и развитие в постнатальном периоде.

Цель исследования — в экспериментальных условиях оценить возможную курсовую токсичность применения Риамиловира в отношении репродуктивной функции половозрелых крыс и развития неполовозрелых особей.

Дизайн эксперимента. Расширенные исследования проводили в 4 этапа, а именно:

1-й этап — оценка субхронической токсичности 50% раствора Риамиловира при 30-дневном внутрижелудочном его введении 20 половозрелым крысам обоего пола.

2-й этап — оценка курсовой токсичности Риамиловира у половозрелых крыс на репродуктивность, при этом 40 самок поделены на 4 группы: первая — 10 интактных самок были оплодотворены интактными самцами — контрольная группа; вторая — 10 самок оплодотворены самцами, не получавшими Риамилловир, но эти самки во время беременности получили 10-дневный курс внутрижелудочного введения Риамиловира;

третья — 10 самок, не получавшие Риамилловир, но были оплодотворены самцами, получившими 10-дневный курс препарата; четвертая — (по 10 особей) самцы перед случением и самки во время беременности получили 10-дневный курс препарата.

3-й этап — оценка курсовой токсичности Риамиловира у неполовозрелых крысят (120 особей) в возрасте 35–50 дней от момента рождения.

4-й этап — оценка местного раздражающего и сенсибилизирующего действия у кроликов породы Шиншилла (8 особей).

Материал и методы

Доклинические исследования выполняли согласно правилам, установленным Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2005; 2013 гг.), Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н г «Правила лабораторной практики» и в соответствии с правилами Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS № 123), Strasbourg, 1986).

Лабораторные животные находились в контролируемых условиях окружающей среды: температура воздуха 20–22°C, относительная влажность 60–70%, освещение в помещениях естественно-искусственное. В эксперимент брали лабораторных животных, которые содержались на стандартной диете для указанных особей (ГОСТ Р 50258-92). В перечень регистрируемых показателей входили: оценка общего физиологического состояния половозрелых и неполовозрелых крыс, масса их тела, этологическое состояние (ориентировочно-исследовательские реакции), содержание форменных элементов периферической крови, биохимических показателей крови, оценка гисто-морфологии тканей висцеральных органов (печень, почки, селезенка, миокард).

Проведение исследования было одобрено решением Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 10 от 19.12.2022 г.

Выполнение первого этапа исследований вначале было осуществлено на половозрелых крысах обоего пола популяции линии Wistar массой 185±15 г с применением Риамиловира в дозе ½ от ЛД₅₀ — 8019±393 мг/кг (для самцов), 7932±399 мг/кг (для самок) при его ежедневном внутрижелудочном (в/ж) 30-дневном введении. Эта высокая доза была определена, чтобы в эксперименте можно было бы выявить опасность влияния изучаемого препарата на данный вид половозрелых животных. Препарат вводили в желудок через атравматический зонд в виде раствора 50% концентрации в объемах: для самцов — 8,02 мл/кг; для самок — 7,93 мл/кг. Данная относительная доза в дальнейшем была применена неполовозрелым особям.

Для выполнения второго этапа исследований были также использованы половозрелые крысы популяции линии Wistar массой 185±15 г.

После получения поколения крысят и курсового применения препарата Риамилловир у них через 35–50 дней (неполовозрелый возраст) были изучены следующие показатели: масса тела, ориентировочно-исследовательские реакции, содержание форменных элементов периферической крови и биохимические показатели крови, гисто-морфология интегральных висцеральных органов (печень, почки, селезенка, сердце).

Третий этап исследования выполнен после получения от беременных крыс (через 17–22 дней беременности) помёта, соответствующего по количеству 7–11 крыскам. После чего исследования влияния Риамиловира были проведены на неполовозрелых (инфантильных) особях в возрасте 35–50 дней со средней массой 90 ± 13 г. В начале изучали этологическое состояние крысят при использовании методики «Открытое поле», позволявшей оценить их поведенческие реакции. «Открытое поле» представляет собой квадратную площадку, на которой распределено 25 равных квадратов, в центре их отверстия («норки» диаметром 20 мм) и дополнительным выделением центральной зоны поля. Освещённость — 90 Лк. Тестируемое животное подсаживали под затемнённый колпак в центре площадки на 15 секунд для седации особи. После указанных секунд убирали колпак и регистрировали поведение особи в течение 3 мин наблюдения. В указанный 3-минутный период времени регистрировали следующие показатели: число пересечённых квадратов (горизонтальная двигательная активность — К-во кв.), число вставаний на задние лапы (вертикальная двигательная активность — К-во вст.), число заглядываний в отверстия квадратов поля — «норки» к-во (ориентировочно-исследовательская активность), груминг (количество приёмов чистки — К-во пр.). Весь цикл данного исследования осуществляли до и после внутривентрикулярного введения 50% раствора Риамиловира (через зонд) в ранее указанных дозах (объёмах). Забор периферической крови осуществляли из полостей сердца на фоне эфирного наркоза особей, и при этом же наркозе изымали висцеральные органы (печень, почки, селезёнку, сердце) для гисто-морфологического исследования. Указанные органы фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин с помощью заливочной станции Microm EC 350. При приготовлении гистологических срезов использовали микротом Leica RM 2245. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином и пикрофуксином, почки окрашивали дополнительно реактивом Шиффа [16].

Изучение микропрепаратов проводили с помощью светового микроскопа Olympus CX41 при увеличениях $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Для документирования морфологических изменений проводили микрофото съёмку с помощью камеры Canon, вмонтированной в микроскоп.

Статистическую обработку результатов проводили на базе пакета стандартных программ Windows (Excel) и Statistica 10.0. Условия нормальности распределения проверялись по критерию Колмогорова–Смирнова, равенство дисперсий по критерию Фишера. При статистическом анализе использовались критерии Манна–Уитни, Уилкоксона, Фридмана. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Дополнительную статистическую обработку полученных результатов по влиянию препарата осуществляли с помощью простого сравнения средних по t -критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По результатам проведённых исследований массометрии интактной группы половозрелых крыс (10 особей) и опытных по выявлению воз-

можной токсичности $\frac{1}{2}$ дозы от LD_{50} Риамиловира, введённого в желудок 20 особям в виде 50% раствора, в ранее указанных объёмах (мл/кг), — в процессе регистрации их массы тела при 30-дневном применении изучаемого препарата, были получены следующие показатели (табл. 1).

Результаты массометрии животных в течение 30 дней показали, что их масса тела равномерно увеличивалась на протяжении всего срока исследования как в интактной, так и в опытных группах. Каких либо различий, связанных с применением изучаемых доз препарата, не выявлено, что нам позволило приступить к изучению влияния препарата на репродуктивную способность, а затем на неполовозрелые особи при курсовом (10-дневном) в/ж его введении.

Продолжительность беременности у самок в контрольной и опытных группах была одинаковой с колебаниями от 17 до 22 дней. Число крысят в помёте колебалось в пределах 7–11 особей. Таким образом, 10-дневный курс Риамиловира не повлиял на репродуктивную способность животных. Масса крысят при достижении ими 35–50-дневного возраста в исследуемых группах и её динамика на фоне 10-дневного введения этого препарата представлены в табл. 2.

Таким образом, результаты массометрии неполовозрелых животных различных групп после курсового введения им препарата Риамиловир показали, что их масса тела не отличалась от массы неполовозрелых крысят интактных особей. Каких-либо различий, связанных с применением изучаемых доз препарата Риамиловир, не выявлено.

В проведённом исследовании была использована методика «Открытое поле». Эксперимент проведён на 70 неполовозрелых крысах обоего пола возрастом 40–50 дней, массой 80–115 г, которые были распределены на две группы: 10 крысят интактных и 60 из экспериментальных (опытных) трёх групп. Этологическое исследование вначале было проведено до применения препарата (как исходные показатели ориентировочно-исследовательских реакций особей) и далее (второй этап исследования) после курсового применения препарата Риамиловир. Индивидуальные показатели крысят трёх поколений были объединены, т. к. активность каждой особи в отдельности в «откры-

Таблица 1. Влияние Риамиловира на массу тела белых крыс (г, $M \pm m$)
Table 1. The effect of Riamilovir on body weight of white rats (g, $M \pm m$)

Сроки исследования (дни)	Экспериментальные группы					
	интактные		50% раствор, 8,02 мл/кг		50% раствор — удвоенный объём	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
До введения	177±6,3	168±4,0	181±4,0	179±5,0	186±5,0	179±4,5
11-й день	210±6,0	200±8,5	214±6,0	211±5,2	214±8,0	208±6,4
30-й день	221±5,0	219±6,4	224±6,1	219±8,0	220±6,5	213±5,8

Таблица 2. Влияние Риамиловира на массу тела неполовозрелых крыс ($n=30$, $M\pm m$)
Table 2. The effect of Riamilovir on body weight of immature rats ($n=30$, $M\pm m$)

Сроки исследования (дни)	Экспериментальные группы					
	интактные		50% раствор, 8,02 мл/кг		50% раствор — удвоенный объём	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
До введения	77±6,3	68±4,0	81±4,0	79±5,0	86±5,0	79±4,5
11-й день эксперимента	84±6,0	79±5,5	88±6,0	83±5,2	89±8,0	84±6,4
Группа крысят, полученная от самок на фоне курсового применения препарата						
До введения	69±5,5	70±5,0	84±5,0	80±7,0	80±6,0	73±5,
11-й день на фоне препарата	79±4,0	68±5,5	81±6,5	80±5,5	75±6,0	74±4,4
Группа крысят, полученная от самок, оплодотворённых самцами после курсового применения препарата						
До введения	81±7,3	66±3,2	71±5,0	73±3,5	79±6,0	73±4,0
11-й день на фоне препарата	85±6,5	77±5,0	83±6,5	77±3,5	80±7,0	76±5,0
Группа крысят, полученная от самок и самцов, получавших курсовую дозу препарата						
До введения	77±5,3	71±4,2	73±6,0	78±4,5	79±6,5	69±3,0
11-й день на фоне препарата	80±7,0	69±5,0	85±6,0	80±5,5	83±5,0	79±5,7

Таблица 3. Показатели ориентировочно-исследовательских реакций в методике «открытое поле» ($n=70$ крысят, $M\pm m$)

Table 3. Indicators of orientation-exploratory reactions in the open field test ($n=70$ young rats, $M\pm m$)

Группы	Уход с центрального круга, с	Количество квадратов, ед.	Вставание, ед.	«Норки», ед.	Груминг, количество приёмов
Интактные	8,8±0,99	80,0±3,63	18,8±1,1	9,4±0,33	7,2±1,1
Опытные	10,66±0,66	75,0±2,57	23,0±2,3	8,6±0,57	9,0±2,4

том поле» мало чем отличалась. Результаты исследований представлены в табл. 3.

Полученные данные свидетельствуют о том, что опытные крысята на фоне введённого им препарата Риамиловир по поведенческим реакциям не отличались от крысят контрольной (интактной) группы. Кроме того, при внешнем осмотре крысята были правильного телосложения с нормально физиологической упитанностью. Шерстный покров опытных животных был блестящим, имел опрятный вид. В дальнейшем развитие крысят от самок опытных групп происходило равномерно с крысятами от самок контрольной группы.

Таким образом, результаты исследований подострой (курсовой) токсичности препарата Риамиловир при внутрижелудочном введении один раз в сутки в течение 10 дней у крысят обоих полов показали, что исследуемый препарат в указанной дозе не изменяет спонтанную двигательную активность этих особей. И полученные результаты, соответственно, свидетельствуют об отсутствии токсичности, что весьма важно при последующем проведении клинических испытаний препарата Риамиловир.

Для дополнительного подтверждения безопасности применения Риамиловира на неполовозрелых животных была проведена оценка форменных элементов периферической крови и отдельных показателей её биохимического состава. Кровь брали из полостей сердца крысят на фоне эфирного наркоза. Результаты представлены как среднее арифметическое±среднеквадратичное отклонение (табл. 4, 5).

Таким образом, не выявлено статистически значимых различий в результатах гематологических и биохимических показателей периферической крови при сравнении опытных групп с контролем, что свидетельствует о безопасности применения препарата Риамиловир в условиях эксперимента на крысах, что предоставляет возможность продолжить изучение его действия на другом виде лабораторных животных.

Оценка местнораздражающего действия

Согласно руководящим документам по доклиническим исследованиям, необходимо изучить возможное местное раздражающее действие фармакологически активных веществ на лабораторных животных. Данный эксперимент проводили на 8 неполовозрелых крольчатах породы Шиншилла обоего пола (массой 0,95±0,2 кг, возраст 75–95 дней) по четыре особи в каждой группе. Риамиловир использовали в виде 10% и 50% раствора, приготовленного в воде для инъекций. В конъюнктивный мешок глаза кролика в объёме 0,1 мл раствора вносили 2 раза с интервалом 30 секунд. Степень местнораздражающего действия изучаемого препарата (средние данные 10 исследований) оценивали по четырёхбалльной шкале через 1, 10, 20, 60 мин, 3 ч и 24 ч после их внесения в конъюнктивный мешок глаза кролика, где 0 баллов означало полное отсутствие проявлений раздражающего действия, 1 балл — слабо выраженная инъекция сосудов конъюнктивы и увеличение капилляров склеры, 2 балла — начальные признаки воспалительной реакции конъюнктивы, сильное покрас-

Таблица 4. Гематологические показатели у крысят
Table 4. Hematological parameters in young rats

Показатель	Контроль/опыт	Группа 1	Группа 2	Группа 3
СОЭ мм/ч	Контроль	0,60±0,55	0,80±0,45	0,60±0,55
	Опыт	0,80±0,45	0,60±0,55	1,00±0,00
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,690	0,690	0,310
Нб, г/л	Контроль	117,4±9,86	132,0±7,31	128,4±3,91
	Опыт	126,0±8,75	127,2±7,29	128,0±3,24
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,151	0,310	0,841
Эритроциты, ×10 ¹² /л	Контроль	5,62±0,78	6,32±0,45	5,70±0,45
	Опыт	6,15±0,39	6,03±0,39	6,10±0,94
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,222	0,222	0,690
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Контроль	4,60±0,86	4,72±0,48	4,36±0,59
	Опыт	3,86±0,32	4,30±0,60	3,84±0,22
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,222	0,222	0,151
Эозинофилы, %	Контроль	0,052±0,031	0,037±0,039	0,057±0,037
	Опыт	0,054±0,047	0,034±0,039	0,024±0,022
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,690	0,841	0,095
Базофилы, %	Контроль	0,000±0,000	0,000±0,000	0,010±0,022
	Опыт	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
<i>p</i> , тест Манна–Уитни				0,690
Палочкоядерные нейтрофилы, %	Контроль	0,018±0,040	0,170±0,060	0,082±0,059
	Опыт	0,008±0,019	0,155±0,028	0,054±0,023
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		1,000	0,905	0,310
Сегментоядерные нейтрофилы, %	Контроль	1,002±0,125	0,972±0,256	1,008±0,154
	Опыт	0,851±0,170	1,012±0,380	1,047±0,177
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,421	0,730	1,000
Лимфоциты, %	Контроль	3,228±0,669	3,236±0,236	2,731±0,430
	Опыт	2,620±0,288	2,730±0,360	1,969±1,014
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,095	0,063	0,095
Моноциты, %	Контроль	0,275±0,137	0,302±0,063	0,316±0,088
	Опыт	0,238±0,052	0,193±0,075	0,236±0,037
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,841	0,111	0,151

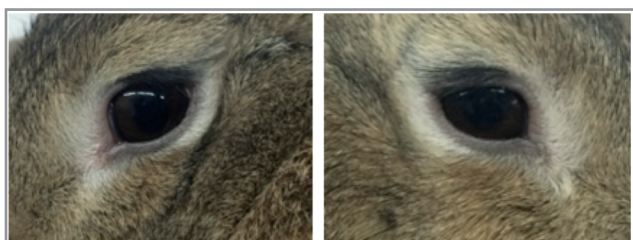


Рис. 1. Глаза кролика после введения препарата Риамилловир.

Примечание. Слизистая глаза кролика на фоне 10% (левый) и 50% (правый) концентрации раствора препарата свидетельствует об отсутствии его раздражающего эффекта. Однако на фоне 50% концентрации проявилось незначительное полнокровие сосудов, которое сохранялось не более 5 мин.

Fig. 1. Eyes of a rabbit after the administration of Riamilovir.

Note. The mucosa of the eye of a rabbit against the background of 10% (left) and 50% (right) concentration of the drug solution indicates the absence of its irritating effect. However, against the background of 50% concentration, a slight vascular congestion appeared, which lasted no more than 5 minutes.

нение, слезотечение и выделение секрета, 3 балла — сильно выраженные воспалительные явления и повреждение поверхностных клеточных слоев роговицы при отсутствии необрати-

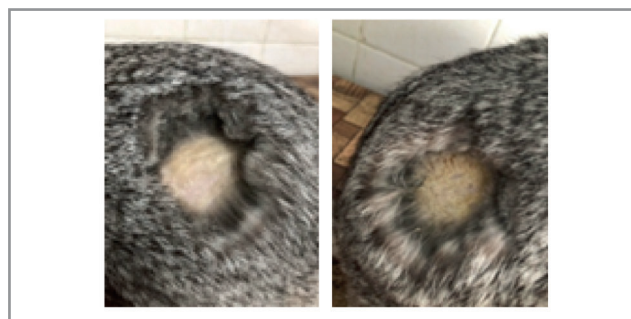


Рис. 2. Состояние кожи на 28-е сутки (левый бок — разрешающий, правый — на фоне аппликации раствора Риамилловир.

Fig. 2. Skin condition on the 28th day (left side — resolving, right side — against the background of the application of the Riamilovir solution.

мых изменений, 4 балла — хемоз, резко выраженное раздражение и воспалительная реакция с образованием пустул, возникновением необратимых изменений в виде рубцов, помутнение роговицы, слепота (табл. 6).

При однократном первоначальном внесении раствора зарегистрировано проявление моргания век, которое через 10–20 с прекращалось (рис. 1).

Для оценки кожного раздражающего и сенсибилизирующего действия препарата Риамилловир

Таблица 5. Биохимические показатели у крысят
Table 5. Biochemical parameters in young rats

Показатель	Контроль/опыт	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий белок, г/л	Контроль	65,8±4,1	70,4±5,1	66,4±1,3
	Опыт	66,0±1,9	65,4±4,2	65,8±3,7
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		1,000	0,222	0,690
Глюкоза, г/л	Контроль	5,3±1,0	7,4±1,1	6,2±0,9
	Опыт	6,6±0,7	6,2±1,0	7,1±1,0
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,095	0,095	0,151
Мочевина, ммоль/л	Контроль	5,0±0,7	6,5±0,9	5,5±0,4
	Опыт	5,8±0,6	6,1±0,9	5,9±0,5
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,151	0,421	0,690
Билирубин, ммоль/л	Контроль	2,0±0,6	2,0±0,4	2,3±0,8
	Опыт	1,9±0,5	1,8±0,6	2,0±1,3
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,548	0,690	0,548
Холестерин, ммоль/л	Контроль	1,7±0,4	1,2±0,5	1,8±0,3
	Опыт	1,6±0,2	1,8±0,3	1,5±0,4
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,548	0,151	0,421
АЛТ, Ед/л	Контроль	103,2±7,5	96,0±24,1	105,4±7,3
	Опыт	111,8±7,7	108,8±13,0	109,2±7,0
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,095	0,222	0,548
АсТ, Ед/л	Контроль	154,0±22,0	238,2±109,6	162,0±22,7
	Опыт	162,4±23,6	187,4±70,6	172,6±32,8
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,421	0,690	0,421
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	Контроль	423,8±53,0	478,4±96,6	473,8±97,9
	Опыт	480,6±103,4	458,0±78,3	432,8±55,5
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,421	0,690	0,690
Щелочная фосфатаза, Ед/л	Контроль	252,2±81,6	374,2±120,6	171,0±75,2
	Опыт	318,4±90,7	376,8±99,1	161,2±58,4
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,310	0,841	1,000
С-реактивный белок, г/л	Контроль	0,3±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1
	Опыт	0,1±0,1	0,2±0,2	0,1±0,0
<i>p</i> , тест Манна–Уитни		0,095	0,548	0,222

Таблица 6. Результаты оценки местнораздражающего влияния сравниваемых концентраций препарата Риамиловир

Table 6. Results of assessing the local irritating effect of the compared concentrations of Riamilovir

Время	Контроль	Раствор 10%	Раствор 50%
1 мин	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0	1-1-1-1-1-1-1-1-1-1
20 мин	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0	1-0-0-1-0-1-0-1-0-1	1-1-0-1-1-1-1-1-0-1
60 мин	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0
3 ч	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0
24 ч	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0	0-0-0-0-0-0-0-0-0-0

эксперимент проводили на этих же кроликах, по четыре особи в каждой группе. На подготовленный участок кожи от шерсти площадью 3×3 см справа наносили испытуемый 10 и 50% растворы в объёмах одного миллилитра, равномерно нежно распределяли на указанном участке. Результаты исследований показали, что после 3-суточного периода наблюдения изменения цвета кожи обнаружено не было. В этот же день на подобный участок кожи противоположного бока была нанесена разрешающая доза раствора с целью выявления возможного проявления сенсibilизирующего действия. Аллергические реакции не проявились, что позволило продолжить данный эксперимент, и установлено, что на 7-е, 14-е и 28-е сутки аллергические реакции также не проявлялись (рис. 2).

Таким образом, данный эксперимент подтверждает отсутствие раздражающего и сенсibilизирующего эффекта препарата Риамиловир, что является крайне важным критерием его безопасности и возможности для его испытания в условиях клиники.

В процессе заключительного этапа исследований для выявления возможного отрицательного воздействия Риамиловира на висцеральные органы неполовозрелых крысят оценивали гистоморфологию печени, почек, селезёнки и сердца.

Результаты гисто-морфологического исследования после курсового воздействия препарата Риамиловир

Печень — дольковая структура её сохранена, гепатоциты формируют балки, при этом гепатоциты средних размеров с эозинофильной цитоплазмой без дистрофических изменений, ядра округлые. В синусоидах определяются клетки Купфера вытянутой формы, дискретно в синусоидальном пространстве.

В процессе заключительного этапа исследований для выявления возможного отрицательного воздействия Риамиловира на висцеральные органы неполовозрелых крысят оценивали гистоморфологию печени, почек, селезёнки и сердца.

соидах определяются мононуклеары. Портальные тракты не расширены, без воспалительной инфильтрации, строма без склеротических изменений. Гепатоциты преимущественно одноядерные. Стенка центральной вены не утолщена.

Таким образом, структурных отклонений в печени неполовозрелых крысят, получавших Риамиловир, от гистологической нормы не выявлено (рис. 3).

Почки — в корковом слое почек почечные клубочки распределены равномерно, наружный листок капсулы Шумлянско-Боумена выстлан однослойным нефротелием, мочевые пространства свободны. Клубочки нормоклеточны, мезангиальные зоны интактны, не расширены. Проксимальный и дистальный отделы извитых

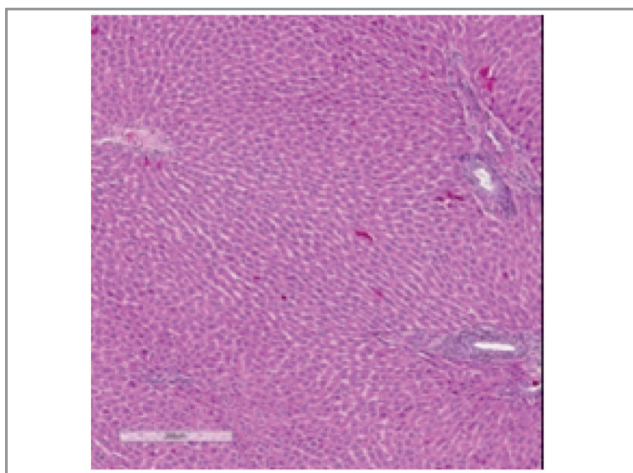


Рис. 3. Печень после курса приёма препарата.

Примечание. Дольковое строение печени не нарушено. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$.

Fig. 3. Liver after the Riamilovir course.

Note. The lobular structure of the liver is intact. Stained with hematoxylin-eosin, $\times 100$ magnification.

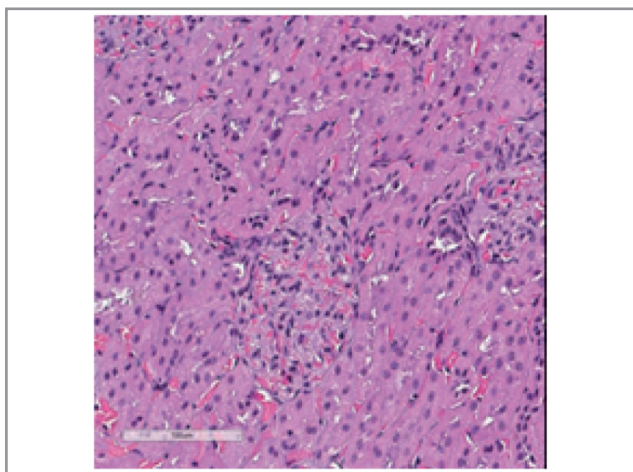


Рис. 4. Почки после курсового приёма препарата

Примечание. Здесь и на рис. 5, 6. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$.

Fig. 4. Kidneys after the Riamilovir course.

Note. Here and in fig. 5, 6. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$ magnification.

канальцев без существенных изменений: эпителии канальцев представлены однослойным эпителием со щеточной каёмкой на апикальной поверхности клеток, цитоплазма эпителиоцитов бледно-эозинофильная, гомогенная, ядра округлые, с дисперсным хроматином. Базальная мембрана канальцев и капилляров почечных клубочков не утолщена, одноконтурная, интерстиций не расширен, без фокусов склероза и инфильтрации. В мозговом слое структурные изменения отсутствуют (рис. 4).

При световой микроскопии строение почечной ткани неполовозрелых опытных крысят не отличается от гистологической нормы.

Селезёнка — определяется белая и красная пульпы, белая пульпа селезёнки представлена лимфоидными фолликулами, зональность в лимфоидных фолликулах белой пульпы дифференцируется. Красная пульпа не расширена. Капсула селезёнки не изменена, без наложений и без склероза (рис. 5).

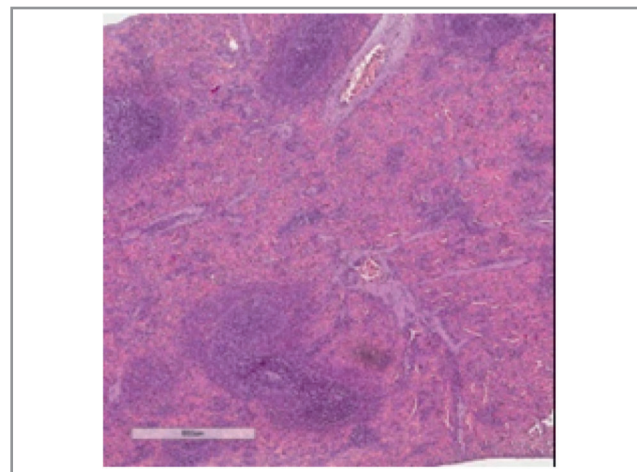


Рис. 5. Селезёнка после курсового применения препарата.

Fig. 5. Spleen after the Riamilovir course.

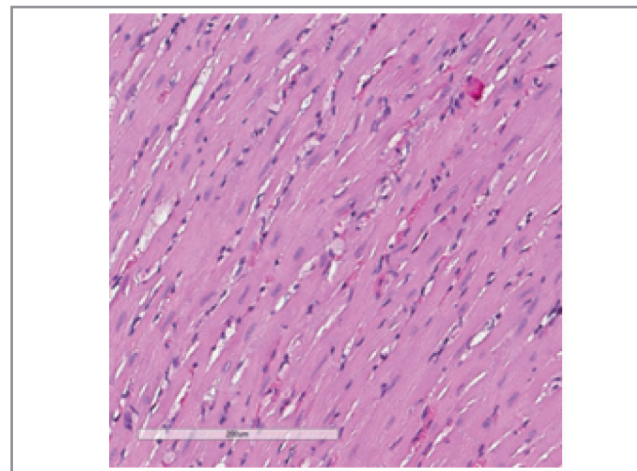


Рис. 6. Сердце после курсового применения препарата.

Fig. 6. Heart after the Riamilovir course.

Сердце — строение миокарда в целом соответствует гистологической норме: кардиомиоциты средних размеров, расположены равномерно, между кардиомиоцитами рыхлая соединительная ткань присутствует в минимальном количестве, капилляры. Плазмолемма кардиомиоцитов эозинофильная, однородная. Ядра кардиомиоцитов вытянутой формы, без признаков гипертрофии. В кардиомиоцитах определяется поперечная исчерченность. Очаги склероза в миокарде отсутствуют. Эндокард, перикард без особенностей (рис. 6).

Таким образом, при обзорной световой микроскопии каких-либо структурных изменений в печени, почках, селезёнке и сердце при 10-дневном внутрижелудочном введении Риамиловира не выявлено, что свидетельствует об отсутствии общего токсического действия данного препарата для половозрелых крыс.

Заключение

В результате данного исследования на половозрелых и половозрелых крысах установлена

безопасность применения препарата Риамиловир, не выявлено отрицательного воздействия его и на репродуктивную функцию животных, процесс оплодотворения, вынашивания и численность рождаемого помета. Крысы от самок опытных групп не отличались по физиологическим (внешним) показателям от крыс контрольных самок. Курсовое внутрижелудочное применение препарата Риамиловир половозрелым животным не оказывало влияния на прирост массы, функциональное состояние ЦНС, показатели периферической крови и её биохимические параметры, а также на морфологическую картину со стороны внутренних органов, что является подтверждением безопасности применения препарата Риамиловир на организм половозрелых крыс.

В результате проведения комплексного исследования подтверждён высокий профиль безопасности препарата Риамиловир, отрицательного воздействия при курсовом приёме не установлено, что даёт основание для перехода на клинический этап исследований препарата у беременных и кормящих женщин, подростков и детей младших возрастных групп.

Литература/References

1. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Грипп у взрослых», 2022 г. (ID:749) Разработаны: Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням им. В. И. Покровского (НАСИБ) и Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). Утверждены 28.12.22. Одобрены Научно-практическим советом Министерства здравоохранения России 27.12.2022 г. [Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF «Gripp u vzroslykh», 2022 g. (ID:749) Razrabotany: Natsional'naya assotsiatsiya spetsialistov po infektsionnym bolezniam im. VI. Pokrovskogo (NASIB) i Rossijskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov (RNMOT). Utverzhdeny 28.12.22. Odobreny Nauchno-prakticheskim sovetom Ministerstva zdoravookhraneniya Rossii 27.12.2022 g. (in Russian)]
2. Клинические рекомендации Минздрава РФ «ОРВИ у взрослых», 2021 г. (ID:724) Разработаны: Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов» и Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». Одобрены Научно-практическим советом Министерства здравоохранения России. [Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF «ORVI u vzroslykh», 2021 g. (ID:724) Razrabotany: Nekommercheskoe partnerstvo «Natsional'noe nauchnoe obshchestvo infektsionistov» i Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossijskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov». Odobreny Nauchno-prakticheskim sovetom Ministerstva zdoravookhraneniya Rossii. (in Russian)]
3. Клинические рекомендации Минздрава РФ «ОРВИ», 2022 г. (ID: 25) Разработаны: Союз педиатров России Одобрены Научно-практическим советом Министерства здравоохранения России 27.12.2022 г. [Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF «ORVI», 2022 g. (ID: 25) Razrabotany: Sojuz peditrov Rossii Odobreny Nauchno-prakticheskim sovetom Ministerstva zdoravookhraneniya Rossii 27.12.2022 g. (in Russian)]
4. Триазавирин®. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Triazavirin®. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata. Ministerstvo zdoravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. (in Russian)]
5. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017; 15 (3): 40–47. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-3-40-47>. [Sologub T.V., Tokin I.I., Midikari A.S., Tsvetkov V.V. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. Infektsionnye Bolezni. 2017; 15 (3): 40–47. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-3-40-47>. (in Russian)]
6. Киселев О. И., Дева Э. Г., Мельникова Т. И., Козелецкая К. Н. Киселев А. С., Русин В. Л., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического

- исследования. Вопросы вирусологии. 2012; 57 (6): 9–12. [Kiselev O. I., Deeva E. G., Mel'nikova T. I., Kozeleckaya K. N. Kiselev A. S., Rusinov V. L., Charushin V. N., Chupakhin O. N. Novyj protivovirusnyj preparat Triazavirin. Rezul'taty II fazy klinicheskogo issledovaniya. Voprosy Virusologii. 2012; 57 (6): 9–12. (in Russian)]
7. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Индронина Н.В. и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. Казанский медицинский журнал. 2018; 99 (2): 215–223. [Tikhonova E.P., Kuz'mina T.Jyu., Indronova N.V. i dr. Izuchenie effektivnosti protivovirusnykh preparatov (umifenovira, triazavirina) v otnoshenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsij. Kazanskij Meditsinskij Zhurnal. 2018; 99 (2): 215–223. (in Russian)]
 8. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., Олейниченко Е.В., Гладунова Е.П., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Калинина Ю.С., Сорокин П.В. Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (7–8): 27–30. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30>. [Sabitov A.U., Belousov V.V., Edin A.S., Olejnicenko E.V., Gladunova E.P., Tikhonova E.P., Kuz'mina T.Jyu., Kalinina Jyu.S., Sorokin P.V. Prakticheskij opyt primeneniya preparata Riamilovir v lechenii patsientov s COVID-19 srednej stepeni tyazhesti. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 65 (7–8): 27–30. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30>. (in Russian)]
 9. 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. [Kas'yanenko K.V., Kozlov K.V., Mal'tsev O.V. i dr. Otsenka effektivnosti riamilovira v kompleksnoj terapii bol'nykh COVID-19. Terapevticheskij Arkhiv. 2021; 93 (3): 290–294. (in Russian)]
 10. 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): 16–21. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21>. [Kas'yanenko K.V., Mal'tsev O.V., Kozlov K.V. i dr. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' primeneniya riamilovira pri lechenii patsientov s infektsiej vyzvannoj SARS-COV-2. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 65 (11): 16–21. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21>. (in Russian)]
 11. 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): 35–37. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37>. [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Jyu. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya preparata Riamilovir v lechenii patsientov s COVID-19. Antibiotiki i Khimioter. 2021; 66 (1–2): 35–37. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37>. (in Russian)]

12. *Сабитов А.У., Сорочкин П.В., Дашутина С.Ю.* Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Терапевтический архив.* 2021; 93 (4): 435–439. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200751>. [*Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Ju.* Opyt profilakticheskogo primeneniya preparata Riamilovir v ochagakh novej koronavirusnoj infektsii (COVID-19). *Terapevticheskij Arkhiv.* 2021; 93 (4): 435–439. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200751>. (in Russian)]
13. *Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В.* Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журнал инфектологии.* 2019; 11 (3): 20–26. [*Kasyanenko K.V., L'vov N.I., Mal'tsev O.V., Zhdanov K.V.* Nukleozidnye analogi v terapii gripa: istoriya i opyt. *Zhurnal Infektologii.* 2019; 11 (3): 20–26. (in Russian)]
14. *Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Мальцев О.В., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинина Ю.С., Сорочкин П.В., Челур С.В., Степанов А.В.* Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотер.* 2021; 66 (5–6): 48–57. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57>. [*Sabitov A.U., Kovtun O.P., Batskalevich N.A., Mal'tsev O.V., Zhdanov K.V., Esaulenko E.V., Tikhonova E.P., Kalinina Ju.S., Sorokin P.V., Chelur S.V., Stepanov A.V.* Metaanaliz randomizirovannykh klinicheskikh issledovaniy effektivnosti preparata Riamilovir v etiotropnoj terapii ostroj respiratornoj virusnoj infektsii. *Antibiotiki i Khimioter.* 2021; 66 (5–6): 48–57. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57>. (in Russian)]
15. *Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Львов Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинина Ю.С., Сорочкин П.В., Челур С.В., Степанов А.В.* Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа. *Антибиотики и химиотер.* 2021; 66 (5–6): 58–71. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-58-71>. [*Sabitov A.U., Kovtun O.P., Batskalevich N.A., L'vov N.I., Zhdanov K.V., Esaulenko E.V., Tikhonova E.P., Kalinina Ju.S., Sorokin P.V., Chelur S.V., Stepanov A.V.* Metaanaliz randomizirovannykh klinicheskikh issledovaniy effektivnosti preparata Riamilovir v etiotropnoj terapii gripa. *Antibiotiki i Khimioter.* 2021; 66 (5–6): 58–71. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-58-71>. (in Russian)]
16. *Понятие нормы в физиологии патофизиологии Б.Г. Юшков, Е.А. Корнева, В.А. Черешнев.* Альфа Принт. Екатеринбург, 2021; 563. [*Ponyatie normy v fiziologii patofiziologii B.G. Jyushkov, E.A. Korneva, V.A. Chereshev. Al'fa Print. Ekaterinburg, 2021; 563.* (in Russian)]

Информация об авторах

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

Ларионов Леонид Петрович — д. м. н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3878-9820

Добринская Мария Николаевна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9208-9417

Ледянкина Ольга Васильевна — к. фарм. н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0009-0003-6799-44-25

Осипенко Артур Васильевич — д. м. н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Валамина Ирина Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий Гистологической лаборатории ЦНИЛ, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7387-5287

Филиппова Елена Викторовна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5794-8132

Фатихов Илсур Муслимович — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0009-0004-9132

About the authors

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

Leonid P. Larionov — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3878-9820

Maria N. Dobrinskaya — Ph. D. in Medicine, Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9208-9417

Olga V. Ledyankina — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0009-0003-6799-4425

Artur V. Osipenko — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

Irene E. Valamina — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Histological Laboratory of the Central Scientific Research Laboratory, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7387-5287

Elena V. Philippova — Ph. D. in Medicine, Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5794-8132

Il'sur M. Fatikhov — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0009-0004-9132

Изучение токсического проявления этопозида при сопутствующем воздействии ацетилсалициловой кислотой в качестве протектора на примере мышей линии C57Bl/6J

*О. Н. АНТОСЮК¹, А. В. ГОРСКАЯ¹, Д. В. ПЕТРОВСКИЙ^{2,3}, Т. Д. ДУБАТОЛОВА⁴

¹ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

² ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

³ ФГБУН Институт систематики и экологии животных Сибирского отделения Российской академии наук (ИСиЭЖ СО РАН), Новосибирск, Россия

⁴ ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИМКБ СО РАН), Новосибирск, Россия

Study of the Toxic Manifestation of Etoposide the Concomitant Exposure of Acetyl Salicylic Acid As a Protector on the Example of C57Bl/6J Mice Line

*OLGA N. ANTOSYUK¹, ANNA V. GORSKAYA¹,
DMITRY V. PETROVSKI^{2,3}, TATYANA D. DUBATOLOVA⁴

¹ Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

² Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Institute of Systematics and Ecology of Animals of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Russia

⁴ Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Резюме

В работе приводятся результаты оценки генетической и цитогенетической токсичности этопозида и результаты оценки способности аспирина проявлять протекторные свойства против токсичности этопозида на мышах линии C57Bl/6J. Оценка цитогенетической активности и протекторности проводилась с использованием анализа хромосомных aberrаций в метафазных пластинках. Тестировали этопозид в концентрации 15 и 3 мг/кг и аспирин в концентрации 25 мг/кг массы животного. Результаты метафазного анализа показали, что этопозид в обеих концентрациях обладает цитогенетической токсичностью, а аспирин проявляет протекторные свойства против токсичности этопозида в концентрации 15 мг/кг. Результаты хромосомного анализа в отношении протекторности аспирина против этопозида в концентрации 3 мг/кг неоднозначны и требуют дальнейших экспериментов.

Ключевые слова: этопозид; ацетилсалициловая кислота; мыши линии C57Bl/6J; протекторные свойства; цитогенетическая токсичность; хромосомные aberrации

Для цитирования: Антосюк О. Н., Горская А. В., Петровский Д. В., Дубатолова Т. Д. Изучение токсического проявления этопозида при сопутствующем воздействии ацетилсалициловой кислотой в качестве протектора на примере мышей линии C57Bl/6J. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (5–6): 33–38. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-33-38>.

Abstract

The paper presents the results of evaluating the genetic and cytogenetic toxicity of etoposide, as well as the evaluation results of protective properties of aspirin against the toxicity of etoposide in C57Bl/6J mice. The cytogenetic activity and protective properties assessment was carried out using the chromosome aberration analysis in metaphase cells. Etoposide was tested at a concentration of 15 and 3 mg/kg and aspirin — at a concentration of 25 mg/kg of the animal. The results of metaphase analysis showed that etoposide exhibits cytogenetic toxicity in both doses, and aspirin exhibits protective properties against the toxicity of etoposide at a concentration of 15 mg/kg. The results of chromosome analysis regarding the protective properties of aspirin against etoposide at a concentration of 3 mg/kg are ambiguous and require further experiments.

Keywords: etoposide, acetylsalicylic acid, C57Bl/6J mice, protective properties, cytogenetic toxicity, chromosomal aberrations.

For citation: Study of the toxic manifestation of etoposide at the concomitant exposure of acetyl salicylic acid as a protector on the example of C57Bl/6J Mice Line. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 33–38. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-33-38>.

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Мира, д. 19, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Россия, 620002.
E-mail: antosuk-olga@mail.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 19 Mira st., Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, 620002 Russia. E-mail: antosuk-olga@mail.ru

Введение

Генетически и цитогенетически токсичные препараты могут проявлять мутагенную или канцерогенную активность, приводя к ущербу для здоровья человека. Этопозид обычно используется для лечения многих форм рака. Однако его применение связано с миелотоксичностью. Неоднократно заявлялось о развитии вторичного опухолеобразования после терапии этим препаратом [1–4]. Из-за невозможности полностью исключить использование цитогенетически активных препаратов, в том числе этопозидов, из терапии, проводятся исследования по поиску препаратов, обладающих антимуtagenными и антиканцерогенными свойствами, для снижения риска вторичного опухолеобразования.

Интерес к оценке протекторных свойств аспирина обусловлен его доступностью и употреблением большей частью населения. Кроме того, есть исследования показавшие, что приём аспирина приводит к снижению частоты опухолеобразования [5–9].

Поэтому настоящее исследование направлено на оценку протекторного эффекта аспирина по отношению к этопозиду.

Цель работы — выяснить, обладает ли ацетилсалициловая кислота свойствами протекции мутагенности и генотоксичности, индуцированных этопозидом, с использованием анализа хромосомных aberrаций в клетках костного мозга у мышей линии C57Bl/6J.

Материал и методы

Для оценки генетической токсичности этопозидов и протекторных свойств аспирина использовали анализ хромосомных aberrаций в клетках костного мозга у мышей.

Исследование проводили на мышях линии C57Bl/6J, свободных от специфических патогенов (SPF), полученных из Центра коллективного пользования SPF вивария Института цитологии и генетики СО РАН (ЦКП «SPF виварий» ИЦиГ СО РАН, Новосибирск). Возраст мышей на момент введения препаратов составлял 8 нед. Животных в период исследования содержали в барьерной зоне исследовательского блока ЦКП «SPF виварий» ИЦиГ СО РАН. В комнате содержания животных поддерживали следующие условия окружающей среды: избыточное давление 30–40 Па, 25–30-кратный обмен воздуха в час, температура $22\pm 3^\circ\text{C}$, относительная влажность 40–50%, шум не более 85 дБ, фотопериод 12С:12Т с плавным включением и выключением света. Мышей содержали в индивидуально вентилируемых клетках системы OptiMice. Корм и воду предоставляли без ограничений.

В эксперименте использовали «Этопозид-ЛЭНС», производитель: АО Верофарм, Россия и «Ацетилсалициловую кислоту» производителя АО Обновление ПФК, Россия.

Всего было сформировано 5 экспериментальных групп по 6 самок.

Первая группа (опыт 1) получала аспирин в концентрации 25 мг/кг массы тела в течение 3 дней, после чего производили одну инъекцию этопозидов в концентрации 3 мг/кг внутривенно.

Аспирин разводили в этиловом спирте 96%, до получения концентрации 100 мг активного вещества/мл. В 200 мл питьевой воды добавляли 0,155 мл полученного раствора, доводя

содержание аспирина в питьевой воде до 77,5 мкг/мл. Концентрация рассчитывалась из учёта того, что средняя масса мышей, участвующих в исследовании, равна 20 г, а количество воды, выпиваемой мышью в день равно 6–7 мл.

Вторая группа (опыт 2) получила этопозид в той же концентрации без предварительного предоставления аспирина. Третья группа (опыт 3), как и первая, получала аспирин и одну инъекцию этопозидов в концентрации 15 мг/кг. Четвертая группа (опыт 4) получила этопозид в той же концентрации без аспирина. Через 24 ч после введения этопозидов мыши подвергались эвтаназии. Затем производилось взятие материала и изготовление препаратов костного мозга. Мышам из групп, не получающих аспирин, в воду вводили 0,155 мл этилового спирта 96%.

Пятая группа — интактная, не получала ни аспирина ни этопозидов.

Во всех группах от каждого животного анализировали около 100 метафазных пластинок. Учитывали такие аномальные характеристики, как одиночные фрагменты, парные фрагменты, хромосомные и хроматидные обменные aberrации, полиплоидия.

Частота aberrантных клеток, полученных в каждом из опытов, сравнивалась с частотой aberrантных клеток в контроле с помощью метода углового преобразования Фишера (критерия Ф) при 1% уровне значимости ($p=0,01$).

Доказательством цитогенетической активности каждой из доз считали статистически значимое превышение доли aberrантных клеток в опыте по сравнению с контролем.

Критерием проявления аспирином протекторных свойств считали статистически значимое отличие доли aberrантных метафаз (AM) в группе животных, которая получала ацетилсалициловую кислоту перед введением этопозидов, от числа AM в группе, на которую воздействовали только этопозидом.

Результаты и обсуждение

Сравнение цито- и генотоксичности большой и малой доз этопозидов. Для статистической обработки данных использовали угловое преобразование Фишера. По результатам анализа данных, этопозид в концентрации 3 мг/кг массы не является цито- и генотоксичным. Количество AM в группе мышей также достоверно не отличается от такового в контрольной группе ($F=1,955$, $p<0,01$). Можно сделать вывод, что этопозид в такой низкой дозе не является опасным.

Этопозид в концентрации 15 мг/кг проявил цитогенетическую токсичность, вызывая достоверно большее количество aberrаций в группе мышей, получающих этопозид, по сравнению с контрольной группой ($F=7,748$, $p<0,01$). Сравнение долей AM в группах, получающих этопозид в высокой и низкой дозах, показало, что доля метафаз, возникшая в группе, получающей 15 мг/кг этопозидов, значительно превышает таковую в группе, получающей меньшую дозу этого препарата ($F=4,607$, $p<0,01$).

Можно сделать вывод, что этопозид в концентрации 15 мг/кг является цито- и генотоксичным, нуждаясь в протекторе.

Доля AM, появившаяся в опыте с высокой дозой этопозидов статистически значимо отличается от доли AM из опыта с низкой дозой. Таким образом, этопозид в дозе 15 мг/кг проявляет большую

Таблица 1. Доли aberrаций в клетках костного мозга мышей C57Bl/6J после воздействия на них этопозидом в концентрации 15 мг/кг и 3 мг/кг

Table 1. Proportions of aberrations in bone marrow cells of C57Bl/6J mice after exposure to etoposide at concentrations of 15 mg/kg and 3 mg/kg

Группа	Количество клеток	SF	PF	CA	IA+OA	Полисомия	AM	Количество aberrаций	Процент AM±SD	Результаты сравнения по критерию F
Опыт 2 (этопозид 15 мг/кг)	608	29	3	0	12	5	32	48	5,263±1,967	4,678, p=0,01
Опыт 4 (этопозид 3 мг/кг)	601	7	2	0	1	0	6	10	1±0,894	

Таблица 2. Повреждения клеток костного мозга мышей C57Bl/6J после введения этопозиды в концентрации 15 мг/кг и на фоне предварительного получения АСК

Table 2. Damage to bone marrow cells of C57Bl/6J mice after etoposide administration at a concentration of 15 mg/kg and against the background of preliminary ASA

Группа	Количество клеток	SF	PF	CA	IA+OA	Полисомия	AM	Количество aberrаций	Процент AM±SD	Результаты сравнения по критерию F
Опыт 1 (АСК + этопозид 15 мг/кг)	602	10	1	0	8	0	11	19	1,827±1,602	3,21, p=0,001
Опыт 2 (этопозид 15 мг/кг)	608	29	3	0	12	5	32	48	5,263±1,967	
Контроль	2200	4	0	1	0	2	7	7	0,318±0,498	—

токсичность, чем этопозид в дозе 3 мг/кг (табл. 1, рис. 1).

Протекторный эффект аспирина против цитогенетической активности этопозиды в концентрации 15 мг/кг

По результатам проведенного статистического анализа (см. рис. 1), доля aberrантных метафаз в опыте 1 значительно отличается от числа AM в опыте 2 ($F=3,409$, $p<0,01$). По этой причине можно сделать вывод о том, что аспирин выполняет роль протектора при сопутствующем введении этопозиды и снижает уровень индукции хромосомных повреждений (табл. 2).

Сравнение доли поврежденных клеток в опыте 1 и контрольной группе показывает, что число aberrантных метафаз в опытной группе также значительно отличается от числа спонтанных повреждений клеток в группе контроля: ($F=3,457$, $p<0,01$).

Это позволяет сделать вывод, что несмотря на то, что ацетилсалициловая кислота проявляет протекторные свойства и снижает токсическое действие, оказываемое этопозидом на клетки костного мозга, концентрации 25 мг/кг недостаточно для того, чтобы полностью компенсировать токсический эффект этого лекарственного средства и предотвратить повреждение клеток. В будущих опытах предполагается протестировать протекторный эффект более высоких доз ацетилсалициловой кислоты.

Протекторный эффект аспирина против цитогенетической активности этопозиды в концентрации 3 мг/кг. Сравнение долей поврежденных клеток в выборках, получающих только этопозид в концентрации 3 мг/кг и этопозид с

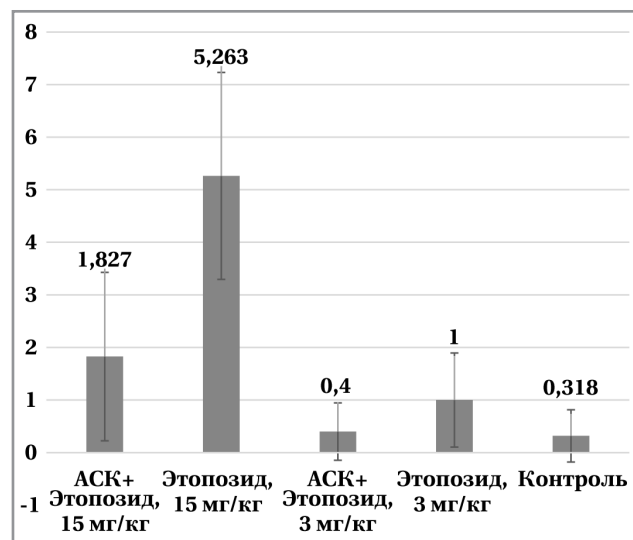


Рис. 1. Частота повреждений клеток мышей C57Bl/6J при воздействии на них этопозидом в концентрации 3 мг/кг (опыт 4) и этопозидом с аспирином (опыт 3).
Fig. 1. Frequency of cellular damage in C57Bl/6J mice exposed to etoposide at a concentration of 3 mg/kg (experiment 4) and etoposide with aspirin (experiment 3).

аспирином, показало, что число AM не имеет статистически значимых различий между двумя этими выборками ($F=1,206$, $p<0,01$) (табл. 3).

Также анализ данных показал, что доля aberrантных метафаз в выборке животных, которые получали ацетилсалициловую кислоту перед однократным введением этопозиды, не отличается статистически значимо от числа aberrантных метафаз, полученных для мышей из контрольной группы (см. рис. 1). ($F=0,343$, $p<0,01$).

Частота и спектр цитогенетических нарушений в клетках костного мозга. Свидетель-

Таблица 3. Повреждения клеток костного мозга мышей C57Bl/6J после введения этопозиды в концентрации 3 мг/кг и на фоне предварительного получения АСК
Table 3. Damage to bone marrow cells of C57Bl/6J mice after etoposide administration at a concentration of 3 mg/kg and against the background of preliminary ASA

Группа	Количество клеток	SF	PF	CA	IA+OA	Полисомия	AM	Количество aberrаций	Процент AM±SD	Результаты сравнения по критерию F
Опыт 3 (АСК + этопозид)	500	1	1	0	0	0	2	2	0,4±0,545	0,793, p=0,01
Опыт 4 (этопозид)	601	7	2	0	1	0	6	10	1±0,894	
Контроль	2200	4	0	1	0	2	7	7	0,318±0,498	—

Таблица 4. Частота и спектр aberrаций в клетках костного мозга мышей C57Bl/6J при однократном воздействии этопозидом и предварительном введении аспирина
Table 4. Frequency and spectrum of aberrations in bone marrow cells of C57Bl/6J mice with a single exposure to etoposide and preliminary administration of aspirin

Группа	SF	PF	OA	IA	CA	P	Число aberrаций
Опыт 1 (АСК + этопозид)	0,526±0,366	0,053±0,068	0,053±0,082	0,368±0,284	0	0	19
Опыт 2 (этопозид)	0,592±0,156	0,061±0,103	0,041±0,063	0,204±0,103	0	0,102±0,112	49
Опыт 3 (АСК + этопозид)	0,5±0,447	0,5±0,447	0	0	0	0	2
Опыт 4 (этопозид)	0,7±0,497	0,2±0,163	0	0,1±0,082	0	0	10
Контроль	0,571±0,344	0	0	0	0,143±0,096	0,286±0,311	7

Примечание. * — различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,01$).

Note. * — the differences are statistically significant in comparison with the control group ($p \leq 0.01$)

ства о цитогенетических нарушениях были разделены на: SF (одиночные фрагменты), PF (парные фрагменты), OA (межхромосомные обмены), IA (внутрихромосомные обмены), CA (хроматидные обмены) и P (полисомия) (табл. 4).

При оценке частоты и спектра цитогенетических нарушений в опыте с этопозидом в концентрации 15 мг/кг (опыт 2) было замечено, что преобладают aberrации хроматидного типа. Среди них преобладающим нарушением было появление одиночных фрагментов (0,604±0,156). Aberrации хроматидного типа возникают после репликации хромосом в фазах S и G2, затрагивая структуру одной из хроматид. Второй по встречаемости тип aberrаций — хромосомные обмены, среди которых преобладают внутрихромосомные (0,204±0,103). Эти повреждения относятся к aberrациям хромосомного типа, которые появляются в клетках во время G1 фазы, когда хромосома представлена однонитевой структурой.

В группе животных, которые, кроме этопозиды в концентрации 15 мг/кг, в течение трёх дней получали АСК также велика доля клеток с одиночными фрагментами (0,526±0,366). При сравнении долей этого типа aberrаций в опытах 1 и 2 не было выявлено достоверных различий ($F=0,343$, $p < 0,01$). Большую долю составляют хромосомные обмены, с преобладанием внутрихромосомных (0,368±0,284), однако достоверных различий между долями хромосомных обменов в опытах 1 и 2 не обнаружено ($F=1,391$, $p < 0,01$) (см табл. 4).

Кроме того, в этой группе отсутствуют клетки с полисомией, однако их число в опыте 2 настолько невелико, что невозможно оценить, зависит ли это от протекторных свойств АСК.

Можно сделать вывод, что аспирин не оказывает предпочтительного воздействия на какой-то конкретный вид aberrаций, вызываемых этопозидом.

В опыте с этопозидом в концентрации 3 мг/кг (опыт 4) преобладающий тип хромосомных аномалий — одиночные фрагменты (0,7±0,497).

В группе мышей, которые перед внутрибрюшинным введением дозы этопозиды 3 мг/кг получали аспирин в течение трёх дней, из aberrаций обнаружены только парные (0,5±0,447) и одиночные фрагменты (0,5±0,477). Однако эти повреждения встречены в единичных количествах, и их доля не может быть достоверно оценена.

Из сравнения долей разных типов aberrаций в опытах можно сделать вывод, что этопозид оказывает токсическое воздействие на клетки как на пресинтетической, так и на постсинтетической стадии клеточного цикла, однако большая доля влияния проявляется в постсинтетический период. Также опыты с большей дозой этопозиды позволяют сделать вывод, что аспирин снижает уровень aberrаций в клетках, не воздействуя направленно на какой-либо конкретный тип повреждений. Соотношение долей aberrаций в опытных и контрольной группах можно увидеть на рис. 2.

Обсуждение

Таким образом, исходя из вышенаписанного, можно заключить, что этопозид в концентрации 15 мг/кг проявляет цитогенетическую активность, воздействуя на клетки костного мозга мышей во время пресинтетической и постсинтетической стадии клеточного цикла, а аспирин достоверно снижает токсический эффект этого препарата, однако выбранной концентрации аспирина недостаточно, чтобы снизить число aberrаций до уровня контрольной группы.

Можно сделать вывод, что этопозид в дозировке 15 мг/кг нуждается в протекторе, в роли которого может выступить аспирин. Однако стоит провести исследования с более высокой дозой аспирина, чтобы выяснить в какой дозировке АСК будет снижать долю aberrаций, вызванных цитотоксиком, до доли мутаций, возникающих спонтанно в контрольной группе.

Основной вид повреждений, возникающий под влиянием этого препарата, — внутрихромосомные обмены и одиночные фрагменты. Аспирин, введённый перед воздействием этопозид, снижает его токсическое проявление, выступая протектором.

Этопозид в концентрации 3 мг/кг не проявил по результатам исследования цито- и генотоксичности, в связи с чем можно предположить, что такая низкая доза этого вещества оказывает незначительный эффект на клетки.

Сделанные выводы, согласуются с результатами, полученными в 2018 г., в работе группы бразильских учёных, которые также занимались изучением протекторных свойств аспирина [10]. В

результате проведённых исследований ими были выявлены антиоксидантные свойства ацетилсалициловой кислоты. Авторы предполагают, что антиоксидантная способность этого препарата является одним из основных механизмов снижения частоты опухолеобразования. Одна из причин цитотоксичности этопозид — это высокая активность миелопероксидазы, которая метаболизирует этопозид до высокотоксичных феноксильных радикалов и ортохинонов, которые приводят к уменьшению количества глутатиона и повышению окислительного стресса, что способствует усилению повреждения ДНК [11].

В представленной работе аспирин также мог ингибировать появление цитогенетических нарушений за счёт своих антиоксидантных свойств.

Заключение

Этопозид в концентрации 15 мг/кг по результатам метафазного анализа способен индуцировать хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей, т. е. проявляет цитогенетическую токсичность. Также токсичность этопозид в концентрации 15 мг/кг математически значимо отличается от токсичности этопозид в концентрации 3 мг/гм. Этопозид в концентрации 3 мг/кг не проявил значимой цитогенетической токсичности.

По результатам метафазного анализа аспирин в концентрации 25 мг/кг достоверно снижает долю aberrантных клеток, проявляя протекторные свойства против цитогенетической активности этопозид в концентрации 15 мг/кг. Против цитогенетической активности этопозид в концентрации

3 мг/кг аспирин, по результатам метафазного анализа, предположительно не проявляет протекторных свойств, так как не наблюдается достоверного снижения доли aberrантных клеток.

Полученные в результате проведённой работы данные позволяют сделать шаг в разработке схемы лечения этопозидом, при которой будет снижен риск возникновения вторичных опухолей.

Дополнительная информация

Информация о финансировании. Работа выполнена при финансовой поддержке, постановление № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02.A03.21.0006.

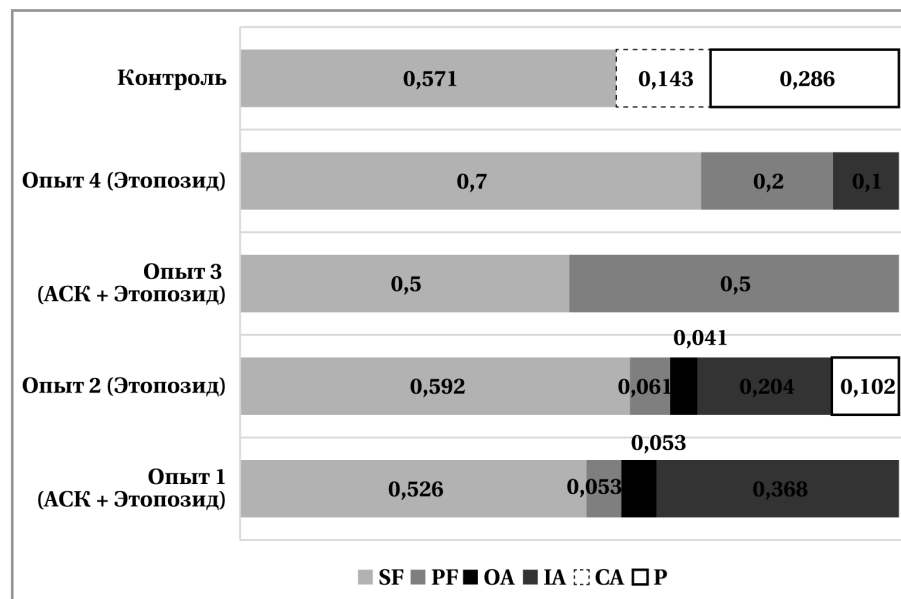


Рис. 2. Частота и спектр цитогенетических нарушений в клетках костного мозга мышей C57Bl/6J, процент aberrаций \pm SE.

Fig. 2. Frequency and spectrum of cytogenetic abnormalities in bone marrow cells of C57Bl/6J mice, the percentage of aberrations \pm SE.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Антосюк Ольга Николаевна — общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, анализ и описание цитологических препаратов. Горская Анна Владимировна — экспериментальная часть

работы: проведение воздействия препаратами и получение материала для цитологических препаратов. Петровский Дмитрий Валерианович — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Дубатолова Татьяна Дмитриевна — экспериментальная часть работы по взаимодействию с животными.

Литература/References

1. Sandoval C., Pui C.H., Bowman L.C., Heaton D., Hurwitz C.A., Raimondi S.C. et al. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol.* 1993; 11 (6): 1039–1045. doi: 10.1200/JCO.1993.11.6.1039.
2. Smith M.A., Rubinstein L., Ungerleider R.S. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks. *Med Pediatr Oncol.* 1994; 23 (2): 86–98. doi: 10.1002/mpo.2950230205.
3. Sortibrán A.N.C., Tellez M.G.O., Rodriguez-Arnaiz R. Genotoxic profile of inhibitors of topoisomerases I (camptothecin) and II (etoposide) in a mitotic recombination and sex-chromosome loss somatic eye assay of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 2006; 604 (1–2): 83–90. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.01.003. Epub 2006 Mar 9
4. Turner S.D., Wijnhoven S.W., Tinwell H., Lashford L.S., Rafferty J.A., Ashby J. et al. Assays to predict the genotoxicity of the chromosomal mutagen etoposide — focussing on the best assay. *Mutat Res/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 2001; 493 (1–2): 139–147. doi: 10.1016/s1383-5718(01)00170-x.
5. Brotans C., Benamouzig R., Filipiak K.J., Limmroth V., Borghi C. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach?. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015; 15 (2): 113–133. doi: 10.1007/s40256-014-0100-5.
6. Mills E.J., Wu P., Alberton M., Kanters S., Lanas A., Lester R. Low-dose aspirin and cancer mortality: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2012; 125 (6): 560–567. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.017.
7. Rothwell P.M., Fowkes F.G.R., Belch J.F.F., Orawa H., Warlow C.P., Meade T.W. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011; 377 (9759): 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.
8. Rothwell P.M., Wilson M., Price J.P., Belch J.F.F., Meade T.W., Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012; 379 (9826): 1591–1601. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60209-8.
9. Rothwell P.M., Algra A., Chen Z., Diener H.-C., Norrving B., Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet.* 2016; 388 (10042): 365–375. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8.
10. Oliveira V.C., Constante S.R.C., Polloni L., Orsolini P.C., Silva-Oliveira R.G., Machado N.M. et al. Protective effect of aspirin against mitomycin C-induced carcinogenicity, assessed by the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. *Drug Chem Toxicol.* 2018; 41 (3): 330–337. doi: 10.1080/01480545.2017.1415926.
11. Wang H., Luo Y., Lin Z., Lee I.-W., Kwon J., Cui X.-S. et al. Effect of ATM and HDAC inhibition on etoposide-induced DNA damage in porcine early preimplantation embryos. *PLoS One.* 2015; 10 (11): 1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0142561. eCollection 2015.

Информация об авторах

Антосюк Ольга Николаевна — к. б. н., доцент, УрФУ, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3902-298X

Горская Анна Владимировна — студентка, УрФУ, Екатеринбург, Россия

Петровский Дмитрий Валерианович — к.б.н., главный эксперт, Институт систематики и экологии СО РАН; ФИИ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0623-0363

Дубатолова Татьяна Дмитриевна — научный сотрудник, ФИИ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

About the authors

Olga N. Antosyuk — Ph. D. in Biology, Associate Professor, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3902-298X

Anna V. Gorskaya — student, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N.Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

Dmitry V. Petrovskii — Ph. D. in Biology, chief expert, Institute of Systematics and Ecology of Animals of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0623-0363

Tatyana D. Dubatolova — Researcher, Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Анализ проблемы антибиотикорезистентности

*М. А. МАЙСТРЕНКО, Е. Н. ЯКУШЕВА, Д. С. ТИТОВ

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

Analysis of The Antibiotic Resistance Problem

*MARINA A. MAISTRENKO, ELENA N. YAKUSHEVA, DMITRY S. TITOV

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

Резюме

Антибиотикорезистентность — это глобальная проблема здравоохранения всего мира. Для её решения требуются согласованные усилия в масштабах мирового сотрудничества. Во многих странах действуют программы, направленные на предупреждение развития антибиотикорезистентности, а также на стимулирование разработки новых лекарственных препаратов с противомикробной активностью. В период пандемии COVID-19 возросло применение антибактериальных препаратов, в том числе ненадлежащее, что может способствовать росту антибиотикорезистентности. Целью настоящего исследования являлось изучение мероприятий, направленных на борьбу с растущей антибиотикорезистентностью в мире, анализ рынка противомикробных препаратов Российской Федерации, а также сбор и обработка информации об антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания, развивающиеся на фоне COVID-19. Проведён анализ государственного реестра Российской Федерации по антибактериальным препаратам. Выполнена математико-статистическая обработка антибиотикорезистентности, согласно данным Европейского атласа эпиднадзора за инфекционными заболеваниями для *Klebsiella pneumoniae* в отношении фторхинолонов, аминогликозидов, цефалоспоринов III поколения, а также комбинированной устойчивости к данным антибактериальным препаратам за последние шестнадцать лет.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; антибактериальные лекарственные препараты

Для цитирования: Майстренко М. А., Якушева Е. Н., Титов Д. С. Анализ проблемы антибиотикорезистентности. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (5–6): 39–48. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-39-48>.

Abstract

Antibiotic resistance is a global health problem. Its solution requires concerted efforts on the scale of global cooperation. Programs to prevent the development of antibiotic resistance, as well as to stimulate the development of new drugs with antimicrobial activity are implemented in a lot of countries. The use of antibacterial drugs, including inappropriate use, has increased during the COVID-19 pandemic, which may contribute to the growth of antibiotic resistance. The aim of this study is to assess the measures aimed at combating the growing antibiotic resistance in the world, analyze the market of antimicrobial drugs in the Russian Federation, as well as collect and process information on the antibiotic resistance of microorganisms that cause infectious diseases that develop against the backdrop of COVID-19. The analysis of the state register of the Russian Federation for antibacterial drugs was carried out. Mathematical and statistical processing of antibiotic resistance was performed according to the data of the European Surveillance Atlas of Infectious Diseases for *Klebsiella pneumoniae* in relation to fluoroquinolones, aminoglycosides, third-generation cephalosporins, as well as combined resistance to these antibacterial drugs over the past sixteen years.

Keywords: antibiotic resistance; antibacterial drugs

For citation: Maistrenko M. A., Yakusheva E. N., Titov D. S. Analysis of the antibiotic resistance problem. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68 (5–6): 39–48. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-39-48>.

Актуальность

Антибиотикорезистентность — глобальная проблема современной медицины. Устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) возникает, когда микроорганизмы развивают механизмы, позволяющие им защищаться от воздействия химиотерапевтических препаратов.

Частным случаем устойчивости к противомикробным препаратам является антибиотикорезистентность — устойчивость бактерий к антибактериальным лекарственным средствам.

Резистентность микроорганизмов к антибактериальным лекарственным препаратам может быть природной и приобретённой. Истинная природная устойчивость характеризуется отсут-

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Маяковского, д.105, РязГМУ, г. Рязань, Россия, 390000.
E-mail: marina.maistrenko777@gmail.com

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 105 Mayakovskogo st., Ryazan State Medical University, Ryazan, 390000 Russia.
E-mail: marina.maistrenko777@gmail.com

ствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.

Под приобретённой устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда большая часть микробной популяции проявляет приобретённую устойчивость. Появление у бактерий приобретённой резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов [1].

Биохимические механизмы устойчивости бактерий к противомикробным лекарственным препаратам возможны за счёт:

- модификации мишени для лекарственного препарата;
- инактивации антибиотика;
- эффлюкса антибиотика из микробной клетки;
- нарушения проницаемости внешних структур микробной клетки;
- формирования метаболического «шунта» [1].

Приобретённая антибиотикорезистентность представляет собой всё более серьёзную угрозу для общественного здоровья во всём мире.

Для здравоохранения повсеместный рост антибиотикорезистентности означает, что:

- стандартные методы лечения инфекционных заболеваний больше не будут эффективно работать;
- течение инфекционных заболеваний будет тяжелее, а контролировать заболевание сложнее;
- повышается риск распространения инфекционных заболеваний;
- увеличиваются продолжительность заболевания и пребывание в стационаре, что влечёт за собой дополнительные экономические и социальные издержки;
- возрастает риск летальных исходов (в ряде случаев риск летальных исходов возрастает в два раза по сравнению с инфекционными заболеваниями, вызванными неустойчивыми бактериями).

Проблема антибиотикорезистентности требует согласованных усилий на местном, региональном и национальном уровнях, а также тес-

ного международного сотрудничества. Обеспечение разумного использования противомикробных препаратов является ключевым элементом в эффективном ответе на устойчивость микроорганизмов, поскольку нерациональное использование противомикробных препаратов способствует появлению и отбору устойчивых штаммов бактерий. В Глобальном плане действий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, а также в Европейском стратегическом плане действий ВОЗ по проблеме устойчивости к антибиотикам подчёркивается важность наблюдения за потреблением антибиотиков для выявления их нерационального использования [2]. 30 апреля 2014 г. ВОЗ впервые в своём докладе рассматривала проблемы устойчивости к антибиотикам на глобальном уровне. Глобальный план действий по решению растущей проблемы устойчивости к антибиотикам и другим противомикробным препаратам был одобрен на шестьдесят восьмой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2015 г. [3].

Данные об устойчивости отдельных видов микроорганизмов приведены на официальных сайтах ВОЗ и Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)). Так, например, показатель устойчивости к ципрофлоксацину в 33 представивших данные странах варьируется от 8,4 до 92,9% [4].

Пенициллин был впервые применён в 1941 г., а пенициллиноустойчивый золотистый стафилококк появился уже в 1942 г., пенициллиноустойчивый *Streptococcus pneumoniae* — 1967 г., *Neisseria gonorrhoeae*, продуцирующая пенициллиназу — 1976 г. Цефалоспорины широкого спектра действия (цефотаксим) были созданы в 1980 г., а спустя всего 3 года в 1983 г. появилась *Escherichia coli*, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра действия. Устойчивая к цефтазидиму-авибактаму *Klebsiella pneumoniae* появилась в тот же год, что и сам препарат — 2015 г. [5]. Однако не во всех случаях антибиотикорезистентность развивается так быстро, *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазу, устойчивая к имипенему появилась через 11 лет (в 1996 г.) после открытия препарата (в 1985 г.), ципрофлоксацинорезистентная *Neisseria gonorrhoeae* возникла спустя 20 лет (в 2007 г.) после создания препарата (в 1987 г.), устойчивая к азитромицину *Neisseria gonorrhoeae* появилась только спустя 31 год после появления препарата (1980 г.) [5].

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным 5,9% штаммов *S. pneumoniae* относятся к категории резистентных к пенициллину, 14,3% резистентны к ампициллину, устойчивость к цефтриаксону выявлена у 5,4%, резистентны к эритромицину, кларитромицину, азитромицину

24,3, 28,5 и 31%, соответственно, уровень резистентности к тетрациклинам составляет 33,1% [6].

Инициативы, направленные на борьбу с ростом антибиотикорезистентности. С 2011 г. в 90 стационарах Российской Федерации действует программа «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ). СКАТ — это комплекс необходимых для стационара мероприятий по оптимизации использования антимикробных препаратов, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Он представлен в клинических рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения антимикробных препаратов в стационарах Российской Федерации. Целями СКАТ являются: оптимизация применения антимикробных препаратов в стационарах (а именно стратификация пациентов по риску антибиотикорезистентности), а также сдерживание антибиотикорезистентности, включающее в себя уменьшение использования антибиотиков и замена антибиотиков, способствующих селекции резистентных микроорганизмов [7].

В рамках государственного задания 2015 г. была начата разработка онлайн-платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России (Карты антибиотикорезистентности России (AMRmap)), целью которой является анализ и визуализация данных антибиотикорезистентности. AMRmap — это онлайн-платформа, которая содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и распространённости основных генетических детерминант устойчивости к антибиотикам. База данных AMRmap регулярно пополняется и обновляется в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). В настоящее время база данных содержит информацию об антибиотикочувствительности более чем 45 тыс. клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ за 1997–2019 гг., тестирование которых проводилось в центральной лаборатории НИИАХ. Категории чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам определяются в соответствии с действующими рекомендациями The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) и Российскими клиническими рекомендациями [8–10]. Однако, к сожалению, на сегодняшний день в базе данных AMRmap не для всех субъектов Российской Федерации представлена исчерпывающая информация.

В 2017 г. Минздрав России разработал и внёс в Правительство Российской Федерации Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. [11].

Несмотря на рост антибиотикорезистентности, сокращения применения антибактериальных препаратов в мире не наблюдается. В исследовании «Изменения в потреблении противомикробных препаратов в Европейском регионе, 2014–2018 гг. ESAC-Net и Европейское региональное бюро ВОЗ» представлены данные общего потребления антибактериальных средств для системного применения (АТС J01), выраженные в установленных суточных дозах (defined daily dose (DDD)) на 1000 жителей в день, по фармакологическим подгруппам в 2018 г. Среди стран, предоставивших информацию, страной, где потребление (суточной дозы на 1000 населения) парентеральных антимикробных препаратов является максимальным, стала Греция. Минимальное потребление у Азербайджана. Российская Федерация (РФ) находится на 35-м месте по количеству применяемых антибиотиков [12].

В настоящее время мониторинг устойчивости к антибиотикам и передачу соответствующих данных осуществляет рекордное количество стран, что знаменует важный шаг вперёд в глобальной борьбе с антибиотикорезистентностью [13]. Однако коронавирусная инфекция 2019 г. (Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV) и охватившая весь мир, негативно отразилась на проблеме антибиотикорезистентности. Во время пандемии COVID-19 развитие устойчивости к антибиотикам может значительно ускориться, к сожалению, в том числе из-за их нерационального применения.

Используя данные объёма государственных закупок лекарств, отражённых в Едином структурированном справочнике-каталоге лекарственных препаратов (ЕСКЛП), можно проследить тенденцию роста объёма закупок в денежном выражении некоторых антибактериальных препаратов, которые применялись для лечения присоединённых бактериальных инфекций в разгар пандемии COVID-19. В качестве примера были рассмотрены: цефтриаксон, амоксициллин и азитромицин (рис. 1). В сравнении 2019 г. и 2020 г. по всем МНН произошёл значительный рост объёма закупок (в денежном выражении) антибактериальных препаратов (на 92% выросли закупки амоксициллина, на 256% — цефтриаксона и на 742% азитромицина). В интервале 2020–2021 гг. самый большой прирост закупок наблюдался у цефтриаксона (133%), что в денежном выражении составило 1 858 492 392,46 руб. В сравнении 2021 г. и 2022 г. наблюдается спад уровня закупок, по азитромицину и амоксициллину: стоимость государственных закупок практически вернулась к «доковидному» уровню [14].

Однако, согласно данным Национального института передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)), сопутствующие бактериальные инфекции у пациентов с COVID-19 встречаются реже, чем в 10% случаев, а неоправданное применение антибиотиков ведёт к росту антимикробной резистентности, к риску псевдомембранозного колита, связанного с антибиотик-ассоциированной инфекцией *Clostridioides difficile* [15].

Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по применению антибактериальных препаратов для стартовой терапии COVID-19 для пациентов с поражением нижних дыхательных путей, на первых этапах временные методические рекомендации (версия от 01.05.2020) включали в себя амоксициллин-клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, линезолид. Азитромицин в комбинации с гидроксихлорохином входил в этиотропную терапию заболевания. Однако уже в 10 версии рекомендаций (от 08.02.2021) отсутствуют антибактериальные препараты при этиотропной терапии. А антибактериальная терапия осуществляется только в случае подтверждённого присоединения бактериальной инфекции со следующих препаратов — амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины III поколения, макролиды [16, 17].

Крупнейшие организации по охране здоровья всего мира продолжают поднимать тему опасности развития антибиотикорезистентности, особенно в последствиях COVID-19. Многие из этих организаций разработали стратегии поощрения разработчиков новых антибиотиков. Так, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) в качестве одного из механизмов стимулирования создания новых антибиотиков рассматривает предоставление экономических стимулов разработчикам. В качестве примера может выступать программа, специально разработанная для антибактериальных и противогрибковых препаратов, предназначенных для лечения серьёзных или опасных для жизни инфекций (Qualified infectious disease product — QIDP). Препараты, регистрируемые в рамках данной программы, получают приоритетный статус. Кроме того, после одобрения им предоставляется пятилетнее продление срока действия исключительных прав [18]. Вероятно, существующие на сегодняшний день механизмы стимуляции разработки новых противомикробных препаратов недостаточны, так как FDA продолжает вести поиск дополнительных стимулов. В настоящее время обсуждается возможность изменения

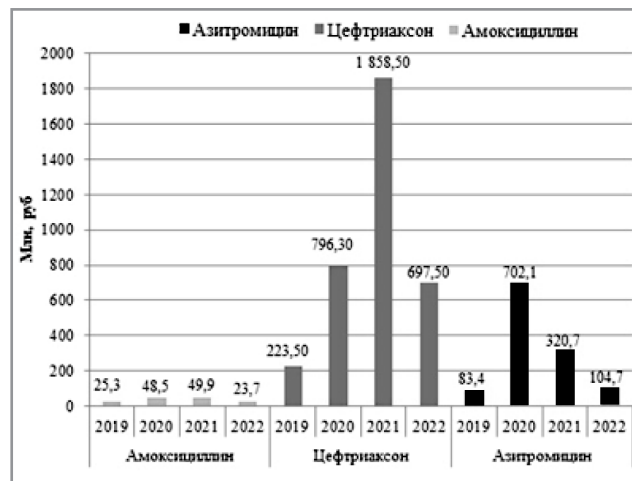


Рис. 1. Государственная закупка антибактериальных препаратов в РФ с 2019 по 2022 гг. (в денежном выражении).

Fig. 1. State procurement of antibacterial drugs in the Russian Federation from 2019 to 2022 (in monetary terms).

модели возмещения стоимости ряда новых противомикробных препаратов, которые отвечают важнейшим потребностям общественного здравоохранения (обладают эффективностью против опасных инфекций, устойчивых к нескольким противомикробным лекарственным средствам). Рассматривается инициатива перехода от возмещения стоимости лекарств на модель лицензирования, при которой клиники, назначающие данные лекарственные препараты, будут выплачивать фиксированный лицензионный сбор за доступ к препарату, получая право использовать определённое количество доз. Также FDA одобрило программу применения антибиотиков для ограниченного контингента пациентов Limited Population Antibacterial Drug (LPAD), а также меры, направленные на разумное использование антибиотиков в учреждениях здравоохранения и сельском хозяйстве [18]. На наш взгляд часть описанных выше механизмов, предлагаемых FDA, при недостаточной проработке регуляторных механизмов могут спровоцировать социальное неравенство и разобщение разных социальных слоёв граждан в отношении реализации их прав на оказание качественной медицинской помощи на современном научно-техническом уровне.

Несмотря на все принимаемые регуляторами разных стран меры по борьбе с антибиотикорезистентностью, в начале 2020 г. на официальном сайте Организации объединённых наций (ООН) появились сведения о сокращении финансирования частными компаниями разработки новых антибиотиков из-за отсутствия прорыва в данной области [19].

Для решения проблемы финансирования и изыскания источников инвестиций для разра-

ботки новых антибиотиков ВОЗ и некоммерческой организацией по исследованию и разработке лекарств — Инициатива «Лекарства от забытых болезней» (DND i) было организовано «Глобальное партнёрство по исследованиям и разработкам антибиотиков» (The Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP)) с целью создания инновационных лекарственных препаратов. Кроме того, ВОЗ тесно сотрудничает с другими некоммерческими финансовыми партнёрами, такими как Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X), стимулируя исследования в области антибактериальных препаратов [19]. Ещё одна новая важная инициатива — создание фонда по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Данное партнёрство реализовано коалицией фармацевтических компаний, благотворительных организаций, Европейского инвестиционного банка при поддержке ВОЗ, целью которого является повышение эффективности и ускорение разработки антибиотиков за счёт увеличения объёма глобального совместного финансирования. Ожидается, что фонд будет играть важную роль в обеспечении необходимого объёма финансирования разработок наиболее инновационных и перспективных продуктов [19].

Материал и методы

В работе использовались методы сравнительного анализа, агрегирования данных, математико-статистической обработки с использованием программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии AX003J115213FAACD-X), GraphPad-Prism 9.0 и офисного пакета «Microsoft Office XP».

Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Для оценки показателей, распределение которых отличалось от нормального (непараметрические данные), применяли критерий Фридмана. В качестве метода множественных сравнений использовали критерий Данна. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для целей описательной статистики рассчитывали медиану (Median), верхний и нижний квартили (Iq; uq).

Информационную базу исследования составили данные антибиотикорезистентности (в %) Европейского атласа эпиднадзора за инфекционными заболеваниями с 2005 г. по 2020 г. Объём выборки для каждой серии составил $n=30$ (Австрия, Бельгия, Болгария, Хорватия, Кипр, Чехия, Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Венгрия, Исландия, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Румыния, Словакия, Словения, Испания, Швеция, Объединённое Королевство) [20].

Результаты и обсуждение

Структура фармацевтического рынка Российской Федерации с учётом времени создания препаратов. Анализ фармацевтического рынка Российской Федерации, выполненный по 74 международным непатентованным наименованиям (МНН) антибактериальных лекарственных препаратов и их комбинациям (более 750 торговых наименований) согласно данным государственного реестра РФ [21], а также информации базы данных PubMed («возраст» действующего вещества был рассчитан исходя из первого упоминания о нём в базе данных PubMed) показал, что наиболее эффективным с точки зрения времени создания новых фармакологически активных веществ, обладающих антибактериальной активностью (рис. 2) и новых антибактериальных лекарственных препаратов, в том числе комбинированных (рис. 3), стал период 1981–1990 гг.

Анализ изменений антибиотикорезистентности в странах Европы с течением времени. Исследование изменений антибиотикорезистентности с течением времени использования было выполнено на примере микроорганизма *Klebsiella pneumoniae*, по данным Европейского атласа эпиднадзора за инфекционными заболеваниями. Согласно сведениям ВОЗ, данный возбудитель входит в список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» [22], а также является одним из возбудителей бактериальных коинфекций при COVID-19 [23]. Уровень антибиотикорезистентности изучался в отношении фторхинолонов, аминогликозидов, цефалоспоринов III поколения и устойчивость к комбина-



Рис. 2. Количество новых антибиотиков (в том числе ингибиторозащищённых) на Российском фармацевтическом рынке по временным промежуткам.

Fig. 2. The ratio of the number of new antibiotics (including inhibitor-protected ones) on the Russian pharmaceutical market to time periods.

ции данных препаратов (комбинированная устойчивость). Выбор антибиотиков обусловлен их присутствием во временных методических рекомендациях по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 13 (14.10.2021). Данные лекарственные препараты входят в различные режимы антибактериальной терапии тяжёлой внебольничной пневмонии при госпитализации [24].

Данные 30 стран Европейского атласа по эпиднадзору в отношении наличия резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам, цефалоспорином III поколения и комбинированной устойчивости к данным препаратам у *K. pneumoniae* свидетельствуют о статистически значимом росте уровня антибиотикорезистентности с течением времени (таблица). Так, статистически значимые изменения ($p=0,000$) уровня антибиотикорезистентности 2020 г. по сравнению с 2005 г. свидетельствуют о росте резистентности *K. pneumoniae* к фторхинолонам, цефалоспорином III поколения и комбинированной устойчивости. Аналогично можно говорить о росте антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* к аминогликозидам ($p=0,001$).

В 2005 г. усреднённый уровень резистентности *K. pneumoniae* к фторхинолонам составлял 11,10% [4,90%; 18,20%], в сравнении с 2020 г., в котором усреднённый уровень резистентности составил 31,00% [13,10%; 50,00%], выявились статистически значимые различия ($p=0,000$) на +179,28% [+167,35%; +174,73%] (рис. 4).

В 2005 г. усреднённый уровень резистентности *K. pneumoniae* к аминогликозидам составлял 7,90% [3,40%; 25,70%], в сравнении с 2020 г., в котором усреднённый уровень резистентности составил 20,70% [7,30%; 34,90%], выявились статистически значимые различия ($p=0,001$) на +162,03% [+114,71%; +35,80%] (рис. 5).

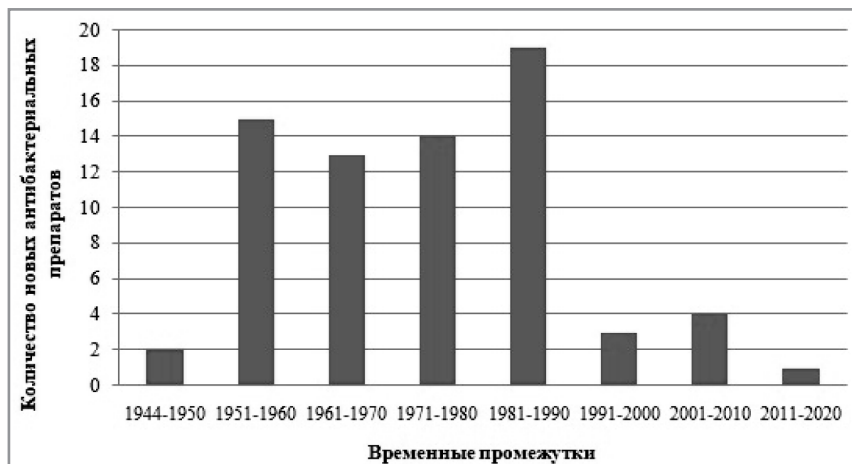


Рис. 3. Количество новых антибактериальных препаратов (в том числе комбинированных) на Российском фармацевтическом рынке по временным промежуткам.

Fig. 3. The ratio of the number of new antibacterial drugs (including combined ones) on the Russian pharmaceutical market to time periods.

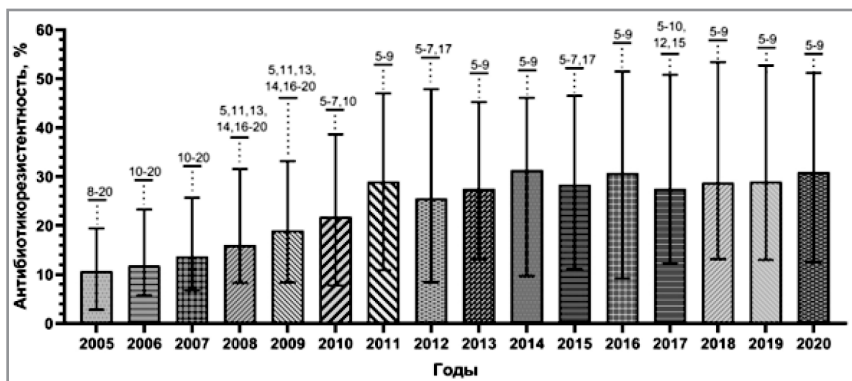


Рис. 4. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* к фторхинолонам (в %) (Media (lq; uq))

Примечание. Здесь и на рис. 5–7: цифровые обозначения см. примечание к таблице.

Fig. 4. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* to fluoroquinolones (in %) (Media (lq; uq))

Note. Here and in Fig. 5–7: for numerical designations, see note in Table. 1.

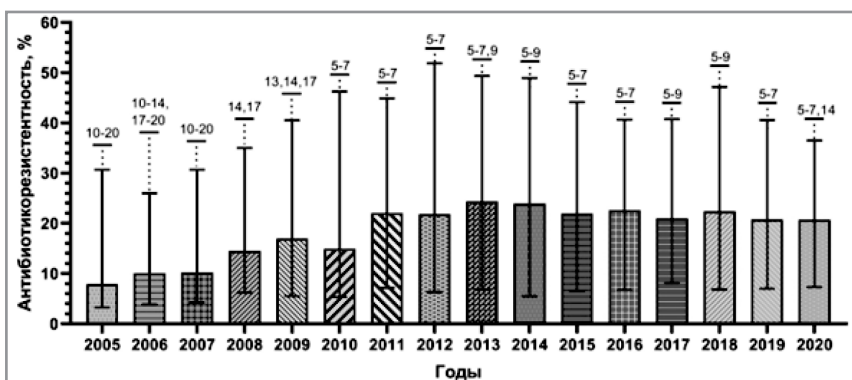


Рис. 5. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* к аминогликозидам (в %) (Media (lq; uq)).

Fig. 5. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* to aminoglycosides (in %) (Media (lq; uq))

Динамика антибиотикорезистентности у *K. pneumoniae*
Dynamics of antibiotic resistance in *K. pneumoniae*

Анализ изменений антибиотикорезистентности (в %) Media (Iq; uq)				
Год	Фторхинолоны	Аминогликозиды	Цефалоспорины III пок.	Комб. Уст.
2005	11,10 (4,90; 18,20) ⁸⁻²⁰ ⁸ p=0,022; ¹⁰⁻²⁰ p=0,000 ⁹ p=0,036;	7,90 (3,40; 25,70) ¹⁰⁻²⁰ ^{10,12} p=0,010; ^{14,17} p=0,000; ¹¹ p=0,004; ¹⁸ p=0,009; ¹³ p=0,002; ¹⁹ p=0,019; ¹⁵ p=0,006; ²⁰ p=0,016 ¹⁶ p=0,007;	6,90 (2,20; 23,60) ⁸⁻²⁰ ⁸ p=0,040; ¹⁰⁻²⁰ p=0,000 ⁹ p=0,004;	2,80 (0,40; 14,50) ⁸⁻²⁰ ⁸ p=0,010; ¹⁰ p=0,001; ⁹ p=0,039; ¹¹⁻²⁰ p=0,000
2006	11,85 (5,85; 23,25) ¹⁰⁻²⁰ ^{10,15} p=0,001; ¹² p=0,002; ^{11,13,14,16-20} p=0,000	10,10 (4,20; 25,90) ^{10-14,17-20} ^{10,12} p=0,005; ¹⁸ p=0,004; ¹¹ p=0,002; ¹⁹ p=0,010; ¹³ p=0,001; ²⁰ p=0,008 ^{14,17} p=0,000;	12,35 (6,05; 33,45) ⁹⁻²⁰ ⁹ p=0,011; ¹⁰ p=0,001; ¹¹⁻²⁰ p=0,000	4,30 (0,95; 15,75) ⁸⁻²⁰ ⁸ p=0,010; ¹⁰ p=0,001; ⁹ p=0,039; ¹¹⁻²⁰ p=0,000
2007	13,70 (7,05; 24,90) ¹⁰⁻²⁰ ¹² p=0,012; ^{14,16} p=0,002; ^{10,15} p=0,008; ¹⁷⁻²⁰ p=0,000 ^{11,13} p=0,001;	10,20 (4,60; 30,05) ¹⁰⁻²⁰ ^{10,12} p=0,004; ^{16,18} p=0,003; ^{11,13} p=0,001; ¹⁹ p=0,008; ^{14,17} p=0,000; ²⁰ p=0,011 ¹⁵ p=0,002;	11,45 (6,65; 34,65) ⁹⁻²⁰ ⁹ p=0,020; ¹⁰ p=0,002; ¹¹⁻²⁰ p=0,000	5,60 (0,35; 17,50) ^{10-16,18-20} ¹⁰ p=0,014; ^{12,15,19} p=0,001; ^{11,13,14,16,18,20} p=0,000
2008	16,00 (8,30; 31,60) ^{5,11,13,14,16-20} ⁵ p=0,022; ¹⁷ p=0,000; ¹¹ p=0,023; ¹⁸ p=0,001; ¹³ p=0,017; ¹⁹ p=0,003; ¹⁴ p=0,046; ²⁰ p=0,007 ¹⁶ p=0,044;	14,50 (6,20; 35,00) ^{14,17} ¹⁴ p=0,016; ¹⁷ p=0,026	15,20 (7,60; 36,80) ^{5,11-20} ⁵ p=0,040; ¹⁵ p=0,006; ^{11,12} p=0,002; ^{16,17} p=0,000; ^{13,18} p=0,001; ¹⁹ p=0,004; ¹⁴ p=0,003; ²⁰ p=0,009	7,20 (3,70; 21,70) ^{5,6,11,14,16-18} ^{5,6} p=0,010; ¹⁶ p=0,027; ¹¹ p=0,044; ¹⁷ p=0,002; ¹⁴ p=0,018; ¹⁸ p=0,021
2009	19,00 (8,40; 33,20) ^{5,11,13,14,16-20} ⁵ p=0,036; ¹⁶ p=0,027; ¹¹ p=0,014; ^{17,18} p=0,000; ¹³ p=0,010; ¹⁹ p=0,002; ¹⁴ p=0,029; ²⁰ p=0,004	17,00 (5,50; 40,50) ^{13,14,17} ¹³ p=0,048; ¹⁴ p=0,007; ¹⁷ p=0,013	18,70 (7,60; 49,00) ^{5-7,11-14,16-19} ⁵ p=0,004; ¹⁴ p=0,031; ⁶ p=0,011; ¹⁶ p=0,006; ⁷ p=0,020; ¹⁷ p=0,001; ¹¹ p=0,025; ¹⁸ p=0,014; ¹² p=0,021; ¹⁹ p=0,040 ¹³ p=0,009;	12,45 (3,25; 22,50) ^{5,6,11-20} ^{5,6} p=0,039; ¹⁶ p=0,006; ¹¹ p=0,011; ¹⁷ p=0,000; ¹² p=0,027; ¹⁸ p=0,005; ¹³ p=0,021; ¹⁹ p=0,030; ¹⁴ p=0,004; ²⁰ p=0,014 ¹⁵ p=0,028;
2010	21,80 (8,20; 38,50) ^{5-7,10} ⁵ p=0,000; ⁷ p=0,008; ⁶ p=0,001; ¹⁰ p=0,027	14,90 (5,60; 46,20) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,010; ⁶ p=0,005; ⁷ p=0,004	17,30 (9,70; 46,50) ^{5-7,16,17} ⁵ p=0,000; ¹⁶ p=0,044; ⁶ p=0,001; ¹⁷ p=0,021 ⁷ p=0,002;	14,70 (3,40; 23,60) ^{5-7,17} ^{5,6} p=0,001; ¹⁷ p=0,021 ⁷ p=0,014;
2011	29,00 (11,60; 45,70) ⁵⁻⁹ ^{5,6} p=0,000; ⁸ p=0,023; ⁷ p=0,001; ⁹ p=0,014	22,05 (7,20; 43,80) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,004; ⁷ p=0,001 ⁶ p=0,002;	32,80 (11,10; 48,20) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,025 ⁸ p=0,002;	19,40 (3,80; 33,30) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,011 ⁸ p=0,044;
2012	25,60 (8,80; 47,20) ^{5-7,17} ⁵ p=0,000; ⁷ p=0,012; ⁶ p=0,002; ¹⁷ p=0,019	21,85 (6,40; 51,30) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,010; ⁷ p=0,004 ⁶ p=0,005;	24,95 (11,80; 52,10) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,021 ⁸ p=0,002;	18,25 (3,40; 37,90) ^{5-7,9} ^{5,6} p=0,000; ⁹ p=0,027 ⁷ p=0,001;
2013	27,55 (14,60; 45,10) ⁵⁻⁹ ^{5,6} p=0,000; ⁸ p=0,017; ⁷ p=0,001; ⁹ p=0,010	24,35 (7,00; 48,90) ^{5-7,9} ⁵ p=0,002; ⁹ p=0,048 ^{6,7} p=0,001;	28,70 (13,60; 52,00) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,009 ⁸ p=0,001;	16,45 (4,80; 33,30) ^{5-7,9} ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,021
2014	31,40 (10,40; 45,50) ⁵⁻⁹ ^{5,6} p=0,000; ⁸ p=0,046; ⁷ p=0,002; ⁹ p=0,029	23,95 (5,50; 48,80) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,007 ⁸ p=0,016;	28,95 (9,30; 52,90) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,031 ⁸ p=0,003	17,80 (3,90; 35,50) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,004 ⁸ p=0,018;
2015	28,40 (11,70; 45,80) ^{5-7,17} ⁵ p=0,000; ⁷ p=0,008; ⁶ p=0,001; ¹⁷ p=0,029	22,00 (6,90; 43,40) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,006; ⁷ p=0,002 ⁶ p=0,003;	26,00 (10,20; 51,70) ⁵⁻⁸ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁸ p=0,006	17,30 (3,60; 32,40) ^{5-7,9} ^{5,6} p=0,000; ⁹ p=0,028 ⁷ p=0,001;
2016	30,80 (9,80; 50,50) ⁵⁻⁹ ^{5,6} p=0,000; ⁸ p=0,044; ⁷ p=0,002; ⁹ p=0,027	22,60 (6,80; 38,50) ⁵⁻⁷ ⁵ p=0,007; ^{6,7} p=0,003;	29,80 (10,50; 51,80) ⁵⁻¹⁰ ⁵⁻⁸ p=0,000; ¹⁰ p=0,044 ⁹ p=0,006;	17,80 (3,90; 32,70) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,006 ⁸ p=0,027;
2017	27,55 (12,50; 49,20) ^{5-10,12,15} ⁵⁻⁹ p=0,000; ¹² p=0,019; ¹⁰ p=0,027; ¹⁵ p=0,029	21,00 (8,20; 37,80) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,013 ⁸ p=0,026;	28,05 (11,40; 53,20) ⁵⁻¹⁰ ⁵⁻⁸ p=0,000; ¹⁰ p=0,021 ⁹ p=0,002;	16,60 (4,70; 33,10) ^{5,7-10} ^{5,7,9} p=0,000; ¹⁰ p=0,021 ⁸ p=0,002;
2018	28,85 (13,20; 52,70) ⁵⁻⁹ ^{5-7,9} p=0,000; ⁸ p=0,001	22,40 (7,00; 46,70) ⁵⁻⁹ ⁵ p=0,009; ⁷ p=0,003 ⁶ p=0,004;	30,10 (12,90; 53,30) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,014 ⁸ p=0,001;	18,60 (4,70; 38,70) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ p=0,000; ⁹ p=0,005 ⁸ p=0,021;

Продолжение таблицы
Table continued

Анализ изменений антибиотикорезистентности (в %) Media (lq; uq)				
Год	Фторхинолоны	Аминогликозиды	Цефалоспорины III пок.	Комб. Уст.
2019	29,05 (13,10; 52,10) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ $p=0,000$; ⁹ $p=0,002$ ⁸ $p=0,003$	20,80 (7,30; 39,80) ⁵⁻⁷ ⁵ $p=0,019$; ⁷ $p=0,008$ ⁶ $p=0,010$	27,75 (10,60; 53,00) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ $p=0,000$; ⁹ $p=0,040$ ⁸ $p=0,004$	17,65 (4,80; 35,30) ^{5-7,9} ^{5,6} $p=0,000$; ⁹ $p=0,030$ ⁷ $p=0,001$
2020	31,00 (13,10; 50,00) ⁵⁻⁹ ⁵⁻⁷ $p=0,000$; ⁹ $p=0,004$ ⁸ $p=0,007$	20,70 (7,30; 34,90) ^{5-7,14} ⁵ $p=0,016$; ⁷ $p=0,007$ ⁶ $p=0,008$	27,80 (11,20; 52,20) ⁵⁻⁸ ⁵⁻⁷ $p=0,000$; ⁸ $p=0,009$	18,20 (4,70; 31,80) ^{5-7,9} ⁵⁻⁷ $p=0,000$; ⁹ $p=0,014$ ⁸ $p=0,023$

Примечание. Комбинированная устойчивость (фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины III поколения). ⁵ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2005 г.; ⁶ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2006 г.; ⁷ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2007 г.; ⁸ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2008 г.; ⁹ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2009 г.; ¹⁰ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2010 г.; ¹¹ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2011 г.; ¹² — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2012 г.; ¹³ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2013 г.; ¹⁴ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2014 г.; ¹⁵ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2015 г.; ¹⁶ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2016 г.; ¹⁷ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2017 г.; ¹⁸ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2018 г.; ¹⁹ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2019 г.; ²⁰ — уровень значимости $<0,05$ ($p<0,05$) по сравнению со значениями антибиотикорезистентности 2020 г.

Note. Note. Combined resistance (fluoroquinolones, aminoglycosides, third-generation cephalosporins). ⁵ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2005; ⁶ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2006; ⁷ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2007; ⁸ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2008; ⁹ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2009; ¹⁰ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2010; ¹¹ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2011; ¹² — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2012; ¹³ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2013; ¹⁴ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2014; ¹⁵ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2015; ¹⁶ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2016; ¹⁷ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2017; ¹⁸ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2018; ¹⁹ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2019; ²⁰ — significance level <0.05 ($p<0.05$) compared with the values of antibiotic resistance in 2020.

В 2005 г. усреднённый уровень резистентности *K. pneumoniae* к цефалоспорином III поколения составлял 6,90% [2,20%; 23,60%], в сравнении с 2020 г., в котором усреднённый уровень резистентности составил 27,80% [11,2%; 52,20%], выявились статистически значимые различия ($p=0,000$) на +302,90% [+409,10%; +121,19%] (рис. 6).

В 2005 г. усреднённый уровень комбинированной резистентности *K. pneumoniae* составлял 2,80% [0,40%; 14,50%], в сравнении с 2020 г., в котором усреднённый уровень резистентности

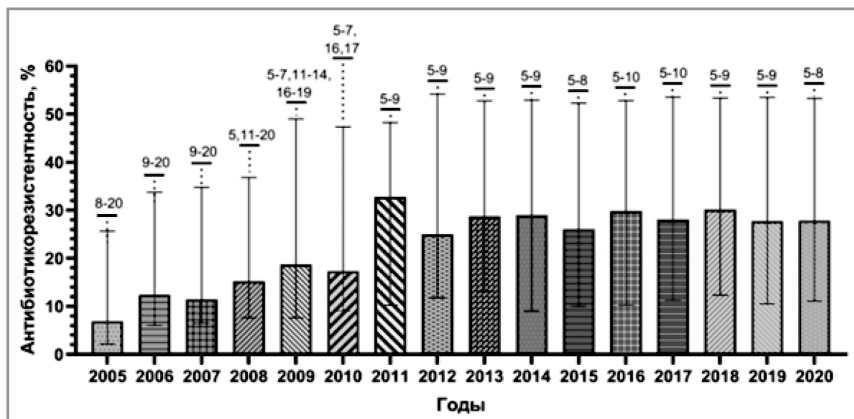


Рис. 6. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* к цефалоспорином III поколения (в %) (Media (lq; uq))

Fig. 6. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* to third-generation cephalosporins (in %) (Media (lq; uq))

стенности составил 18,20% [4,70%; 31,80%], выявились статистически значимые различия ($p=0,000$) на +550,00% [+1075,00%; +119,31%] (рис. 7).

Приведённые данные наглядно демонстрируют нарастание антибиотикорезистентности на примере государств европейского региона. Поэтому особенно важны системные мероприятия, направленные на решение данной проблемы как в нашей стране, так и за рубежом.

Меры, которые могут быть предприняты для снижения рисков развития антибиотикорезистентности в Российской Федерации

Помимо мер, направленных на стимулирование разработки новых лекарственных препаратов с антибактериальной активностью, с целью снижения темпов роста антибиотикорезистентности должно эффективно пресекаться нерациональное применение противомикробных лекарственных препаратов.

Достижение указанной цели может быть реализовано посредством интенсификации и стимулирования процесса наполнения базы данных AMRmap сведениями, позволяющими врачам получать актуальную информацию об уровне антибиотикорезистентности возбудителей в субъектах Российской Федерации.

Выводы

1. Данные Европейского атласа эпиднадзора за инфекционными заболеваниями, на примере *Klebsiella pneumoniae* наглядно демонстрируют рост уровня антибиотикорезистентности к фторхинолонам, аминогликозидам, цефалоспорином

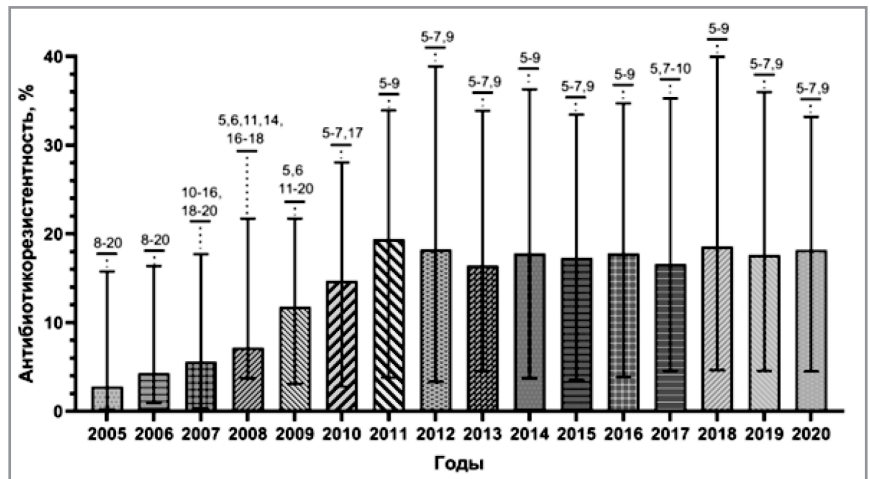


Рис. 7. Комбинированная антибиотикорезистентность (фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины III поколения) (в %) (Media (Iq; uq))
Fig. 7. Combined antibiotic resistance (fluoroquinolones, aminoglycosides, third-generation cephalosporins) (in %) (Media (Iq; uq))

III поколения, а также устойчивость к комбинации данных препаратов с течением времени.

2. Необходима интенсификация процесса разработки новых противомикробных лекарственных препаратов и эффективного ограничения их нерационального применения.

Дополнительная информация

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

Вклад авторов. Майстренко М. А. — анализ литературы, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста. Якушева Е. Н. — проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование материала, окончательное утверждение рукописи для публикации. Титов Д. С. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, сбор и обработка материала, написание текста.

Литература/References

1. Стрauchский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002. [Strachunskii L.S., Kozlov S.N. Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Borges, 2002. (in Russian)].
2. Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы. Общая реаниматология. 2020; 16 (6): 65–90. doi: <https://doi.org/110.15360/1813-9779-2020-4-0-1>. [Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects. Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology. 2020; 16 (6): 65–90. doi: <https://doi.org/110.15360/1813-9779-2020-4-0-1>. (in Russian and English)].
3. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance; 2014. World Health Organization.
4. World Health Organization [Internet]. Geneva. Record number of countries contribute data revealing disturbing rates of antimicrobial resistance. [updated 2020 Jun 1; cited 2021 Oct 10] Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance>.
5. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP) [Internet]. About Antibiotic Resistance [updated 2020 Mar 13; cited 2021 Sept 20] Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>.
6. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (3): 230–237. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>. [Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I. et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija. 2019; 21 (3): 230–237. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>. (in Russian)].
7. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoi Terapii) pri

- okazanii statsionarnoi meditsinskoi pomoshchi: Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. / Red. S.V. Yakovleva, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. Moscow: Izdatel'stvo «Pero», 2018. (in Russian).
8. Открытая база данных AMRmap 2.4 [Internet] Available from: <https://amrmap.ru/>.
 9. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23 (2): 198–204. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>. [Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Eidelshstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnych A.V., Kozlov R.S. AMRmap — antibiotic resistance surveillance system in Russia. Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija. 2021; 23 (2): 198–204. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>. (in Russian)].
 10. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 181–186. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.181-186>. [Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Application of AMRmap: «from the general to specific» approach by the example of *Klebsiella pneumoniae*. Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija. 2019; 21 (2): 181–186. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.181-186>. (in Russian)].
 11. minzdrav.gov.ru [интернет] Министерство Здравоохранения Российской Федерации [доступ от 20.10.2021] Доступ по ссылке <https://minzdrav.gov.ru/news/2017/09/01/6039-minzdrav-rossii-razrabotal-i-vnes-v-pravitelstvo-rossijskoj-federatsii-strategiyu-preduprezhdeniya-rasprostraneniya-antimikrobnoy-rezistentnosti-v-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2030-goda>.
 12. Robertson J., Vlahović-Palčevski V., Iwamoto K., Högberg L.D., Godman B., Monnet D.L., Garner S., Weist K. Variations in the Consumption of Antimicrobial Medicines in the European Region, 2014–2018: Findings and Implications from ESAC-Net and WHO Europe. Front Pharmacol. 2021; 12: 639207. doi: 10.3389/fphar.2021.639207.
 13. World Health Organization [Internet] Geneva. Antibiotic resistance. [updated 2020 Jul 31; cited 2021 Dec 10] Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
 14. Единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов/ Unified structured directory-catalog of medicines, <https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/> доступ 21.10.2022. Edinyj strukturirovannyj spravochnik-katalog lekarstvennykh preparatov/ Unified structured directory-catalog of medicines, <https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/> dostup 21.10.2022. (in Russian)].
 15. Website of National Institute for Health and Care Excellence [NICE] <https://www.nice.org.uk/guidance>.
 16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 7 от 03.06.2020 [доступ от 21.10.2021] Доступ по ссылке https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Versiya 7 ot 03.06.2020 [dostup ot 21.10.2021] Dostup po ssylke https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf. (in Russian)].
 17. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 10 от 08.02.2021 [доступ от 21.10.2021] Доступ по ссылке https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Versiya 10 ot 08.02.2021 [dostup ot 21.10.2021] Dostup po ssylke https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. (in Russian)].
 18. Food and Drug Administration [Internet] www.fda.gov. Generating antibiotic incentives now analysis [updated 2020; cited 2021 Oct 10] Available from: GENERATING ANTIBIOTIC INCENTIVES NOW (fda.gov).
 19. news.un.org [Internet] Новости ООН. ВОЗ: нужны новые антибиотики и как можно скорее [доступ от 20.10.2021] Доступ по ссылке <https://news.un.org/ru/story/2020/01/1370792>. news.un.org [Internet] Novosti OON. VOZ: nuzhny novye antibiotiki i kak možno skoree [dostup ot 20.10.2021] Dostup po ssylke <https://news.un.org/ru/story/2020/01/1370792> (in Russian)].
 20. Открытая база данных: Surveillance Atlas of Infectious Diseases [cited 2021 Oct 30] Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. [Otkrytaya baza dannykh: Surveillance Atlas of Infectious Diseases [cited 2021 Oct 30] Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (in Russian)].
 21. Государственный реестр лекарственных средств 2021. <http://grls.rosminzdrav.ru> доступ 10.08.2021. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv 2021. <http://grls.rosminzdrav.ru> dostup 10.08.2021. (in Russian)]
 22. World Health Organization [Internet] Geneva. 2017 [updated 2017 Feb 27; cited 2021 Oct 30] Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
 23. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19. Практическая пульмонология. 2020; 1: 14–20. [Zaitsev A.A. Opportunities in the Context of the COVID-19 Pandemic. Prakticheskaya Pul'monologiya. 2020; 1: 14–20 (in Russian)].
 24. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 13 от 14.10.2021 [доступ от 20.10.2021] Доступ по ссылке https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf_19_compressed.pdf. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Versiya 13 ot 14.10.2021 [dostup ot 20.10.2021] Dostup po ssylke https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf_19_compressed.pdf. (in Russian)].

Информация об авторах

Майстренко Марина Андреевна — ассистент кафедры Управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8074-8005. ResearcherID: AAT-3774-2021. eLIBRARY SPIN: 9893-3651

Якушева Елена Николаевна — д. м. н., профессор, ведущая кафедрой фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6887-4888. Researcher ID: T-6343-2017. eLIBRARY SPIN: 2865-3080. Scopus Author ID: 6602966794

Титов Дмитрий Сергеевич — к. б. н., заведующий кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4535-9549. Researcher ID: V-3816-2018. eLIBRARY SPIN: 5642-7498

About the authors

Marina A. Maistrenko — Assistant Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8074-8005. Researcher ID: AAT-3774-2021. eLIBRARY SPIN: 9893-3651

Elena N. Yakusheva — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of Pharmacology Department with the Course of Pharmacy of the Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6887-4888. Researcher ID: T-6343-2017. eLIBRARY SPIN: 2865-3080. Scopus Author ID: 6602966794

Dmitry S. Titov — Ph. D. in Biology, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4535-9549. Researcher ID: V-3816-2018. eLIBRARY SPIN: 5642-7498

Рациональность включения цитофлавина в терапию пациентов с дерматологической патологией, коморбидной с нарушениями психоэмоционального статуса

*М. М. ХАЙДАРОВ¹, А. Л. КОВАЛЕНКО², А. Ю. ПЕТРОВ³, Н. Т. ХАЙДАРОВА⁴

¹ ГБУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер», Уфа, Россия

² ФГБУ «Научно-консультативный центр токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Гатчина, Россия

⁴ ГБУЗ «Детская поликлиника № 6», Уфа, Россия

Rationality of Cytoflavin Inclusion in the Treatment of Patients with Dermatological Pathology Comorbid with Mental Disorders

*MARAT M. KHAIDAROV¹, ALEXEY L. KOVALENKO²,
ANDREY YU. PETROV³, NASIMA T.KHAIDAROVA⁴

¹ Republican Dermatovenerologic Dispensary, Ufa, Russia

² Scientific and Advisory Center of Toxicology named after S. N. Golikov of the FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

³ «Petersburg Institute of Nuclear Physics named after B. P. Konstantinov» of the National Research Center «Kurchatov Institute», Leningrad Region, Gatchina, Russia

⁴ Ufa Children's Polyclinic No. 6, Ufa, Russia

Резюме

С помощью данных литературы проанализирована эффективность включения цитофлавина в схемы терапии пациентов с псориазом, микробной экземой и розацеа в периоде обострения на основании оценки субъективных и объективных данных — шкал ДИКЖ (Дерматологический индекс качества жизни), САН (Самочувствие, Активность, Настроение), ДИШС (Дерматологический индекс шкалы симптомов). Выявлено, что по результатам тестирования до начала лечения у всех пациентов отмечались нарушения психоэмоционального статуса, проявлявшиеся в повышении показателей по шкалам ДИКЖ и ДИШС и снижении — по шкале САН. После курса терапии с включением цитофлавина (2 таблетки 2 раза в день за 30 мин до еды, курс — 25 дней) была отмечена более выраженная, по сравнению со стандартной терапией, редукция клинических проявлений и снижение ДИШС (на 86,0% ($p < 0,05$) — при розацеа, на 83,0% ($p < 0,01$) — при экземе). Это положительно повлияло на самочувствие (значение показателя увеличилось: на 63,9% — при розацеа, на 66,0% — при экземе и на 27,8% — при псориазе), активность (56,1% — при розацеа, 66,1% — при экземе и на 22,1% — при псориазе), настроение (51,9% — при розацеа, на 54,3% — при экземе и на 23,7% — при псориазе), повысило качество жизни: показатель ДИКЖ снизился на 42,9% — при розацеа, 62,4% — при экземе и на 61,5% — при псориазе. Таким образом, анализ данных литературы позволил подтвердить, что включение цитофлавина в схемы терапии пациентов с вышеуказанной кожной патологией, коморбидной с нарушениями психоэмоционального статуса, способствует повышению эффективности базовой терапии что проявляется более быстрой и выраженной редукцией клинических проявлений и повышением качества жизни больных.

Ключевые слова: терапия; псориаз; микробная экзема; розацеа; коморбидность; депрессия; цитофлавин

Для цитирования: Хайдаров М. М., Коваленко А. Л., Петров А. Ю., Хайдарова Н. Т. Рациональность включения цитофлавина в терапию пациентов с дерматологической патологией, коморбидной с нарушениями психоэмоционального статуса. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (5–6): 49–54. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-49-54>.

Abstract

With the help of literature data, the effectiveness of Cytoflavin inclusion in the treatment regimens for patients with psoriasis, microbial eczema, and rosacea in the period of exacerbation was analyzed based on the assessment of subjective and objective data of the DLQI (Dermatology Life Quality Index), WAM (Well-being, Activity, Mood), DISS (Dermatological Index of the Symptom Scale). It was revealed that, according to the results of testing before the start of treatment, all patients had mental disorders, which manifested in an increase in indicators on the DLQI and DISS scales and a decrease on the WAM scale. The reduction of clinical manifestations and the decrease in DISS (by 86.0%, ($P < 0.05$) for rosacea, by 83.0% ($P < 0.01$) for eczema) was found to be more pronounced after a course of therapy with the inclusion of Cytoflavin (2 tablets 2 times a day 30 minutes before meals, course — 25 days), compared with standard therapy. This had a positive effect on

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Союзная, 37, Республиканский кожно-венерологический диспансер, г. Уфа, Россия, 450010. E-mail: haidarovrkv@yandex.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 37 Soyuznaya st., Republican Dermatovenerologic Dispensary, Ufa, 450010 Russia. E-mail: haidarovrkv@yandex.ru

well-being (the value of the indicator increased by 63,9% for rosacea, by 66,0% for eczema, and 27.8% for psoriasis), activity (56,1% for rosacea, 66.1 % for eczema, and 22.1% for psoriasis), mood (51,9% for rosacea, 54.3% for eczema, and 23.7% for psoriasis), and improved quality of life: indicator DLQI decreased by 42,9% in rosacea, 62.4% in eczema, and 61.5% in psoriasis. Thus, the analysis of literature data made it possible to confirm that the inclusion of Cytoflavin in the treatment regimens for patients with the above-mentioned skin pathologies, comorbid with mental disorders, improves the effectiveness of basic therapy, which is manifested by a faster and more pronounced reduction in clinical manifestations and an increase in the quality of life of patients.

Keywords: therapy; psoriasis; microbial eczema; rosacea; comorbidity; depression; cytoflavin

For citation: Khaidarov M. M., Kovalenko A. L., Petrov A. Yu., Khaidarova N. T. Rationality of cytoflavin inclusion in the treatment of patients with dermatological pathology comorbid with mental disorders. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 49–54. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-49-54> (in Russian).

Введение

Общеизвестно, что наличие длительно текущей рецидивирующей дерматологической патологии затрудняет выполнение бытовых и профессиональных обязанностей у большинства пациентов и отрицательно сказывается на социальном статусе и материальном уровне больных. Это приводит к значительному снижению их качества жизни, оказывает психотравмирующее воздействие и может способствовать формированию отрицательного отношения к базисной дерматологической терапии [1]. По данным ряда авторов, психоэмоциональные нарушения отмечаются от 25–40% и до 80% у пациентов с хроническими кожными заболеваниями. Они обусловлены как объективными (тяжестью и длительностью кожного процесса), так и субъективными (восприятие ситуации пациентом) проявлениями [2–6].

Наиболее высок процент коморбидности при кожных болезнях в сочетании с патологией депрессивного спектра (59–77%) и с тревожными расстройствами (6–30%). Так, у больных с псориазом депрессии встречаются в 24–58% случаев. При этом даже незначительно выраженная депрессия существенно утяжеляет течение кожного заболевания, негативно влияет на качество жизни и продлевает сроки госпитализации [2].

Реакция на болезнь может быть выражена настолько сильно, что её купирование на первых этапах терапии является не менее важной задачей, чем непосредственное лечение от кожных проявлений заболевания. Уменьшение выраженности психоэмоциональных нарушений способствует повышению эффективности терапии и удлинению ремиссий болезни [2, 7].

Кожа и нервная система человека формируются из одного эмбрионального листка, что в дальнейшем сказывается на процессах их взаимодействия. В коже секретируются медиаторы (катехоламины, кортизол), которые участвуют в системной неспецифической реакции на стресс, регулируемой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Изменения в работе нервной, эндокринной и иммунной систем могут вызвать дисбаланс гормонального фона, развитие

неконтролируемого неспецифического воспаления и увеличение секреции и выброса в кровеносное русло нейротрансмиттеров (ацетилхолин, катехоламины), нейропептидов (нейрокинин А, субстанция Р, нейротензин) и нейтрофинов (нейтрофины [NGF]-3,4,5, фактор роста нервов) [2, 8].

Одной из причин развития депрессии принято считать дефицит нейротрансмиттеров серотонина, норадреналина и дофамина. До сих пор остаётся неясным, из-за чего он возникает: по одной из версий, у страдающих депрессией пациентов серотонин и другие вещества из группы моноаминов вырабатываются в недостаточных количествах, по другой — они слишком быстро разлагаются после выброса в синаптические щели между нервными клетками. Кроме того, причиной недостатка нейротрансмиттеров может также быть их слишком быстрое поглощение клетками. В настоящее время сформулированы и обсуждаются ряд теорий о биохимических механизмах возникновения депрессии: моноаминоэргическая (снижение уровня катехоламинов и серотонина), глутаматэргическая (дисбаланс между глутаматной и ГАМК-эргической системами в головном мозге, кинурениновая (сдвиг метаболизма серотонина по кинурениновому пути под действием глюкокортикоидов, воспалительных цитокинов и интерферонов) и др.

Препаратами выбора в лечении депрессивных состояний являются антидепрессанты. Механизм действия этих препаратов — угнетение обратного захвата дофамина, норадреналина и серотонина, приводящее к повышению их содержания в синаптической щели. Однако применение антидепрессантов может способствовать развитию нежелательных явлений и осложнений, таких как зависимость или привыкание, резистентность, изменения поведения и др. В случае лечения пациентов, страдающих дерматологическими заболеваниями эти явления могут оказать негативное влияние на течение основного заболевания.

Для решения данной проблемы рассматривается ряд лекарственных веществ, в частности — соединения янтарной кислоты. Янтарная кислота (ЯК) является одним из метаболитов цикла Кребса, стимулирует аэробный гликолиз и синтез

АТФ, компенсируя энергодефицит в нервной ткани и поддерживая функциональную активность нейрональных структур и глиальных клеток. Выявлено, что высокие дозы ЯК вызывают опосредованное возбуждение сукцинатных (SUCNR1) рецепторов, которые в нейронах коры головного мозга регулируют активность NMDA-рецепторов. Важным свойством сукцинатсодержащих препаратов является ингибирование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Кроме того, сукцинат активно участвует в ресинтезе эндогенной ГАМК в нейронах через α -кетоглутаровую кислоту и янтарный полуальдегид.

Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») представляет собой оригинальный четырёхкомпонентный нейропротектор, состоящий из двух метаболитов — янтарной кислоты и рибоксина и двух коферментов цикла Кребса — рибофлавина и никотинамида, препарат с подтверждённым антигипоксическим и антиоксидантным действием. Он положительно влияет на процессы энергообразования в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Его преимущество — в синергичном механизме действия компонентов.

Инозин (рибоксин), входящий в состав цитофлавина, подавляет продукцию воспалительных цитокинов с помощью посттранскрипционного механизма, защищает от шока, вызванного эндотоксинами, ингибирует выработку в иммуностимулированных макрофагах и клетках селезёнки провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли (TNF)-альфа, интерлейкина (IL)-1, интерлейкина (IL)-12, интерферона (ИФН)-гамма и др.

Никотинамид (витамин В₃) обладает иммуномодулирующим действием, стимулирует выработку ряда провоспалительных цитокинов. Он может влиять на рецепторы, вовлечённые в реализацию эффектов кинуренинов, является ингибитором гена SIRT 1, активирующегося при стрессе. Нехватка витамина проявляется признаками депрессии, тревогой, снижением и потерей памяти, рассеянностью, возможны паранойя и агрессия («пеллагровый психоз»). В экспериментах он способствовал снотворному и противосудорожному эффектам, снижал агрессивность и вызывал миорелаксацию. Введение витамина В₃ мышам приводило к уменьшению признаков депрессивного поведения и повышению уровня АТФ в головном мозге, антидепрессивный эффект витамина наблюдали и у пациентов [8].

Рибофлавин (витамин В₂) обладает противовоспалительной способностью за счёт подавления активности ядерного фактора-каппа В (NF- κ B). Он ингибирует химоотрипсиноподобную и трипсиноподобную протеасомную активность, что приводит к снижению протеасомной элиминации убихини-

рованного Р-1 κ (фосфорилированный ингибитор каппа), ингибированию ядерной транслокации NF- κ , подавлению активации NF- κ B, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), и производства оксида азота NO. Помимо ингибирования NF- κ B, рибофлавин тормозит высвобождение и экспрессию белка В1 группы высокой подвижности, ядерного фактора, участвующего в иммуноопосредованных состояниях, играющих критическую роль в связанной с вирусной инфекцией полиорганной недостаточности. Окисление дигидрорибофлавина с образованием окисленного рибофлавина, может дезактивировать перекиси липидов, усиливая независимые антиоксидантные свойства рибофлавина. Кроме того, рибофлавин играет важную роль как коэнзим для сукцинатдегидрогеназы в комплексе II митохондриальной респираторной цепи, генерирующей внутриклеточный АТФ. Недостаток витамина В₂ может проявляться дерматитом, анемией, жжением/зудом в глазах, неврологическими нарушениями: усталостью, изменениями личности и др. [8].

Таким образом, цитофлавин, обладая антиоксидантным, антигипоксическим и нейротропным действием, оказывает положительное влияние на энергообразование в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Он активизирует церебральный кровоток, стимулирует метаболические процессы в центральной нервной системе, нивелирует расстройство в эмоционально-волевой сфере (снижает уровень тревоги, депрессии) и улучшает когнитивно-мнестические функции и качество жизни больных [9].

Цель исследования — изучение эффективности включения цитофлавина в схемы терапии пациентов с коморбидной дерматологической и неврологической патологией на основании анализа данных литературы.

Материал и методы

Нами были проанализированы опубликованные ранее материалы по влиянию включения цитофлавина в схемы терапии пациентов с рецидивирующими формами дерматологической патологии: вульгарным псориазом ($n=70$) [10–12], микробной экземой ($n=70$) [13] и розацеа ($n=46$) [14, 15]. Во всех случаях кожный процесс был в стадии обострения, пациенты находились на стационарном лечении. Эффективность терапии во всех случаях оценивалась в том числе по изменениям психоэмоционального статуса в динамике: до начала лечения и после его окончания. Проанализированы объективные и субъективные данные, полученные с помощью опросников:

ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) применяется для оценки степени негативного воздействия дерматологического заболевания на разные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом. Максимально сниженное качество жизни оценивается в 30 баллов.

САН (тест «Самочувствие. Активность. Настроение») позволяет оценить психическое состояние больного и здоровых

Таблица 1. Динамика изменений показателей шкал в зависимости от схемы терапии пациентов с дерматологическими заболеваниями (увеличение/снижение на *n*%)
Table 1. Change dynamics of scale indicators depending on the treatment regimen for patients with dermatological diseases (increase/decrease by *n*%)

Шкала /баллы	Вульгарный псориаз, период обострения		Микробная экзема, период обострения		Розацеа	
	I, <i>n</i> =35	II, <i>n</i> =35	I, <i>n</i> =35	II, <i>n</i> =35	I, <i>n</i> =20	II, <i>n</i> =26
САН						
Самочувствие	↑22,9%	↑27,8%	↑13,2%	↑66,0%	↑18,7%	↑63,9%
Активность	↑19,7%	↑22,1%	↑19,3%	↑66,1%	↑23,8%	↑56,1%
Настроение	↑10,7%	↑23,7%	↑15,6%	↑54,3%	↑15,6%	↑51,9%
ДИКЖ	↓50,6%	↓61,5%	↓34,8%	↓62,4%	↓33,1%	↓42,9%
ДИШС	↓67,8%	↓71,8%	↓57,3%	↓83,0%	↓71,6%	↓86,0%

лиц, психоэмоциональную реакцию на нагрузку, особенности и биологические ритмы. Каждый из критериев в норме не должен превышать 5 баллов.

ДИШС — дерматологический индекс шкалы симптомов; включает оценку степени выраженности клинических симптомов: площади поражения, наличие и интенсивность зуда, эритемы, инфильтрации, десквамации, чувства «стянутости» и др. Максимальное значение индекса составляет 21 балл (тяжёлое течение), 3 балла — значительно выраженный признак, 0 — клиническая ремиссия или признак отсутствует.

Пациенты групп сравнения (I) получали стандартную базисную терапию согласно регламентирующим документам. Больные из основных групп (II) помимо базисного лечения — препарат цитофлавин: 2 таблетки 2 раза в день внутрь за 30 мин до еды, запивая 100 мл воды (вечерний приём не позднее 18 часов), курс — 25 дней. Группы были сопоставимы между собой по половозрастным, клиническим и лабораторным данным.

Результаты и обсуждение

По результатам тестирования до начала лечения у всех пациентов регистрировались сдвиги психоэмоционального состояния, проявляющиеся в выраженном снижении уровня самочувствия, активности и настроения и повышении показателей по шкалам ДИКЖ и ДИШС.

После курса терапии отмечалось улучшение показателей у всех пациентов, более выраженное у пациентов, получавших в схеме лечения цитофлавин (табл. 1).

У всех пациентов получивших цитофлавин регистрировалась редукция клинических проявлений и снижение показателей шкалы ДИШС: на 86,0%, ($p < 0,05$) — при розацеа, на 83,0% ($p < 0,01$) — при экземе и на 71,8% ($p < 0,001$) — при псориазе. На фоне редукции клинической симптоматики улучшилось самочувствие (значение показателя увеличилось: на 63,9% — при розацеа, на 66,0% — при экземе и на 27,8% — при псориазе), активность (на 56,1; 66,1 и 22,1, соответственно), настроение (на 51,9; 54,3 и 23,7, соответственно). Кроме того, было отмечено повышение качества жизни: показатель ДИКЖ снизился на 42,9% ($p < 0,05$) при розацеа, 62,4% — при экземе и на 61,6% — при псориазе.

Исследование биохимических показателей у всех пациентов с дерматологическими забо-

леваниями до начала терапии выявило признаки эндогенной интоксикации, угнетение антиоксидантной защиты и изменения иммунного гомеостаза. После лечения, независимо от применённой схемы, отмечалась положительная динамика показателей, более выраженная у пациентов, получивших в схеме терапии цитофлавин (табл. 2)

Таким образом, анализ данных литературы позволил подтвердить, что включение цитофлавина в схемы терапии пациентов с дерматологической патологией (вульгарным псориазом, микробной экземой и розацеа), коморбидной с нарушениями психоэмоционального статуса, препятствует формированию окислительного стресса и эндотоксикоза в организме за счёт восстановления прооксидантно-антиоксидантного равновесия, позволяет осуществлять коррекцию нарушенного антиоксидантного статуса пациентов. Это проявлялось более выраженным, чем у пациентов со стандартной терапией, улучшением параметров липопероксидации (снижение диеновых конъюгатов, диеновых кетонов) и эндотоксикоза (уменьшение концентраций Fe индуцированного малонового диальдегида плазмы крови, циркулирующих иммунных комплексов) при росте активности СОД, каталазы в плазме крови и эритроцитах.

Уменьшение выраженности эндотоксикоза сопровождалось более быстрой и выраженной редукцией клинических проявлений и как следствие — улучшением самочувствия и повышением показателей качества жизни больных.

Указанные биохимические изменения сопровождаются более быстрой и выраженной редукцией клинических симптомов, характерных для каждой кожной патологии (см. табл. 1).

На фоне клинико-биохимических изменений улучшалось самочувствие, активность и настроение (см. табл. 1). Кроме того, было отмечено повышение качества жизни (см. табл. 1). На приём препарата не было отмечено развития нежелательных реакций, все пациенты получали курс лечения в полном объёме.

Таблица 2. Динамика изменений биохимических показателей у пациентов с отдельными дерматологическими заболеваниями, после курса терапии, включающей цитофлавин (%)
Table 2. Change dynamics of biochemical parameters in patients with dermatological diseases after a course of therapy including Cytoflavin (%)

Вульгарный псориаз, период обострения, n=35	Микробная экзема, период обострения, n=35	Розацеа, n=26
<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшилась концентрация МДА на 29,88%; • Выросла активность каталазы эритроцитов на 16,97%, СОД на 30,3% и РЛПО плазмы крови в 2,43 раза ($p < 0,001$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Снизилась активность фагоцитоза на 14,4%, ФНО-α — в 5,3 раза при снижении уровня ИЛ-8 в 6,3 раза; • Снижился уровень ДКо и ДКе в 1,2 раза; • Снизились концентрации Fe-МДА на 49,3%, ЦИК малого диаметра — на 16,5%, молекулы средней массы при $\lambda = 254$ — МСМ254 — на 9,6%; • Повысилась активность каталазы в плазме крови и эритроцитах 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижился уровень гидроперекиси липидов на 17%, ДКо — на 13%, МДА — на 18%, по сравнению с больными контрольной группы ($p \leq 0,05$); • Повысилось содержание церулоплазмينا на 44 %, витамина Е — на 14%, каталазы — на 24% ($p \leq 0,05$)

Примечание. МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; РЛПО — резерв липидов для перекисного окисления; ФНО- α — фактор некроза опухоли- α ; Fe-МДА — Fe-индуцированный малоновый диальдегид; ДКо — диеновые конъюгаты; ДКе — диеновые кетоны; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; МСМ254 — молекулы средней массы с регистрацией при λ 254.

Note. МДА — malondialdehyde; СОД — superoxide dismutase; РЛПО — lipid reserve for peroxidation; ФНО- α — tumor necrosis factor- α ; Fe-МДА — Fe-induced malondialdehyde; ДКо — diene conjugates; ДКе — diene ketones; ЦИК — circulating immune complexes; МСМ254 — molecules of medium mass with registration at λ 254.

Заключение

Таким образом, включение цитофлавина в схемы терапии пациентов с вульгарным псориазом, микробной экземой и розацеа, способствует более быстрой нормализации биохимических сдвигов и устранению клинических проявлений дерматологической патологии. Это в свою оче-

редь способствует более быстрому и выраженному улучшению психоэмоционального статуса и повышает качество жизни пациентов.

Полученные результаты позволяют считать целесообразным и обоснованным назначение цитофлавина пациентам, имеющим указанные болезни кожи.

Литература/References

1. Глазкова Л.К., Волкова Н.В. Нозогении в дерматологической практике: пути коррекции Клиническая дерматология и венерология. 2011; 4: 46–51 [Glazkova L.K., Volkova N.V. Nosogeny in dermatological practice: ways of correction Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2011; 4: 46–51 (in Russian)]
2. Караваева Т.А., Королькова Т.Н. Психологические механизмы и психосоматические соотношения при различных дерматозах. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 17 (5): 7–16. <https://doi.org/10.17116/klinderma2018170517>. [Karavaeva T.A., Korolkova T.N. Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2018; 17 (5): 7–16. <https://doi.org/10.17116/klinderma2018170517>. (in Russian)]
3. Bao Q., Chen L., Lu Z., Ma Y., Guo L., Zhang S., Huang X., Xu S., Ruan L. Association between eczema and risk of depression: a systematic review and meta-analysis of 188,495 participants J Affect Disord. 2018 Oct 1; 238: 458–464. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.007. Epub 2018 May 15.
4. Chang H.C., Huang Y.C., Lien Y.J., Chang Y.S. Association of rosacea with depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis J Affect Disord. 2022 Feb 15; 299: 239–245. doi: 10.1016/j.jad.2021.12.008. Epub 2021 Dec 5.
5. González-Parra S., Daudén E. Psoriasis and depression: The Role of inflammation. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2019 Jan–Feb; 110 (1): 12–19. doi: 10.1016/j.ad.2018.05.009. Epub 2018 Dec 1.
6. Koo J., Marangell L.B., Nakamura M., Armstrong A., Jeon C., Bhutani T., Wu J.J. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Dec; 31 (12): 1999–2009. doi: 10.1111/jdv.14460. Epub 2017 Aug 9.
7. Heisig M., Reich A. Psychosocial aspects of rosacea with a focus on anxiety and depression. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2018 Mar 6; 11: 103–107. doi: 10.2147/CCID.S126850. eCollection 2018.
8. Арсланова П.Р., Жиганов Т.А., Сергеева Т.А. О возможности применения витаминов при резистентной депрессии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021; 84 (4): 24–32. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-4-24-32>. [Arslanova P.R., Zhiganov T.A., Sergeeva T.A. On the possibility of using vitamins in resistant depression. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2021; 84 (4): 24–32. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-4-24-32>. (in Russian)]
9. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 3: 28–39. doi <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173128-39>. [Mazin P.V., Sheshunov I.V., Mazina N.K. Meta-analytical evaluation of the clinical efficacy of Cytoflavin in neurological diseases. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2017; 3: 28–39. doi <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173128-39>. (in Russian)]
10. Дикова О.В., Тюкина Т.А. Комплексная метаболическая терапия у больных псориазом. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 17 (5): 59–64. doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma20181705159>. [Dikova O.V., Tyukina T.A. Complex metabolic therapy in patients with psoriasis. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2018; 17 (5): 59–64. doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma20181705159>. (in Russian)]
11. Тюкина Т.А., Дикова О.В., Шаповалова В.О. Динамика клинических симптомов псориаза под влиянием Цитофлавина. Medicus Dermatol. 2016; 8 (2): 31–33. [Tyukina T.A., Dikova O.V., Shapovalova V.O. Dynamics of clinical symptoms of psoriasis under the influence of Cytoflavin. Medicus Dermatology. 2016; 8(2): 31–33. (in Russian)]
12. Тюкина Т.А., Дикова О.В., Шаповалова В.О. Влияние терапии с применением Цитофлавина на показатели психоэмоционального состояния больных псориазом Современные тенденции развития науки и технологий. 2017; 1–3: 122–124. [Tyukina T.A., Dikova O.V., Shapovalova V.O. The effect of therapy with the use of Cytoflavin on the parameters of the psycho-emotional state of patients with psoriasis. Sovremennyye Tendentsii Razvitiya Nauki i Tekhnologii. 2017; 1–3: 122–124. (in Russian)]
13. Ласеев Д.И., Дикова О.В., Ласеева М.Г., Коваленко А.Л. Оценка эффективности препарата метаболического действия в комплексной терапии экземы. Клиническая дерматология и венерология. 2015;

- 2: 47–53. doi <https://doi.org/10.17116/klinderma201514248-55>. [Laseev D.I., Dikova O.V., Laseeva M.G., Kovalenko A.L. Evaluation of the effectiveness of a drug with metabolic action in the complex therapy of eczema. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015; 2: 47–53. doi <https://doi.org/10.17116/klinderma201514248-55>. (in Russian)]
14. Котельникова М.А., Симонова Н.В., Меньщикова Н.В., Штарберг М.А. Результаты исследования параметров психоэмоционального и антиоксидантного статуса у больных розацеа. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2021; 4: 44–48. doi: <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2021-4-9>. [Kotel'nikova M.A., Simonova N.V., Men'shnikova N.V., Shtarberg M.A. Results of the study of parameters of psycho-emotional and antioxidant status in patients with rosacea. *Dal'nevostochnyj Meditsinskij Zhurnal*. 2021; 4: 44–48. doi: <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2021-4-9>. (in Russian)]
15. Котельникова М.А., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Влияние цитофлавина на антиоксидантный статус пациентов с розацеа лёгкой и средней степени тяжести. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020; 83 (7): 32–37 [Kotel'nikova M.A., Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. Effect of cytoflavin on the antioxidant status of patients with mild to moderate rosacea. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2020; 83 (7): 32–37. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-7-32-37>. (in Russian)]

Информация об авторах

Хайдаров Марат Мансурович — врач-невролог, врач-методист кабинета медицинской профилактики ГБУЗ РКВД; врач-невролог 1-й квалификационной категории, врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории, врач высшей квалификационной категории по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье», Уфа, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8017-8703

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 «Научно-консультативный центр токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3695-2671

Петров Андрей Юрьевич — к. фарм. н., лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Гатчина, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6204-0145

Хайдарова Насима Талиповна — врач-невролог ГБУЗ Детская поликлиника № 6, врач-невролог высшей квалификационной категории, Уфа, Россия

About the authors

Marat M. Khaydarov — neurologist, methodologist of the cabinet of medical prevention of the Republican Dermatovenerologic Dispensary; neurologist of the 1st qualification category, dermatovenerologist of the highest qualification category, doctor of the highest qualification category in the specialty «Health Organization and Public Health», Ufa, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8017-8703

Aleksey L. Kovalenko — D. Sc. in Biology, Ph. D. in Chemistry, Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of Science and Technology, Scientific and Advisory Center of Toxicology named after. S. N. Golikov of the FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3695-2671

Andrey Yu. Petrov — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of Science and Technology, researcher, Petersburg Institute of Nuclear Physics named after B. P. Konstantinov of the National Research Center «Kurchatov Institute», Leningrad Region, Gatchina, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6204-0145

Nasima T. Khaidarova — neurologist, neurologist of the highest qualification category, Ufa Children's Polyclinic No. 6, Ufa, Russia

Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19

*И. И. ТЕМИРБУЛАТОВ¹, А. В. КРЮКОВ^{1,2}, К. Б. МИРЗАЕВ¹, Н. П. ДЕНИСЕНКО¹, Ш. П. АБДУЛЛАЕВ¹, А. В. ПЕТРОВА², Е. П. ТКАЧ¹, А. В. ШИПАЧЕВА¹, Д. А. СЫЧЕВ¹

¹ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Pharmacogenetic Markers of Favipiravir Safety in COVID-19 Treatment

*ILYAS I. TEMIRBULATOV¹, ALEXANDER V. KRYUKOV^{1,2}, KARIN B. MIRZAEV¹, NATALIA P. DENISENKO¹, SHERZOD P. ABDULLAEV¹, ANNA V. PETROVA², ELIZAVETA P. TKACH¹, ANASTASIA V. SHIPACHEVA¹, DMITRY A. SYCHEV¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования — оценить ассоциации различных вариантов генов *AOX1* и *CYP1A2* с параметрами безопасности терапии фавипиравиром у пациентов с COVID-19. **Материал и методы.** В исследование было включено 86 пациентов, госпитализированных в ГКБ №15 ДЗМ с диагнозом COVID-19, получавших фавипиравир в качестве этиотропной терапии. Частота нежелательных реакций (брадикардии, диспепсические расстройства, повышение уровня трансаминаз), а также различные лабораторные параметры (уровни АЛТ, АСТ, лейкоцитов) сравнивались между носителями «дикого» и полиморфных вариантов изучаемых генов после применения препарата. Также сравнивалась динамика данных показателей до и после терапии в зависимости от носительства вариантов изученных генов. **Результаты.** Не было выявлено значимой разницы в частоте нежелательных реакций и лабораторных параметрах между носителями различных вариантов изученных генов. Гаплотипический анализ сочетания различных вариантов генов также не выявил ассоциаций с параметрами безопасности терапии. При сравнении параметров до и после лечения повышение уровня АСТ отмечалось у носителей генотипа AA для обоих изученных локусов гена *AOX1* ($p=0,018$ и $p=0,009$). При этом уровень АСТ повышался у носителей полиморфных вариантов гена *CYP1A2*F1* ($p=0,024$). Повышение лейкоцитов отмечалось у носителей полиморфных вариантов *AOX1* (rs10931910) ($p=0,044$), а также «диких» генотипов *AOX1* (rs55754655) ($p=0,002$) и *CYP1A2*F1* ($p=0,05$). **Заключение.** Выявлены ассоциации носительства двух вариантов гена *AOX1* и гена *CYP1A2* с динамикой уровня АСТ и лейкоцитов у пациентов с COVID-19 после терапии фавипиравиром.

Ключевые слова: фавипиравир; фармакогенетика; безопасность; полиморфизмы; персонализация; COVID-19; *AOX1*; *CYP1A2*; rs55754655; rs10931910; rs762551.

Для цитирования: Темирбулатов И. И., Крюков А. В., Мирзаев К. Б., Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П., Петрова А. В., Ткач Е. П., Шипачева А. В., Сычев Д. А. Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (5–6): 55–61. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-55-61>.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the associations of different variants of *AOX1* and *CYP1A2* genes with safety parameters of favipiravir therapy in patients with COVID-19. **Material and Methods.** The study included 86 patients hospitalized at Moscow Clinical Hospital No. 15 with a COVID-19 diagnosis who received favipiravir as etiotropic therapy. Frequency of adverse reactions (bradycardia, dyspeptic disorders, increased transaminase levels) and various laboratory parameters (levels of ALT, AST, leukocytes) were compared between the carriers of «wild» and polymorphic variants of the genes studied after administration of the drug. The dynamics of these indicators before and after the therapy depending on the carriage of the variants of the genes studied were also compared. **Results.** There was no significant difference in the frequency of adverse reactions and laboratory parameters between the carriers of various variants of the studied genes. Haplotype analysis of the combination of different gene variants also did not reveal associations with therapy safety parameters. Upon the comparison of the parameters before and after treatment, an increase in the level of AST was noted in carriers of the AA genotype for both studied loci of the *AOX1* gene ($P=0.018$ and $P=0.009$). At the same time, the level of AST increased in carriers of polymorphic variants of the *CYP1A2*F1* gene ($P=0.024$). Leukocyte number increase was noted in carriers of polymorphic variants of *AOX1* (rs10931910) ($P=0.044$), as well as «wild» genotypes *AOX1* (rs55754655) ($P=0.002$) and *CYP1A2*F1* ($P=0.05$).

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, РМАНПО, г. Москва, Россия, 123995.
E-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 2/1 Barrikadnaya St., Bldg. 1, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 123995 Russia. E-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com

Conclusion. The associations of carriers of different *AOX1* and *CYP1A2* gene variants on the dynamics of AST and leukocytes in patients with COVID-19 after favipiravir therapy were revealed.

Keywords: favipiravir; pharmacogenetics; safety; polymorphisms; personalization; COVID-19; *AOX1*; *CYP1A2*; rs55754655; rs10931910; rs762551

For citation: Temirbulatov I. I., Kryukov A. V., Mirzaev K. B., Denisenko N. P., Abdullaev Sh. P., Petrova A. V., Tkach E. P., Shipacheva A. V., Sychev D. A. Pharmacogenetic markers of favipiravir safety in COVID-19 treatment. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 55–61. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-55-61>.

Введение

Первоначально фавипиравир был зарегистрирован в Японии в 2014 г. как резервный препарат для новой пандемии гриппа при неэффективности другой терапии [1]. На основании *in vitro* исследований против SARS-CoV-2 фавипиравир начал использоваться в Китае с февраля 2020 г., а в мае был зарегистрирован в России [2]. В 17 версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 от 14.12.22 г. фавипиравир рекомендуется для лечения пациентов лёгкого, среднетяжёлого и тяжёлого течения коронавирусной инфекции [3]. В метаанализе 11 клинических исследований показано, что фавипиравир индуцирует элиминацию вируса на 7-й день и способствует клиническому улучшению на 14-й день терапии [4]. Наиболее частыми нежелательными реакциями при использовании фавипиравира для лечения COVID-19 были: гиперурикемия, диарея, нейтропения и гипертрансаминаземия и нейтропения [5].

Фавипиравир подвергается фосфорилированию и рибозилированию, образуя активный метаболит рибофуранозил-5'-трифосфат фавипиравира, который блокирует РНК-зависимую РНК полимеразу. Это приводит к нарушению репликации РНК-содержащих вирусов [1]. Последующий метаболизм происходит с помощью альдегид оксидазы и ксантиноксидазы с образованием неактивного метаболита T-705M, который экскретируется почками [6]. При совместном применении фавипиравира и препаратов ингибиторов альдегид оксидазы отмечался риск межлекарственных взаимодействий [7], что также свидетельствует о важной роли данного фермента в метаболизме препарата. Также описан случай межлекарственного взаимодействия варфарина и фавипиравира, которое привело к значимому повышению МНО [8].

Ген *AOX1*, кодирующий альдегид оксидазу, имеет несколько полиморфных вариантов, которые могут влиять на эффективность препаратов-субстратов. Так, носительство аллеля G (rs55754655) ассоциировалось со сниженным ответом на терапию азатиоприном у людей с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению с аллелем А [9]. А у пациентов с падаг-

рой, в зависимости от вариантов гена, различалась доза аллопуринола или фебуксостата [10].

Во время клинических исследований фавипиравира в США у американских пациентов наблюдалась на 50% более низкая концентрация препарата в плазме по сравнению с японскими пациентами [6]. Это может быть обусловлено генетической разнородностью населения этих стран. Приведённые данные позволяют предположить потенциальное влияние полиморфизмов гена альдегид оксидазы на фармакологические параметры фавипиравира.

С целью определения генов-кандидатов для фармакогенетического исследования может также использоваться метод компьютерного моделирования. Специализированные компьютерные программы способны предсказывать ферменты метаболизма лекарственных препаратов на основе их структурной формулы [11].

Цель исследования — оценить влияние носительства различных вариантов генов *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) на безопасность терапии фавипиравиром у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №15 от 16.10.21).

В исследование было включено 86 пациентов, из них 51 женщина (59,3%). Средний возраст составил 66,9±14,6 года. Критерием включения были установленный диагноз коронавирусной инфекции (U07.1; U07.2 по МКБ), использование фавипиравира в качестве этиотропной терапии и подписанное добровольное информированное согласие. Критериями исключения были противопоказания к назначению фавипиравира (тяжёлая печёночная недостаточность (класс С по Чайлд–Пью), почечная недостаточность тяжёлой или терминальной степени тяжести (СКФ меньше 30 мл/мин/1,73м²), беременность, период грудного вскармливания).

Режим дозирования препарата подбирался в зависимости от массы пациента, согласно инструкции к лекарственному препарату: для пациентов с массой тела менее 75 кг по 1600 мг два раза в день в первые сутки, далее 600 мг 2 раза в день. Для пациентов с массой тела более 75 кг по 1800 мг два раза в день в первые сутки, далее 800 мг 2 раза в сут.

Для оценки влияния генетических маркеров были выбраны полиморфизмы гена альдегид оксидазы (*AOX1*), участвующей в метаболизме фавипиравира и имеющей клинически значимые полиморфизмы. Также на базе отдела биоинформатики Института биомедицинской химии имени

В. Н. Ореховича был проведён дополнительный *in silico* поиск генов кандидатов. Для этого использовалась компьютерная программа PASS 2022, которая по структурной формуле лекарственно-подобного органического соединения предсказывает профиль его биологической активности с применением оригинального алгоритма анализа взаимосвязей «структура–активность» [11]. С помощью данной программы было спрогнозировано, что фавипиравир является субстратом *CYP1A2*. На основании этого для генотипирования дополнительно были выбраны полиморфизмы гена *CYP1A2*.

Во время госпитализации от всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Также было взято 10 мл венозной крови для последующего генотипирования. Генотипирование проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Образцы хранились при -80°C вплоть до момента экстракции ДНК. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). Определение носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *AOX1* (A>G rs55754655, A>G rs10931910) проводилось методом аллель-специфической ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США) для гена *AOX1* и набора реагентов для амплификации ДНК в молекулярно-генетических исследованиях (ООО «ТестГен», Россия) для гена *CYP1A2*, согласно инструкции производителя. В каждую пробу вносилось 20 нг очищенной геномной ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 10 мин, затем денатурация при 95°C — 15 с и отжиг при 60°C — 1 мин в течение 49 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC.

Для анализа результатов пациенты были разделены на две группы по каждому из изученных маркеров: носители «дикого» генотипа AA (который кодирует нормально функционирующий фермент) и носители полиморфной аллели в гомо- или гетерозиготном состоянии (AG+GG для вариантов гена *AOX1* и AC+CC — для *CYP1A2*F1*). В результате ретроспективного анализа историй болезни отмечалась частота нежелательных реакций на фоне применения фавипиравира: диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея) и брадикардии (которые определялись как снижение ЧСС менее 60 ударов в мин). Также оценивались различные лабораторные параметры (уровни АЛТ, АСТ, лейкоцитов и

лимфоцитов). Данные параметры оценивались дважды — до начала и после окончания курса терапии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 22.0. Учитывая ненормальное распределение количественных параметров, использовался тест Манна–Уитни. Сравнение категориальных переменных проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. При сравнении результатов до и после терапии использовался критерий Уилкоксона. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина $p < 0,05$. Расчёт равновесия Харди–Вайнберга проводился с помощью онлайн-инструмента OEGE, применяемый метод — точный критерий Фишера.

Результаты

Носителями генотипа AA гена *AOX1* (rs55754655) были 72 пациента, гетерозиготного генотипа AG — 14 пациентов. Носителей генотипа GG в исследуемой группе обнаружено не было. Распределение аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p = 0,713$). Носителями «дикого» генотипа AA гена *AOX1* (rs10931910) было 25 пациентов, гетерозигот AG — 46 пациентов и 15 пациентов с генотипом GG. Распределение аллелей значимо не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга ($p = 0,736$). При генотипировании на носительство вариантов гена *CYP1A2*F1* (rs762551) 46 пациентов были гомозиготными носителями «дикого» генотипа AA, 35 пациентов — генотипа AC и 5 пациентов — варианта CC. Распределение аллелей также соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p = 0,885$). Частота встречаемости аллеля A гена *AOX1* (rs55754655) составила 92%, аллеля G — 8%. Для гена *AOX1* (rs10931910) частота составила 56 и 44% для аллелей A и G, соответственно. Частота встречаемости аллеля A гена *CYP1A2*F1* (rs762551) составила 74%, аллеля C — 26%.

После терапии фавипиравиром уровни АЛТ, АСТ и лейкоцитов достоверно увеличивались, а ЧСС достоверно снижалась (табл. 1).

При сравнении динамики данных показателей между носителями различных вариантов генов *AOX1* (rs55754655) было выявлено, что

Таблица 1. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей до и после терапии фавипиравиром среди всех пациентов

Table 1. Assessment of the dynamics of clinical and laboratory parameters before and after therapy with favipiravir among all patients

Показатель	До		После		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
АЛТ, ЕД/л	25	17–37	45	28–86	0,001
АСТ ЕД/л	36	25–54	44	30–78	0,003
ЧСС уд/мин	87	79–96	62	55–68	0,001
Лейкоциты, 10^9 /л	5,4	3,7–9,0	8,4	4,9–118	0,015
Лимфоциты, 10^9 /л	0,95	0,7–2,0	1,3	0,9–2,3	0,065

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. Here and in tables 2–4: АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; ЧСС — heart rate.

Таблица 2. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей до и после терапии фавипиравиром в зависимости от вариантов гена *AOX1* rs55754655

Table 2. Assessment of the dynamics of clinical and laboratory parameters before and after favipiravir therapy depending on the variants of the *AOX1* rs55754655 gene

Показатель	<i>AOX1</i> rs55754655					<i>AOX1</i> rs55754655				
	Вариант AA (n=72)					Вариант AG+GG (n=14)				
	до		после		p	до		после		p
Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me		Q1-Q3	Me	Q1-Q3		
АЛТ, ЕД/л	23	17-33	47	28-100	0,001	21	18-39	39	34-51	0,047
АСТ, ЕД/л	33	26-47	45	31-79	0,018	29	22-47	46	30-82	0,059
ЧСС, уд/мин	88	79-96	61	56-69	0,001	84	78-88	65	54-68	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,6	4,2-8,1	7,5	4,8-10,6	0,002	8,3	5,4-9,9	7,1	4,6-9,1	0,594
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,2	0,8-2,7	1,5	1,1-3,5	0,065	1,1	0,6-1,7	1,1	0,8-1,8	0,721

Таблица 3. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей до и после терапии фавипиравиром в зависимости от вариантов гена *AOX1* rs10931910

Table 3. Assessment of the dynamics of clinical and laboratory parameters before and after favipiravir therapy depending on the variants of the *AOX1* rs10931910 gene

Показатель	<i>AOX1</i> rs10931910 A>G					<i>AOX1</i> rs10931910				
	Вариант AA (n=25)					Вариант AG+GG (n=61)				
	до		после		p	до		после		p
Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me		Q1-Q3	Me	Q1-Q3		
АЛТ, ЕД/л	25	16-32	57	42-118	0,001	23	18-33	39	28-87	0,001
АСТ, ЕД/л	29	25-37	54	37-79	0,009	34	25-53	44	28-79	0,068
ЧСС, уд/мин	80	77-90	61	56-65	0,001	88	80-96	64	55-72	0,001
Лейкоциты 10 ⁹ /л	5,5	4,3-8,1	7,6	4,9-11	0,117	6,0	4,3-8,5	7,5	4,7-9,4	0,044
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,2	0,8-2,9	1,6	1,1-2,5	0,819	1,2	0,7-2,3	1,4	0,9-2,3	0,044

Таблица 4. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей до и после терапии фавипиравиром в зависимости от вариантов гена *CYP1A2*F1* rs762551

Table 4. Assessment of the dynamics of clinical and laboratory parameters before and after favipiravir therapy depending on the variants of the *CYP1A2*F1* rs762551 gene

Показатель	<i>CYP1A2*F1</i> rs762551					<i>CYP1A2*F1</i> rs762551				
	Вариант AA (n=46)					Вариант AC+CC (n=40)				
	до		после		p	до		после		p
Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me		Q1-Q3	Me	Q1-Q3		
АЛТ, ЕД/л	24	17-37	43	28-124	0,001	23	18-31	47	34-86	0,001
АСТ, ЕД/л	32	25-47	44	30-79	0,061	33	27-46	53	33-91	0,024
ЧСС, уд/мин	87	79-97	62	56-70	0,001	88	78-94	61	55-68	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8	4,4-9	7,6	4,7-10,6	0,053	5,4	4-8	7	4,7-9,7	0,143
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,2	0,8-2,2	1,4	1-2,3	0,524	1,2	0,7-9,4	1,5	1-11	0,041

уровни АЛТ увеличивались после терапии фавипиравиром у носителей как дикого, так и полиморфных вариантов. При этом уровень АСТ достоверно увеличивался только у носителей «дикого» генотипа *AOX1* rs55754655, в то время как у носителей полиморфных генотипов (AG+GG) разница не достигла статической значимости ($p=0,059$). Уровень лейкоцитов достоверно увеличивался также только у носителей дикого генотипа AA (табл. 2).

Выявлено, что уровень АСТ достоверно увеличивался также только у носителей дикого варианта AA *AOX1* (rs10931910). Уровень лейкоцитов и лимфоцитов напротив достоверно увеличивался только у носителей полиморфных вариантов (AG+GG). Уровень АЛТ и ЧСС изменялись как у носителей дикого, так и у носителей полиморфных вариантов *AOX1* rs10931910 (табл. 3).

При оценке динамики лабораторных показателей после терапии между различными вариантами *CYP1A2*F1* (rs762551) уровень АСТ достоверно увеличивался у носителей полиморфных вариантов (AC+CC). Уровень лейкоцитов, увеличивался у носителей дикого варианта AA, а уровень лимфоцитов, напротив, у носителей полиморфных вариантов (табл. 4).

При сравнении частоты нежелательных реакций и клинико-лабораторных показателей после терапии фавипиравиром между различными вариантами изученных генов не было выявлено достоверных отличий.

Гаплотипический анализ не выявил ассоциаций различных сочетаний изученных генов с нежелательными реакциями, увеличением печеночных ферментов и уменьшением ЧСС.

Обсуждение

Исходя из фармакокинетических и фармакодинамических характеристик некоторых препаратов, применяемых при COVID-19, вероятно, что существуют ассоциации фармакогенетических маркеров с параметрами эффективности и безопасности этих препаратов. В ряде работ рекомендуется провести фармакогенетические исследования следующих пар ген–препарат: рибаверин (SLC29A1, SLC28A2 и SLC28A3); тоцилизумаб (FCGR3A); ивермектин (ABCB1) и др. [12, 13].

Фавипиравир метаболизируется в основном альдегидоксидазой и в меньшей степени ксантинооксидазой [12]. Хотя нет опубликованных исследований, в которых оценивали бы фармакогенетику фавипиравира, генетические варианты альдегидоксидазы были ассоциированы с изменением фармакодинамики при применении других препаратов, являющихся субстратами альдегидоксидазы, таких как азатиоприн или аллопуринол. Это позволяет предположить, что фармакогенетику фавипиравира также следует принимать во внимание у пациентов с COVID-19 [12].

Увеличение уровня мочевой кислоты является самым частым побочным эффектом при применении фавипиравира [5], но данное исследование проводилось немногим пациентам из нашей выборки, что не позволило провести достоверные расчёты влияния фармакогенетических маркеров на уровень мочевой кислоты.

По данным японского наблюдательного исследования, вторым по частоте побочным явлением (15,52%) при использовании фавипиравира является повышение печёночных ферментов [14]. По данным российского открытого рандомизированного исследования, гипертрансаминаземия являлась самым частым осложнением терапии [15]. В нашем исследовании частота повышения уровня трансаминаз выше нормы была заметно выше (около 60%). При этом не выявлено достоверного различия в уровнях АЛТ и АСТ после терапии между носителями диких и полиморфных вариантов изученных генов. При сравнении динамики данных показателей до и после терапии обнаружено, что уровень АСТ увеличивался у носителей диких вариантов гена

АОХ1 и полиморфных вариантов гена *CYP1A2*F1*. Однако следует отметить, что абсолютные значения динамики печёночных ферментов вряд ли можно назвать клинически значимыми.

Фавипиравир не влиял на удлинение интервала QT у здоровых добровольцев [16]. Однако описан случай серьёзной брадикардии, ассоциированной с применением фавипиравира [17]. Среди пациентов, включённых в наше исследование, не отмечалось серьёзных брадикардий. При этом выявлено достоверное снижение ЧСС после терапии фавипиравиром. Не было обнаружено какой-либо связи изменения ЧСС с носительством полиморфизмов изученных генов.

Стоит отметить потенциальные ограничения использования фармакогенетики в лечении COVID-19. При остром заболевании, таком как COVID-19, фармакогенетическое тестирование будет полезно только в том случае, если результаты генетических тестов уже доступны (упреждающее фармакогенетическое тестирование) или могут быть быстро получены при текущей госпитализации (генетическое тестирование в стационаре) [12, 18].

Заключение

Нами было выявлено, что после терапии фавипиравиром достоверно уменьшалось ЧСС, а уровни печёночных ферментов и воспалительных маркеров нарастали. При этом уровень АСТ достоверно увеличивался только у носителей диких вариантов обоих изученных локусов гена *АОХ1*. Для *CYP1A2*F1*, напротив, уровень АСТ увеличивался только у носителей полиморфных вариантов.

Финансирование. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций у пациентов с COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования» (ЕГИСУ НИОКТР №122021800321-2).

Литература/References

1. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020; 209: 107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyj resurs]. State register of drugs. Dostupno po: <https://clck.ru/RDVZf> Ssylka aktivna na 16.05.23. (in Russian)]
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 17-е изд., М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 17th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2022. (in Russian)]
4. Manabe T., Kambayashi D., Akatsu H., Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1). doi:10.1186/S12879-021-06164-X.
5. Матвеев А.В., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19. Качественная клиническая практика. 2020; 4S: 106–114. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114>. [Current and future use of favipiravir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2020; 4S: 106–114. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114>. (in Russian)]
6. Madelain V., Nguyen T.H., Olivo A., de Lamballerie X., Guedj J., Taburet A.M. et al. Ebola Virus Infection: a review on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55 (8): 907. doi: 10.1007/S40262-015-0364-1.

7. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M. et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 501. doi:10.1016/J.IJID.2020.10.069.
8. Sekimoto M., Imai T., Hidaka S., Chiba N., Sakurai A., Hata M. et al. Elevated INR in a COVID-19 patient after concomitant administration of favipiravir and warfarin: A case report. *J Clin Pharm Ther.* 2022; 47 (3): 407–410. doi:10.1111/JCPT.13499.
9. Smith M.A., Marinaki A.M., Arenas M., Shobowale-Bakre M., Lewis C.M., Ansari A. et al. Novel pharmacogenetic markers for treatment outcome in azathioprine-treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30 (4): 375–384. doi:10.1111/J.1365-2036.2009.04057.X.
10. Carroll M.B., Smith D.M., Shaak T.L. Genomic sequencing of uric acid metabolizing and clearing genes in relationship to xanthine oxidase inhibitor dose. *Rheumatol Int.* 2017; 37 (3): 445–453. doi:10.1007/S00296-016-3592-2.
11. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzilovskii D.S., Pogodin P.V. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chem Heterocycl Compd.* 2014; 50 (3): 444–457. doi: 10.1007/S10593-014-1496-1/METRICS.
12. Takahashi T., Luzum J.A., Nicol M.R., Jacobson P.A. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies. *NPJ Genomic Med.* 2020; 5 (1): 35. doi:10.1038/s41525-020-00143-y.
13. Biswas M., Sawajan N., Rungrotmongkol T., Sanachai K., Ershadian M., Sukasem C. Pharmacogenetics and precision medicine approaches for the improvement of COVID-19 Therapies. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 326. doi:10.3389/FPHAR.2022.835136/BIBTEX.
14. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. [cited 2023 April 1]; Доступно по: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf. Ссылка активна на 16.05.23
15. Балькова Л.А., Заславская К.Я., Павелкина В.Ф., Пятаев Н.А., Селезнева Н.М., Кириченко Н.В. и др. Эффективность и безопасность инфузионного введения Фавипиравира у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Фармация и фармакология.* 2022; 10 (1): 113–126. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126>. [Balykova L.A., Zaslavskaya K.Ya., Pavelkina V.F., Pyataev N.A., Selezneva N.M., Kirichenko N.V. i dr. Effectiveness and safety of Favipiravir infusion in patients hospitalized with COVID-19. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022; 10 (1): 113–126 <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126>. (in Russian)]
16. Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T., Aso M., Yuji W., Sakurai T. et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53 (10): 866–874. doi: 10.5414/CP202388.
17. Habib M.B., Elshafei M., Rahhal A., Mohamed M.F.H. Severe sinus bradycardia associated with favipiravir in a COVID-19 patient. *Clin Case Reports.* 2021; 9 (8). doi: 10.1002/CCR3.4566.
18. Luzum J.A., Pakyz R.E., Elsey A.R., Haidar C.E., Peterson J.F., Whirl-Carrillo M. et al. The Pharmacogenomics research network translational pharmacogenetics program: outcomes and metrics of pharmacogenetic implementations across diverse healthcare systems. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102 (3): 502. doi: 10.1002/CPT.630.

Информация об авторах

Темірбулатов Ильяс Ильдарович — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

Крюков Александр Валерьевич — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ; заведующий отделением клинической фармакологии, врач клинический фармаколог фармаколог, ГБУЗ Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

Мирзаев Карин Бадавиевич — д. м. н., проректор по научной работе и инновациям, директор Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

Денисенко Наталья Павловна — к. м. н., заместитель директора Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — к. б. н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Петрова Анна Васильевна — врач-кардиолог, ГБУЗ Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ, Москва, Россия

Ткач Елизавета Петровна — ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вот-

About the authors

Ilyas I. Temirbulatov — Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

Alexander V. Kryukov — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of the Department of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No.15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

Karin B. Mirzaev — D. Sc. in Medicine, Vice-Rector for Research and Innovation, Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

Natalia P. Denisenko — Ph. D. in Medicine, Deputy Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941

Sherzod P. Abdullaev — Ph. D. in Biology, Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Anna V. Petrova — Cardiologist; Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No.15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russia

Elizaveta P. Tkach — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Vot-

чала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Шипачева Анастасия Владимировна — ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, академик РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

chal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Anastasia V. Shipacheva — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russia.

Dmitry A. Sychev — D. Sc. in Medicine, Professor, Academician of the RAS, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

Динамика потребления антимикробных препаратов резерва в стационарах России: влияние пандемии COVID-19

*Ю. М. ГОМОН^{1,2}, А. С. КОЛБИН^{1,3}, Д. С. БУДАНОВ^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

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

Dynamics of Reserve Antimicrobial Drug Consumption in Russian Hospitals: Impact of the COVID-19 Pandemic

*YULIYA M. GOMON^{1,2}, ALEXEY A. KOLBIN^{1,3}, DMITRY S. BUDANOV^{1,2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

² Hospital of St. George the Great Martyr, St. Petersburg, Russia

³ St Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Оценка динамики уровней резистентности клинически значимых возбудителей инфекций исходя из динамики объёмов потребления антимикробных препаратов (АМП), потенциально эффективных в отношении бактерий с приобретённой лекарственной устойчивостью, в стационарах РФ в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) в сравнении с 2019 г. **Материал и методы.** Из базы, предоставленной аналитической компанией AlphaRM, выгружены данные об АМП, используемых в РФ в период 2019–2022 гг. в госпитальном сегменте с расчётом показателя «Частота назначения АМП, эффективных в отношении полирезистентных возбудителей, в год» в каждый год наблюдения. **Результат.** В период пандемии COVID-19 в госпитальном сегменте отмечен практически двукратный рост частоты назначения АМП, потенциально эффективных в отношении резистентных штаммов как грамотрицательных, так и грамположительных возбудителей: с 1,2 в 2019 г. до 2% в 2021 г.; с последующим снижением до 1,92% в 2022 г. для АМП, эффективных в отношении грамотрицательных возбудителей; с 0,47 в 2019 г. до 1,17% в 2022 г. для АМП, потенциально эффективных в отношении грамположительных возбудителей. **Выводы.** Ввиду того, что назначение АМП, потенциально эффективных в отношении резистентных штаммов грамположительных и грамотрицательных возбудителей, осуществляется не только в случаях подтверждённых бактериальных инфекций, но и эмпирически, с учётом нозокомиального характера вторично-бактериальных инфекций требуется проведение дальнейших эпидемиологических и фармакоэпидемиологических исследований по оценке вклада избыточного потребления АМП в эскалацию проблемы бактериальной резистентности.

Ключевые слова: бактериальная резистентность; COVID-19; фармакоэпидемиология

Для цитирования: Гомон Ю. М., Колбин А. С., Буданов Д. С. Динамика потребления антимикробных препаратов резерва в стационарах России: влияние пандемии COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (5–6): 62–68. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-62-68>.

Abstract

The aim of the study is the assessment of the resistance levels dynamics in clinically significant infectious agents based on the consumption dynamics of antimicrobial drugs potentially effective against bacteria with acquired drug resistance in the hospitals of the Russian Federation during the COVID-19 pandemic (2020–2022) in comparison with 2019. **Material and methods. Data on antimicrobial drugs used in the Russian Federation in the period 2019–2022 in the hospital segment were downloaded from the database provided by the analytical company AlphaRM. Calculation of the indicator «Frequency of prescribing antimicrobial drugs effective against multidrug-resistant pathogens per year» in each year of observation was performed. **Results.** During the COVID-19 pandemic, an almost twofold increase was registered in the frequency of prescribing antimicrobial drugs potentially effective against resistant strains of both Gram-negative and Gram-positive pathogens in the hospital segment: from 1.2 in 2019 to 2% in 2021; with a subsequent decrease to 1.92% in 2022 for antimicrobial drugs effective against Gram-negative pathogens; from 0.47 in 2019 to 1.17% in 2022 for antimicrobial drugs potentially effective against Gram-positive pathogens. **Conclusions.** Due to the fact that the appointment of antimicrobial drugs, potentially effective against resistant strains of Gram-positive and Gram-negative pathogens, is carried out not only in cases of confirmed bacterial infections, but also empirically, and taking into account the nosocomial nature of secondary bacterial infections, further epidemiological and pharmacoepidemiological studies**

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Льва Толстого, д. 6–8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: gomonmd@yandex.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 6–8 Lva Tolstogo str., Pavlov University, St. Petersburg, 197022 Russia. E-mail: gomonmd@yandex.ru

are required to assess the contribution of excessive consumption of antimicrobial drugs in the escalation of the problem of bacterial resistance.

Keywords: bacterial resistance; COVID-19; pharmacoepidemiology

For citation: Gomon Yu. M., Kolbin A. S., Budanov D. S. Dynamics of reserve antimicrobial drug consumption in Russian hospitals: impact of the COVID-19 pandemic. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 62–68. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-62-68>.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COroNaVirus Disease 2019, COVID-19) стала вызовом для систем здравоохранения во всём мире. Широкое применение лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующим действием (глюкокортикостероиды, ингибиторы янус-киназ, антиинтерлейкины), с одной стороны, и неспецифичность симптомов интоксикации, с другой — привели к значительным сложностям в определении показаний к проведению антибактериальной терапии. Согласно данным литературы, в период пандемии COVID-19 во всём мире отмечена крайне высокая частота назначения антимикробных препаратов (АМП) широкого спектра действия. При этом было продемонстрировано, что при общей частоте назначения АМП, достигающей 72%, только в 6,9–8% случаев имела место подтверждённая бактериальная инфекция [1–3]. В систематическом обзоре с метаанализом PROSPERO (2023 г.), включавшем в общей сложности данные о 362,9 тыс. пациентов, была продемонстрирована низкая распространённость бактериальных коинфекций (5,3%, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,8–7,4) и умеренная распространённость вторичных бактериальных инфекций (18,4%, 95% ДИ 14,0–23,7) среди госпитализированных пациентов с COVID-19 [2]. Среди пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), доля вторичных бактериальных инфекций была значительно выше и достигала 39,9%. При этом частота выявления инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (в том числе метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA); ванкомицинорезистентными штаммами *Enterococcus* sp. (Vancomycin-Resistant Enterococci, VRE); *Enerobacteriales*, резистентными к цефалоспорином 3 поколения и карбапенемам; неферментирующими бактериями (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), резистентными к карбапенемам и полимиксину), составила 60,8% (95% ДИ 38,6–79,3) [2].

В то же время важно понимать, что значимость результатов бактериологических исследований, особенно материала, полученного из нестерильных локусов, требует клинической интерпретации как в части определения показаний к проведению антимикробной терапии, так

и оценки её эффективности. В связи с чем, наряду с эпидемиологическими исследованиями, проводимыми для оценки динамики резистентности клинически-значимых возбудителей, важно применение фармакоэпидемиологических подходов, в частности оценки динамики частоты назначения АМП, потенциально эффективных в отношении штаммов бактерий с лекарственной устойчивостью [4]. Таким образом, косвенно, можно оценить, как часто имели место клинически-значимые инфекции, вызванные устойчивыми возбудителями, и имелась ли тенденция к их росту с течением времени.

Цель исследования — оценка динамики объёмов потребления АМП, потенциально эффективных в отношении бактерий с приобретённой лекарственной устойчивостью, в стационарах РФ в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) в сравнении с 2019 г.

Материал и методы

Из базы, предоставленной аналитической компанией AlphaRM, выгружены данные о использовании АМП в РФ в период 2019–2022 гг. в медицинских организациях госпитального типа.

В анализ включены АМП, отвечающие следующим критериям:

- АМП зарегистрированы на территории РФ;
- АМП назначаются в режимах терапии бактериальных инфекций с приобретённой лекарственной устойчивостью, согласно существующим в РФ национальным руководствам [5];
- Для АМП определена установленная дневная доза (defined daily dose, DDD).

Таким образом, была собрана информация об использовании азтреонама, имипенема/циластина, дорипенема, биопенема, меропенема, линезолида, даптомицина, тедизолида, ванкомицина, тейкопланина, колистина, полимиксина, фосфомицина, цефалозана/тазобактама, цефтазидима/авиабактама, тигециклина.

Абсолютные количества АМП, представленные в упаковках, в соответствии с методологией ВОЗ пересчитаны в установленные дневные дозы (defined daily doses, DDDs) — предполагаемые средние поддерживающие суточные дозы лекарства, используемых по основному показанию у взрослых, для каждого из международных непатентованных названий (МНН) [6, 7].

Пересчёт был осуществлён по формуле:

$$DDDs = \frac{\text{Количество действующего вещества в одной упаковке (г)}}{DDD \text{ (г)}} \times \text{Количество упаковок} \quad (1)$$

Далее был рассчитан показатель «Частота назначения АМП, эффективных в отношении полирезистентных возбудителей, в год», демонстрирующий долю госпитализированных пациентов, получивших хотя бы 1 курс АМП, эффективных в

отношении штаммов бактерий с приобретённой лекарственной устойчивостью и измеренный в процентах отдельно для грамположительных и грамотрицательных возбудителей за каждый год наблюдения [4].

Учтено, что АМП назначают курсами: сделано научное допущение, что длительность одного курса терапии была 14 дней.

Частота назначения АМП рассчитана по формуле:

$$\text{Частота назначения АМП} = \frac{\text{DDD}_s : 14}{\text{Количество госпитализированных (млн чел.)}} \quad (2)$$

Сведения об абсолютных количествах госпитализированных пациентов в каждом из годов наблюдения получены исходя из данных государственного статистического наблюдения [8].

Результаты

Данные об общем объёме потребления АМП, в зависимости от потенциального спектра возбудителей, представлены на рис. 1.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, в целом в период с 2019 по 2022 гг. в госпитальном сегменте имел место значимый рост используемых АМП, потенциально эффективных в отношении бактерий с лекарственной устойчивостью. Так, для АМП, эффективных в отношении штаммов грамотрицательных возбудителей, рост потребления в абсолютных количествах составил 48% (с 5 млн DDDs в 2019 г. до 7,4 млн DDDs в 2022 г.); для АМП, эффективных в отношении штаммов грамположительных возбудителей, рост абсолютных показателей потребления составил 130% (с 1,95 млн в 2019 г. до 4,5 в 2022 г.).

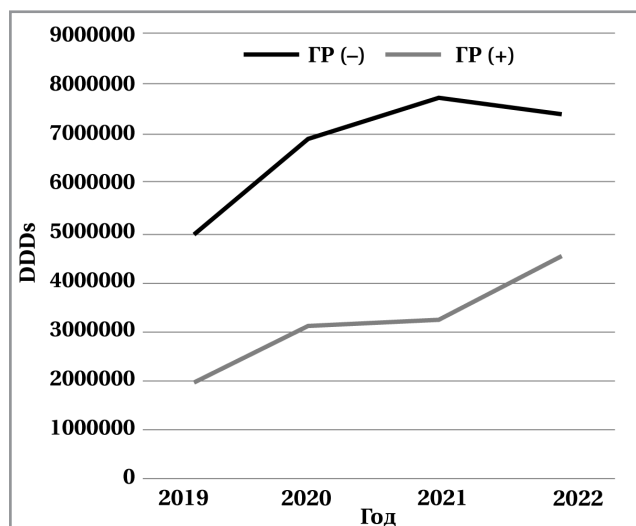


Рис. 1. Общее потребление АМП, эффективных в отношении устойчивых возбудителей, в DDDs в РФ в период 2019–2022 гг.

Примечание. GP (-) — грамотрицательные бактерии; GP (+) — грамположительные бактерии.

Fig. 1. Total consumption of antimicrobial drugs effective against resistant pathogens in DDDs in the Russian Federation in the period 2019–2022.

Note. GP (-) — Gram-negative bacteria; GP (+) — Gram-positive bacteria.

Данные о долях отдельных АМП в структуре общего потребления приведены на рис. 2, 3.

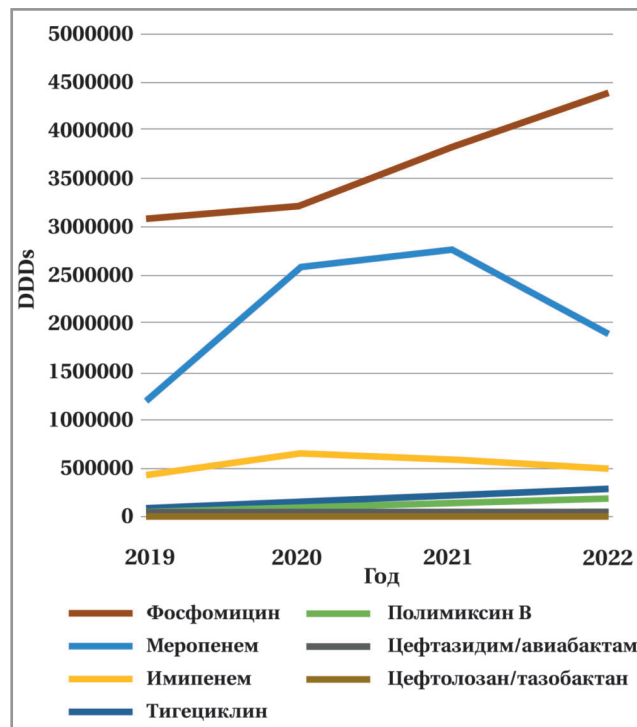


Рис. 2. Потребление отдельных АМП, потенциально эффективных в отношении штаммов грамотрицательных бактерий с лекарственной устойчивостью. Fig. 2. Consumption of individual antimicrobial drugs that are potentially effective against drug-resistant strains of Gram-negative bacteria.

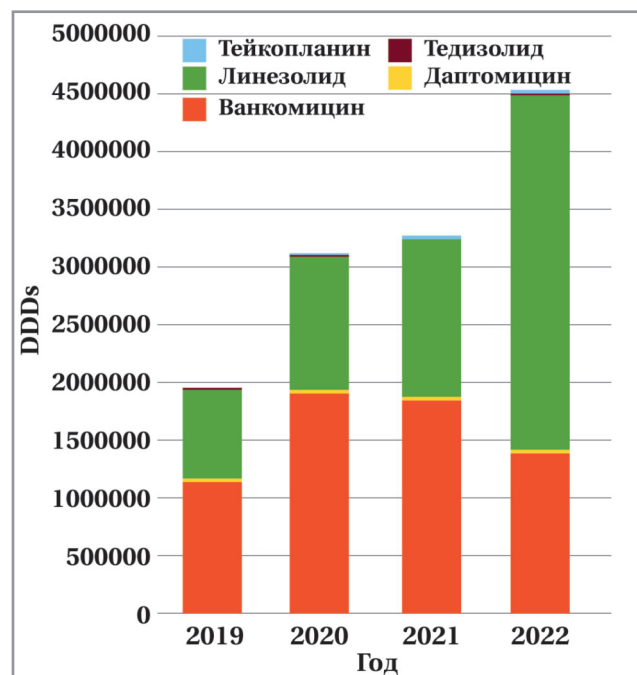


Рис. 3. Потребление отдельных АМП, потенциально эффективных в отношении штаммов грамположительных бактерий с лекарственной устойчивостью. Fig. 3. Consumption of individual antimicrobial drugs that are potentially effective against drug-resistant strains of Gram-positive bacteria.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, 3, в течение всего периода наблюдения в структуре потребления АМП, потенциально эффективных в отношении устойчивых штаммов грамотрицательных бактерий, доминировали два АМП — меропенем и фосфомицин (в том числе пероральные формы выпуска). Причём увеличение абсолютного количества меропенема составило 60% (с 1,2 в 2019 г. до 1,9 млн DDDs в 2022 г.), а фосфомицина — 41% (с 3,1 в 2019 г. до 4,4 млн DDDs в 2022 г.). Несмотря на то, что доля других АМП в указанных периодах в общих объёмах потребления была невелика, отмечены значимые увеличения объёмов потребления тигециклина (на 180%: с 102 до 287 тыс. DDDs), полимиксина В (на 157%: с 67,5 до 173, 7 тыс. DDDs), цефтазидима/авиабактама (на 300%: с 12,9 до 52,2 тыс. DDDs), азтреонама (434%: с 8,8 до 47,4 тыс. DDDs).

Что касается АМП, потенциально эффективных в отношении полирезистентных штаммов грамположительных бактерий (см. рис. 3), на всём протяжении наблюдения 98% объёмов всех потенциально эффективных АМП составляли ванкомицин и линезолид. При этом, доля ванкомицина увеличилась на 21% (с 1,14 в 2019 г. до 1,39 млн DDDs в 2022 г.), в то время как доля использования линезолида выросла на 300% (с 765 тыс. в 2019 г. до 3 млн DDDs в 2022 г.).

Сведения о частоте назначения АМП, эффективных в отношении резистентных грамположительных и грамотрицательных возбудителей, представлены на рис. 4.

Как видно из данных, представленных на рис. 4, на протяжении всего периода наблюдения отмечен практически двукратный рост частоты назначения АМП, эффективных в отношении резистентных штаммов, у госпитализированных пациентов: с 1,2 до 2% в 2021 г., с последующим снижением до 1,92% в 2022 г. для АМП, эффективных в отношении грамотрицательных возбудителей; и 2,5-кратное увеличение частоты назначения АМП, эффективных в отношении резистентных штаммов грамположительных возбудителей — с 0,47 до 1,17%.

Обсуждение

«Частота назначения» — показатель, не так часто используемый при проведении фармакоэпидемиологических исследований на уровне медицинских организаций стационарного типа. Традиционно данные о потреблении ЛС нормируются на число проведённых койко-дней с расчётом показателя «DDD/100 койко-дней». И тот, и другой показатель наглядно демонстрирует динамику потребления с течением времени. В то же время понимание частоты назначения ЛС более наглядно демонстрирует абсолютное количество

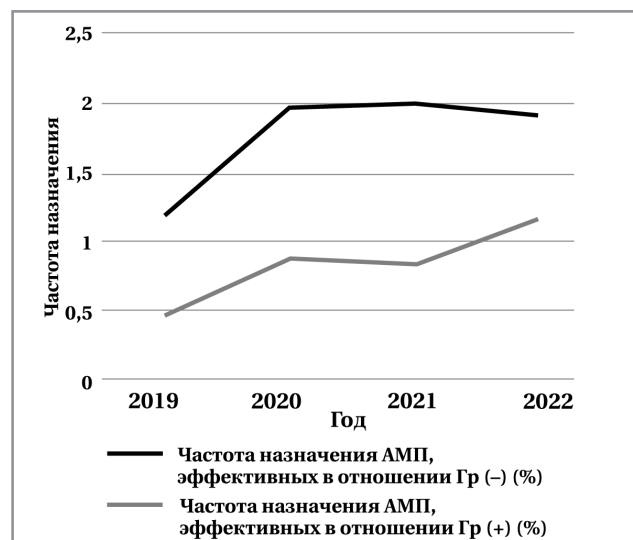


Рис. 4. Частота назначения АМП, потенциально эффективных в отношении резистентных штаммов грамположительных и грамотрицательных возбудителей.
Fig. 4. The frequency of prescribing antimicrobial drugs that are potentially effective against resistant strains of Gram-positive and Gram-negative pathogens.

пациентов, которым был назначен определённый вид терапии в общей популяции пациентов на определённом промежутке времени.

Важно отметить, что значение DDD, используемое при расчёте показателей потребления, — это не клинически рекомендуемая терапевтическая доза, а исключительно единица измерения, что означает, что она не обязательно отражает фактически применяемые дозировки. Это крайне важно помнить особенно при применении АМП в детской популяции, у пожилых пациентов, пациентов ОРИТ, поскольку в таких случаях реально применяемая доза может быть в разы меньше нормированной, в связи с чем возможна недооценка числа реальных потребителей [4]. С учётом того, что пожилой и старческий возраст, а также наличие коморбидной патологии (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования) — известные факторы риска вторичных бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19, с одной стороны, с другой — факторы, обуславливающие необходимость корректировки дозы лекарственных средств, реальная частота назначения АМП может быть в разы выше расчётной [9–11].

Продemonстрированное преобладание в структуре использования АМП, на уровне медицинских организаций стационарного типа, эффективных в отношении резистентных штаммов грамотрицательных возбудителей, обусловлено тем, что на протяжении последних лет представители порядка Enterobacterales являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных ин-

фекций в РФ: так в 2015–2016 гг. доля изолятов Enterobacterales среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций составляла 48,2%, а в 2020 г. достигла 53,2% [5, 12].

Эпидемиологическое наблюдение в стационарах РФ (платформа мониторинга антибиотикорезистентности в РФ AMRmap) продемонстрировало, что в 2020 г. устойчивость энтеробактерий к цефалоспорином среди госпитальных штаммов превышала 80%, главным образом вследствие эпидемического распространения штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), преимущественно СТХ-М-15. Что касается резистентности нозокомиальных изолятов энтеробактерий к карбапенемам, то в период 2018–2020 гг. отмечен рост их доли в структуре возбудителей: так, резистентность к меропенему в 2018–2019 гг. составила 20,3% (*K.pneumoniae* — 35,1%, *E.coli* — 4,4%), а в 2020 г. уже 50,4% среди *K.pneumoniae* и 4,7% среди штаммов *E.coli* [5, 12].

Роль грамположительных возбудителей в структуре нозокомиальных инфекций в России менее значительна: по результатам проведённого в 2018–2019 гг. многоцентрового исследования доля *S.aureus* в структуре бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций составила 7,7% (5-е место после *K.pneumoniae*, *Paeruginosa*, *A.baumannii* и *E.coli*), при доле метициллинорезистентных изолятов порядка 30% [5, 12].

В эпидемиологических исследованиях М. Г. Авдеева и др. [13], Д. А. Стрелкова и др. [14] также продемонстрировали, что в период пандемии в качестве основных возбудителей вторичных бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 выступали грамотрицательные микроорганизмы (*K.pneumoniae*, *A.baumannii*), а также штаммы MRSA. При этом устойчивость *A.baumannii* и *K.pneumoniae* к карбапенемам отмечена в 40–76% случаев [13, 14].

Анализ данных литературы демонстрирует неоднозначную динамику потребления АМП, как и частоты выявления резистентных штаммов возбудителей в период пандемии COVID-19 во всём мире. Так, в метаанализе М. Fukushige и соавт. [15] продемонстрировано увеличение числа случаев назначения АМП в стационарах Испании, Италии, Индии и Великобритании, и снижение в стационарах Китая и Испании. В исследовании К. Jeon и соавт. [16] при анализе объёмов потребления АМП и данных микробиологических исследований в 4 университетских клиниках Южной Кореи продемонстрирован рост потребления карбапенемов на 12,1% в ОРИТ и на 25,9% в общих отделениях при росте доли карбапенеморезистентных энтеробактерий в период 2018–2021 гг. на 38%. В то же время анализ потребления АМП в Швейцарии [17] продемонстрировал, что в первый год пандемии общее потребление АМП в стационар-

ном сегменте оставалось стабильным (+1,7% DDDs на 100 койко-дней), с небольшим увеличением (на 4,2%) в отделениях интенсивной терапии. В проведённом ранее фармакоэпидемиологическом исследовании использования АМП в период пандемии COVID-19 в Российской Федерации (И. А. Захаренков и др., [18]) продемонстрирован рост потребления в стационарах меропенема, тигециклина, ванкомицина при снижении удельного веса амикацина и ципрофлоксацина, и значительном росте потребления азитромицина, левофлоксацина и цефтриаксона.

В проведённом нами исследовании продемонстрировано, что несмотря на относительно низкую частоту назначения АМП резерва в госпитальном сегменте в 2019 г. (1,2% для АМП, эффективных в отношении резистентных штаммов грамотрицательных возбудителей и 0,47% для АМП, эффективных в отношении резистентных штаммов грамположительных возбудителей) на фоне пандемии COVID-19 отмечен значимый рост частоты назначения указанных АМП.

Причинами роста частоты вторично-бактериальных инфекций, вызванных резистентными штаммами, а также избыточного назначения АМП резерва в отсутствие подтверждённой резистентности возбудителя в период пандемии COVID-19 могли стать как несоблюдение мер инфекционного контроля, прежде всего связанного с дефицитом медицинского персонала на фоне многократного увеличения потока пациентов, так и высокие риски проведения инвазивных вмешательств (искусственная вентиляция лёгких, экстракорпоральная мембранная оксигенация, процедуры острого диализа и т. д.).

Также необходимо отметить ограничение доступности медицинской помощи для пациентов с неинфекционной патологией, что могло привести к увеличению числа осложнённых форм заболеваний (в том числе интраабдоминальных инфекций) из-за несвоевременного обращения пациентов [19–22]. Дискутабельность прогностической значимости прокальцитонинового теста при COVID-19 в отношении подтверждения присоединения бактериальных инфекций, а также неспецифичность интоксикационного синдрома у пациентов с тяжёлым течением заболевания также способствовали избыточному назначению АМП, в том числе потенциально эффективных в отношении резистентных возбудителей [23–25]. Также необходимо отметить, что назначение АМП, потенциально эффективных в отношении резистентных штаммов грамположительных и грамотрицательных возбудителей, осуществляется не только в случаях подтверждённых бактериальных инфекций, но и эмпирически, с учётом нозокомиального характера вторично-бактериальных инфекций.

Выводы

1. В период пандемии COVID-19 в госпитальном сегменте отмечен практически двукратный рост частоты назначения АМП, потенциально эффективных в отношении резистентных штаммов как грамотрицательных, так и грамположительных возбудителей: с 1,2 в 2019 г. до 2% в 2021 г. с последующим снижением до 1,92% в 2022 г. для АМП, эффективных в отношении грамотрицательных возбудителей; практически 2,5-кратный

рост потребления АМП, потенциально эффективных в отношении резистентных штаммов грамположительных возбудителей — с 0,47 в 2019 г. до 1,17% в 2022 г.

2. Требуется проведение дальнейших эпидемиологических и фармакоэпидемиологических исследований для оценки вклада растущего потребления АМП в эскалацию проблемы бактериальной резистентности.

Литература/References

1. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (9): 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
2. Langford B.J., So M., Raybardhan S. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (12): 1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
3. Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара. *Медицинский совет.* 2021; 16: 118–128. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-118-128>. [Karnoukh K.I., Lazareva N.B. Analiz potrebleniya antibakterial'nykh sredstv na fone pandemii COVID-19: uroven' stacionara. *Meditsinskij Sovet.* 2021; 16: 118–128. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-118-128>. (in Russian)]
4. Rasmussen L., Wettermark B., Steinke D., Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: Measures of drug utilization based on individual-level drug dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022; 31 (10): 1015–1026. doi: 10.1002/pds.5490.
5. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). https://antimicrob.net/wp-content/uploads/MR_ABT-dlya_razmeshheniya_na_sayte.pdf. [Metodicheskie rekomendatsii «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnymi shtammami mikroorganizmov» (obnovlenie 2022 g.). https://antimicrob.net/wp-content/uploads/MR_ABT-dlya_razmeshheniya_na_sayte.pdf. (in Russian)]
6. ATC/DDD Index 2023. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
7. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2023. https://www.whocc.no/filearchive/publications/2023_guidelines_web.pdf.
8. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М.: 2021; 171. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. [Zdravoohranenie v Rossii. 2021: Stat.sb./Rosstat. M.: 2021; 171. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. (in Russian)]
9. Wolff D., Nee S., Hickey N.S., Marschollek M. Risk factors for COVID-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2021; 49 (1): 15–28. doi: 10.1007/s15010-020-01509-1.
10. Hu J., Wang Y. The Clinical characteristics and risk factors of severe COVID-19. *Gerontology.* 2021; 67 (3): 255–266. doi: 10.1159/000513400.
11. Kouhpayeh H. Clinical features predicting COVID-19 mortality risk. *Eur J Transl Myol.* 2022; 32 (2): 10268. doi: 10.4081/ejtm.2022.10268.
12. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021; 23 (2): 198–204. doi: <https://doi.org/10.36488/смаc.2021.2.198-204>. [Kuz'menkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Ejdel'shtejn M.V., Avramenko A.A., Dekhnic A.V., Kozlov R.S. AMRmap — sistema monitoringa antibiotikorezistentnosti v Rossii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya.* 2021; 23 (2): 198–204. doi: <https://doi.org/10.36488/смаc.2021.2.198-204>. (in Russian)]
13. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцукова А.В. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28 (5): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28>. [Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Zotov S.V., Zhuravleva E.V., Yatsukova A.V. Mikrobnyj pejzazh u gospital'nykh bol'nykh s novoy koronavirusnoj infektsiej COVID-19, sravnitel'naya antibiotikorezistentnost' s «dokovidnym» periodom: prospektivnoe issledovanie. *Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik.* 2021; 28 (5): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28>. (in Russian)]
14. Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., с соавт. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022; 24 (3): 274–282. [Strelkova D.A., Rachina S.A., Kuleshov V.G., s soavt. Mikrobiologicheskij monitoring patients s COVID-19 v ORIT: prospektivnoe nabljudatel'noe issledovanie. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya.* 2022; 24 (3): 274–282. (in Russian)]
15. Fukushige M., Ngo N.H., Lukmanto D., Fukuda S., Ohmeda O. Effect of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption: A systematic review comparing 2019 and 2020 data. *Front Public Health.* 2022; 10: 946077. doi: 10.3389/fpubh.2022.946077.
16. Jeon K., Jeong S., Lee N., Park M.J., Song W., Kim H.S., Kim H.S., Kim J.S. Impact of COVID-19 on antimicrobial consumption and spread of multidrug-resistance in bacterial infections. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11 (4): 535. doi: 10.3390/antibiotics11040535.
17. Friedli O., Gasser M., Cusini A., Fulchini R., Vuichard-Gysin D., Halder Tobler R., Wassilew N., Plüss-Suard C., Kronenberg A. Impact of the COVID-19 Pandemic on Inpatient Antibiotic Consumption in Switzerland. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11 (6): 792. doi: 10.3390/antibiotics11060792.
18. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022; 24 (3): 220–225. [Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Bel'kova Yu.A. Potreblenie sistemnykh antibiotikov v Rossii v 2017–2021 gg.: osnovnye tendentsii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya.* 2022; 24 (3): 220–225. (in Russian)]
19. Lucien M.A.B., Canarie M.F., Kilgore P.E. et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021; 104: 250–254. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087.
20. O'Toole R.F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (12): 1772–1776. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.001.
21. Orthopoulos G., Santone E., Izzo E., Tirabassi M., Pérez-Caraballo A.M., Coriveau N., Jabbour N. Increasing incidence of complicated appendicitis during COVID-19 pandemic. *Am J Surg.* 2021; 221 (5): 1056–1060. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.09.026.
22. Kariya A., Krutski C., Singhatas P., Sumritpradit P., Thampongsa T., Lertsitthichai P., Phoprom N. Incidence of complicated appendicitis during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Open.* 2022; 45: 100512. doi: 10.1016/j.ijso.2022.100512.
23. Kumar A., Karn E., Trivedi K. et al. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022; 17 (9): e0272840. doi: 10.1371/journal.pone.0272840.
24. So W., Simon M.S., Choi J.J., Wang T.Z., Williams S.C., Chua J., Kubin C.J. Characteristics of procalcitonin in hospitalized COVID-19 patients and clinical outcomes of antibiotic use stratified by procalcitonin levels. *Intern Emerg Med.* 2022; 17 (5): 1405–1412. doi: 10.1007/s11739-022-02955-5.
25. Ng T.M., Ong S.W.X., Loo A.Y.X., Tan S.H., Tay H.L., Yap M.Y., Lye D.C., Lee T.H., Young B.E. Antibiotic therapy in the treatment of COVID-19 pneumonia: who and when? *Antibiotics (Basel).* 2022; 11 (2): 184. doi: 10.3390/antibiotics11020184.

Информация об авторах

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; врач-клинический фармаколог, СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия. ORCID 0000-0001-7704-9900

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии, Медицинский факультет, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. ORCID 0000-0002-1919-2909

Буданов Дмитрий Сергеевич — врач городского центра инновационных медицинских технологий, СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8420-3590. SPIN-код: 7867-8920. AuthorID: 1207284

About the authors

Yuliya M. Gomon — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation; clinical pharmacologist at the Hospital of St. George the Great Martyr, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7704-9900

Alexey A. Kolbin — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1919-2909

Dmitriy S. Budanov — Doctor of the city center of innovative medical technologies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation; Hospital of St. George the Great Martyr, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8420-3590. SPIN-код: 7867-8920. AuthorID: 1207284

Неспецифические средства медицинской защиты в отношении COVID-19

Т. Е. СИЗИКОВА¹, Е. В. ЛЕБЕДИНСКАЯ², О. В. ЧУХРАЛЯ¹,
А. А. ПЕТРОВ¹, В. Н. ЛЕБЕДЕВ¹, *С. В. БОРИСЕВИЧ¹

¹ ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России, *Сергиев Посад, Россия*

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, *Москва, Россия*

Non-Specific Means of Medical Protection Against COVID-19

TATIANA E. SIZIKOVA¹, ELENA V. LEBEDINSKAYA², OLEG V. CHUKHRALYA¹,
ALEXANDER A. PETROV¹, VITALIY N. LEBEDEV¹, SERGEY V. BORISEVICH¹

¹ 48th Central Research Institute, *Sergiev Posad, Russia*

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, *Moscow, Russia*

Резюме

В начале 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции, получившей название COVID-19. Заболевание стало одним из самых контагиозных за всю историю человечества. Среди медицинских средств защиты (МСЗ), которые могут быть использованы для профилактики заболевания и лечения больных COVID-19, важное место занимают неспецифические МСЗ. Целью настоящей работы является анализ и оценка эффективности неспецифических МСЗ в отношении COVID-19. Эти препараты, в соответствии с мишенями их действия, разделяют на две группы. Препараты первой группы либо блокируют вход вируса в клетку, либо ингибируют ферменты, участвующие в репликации вирусной РНК. Другая группа препаратов воздействует на иммунную систему макроорганизма, которая играет определяющую роль в резистентности к инфекции, либо блокирует воспалительные процессы в лёгких. Примером противовирусных препаратов широкого спектра действия, для которых уже установлена активность и в отношении вируса SARS-CoV-2, является фавипиравир. При разработке новых неспецифических МСЗ против COVID-19 важным условием их внедрения в лечебную практику является всесторонняя проверка в представительных рандомизированных клинических испытаниях.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2; неспецифические медицинские средства защиты; мишени для лекарственных средств; ингибиторы; протеазы; иммунная система; цитокины; противовоспалительные препараты

Для цитирования: Сизикова Т. Е., Лебединская Е. В., Чухраля О. В., Петров А. А., Лебедев В. Н., Борисевич С. В. Неспецифические средства медицинской защиты в отношении COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (5–6): 69–76. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-69-76>.

Abstract

At the beginning of 2020, humanity faced the pandemic of a novel coronavirus infection – COVID-19. The disease has become one of the most contagious for the entire history of mankind. Among medical means of protection, which can be used for prophylactics and treatment of COVID-19, non-specific medical protection means play an important role. The aim of this work is to analyze and evaluate the effectiveness of non-specific medical protection means against COVID-19. These medications are divided in two groups in accordance with the targets of their actions. The medications of the first group either block the virus from entering the cell, or inhibit the enzymes involved in viral RNA replication. The other group of medications affects the immune system of a macroorganism, which plays a crucial role in infection resistance, or blocks inflammatory processes in the lungs. Favipiravir is an example of a broad-spectrum antiviral drug with an established activity against SARS-CoV-2 in particular. During the development of new non-specific medical protection means against COVID-19, a comprehensive validation in representative randomized clinical trials is an important condition for their implementation in medical practice.

Keywords: SARS-CoV-2; non-specific medical protection means; medicinal targets; inhibitors; proteases; immune system; cytokines; anti-inflammatory drugs

For citation: Sizikova T. E., Lebedinskaya E. V., Chukhralya O. V., Petrov A. A., Lebedev V. N., Borisevich S. V. Non-specific means of medical protection against COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 69–76. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-69-76>.

В начале 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции, получившей название COVID-19. Заболевание стало одним из самых контагиозных за всю историю человечества, в настоящее время оно распространено повсеместно. Возбудитель заболевания, вирус SARS-CoV-2, входит в род Betacoronavirus, семейства Coronaviridae, является новым патогеном человека [1].

В настоящее время проводятся интенсивные исследования по созданию неспецифических медицинских средств защиты (МСЗ), которые могли бы быть использованы для профилактики и лечения COVID-19. Некоторые препараты данной группы уже прошли клинические исследования при оценке их эффективности в отношении других инфекционных заболеваний, в том числе и вызываемых коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV [1].

Цель работы — анализ и оценка эффективности существующих и вновь разрабатываемых неспецифических МСЗ в отношении COVID-19.

При разработке средств защиты в отношении опасных и особо опасных инфекционных заболеваний прежде всего необходимо выявление чувствительных мишеней в процессе взаимодействия возбудителя и макроорганизма. Это позволяет существенно сократить время отбора перспективных для дальнейшего изучения препаратов [2, 3].

Неспецифические МСЗ в отношении вируса SARS-CoV-2 могут быть разделены на две категории [1]: воздействующие на репликативный цикл вируса SARS-CoV-2 в чувствительных клетках; направленные на снижения уровня повреждений, индуцируемых воспалительным процессом.

Для препаратов, относящихся к первой категории, мишенями для противовирусных препаратов являются S-белок, гликопротеин, играющий определяющую роль в процессе проникновения вируса в чувствительные клетки [4, 5], белок E — короткий полипептид, входящий в состав мембраны коронавируса, принимающий участие в различных стадиях цикла репродукции вируса [6–8], неструктурные вирусспецифические белки, главная протеаза (MPro), пепсин-подобная протеаза (PLPro), РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), геликаза [9, 10].

Потенциальными мишенями клетки хозяина для противовирусных препаратов являются ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), поскольку вирус SARS-CoV-2 использует ACE2-рецептор для входа в клетки [11], и трансмембранная протеиназа серин-2 (TMPRSS2), которая повышает способность вируса к трансмиссии либо посредством активации S-белка, либо путём защиты вируса от воздействия нейтрализующих антител хозяина [12, 13].

Возможными мишенями иммунной системы для противовирусных препаратов являются «ци-

токиновый шторм» [14–17], активация естественных клеток-киллеров (лимфоцитов, контролирующих противовирусный иммунный ответ [18, 19]), активация аутопатии (процесс, в ходе которого происходит деградация и переработка внутриклеточных эндогенов и экзогенов, в том числе и вирусов).

Использование неспецифических МСЗ, направленных на рассмотренные выше мишени, будет способствовать лечению COVID-19. Некоторые виды неспецифических МСЗ с различным механизмом действия, рассматриваемые в настоящее время в качестве лечебных препаратов в отношении COVID-19, представлены в табл. 1. В настоящее время на стадии клинических испытаний находится ряд лекарственных препаратов, включая те, которые уже показали свою эффективность как в отношении вирусных инфекций (СПИД), так и против других заболеваний (в частности, малярии).

При проведении отбора кандидатов в лекарственные средства против COVID-19 в первую очередь уделялось внимание препаратам, уже показавшим свою эффективность в отношении SARS и MERS [1]. В табл. 2 представлены находящиеся на стадии доклинических и клинических исследований препараты, препятствующие входу вируса в клетку. Как следует из данных, представленных в табл. 2, в настоящее время фазы III и IV клинических исследований проходят колхицин, гидроксихлорохин и арбидол. Эффективные противовирусные препараты достоверно снижают уровень репродукции вируса и при этом не обладают аллергическим или токсическим эффектом [27].

Ингибирование освобождения вирусной РНК является потенциальной стратегией лечения. Некоторые препараты, такие как противомаларийный препарат хлорохин и его дериваты могут быть использованы для блокирования этого процесса. Механизм действия этих препаратов состоит в повышении величины эндосомальной рН, что препятствует расплавлению мембраны клетки-хозяина и освобождению РНК из эндосомы [20]. Установлено, что хлорохин и гидроксихлорохин обладают противовирусной эффективностью в отношении вируса SARS-CoV-2 [28]. Однако проведённые испытания препарата при лечении COVID-19 не дали доказательства его лечебной эффективности [23]. Летальность среди больных при лечении гидроксихлорохином составила 27,8%, при лечении в комбинации с азитромицином — 22,1%, в то время как в контрольной группе — 11,1%. В других исследованиях также не было выявлено различий между группой лечения гидроксихлорохином и контрольной группой [1]. Ввиду этого ВОЗ решила прекратить

Таблица 1. Неспецифические МСЗ с различным механизмом действия, рассматриваемые в настоящее время в качестве лечебных препаратов в отношении COVID-19**Table 1. Non-specific medical protection means with different modes of action currently considered as therapeutic agents for COVID-19**

Препарат	Направленность действия препарата	Механизм действия препарата	Источник
Хлорохин	Блокирование входа вируса в клетки	Повышение величины эндосомального pH требуемого для расплавления мембран вируса и хозяйской клетки	20
Колхицин		Предотвращение сплавания вирусной мембраны с эндосомой после эндоцитоза	1
Бромгексин			
Арбидол			
Рекомбинантный человеческий интерферон		Связывание белка S вируса SARS-CoV-2, взаимодействующего с ACE2 клеток человека	21
Рекомбинантный человеческий ACE2			
Ивермектин	Ингибирование вирусных протеаз	Преформирование IMP α/β 1 гетеродимера. Ингибирование протеазы 3CLPro коронавирусов	22
Лопинавир/ритонавир			23
Осельтамвир			1
Фавипиравир	Ингибирование RdRp	Аналог гуанозина	24
Ремдесивир		Аналог аденозина	25
Рибавирин		Интерференция процесса формирования гуанозинтрифосфата	1
Естественные клетки-киллеры	Активация иммунного ответа	Увеличение продукции синтеза цитокинов и хемокинов	24
Кортикостероиды	Предотвращение воспалительного ответа макроорганизма	Блокирование активации Fc-рецептора	26
Метилпреднизолон		Снижение уровня противовоспалительных цитокинов и продуцирование факторов восстановления тканей	24
Мезенхиальные стволовые клетки			
МКАт против ИЛ-6	Блокада противовоспалительных цитокинов	Снижение уровня циркулирующего ИЛ-6	
Сфрилумаб			
Талидомин		Снижение уровня ФНО- α	
Фанголимод		Уменьшение лёгочного притока Т-лимфоцитов путём связывания SIP1 рецептора	
Бевацизумаб		Блокирование васкулярного эндотелиального ростового фактора	

дальнейшее использование гидроксихлорохина ввиду неопределённости данных, полученных при проведении клинических исследований. Данное обстоятельство указывает на необходимость соблюдения принципов представительности и рандомизации при проведении клинических исследований [1].

Растворимый рекомбинантный ACE2 блокирует вход вируса SARS-CoV-2 в клетки путём связывания S-белка, который взаимодействует с рецептором ACE2 клеток человека. Введение растворимого рекомбинантного ACE2 может снизить уровень ангиотензина 2, который является субстратом для соответствующего фермента. Это предотвращает последующую активацию рецептора ACE2 [21]. В недавно

проведённых исследованиях было установлено что растворимый рекомбинантный ACE2 снижает уровень репродукции вируса SARS-CoV-2 в 1000–5000 раз. Препарат APN01, разработанный компанией «Apreiron Biologics», США, прошёл стадию II клинических исследований на больных COVID-19 с проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома [24].

Протеазы и RdRp играют ключевую роль во многих метаболических процессах и могут быть использованы в качестве мишеней для противовирусных препаратов. Данные представленные в табл. 3 по ингибиторам протеаз и RdRp, свидетельствуют о том, что ряд блокаторов протеаз (ритонавир, лопинавир осельтамвир (в виде монопрепаратов и в комбинации) ингибируют протеазу

Таблица 2. Неспецифические МСЗ, препятствующие входу вируса SARS-CoV-2 в клетку, проходящие до-клинические и клинические исследования [1, 24]

Table 2. Non-specific medical protection means that prevent the entry of the SARS-CoV-2 into the cell and are undergoing preclinical and clinical studies [1, 24]

Препарат	Мишень	Специфический эффект	Проведение доклинических и клинических исследований	
DAS181	TMPRSS2	Воздействие на рецепторы сиаловой кислоты	ДКИ	
Камостата месилат		Ингибитор сериновой протеазы	I/II	
Хлорохин дифосфат	Эндосомы	Эндосомальное ацидифилирование	II	
Хлорохин, хлорохин гидроксихлорид			ДКИ	
Колхицин			III	
Бромгексин гидрохлорид эффект		Лизосомальный	ДКИ	
Арбидол гидрохлорид				
Рекомбинантный человеческий интерферон I				
Гидроксихлорохин				I/II, III
Гидроксихлорохин сульфат				IV
Талидомид				II
N-ацетил цистеин				S-белок
S-белка				
Оксид азота				
Оксид азота (0,5%) + азот (99,5%) для ингаляций				
Арбидол гидрохлорид	IV			
Арбидол гидрохлорид в комбинации с интерфероном	IV			
Растворимый рекомбинантный ACE2 (препарат APN01)	II			
	Снижение уровня ангиотензина 2	II		

Примечание. ДКИ — доклинические исследования. Римскими цифрами обозначены фазы клинических исследований.

Таблица 3. Препараты на основе ингибиторов протеаз, используемые в качестве неспецифических МСЗ против COVID-19 [1, 24]

Table 3. Medications based on protease inhibitors used as non-specific medical protection means against COVID-19 [1, 24]

Препарат (комбинация препаратов)	Мишень / механизм действия	Фаза клинических испытаний
Лопинавир/ритонавир	3CLPro, рецептор ИФН	II
Рибавирин		
Интерферон 1β		
Азитромицин	ACE2 и связывающий комплекс белка S, эндосомальная ацидификация	III
Хлорохин		
Фавипиравир	RdRp, эндосомальная ацидификация	IV
Гидроксихлорохин	ACE2 и связывающий комплекс белка S, эндосомальная ацидификация	
Гидроксихлорохин/Азитромицин		III
Гидроксихлорохин	RdRp, эндосомальная ацидификация	II
Ремдесивир		III
Карримицин	3CLPro, белок S	IV
Арбидол гидрохлорид		
Осельтамивир		

3CLPro, что приводит к снижению уровня репродукции вируса. Противовирусная эффективность лопинавира и ритонавира (как в виде монопрепаратов, так и в комбинации) ранее была установлена в отношении вируса MERS-CoV [28, 29].

Дальнейшие исследования показали, что указанная комбинация в сочетании с рибавирином и интерфероном- α приводит к снижению показателя летальности среди больных MERS [30]. Данная комбинация была изучена и при лечении COVID-19. Несмотря на отдельные обнадеживающие результаты [31], недавно проведённые клинические исследования выявили, что комбинация лопинавир/ритонавир не приводит к значимому терапевтическому эффекту по сравнению с контрольной группой [32].

Поскольку RdRp является жизненно необходимым ферментом для репликации вируса, данный фермент может рассматриваться в качестве мишени для лекарственных препаратов против COVID-19. Основную группу ингибиторов RdRp составляют нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, которые имитируют структуру натурального нуклеотидтрифосфата и реагируют с активными центрами фермента.

Среди данной группы наиболее изученными для лечения COVID-19 являются фавипиравир (Т-705) (в России выпускается под торговыми марками «Авифавир» и «Коронавир»), ремдесивир (GS-5734) и рибавирин. Фавипиравир, препарат разработанный компанией Toyama Chemical (Япония), является аналогом гуанозина и функционирует как ингибитор RdRp. Данный препарат резко снижает эффективность репликации вирусной РНК. Проведённые в КНР клинические испытания показали эффективность препарата в отношении COVID-19 при минимальных побочных эффектах [24]. Сравнительные испытания фавипиравира и арбидола, фавипиравира и комбинации ритонавир/лопинавир показали преимущества фавипиравира. Перспективной комбинацией является применение фавипиравира с интерфероном- α [1].

Ремдесивир — препарат, обладающий эффективностью в отношении вирусов различных таксономических групп. Ремдесивир является аналогом аденозина [33]. Установлена противовирусная эффективность ремдесивира в отношении коронавирусов, в том числе и вирусов SARS-CoV и MERS-CoV в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [34, 35] и в отношении вируса SARS-CoV-2 в экспериментах *in vitro* (цит. по [1]).

Показан эффект ремдесивира (в виде монопрепарата и в комбинации с интерфероном- β) при лечении больных с выраженными клиническими симптомами COVID-19 [36]. В рандомизированных клинических исследованиях, проведённых на больных с тяжёлой формой заболевания, был выявлен более быстрый срок

улучшения состояния больных по сравнению с контрольной группой [37]. FDA одобрила использование ремдесивира в качестве экспериментального препарата при лечении COVID-19 [1].

Рибавирин, синтетический пуриновый нуклеозид, интерферирующий в процессе формирования гуанозинтрифосфата, участвующего в процессе копирования вирусной РНК, ингибирует активность RdRp. Был проведён ряд клинических исследований, в которых определялась противовирусная активность рибавирина и ремдесивира (в виде монопрепаратов и в комбинации) в отношении COVID-19. Во всех испытаниях установлена более высокая эффективность ремдесивира [38].

В настоящее время проходит поиск новых аномальных нуклеозидов, ингибирующих активность RdRp, как средств профилактики и лечения COVID-19. Одним из таких препаратов является молнупиравир — синтетический нуклеозидный аналог β -D-N4-гидроксицитидина. По предварительным данным, молнупиравир снижает риск госпитализации на 48%, риск летального исхода — на 94% [39].

Данные о проведении клинических исследований неспецифических МСЗ, обладающих противовоспалительным и иммуномодулирующим действием в отношении COVID-19, представлены в табл. 4. Воспаление является обычным явлением при COVID-19, однако препараты, эффективно блокирующие данный процесс, до настоящего времени не установлены.

Наибольший уровень летальности COVID-19 наблюдают среди пожилых людей, что объясняется снижением с возрастом работоспособности иммунной системы. Следовательно, подходы, направленные на повышение уровня противовирусного ответа, имеют большой практический потенциал. Естественные клетки-киллеры (NK) являются важнейшим компонентом иммунной системы, которые обеспечивают быстрый ответ на вирусную инфекцию и играют важнейшую роль в процессе клиренса вируса SARS-CoV [36]. Этот иммунный ответ, сам по себе, даже без участия CD8⁺-Т-клеток и антител способен контролировать инфекцию, вызываемую вирусом SARS-CoV, путём увеличения продукции синтеза цитокинов и хемокинов [24].

Для снижения воспаления, вызванного вирусом SARS-CoV-2, могут быть использованы такие препараты, как иммуноглобулины, Fc-специфичные антитела, малые молекулы, кортикостероиды.

Мезенхиальные стволовые клетки (MSC) обладают противовоспалительным действием за счёт снижения уровня противовоспалительных цитокинов и продуцирования факторов восстановления тканей. В доклинических исследованиях установлено, что MSC не только восстано-

Таблица 4. Лекарственные средства, обладающие противовоспалительным и иммуномодулирующим действием в отношении COVID-19 (цит. по [24])

Table 4. Medications with anti-inflammatory and immunomodulatory effects against COVID-19 (cited from [24])

Препарат	Мишень	Специфический эффект	Фаза клинических испытаний
Мезенхиальные стволовые клетки (MSC)	Иммунная система	Иммуномодулятор	I/II
Nest CellAR			I
UC-MSCs			II
WJ-MSCs			
Лосартан		ACE2	
Дексаметазон		Цитокин	
Метилпреднизолон			II, III, IV
MSCs-экзосомальный дериват			I
Эсцин		Ядерный фактор – каппа-β	II, III
Киллерные клетки: ИЛ-15, NKG2DCAR, FCT2 CFR NKG2-ACE2 CAR		Воздействие на инфицированные клетки	I/II
Эмапалумаб		Интерферон γ	II, III
Рекомбинантный человеческий интерферон α-1b + тимозин α-1		Рецептор интерферона	III
Анакинра		Рецептор интерлейкина 1 тип 1	II
Сарилумаб			II, III
Тосилизумаб		Рецептор интерлейкина 6	II, III
Авиптадил		Интерлейкин 6	II
Антитела к белку 1, регулирующему апоптоз + тимозин		Белок 1, регулирующий апоптоз	
Напроксен		Простагландин	III
Фунголимод		Сфингосин 1-фосфата рецептор	II

ливают эндотелиальную пермиссивность, но также снижают воспалительные инфильтраты. Проведено исследование MSC при ассоциированной с COVID-19 пневмонии. В настоящее время клинические испытания проходят MSC из пуповины и зубной пульпы (цит. по [24]).

Наиболее важными воспалительными цитокинами в организме человека являются интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухолей (ФНО)-α и ИЛ-1. Повышенный уровень ИЛ-6 ассоциирован с быстрым снижением пластичности лёгких (т. н. феномен «деревянных лёгких») и более выраженным бронхоальвеолярным воспалением. Следовательно, специфическая блокада синтеза ИЛ-6 вызовет снижение уровня поражения лёгких [37]. Увеличенное содержание ИЛ-6 является обоснованием неблагоприятного прогноза развития заболевания.

Для снижения тяжести пневмонии при COVID-19 могут быть использованы иммуномодуляторы, направленные на снижение цитокинового шторма и нейротоксичности (гидроксихлорохин [17], лензилумаб [1]).

Компания EUSA Pharma инициировала проведение оценки эффективности МКАт против ИЛ-6 для лечения больных COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДСС). Компания Tiziana Life Sciences разработала антитела против ИЛ-6 рецептора (TZLS-591). Для лечения заболеваний путём ингибирования об-

ратного сигнала или мембранного связывания, либо растворимого ИЛ-6 рецептора, что приводит к снижению уровня циркулирующего ИЛ-6. Компании Regeneron Pharmaceutical и Sanofi проводят клинические испытания фаз II и III препарата Кевзара (сарилумаб), антагониста рецептора ИЛ-6 на больных COVID-19 с острой и критической формами заболевания. Данный препарат показал свою эффективность при лечении артритов, но его лечебная эффективность в отношении COVID-19 на сегодняшний день остаётся недоказанной (цит. по [24]).

Из других противовоспалительных препаратов следует отметить изучение в качестве кандидатов для лечения COVID-19 талидомида, метилпреднизолона, фанголимоды (цит. по [24]).

Талидомин — это противовоспалительный и противофиброзный препарат, действие которого основано на снижении уровня ФНО-α. В проведённых клинических испытаниях проверку проходил иммуномодуляторный эффект препарата, направленный на снижение уровня повреждений лёгких, вызванных иммунным ответом на вирус SARS-CoV-2.

Системные глюкокортикоиды (в частности, метилпреднизолон) используют при лечении COVID-19, поскольку они способствуют клиренсу вируса. В настоящее время начаты исследования по изучению эффективности и безопасности данного препарата.

Фанголимо́д — это иммуномодуляторный препарат, действующий в качестве антагониста S1P1 рецептора в Т-клетках лимфоузла. Путём эффективного связывания S1P1 рецептора происходит уменьшение лёгочного притока Т-лимфоцитов, что является альтернативным путём снижения неконтролируемого иммунного ответа.

У больных с острым респираторным дистресс-синдромом наблюдается повышенный уровень васкулярного эндотелиального ростового фактора (VEGF), который может индуцировать эндотелиальные повреждения и увеличивать макрососудную проницаемость. Бевацизумаб способен блокировать ангиогенез путём специфического связывания VEGF. Препарат проходит клинические испытания в качестве лекарственного средства против COVID-19 (цит. по [24]).

Заключение

В настоящее время проходят клинические исследования различных неспецифических МСЗ в от-

ношении COVID-19. Эти препараты, в соответствии с мишенями их действия, делят на две группы. Препараты первой группы воздействуют непосредственно на коронавирус. Механизм их действия состоит либо в ингибировании вирусных ферментов, ответственных за репликацию вирусной РНК, либо в блокировании входа вируса в клетку. Другая группа препаратов воздействует на иммунную систему макроорганизма, которая играет определяющую роль в резистентности к инфекции, либо блокирует воспалительные процессы в лёгких. Большинство из этих средств изначально разрабатывалось против других инфекционных заболеваний, в настоящее время проводится оценка их эффективности в отношении COVID-19.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Литература/References

- Sohag A.A.M., Hannan M.A., Rahman S., Hossain M., Hasan M., Khan M.K. *et al.* Revisiting potential druggable targets against SARS-CoV-2 and repurposing therapeutics under preclinical study and clinical trials: a comprehensive review. *Drug Dev Res.* 2020; 81 (8): 919–941. doi: 10.1002/ddr.21709.
- Croston G.E. The utility of target-based discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2017; 12 (5): 427–429. doi: 10.1080/17460441.2017.1308351.
- Zheng W., Thorne N., McKew J.C. Phenotypic screens as a renewed approach for drug discovery. *Drug Discov Today.* 2013; 18 (21–22): 1067–1073. doi: 10.1016/j.drudis.2013.07.001.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280. e278. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (14): 5871–5876. doi: 10.1073/pnas.0809524106.
- Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006; 66: 193–292. doi: 10.1016/s0065-3527(06)66005-3.
- Khattari Z., Brotons G., Akkawi M., Arbely E., Arkin I.T., Salditt T. SARS coronavirus E protein in phospholipid bilayers: an x-ray study. *Biophys J.* 2006; 90 (6): 2038–2050. doi: 10.1529/biophysj.105.072892.
- Kuo L., Hurst K.R., Masters P.S. Exceptional flexibility in the sequence requirements for coronavirus small envelope protein function. *J Virol.* 2007; 81 (5): 2249–2262. doi: 10.1128/JVI.01577-06.
- Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117 (176): 9241–9243. doi: 10.1073/pnas.2004999117.
- Siu Y.L., Teoh K.T., Lo J., Chan C.M., Kien F., Escriou N. *et al.* The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.* 2008; 82 (22): 11318–11330. doi: 10.1128/JVI.01052-08.
- Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
- Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., Zhao J., Perlman S., Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol.* 2011; 85 (2): 873–882. doi: 10.1128/JVI.02062-10.
- Glowacka I., Bertram S., Müller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfeifferle S. *et al.* Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol.* 2011; 85 (9): 4122–4134. doi: 10.1128/JVI.02232-10.
- Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020; 130 (5): 2202–2205. doi: 10.1172/JCI137647.
- Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. *et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020; 11: 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- Nikolich-Zugich J., Knox K.S., Rios C.T., Natt B., Bhattacharya D., Fain M.J. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience.* 2020; 42 (2): 505–514. doi: 10.1007/s11357-020-00186-0.
- Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. *et al.* *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (15): 732–739. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- National Research Project for SARS, Beijing Group. The involvement of natural killer cells in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121 (4): 507–511. doi: 10.1309/wpk7-y2xk-nf4c-bf3r.
- Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C., Midulla F. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J.* 2020; 55 (4): 2000749. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
- Savarino A., Boelaert J.R., Cassone A., Majori G., Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3 (11): 722–727. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
- Khan A., Benthin C., Zeno B., Albertson T.E., Boyd J., Christie J.D. *et al.* A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 234. doi: 10.1186/s13054-017-1823-x.
- Yang S.N.Y., Atkinson S.C., Wang C., Lee A., Bogoyevitch M.A., Borg N.A., Jans D.A. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin $\alpha/\beta 1$ heterodimer. *Antiviral Res.* 2020; 177: 104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760.
- Magagnoli J., Narendran S., Pereira E., Cummings T.H., Hardin J.W., Sutton S.S., Ambati J. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med (N Y).* 2020; 1(1): 114–127.e3. doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001.
- Tu Y.F., Chien C.S., Yarmishyn A.A., Lin Y.Y., Luo Y.H., Lin Y.T. *et al.* A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2657. doi: 10.3390/ijms2107657.
- Siegel D., Hui H.C., Doerfler E., Clarke M.O., Chun K., Zhang L. *et al.* Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-aminol] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J Med Chem.* 2017; 60 (5): 1648–1661. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01594.
- Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virus Sin.* 2020; 35 (3): 266–271. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.

27. Zhu J.D., Meng W., Wang X.J., Wang H.C. Broad-spectrum antiviral agents. *Front Microbiol.* 2015; 22 (6): 517–517. doi: 10.3389/fmicb.2015.00517.
28. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56 (1): 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
29. Chan J.F., Yao Y., Yeung M.L., Deng W., Bao L., Jia L. et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis.* 2015; 212 (12): 1904–1913. doi: 10.1093/infdis/jiv392.
30. Kim U.J., Won E.J., Kee S.J., Jung S.I., Jang H.C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016; 21 (5): 455–459. doi: 10.3851/IMP3002.
31. Lim J., Jeon S., Shin H.Y., Kim M.J., Seong Y.M., Lee W.J. et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: The application of Lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (6): e79. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
32. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New Engl J Med.* 2020; 382 (19): 1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
33. Sheahan T.P., Sims A.C., Graham R.L., Menachery V.D., Gralinski L.E., Case J.B. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017; 9 (396): eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
34. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications.* 2020; 11 (1): 222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
35. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., Graham R.L., Sheahan T.P., Lu X. et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018; 9 (2): e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.
36. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J., Baric R.S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
37. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30 (3): 269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
38. Khalili J.S., Zhu H., Mak N.S.A., Yan Y., Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 740–746. doi: 10.1002/jmv.25798.
39. <https://mosmedpreparaty.ru/articles/37472>

Информация об авторах

Сизикова Татьяна Евгеньевна — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1817-0126

Лебединская Елена Владимировна — к. б. н., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4137-0190

Чухрала Олег Васильевич — начальник отдела ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2603-0860

Петров Александр Анатольевич — начальник управления ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-97142085

Лебедев Виталий Николаевич — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6552-4599

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, академик РАН РФ, начальник института ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6742-3919. eLibrary Spin: 5753-3400

About the authors

Tatiana E. Sizikova — Ph. D. in Biology, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1817-0126

Elena V. Lebedinskaya — Ph. D. in Biology, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4137-0190

Oleg V. Chukhralya — Department Head at the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2603-0860

Alexander A. Petrov — Head of the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9714-2085

Vitaliy N. Lebedev — D. Sc. in Biology, Professor, Leading Researcher at the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6552-4599

Sergey V. Borisevich — D. Sc. in Biology, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0002-6742-3919. eLibrary Spin: 5753-3400

Современные представления о вакцинации больных ревматическими заболеваниями: взгляд экспертов АСР

*Б. С. БЕЛОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Modern Ideas about Vaccination of Patients with Rheumatic Diseases: the View of ACR Experts

*BORIS S. BELOV, NATALIA V. MURAVYEVA

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

Резюме

В обзоре представлены рекомендации Американской коллегии ревматологов по вакцинации больных ревматическими заболеваниями. Освещены показания к вакцинации против основных инфекций и тактика иммунизации инактивированными вакцинами. Подчёркнута возможность безопасного выполнения вакцинации при любой активности заболевания и одновременного введения нескольких вакцин. Рассмотрены условия проведения иммунизации живыми аттенуированными вакцинами. Отражены принципы вакцинации детей, рождённых от матерей, леченных генно-инженерными биологическими препаратами, а также рекомендации по контактам ревматологических больных с лицами, получающими вакцинопрофилактику. Сделан акцент на необходимости совместного принятия решений ревматологом и пациентом.

Ключевые слова: ревматические заболевания; вакцинация; инактивированные вакцины; живые аттенуированные вакцины; грипп; пневмококковая инфекция; герпетическая инфекция; вирус папилломы человека

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В. Современные представления о вакцинации больных ревматическими заболеваниями: взгляд экспертов АСР. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (5–6): 77–84. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-77-84>.

Abstract

The review presents the recommendations of the American College of Rheumatology on vaccination of patients with rheumatic diseases. The indications for vaccination against major infections and the tactics of immunization with inactivated vaccines are highlighted. The possibility of safe vaccination with any disease activity and simultaneous administration of several vaccines is emphasized. The conditions of immunization with live attenuated vaccines are considered. The principles of vaccination of children born to mothers treated with biological drugs, as well as recommendations for the contacts of rheumatological patients with vaccinated population are reflected. Emphasis is placed on the need for joint decision-making by the rheumatologist and the patient.

Keywords: rheumatic diseases; vaccination; inactivated vaccines; live attenuated vaccines; influenza; pneumococcal infection; herpetic infection; human papillomavirus

For citation: Belov B. S., Muravyeva N. V. Modern ideas about vaccination of patients with rheumatic diseases: the view of ACR experts. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68 (5–6): 77–84. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-77-84>.

Хорошо известно, что вакцинация является одним из наиболее эффективных методов профилактики ряда инфекций. Этим вакциноуправляемым инфекциям подвержены и пациенты с ревматическими заболеваниями (РЗ). Более того, в силу иммунологических нарушений и воздействия иммуносупрессивных препаратов частота инфекций у больных РЗ выше, чем у лиц без РЗ. Тем не менее, охват вакцинацией больных ревматического профиля по-прежнему остаётся низким [1].

Для продвижения идей вакцинации среди клиницистов и их пациентов, а также стимулирования к проведению дальнейших исследований экспертами ведущих ревматологических ассоциаций предприняты попытки сформулировать основные положения по указанной проблеме. Так, в 2011 г. и 2019 г. под эгидой Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology- EULAR) опубликованы рекомендации по иммунизации больных РЗ [2–3], которые были прокомментированы в отечествен-

© Коллектив авторов, 2023

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

© Team of Authors, 2023

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

ной литературе ранее [4]. Недавно увидели свет рекомендации по вакцинации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) [5], которые будут рассмотрены и проанализированы в настоящем обзоре.

При формулировке основных положений по вакцинации эксперты ACR выделяют следующие понятия: настоятельная («strong») и условная («conditional») рекомендации. Настоятельная рекомендация подразумевает полную уверенность комитета экспертов в том, что польза от вакцинации превосходит вред. Условная рекомендация обозначает неопределённость в отношении баланса пользы и вреда, что обусловлено низким или очень низким уровнем доказательств. Кроме того, при проведении вакцинации эксперты ACR совместно с Консультативным комитетом по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices — ACIP) предлагают руководствоваться следующими принципами: 1) вакцинацию следует выполнять, как только это является возможным, 2) решение о приостановке приёма препарата до и после вакцинации должно быть принято с учётом имеющегося РЗ, его активности и риска вакциноуправляемой инфекции, 3) ключевым моментом любой стратегии вакцинации (особенно для условных рекомендаций) является принятие решений совместно с пациентом.

Показания для вакцинации представлены в табл. 1.

По данным М. Р. Somes и соавт. [6], заболеваемость гриппом у больных ревматоидным артритом (РА), — наиболее часто встречающимся РЗ, в 1,2–1,8 раза превышает таковую в популяции. При этом риск развития осложнений (пневмония, инсульт, инфаркт миокарда), возникающих в течение 30 дней после установления диагноза гриппа, нарастает в 2,75 раза [7]. У ревматологических пациентов убедительно продемонстрированы эффективность, иммуногенность и безопасность

инактивированных противогриппозных вакцин [8–16]. Однако в ряде случаев не удаётся достичь адекватного иммунного ответа, что побуждает к поиску новых решений.

В высокодозной (ВД) вакцине против гриппа концентрация каждого антигена в 4 раза превышает таковую в стандартной — 60 мкг против 15 мкг. Предполагается, что эта вакцина будет более иммуногенной и эффективной в отношении снижения заболеваемости и тяжести гриппа у больных, получающих иммуносупрессивные препараты. В настоящее время опубликованы результаты двух рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых оценке эффективности и безопасности ВД вакцины у больных РА. Так, J. T. Stapleton и соавт. [17] показали, что сероконверсия произошла у большинства больных, получивших ВД вакцину, в отличие от пациентов, получивших стандартную вакцину, однако значимые различия между группами выявлены не были. При этом титр антител у пациентов с РА, получивших ВД вакцину, был выше для всех штаммов гриппа (значимо — для H1N1) по сравнению с больными, получившими стандартную вакцину. Более того, показатели сероконверсии и титр антител были сходными у больных и здоровых лиц. По данным I. Colmegna и соавт. [18], больные РА после введения ВД вакцины против гриппа чаще достигали сероконверсии по сравнению с пациентами, иммунизированными стандартной вакциной (в 2,99 раза для штамма H3N2, в 3,2 и 2,44 раза в зависимости от сезона — для H1N1, в 1,95 раза — для В). В обоих исследованиях системные и локальные нежелательные явления (НЯ) были сопоставимы, серьёзных НЯ зарегистрировано не было. Частота обострений РА была сопоставима у вакцинированных и невакцинированных пациентов. Безусловно, для подтверждения полученных данных требуются дальнейшие крупномасштабные исследования. Вместе с тем, целе-

Таблица 1. Показания для вакцинации больных РЗ, получающих иммуносупрессивную терапию
Table 1. Indications for vaccination of patients with RD receiving immunosuppressive therapy

Инфекция	Показания к вакцинации
Грипп	Рекомендуется проводить иммунизацию высокодозной или адъювантной вакциной вместо использования стандартной вакцины пациентам с РЗ от 18 до 65 лет и старше (условная рекомендация)
Пневмококковая инфекция	Настоятельно рекомендуется проводить вакцинацию пациентам в возрасте <65 лет*
Герпетическая инфекция	Настоятельно рекомендуется проводить иммунизацию рекомбинантной вакциной пациентам старше 18 лет
Вирус папилломы человека	Рекомендуется проводить иммунизацию ранее не вакцинированным пациентам в возрасте 26–45 лет (условная рекомендация)

Примечание. * — в соответствии с рекомендациями CDC, для взрослых в возрасте ≥65 лет, завершивших серию прививок как ПКВ-13, так и ПВВ-23, целесообразно совместное принятие решений в отношении введения ПКВ-20.

Note. * — In accordance with CDC recommendations, for adults ≥65 years of age who have completed both PCV13 and PPSV23 vaccinations, it is reasonable to make joint decisions regarding the administration of PCV20 vaccine.

сообразно согласиться с мнением комитета экспертов ACR о том, что «любая вакцина против гриппа лучше, чем её отсутствие» [5]. Поэтому при невозможности иммунизации ВД вакциной следует рекомендовать применение стандартной вакцины. Адъювантные вакцины против гриппа содержат стандартную или более низкую дозу антигенов и адъювант, индуцирующих выраженный иммунный ответ. Однако к применению этих вакцин в ревматологии следует относиться достаточно сдержанно из-за их высокой реактогенности, отсутствия в литературе исследований, касающихся их безопасности и эффективности у ревматологических пациентов, и теоретического риска обострения РЗ в результате применения адъювантов.

По данным С. J. Wotton и соавт [19], риск развития инвазивной пневмококковой инфекции, в том числе пневмонии, при системной красной волчанке (СКВ) и узелковом полиартериите возрастает в 5 раз по сравнению с лицами без РЗ, при системной склеродермии — в 4,2 раза, при болезни Шегрена — в 3,2 раза, при РА в 2,5 раза. Шведские исследователи продемонстрировали ещё более высокий риск развития инвазивной пневмококковой инфекции у больных РА и СКВ, по сравнению с популяционным (в 5,0 и 14,0 раз, соответственно) [20].

В настоящее время с целью специфической профилактики заболеваний, вызванных пневмококком, применяются пневмококковая полисахаридная 23-валентная (ППВ) и полисахаридные конъюгированные 13-, 15- и 20-валентная (ПКВ) вакцины. Среди учёных-ревматологов до сих пор нет единого мнения относительно выбора вакцины (ППВ или ПКВ), исходя из её иммуногенности на фоне иммуносупрессивной терапии, тактики проведения вакцинации (последовательное назначение ПКВ и ППВ или использование только одной из вакцин) и сроков ревакцинации. Несомненно, для окончательного решения этих вопросов требуются дальнейшие исследования сходного дизайна на больших когортах пациентов. В целом, многолетний опыт зарубежных и отечественных учёных свидетельствует о том, что вакцинация является способной предупреждать неинвазивную и инвазивную пневмококковую инфекцию, иммуногенной и безопасной [13, 21–28]. При этом, как отмечают эксперты EULAR, «нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определённой пневмококковой вакцины» [3].

Больные РЗ подвержены большему риску опоясывающего герпеса (*Herpes zoster* — HZ) по сравнению с общей популяцией. Так, по данным разных авторов, частота HZ при СКВ варьирует от 6,4 до 37,7 на 1000 пациенто–лет, при РА — от 6,7 до 21,3 на 1000 пациенто–лет [29–38]. Важно отметить, что у больных, страдающих HZ, осо-

бенно при наличии связанных с ним неврологических осложнений, по сравнению с пациентами без HZ также нарастает риск инсульта [39]. Очевидно, что такая ситуация требует решения путём широкого внедрения вакцинации. Недавно в литературе появились отдельные публикации, свидетельствующие о достаточной иммуногенности и безопасности рекомбинантной вакцины против HZ у больных РА [40, 41]. Кроме того, показано, что эта вакцина иммуногенна и безопасна у больных гемобластозами, а также перенёвших трансплантацию почки и аутологичных стволовых клеток. Несомненно, полученные данные должны быть подкреплены в более масштабных исследованиях с участием ревматологических пациентов. К сожалению, на сегодняшний день в Российской Федерации рекомбинантная вакцина против герпеса не зарегистрирована.

Больные РЗ, получающие иммуносупрессивную терапию, особенно пациентки с СКВ, подвержены высокому риску инфекции, вызываемой вирусом папилломы человека (ВПЧ). Показано, что наличие СКВ как таковой является независимым предиктором ВПЧ-инфекции и фактором риска для высокоонкогенных типов ВПЧ [42–44]. Иммуногенность и безопасность ВПЧ-вакцины у больных СКВ были оценены в нескольких исследованиях. Согласно полученным данным, частота сероконверсии по отношению к различным серотипам вирусов варьировала от 76% до 100% и была сопоставимой у пациентов и лиц контрольной группы. При этом серьёзных НЯ выявлено не было. Частота обострений РЗ была сопоставима у вакцинированных и невакцинированных больных [45]. АСIP рекомендует вакцинацию против ВПЧ для лиц в возрасте 11–26 лет, а для лиц 26–45 лет, которые ранее не были вакцинированы — на основе совместного принятия решений. Преимущества вакцинации после 45 лет уменьшаются из-за большой вероятности предыдущего контакта с ВПЧ.

В ряде ситуаций с целью повышения иммуногенности инактивированных вакцин может быть оправдана временная отмена иммуносупрессивного препарата. Однако в каждом конкретном случае этот вопрос решается индивидуально. Тактика проведения иммунизации инактивированными вакцинами в зависимости от проводимой терапии представлена в табл. 2.

J. K. Park и соавт. [46, 47] показали, что отмена МТ на 2 нед. до и на 2 нед. после или на 4 нед. после сезонной вакцинации против гриппа приводит к значимому нарастанию иммуногенности. Однако такая тактика является неприемлемой, поскольку во многих случаях приводит к обострению заболевания. Те же учёные позже продемонстрировали, что показатели иммуногенности вакцины против гриппа после отмены МТ на

Таблица 2. Тактика проведения иммунизации больных РЗ инактивированными вакцинами в зависимости от проводимой терапии

Table 2. Tactics of immunization of patients with RD with inactivated vaccines, depending on the therapy

Препарат	Тактика иммунизации инактивированными вакцинами
Иммунизация гриппозной вакциной	
Метотрексат (МТ)	Рекомендуется отмена в течение 2 нед. после вакцинации, если позволяет активность РЗ (условная рекомендация)
Ритуксимаб (РТМ)	Рекомендуется проводить иммунизацию перед эпидемиологическим сезоном (условная рекомендация)
Другие препараты	Рекомендуется продолжение приёма во время вакцинации (условная рекомендация)
Иммунизация другими вакцинами	
РТМ	Рекомендуется проводить вакцинацию через 6 мес. после введения препарата и не ранее чем за 2 нед. до следующей инфузии (условная рекомендация)
Другие препараты	Рекомендуется продолжение приёма во время вакцинации (условная рекомендация)
Глюкокортикоиды (ГК) в пересчёте на преднизолон	
≤10 мг/сут.	Настоятельно рекомендуется вакцинация любыми инактивированными вакцинами без коррекции дозы
>10 и <20 мг/сут.	Рекомендуется вакцинация любыми инактивированными вакцинами без коррекции дозы (условная рекомендация)
≥20 мг/сут.	Рекомендуется вакцинация против гриппа без коррекции дозы (условная рекомендация) Рекомендуется отложить вакцинацию инактивированными вакцинами (кроме гриппозных) до тех пор, пока доза не будет снижена до <20 мг/сут. (условная рекомендация)

2 нед. и на 4 нед. после вакцинации сопоставимы при несомненных преимуществах первого варианта в отношении безопасности [46, 47]. Вакцинация против гриппа на фоне применения других иммуносупрессивных препаратов (в том числе РТМ) может проводиться без временной отмены терапии. Интересным представляется изучение влияния иммуносупрессивной терапии на иммуногенность ВД вакцины против гриппа. Достаточная иммуногенность указанной вакцины на фоне применения МТ и ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α) продемонстрирована в вышеупомянутом исследовании [18]. В отношении других иммуносупрессивных препаратов (в том числе РТМ), как справедливо замечают авторы, делать выводы преждевременно из-за недостаточного количества наблюдений [18]. Иммунизация другими инактивированными вакцинами (кроме гриппозной) также не требует какой-либо коррекции терапии. Исключение составляет РТМ — рекомендуется проводить вакцинацию через 6 мес. после введения препарата и не ранее чем за 2 нед. до следующей инфузии. Особое внимание эксперты АСР уделили иммунизации инактивированными вакцинами на фоне терапии ГК. Вакцинация против гриппа рекомендуется при любой дозе ГК, что с одной стороны, свидетельствует о важности своевременной иммунизации, с другой — об отсутствии выраженного ингибирующего влияния любой дозы ГК на иммуногенность указанной вакцины. Что касается других вакцин, для усиления поствакцинального ответа целесообразно отложить иммунизацию до снижения дозы ГК <20 мг в сутки.

При определении тактики вакцинации у больных РЗ чрезвычайно важным является ответ

на вопрос, следует ли отложить иммунизацию инактивированными вакцинами у пациентов с высокой активностью заболевания, чтобы повысить иммуногенность вакцины и/или избежать ухудшения течения болезни. Эксперты АСР рекомендуют вакцинацию вне зависимости от активности заболевания (**условная** рекомендация). Не менее актуальным является вопрос о возможности введения нескольких вакцин одновременно. По мнению экспертов АСР рекомендуется делать несколько прививок в один и тот же день (**условная** рекомендация). На наш взгляд, представляется целесообразным раздельное введение вакцин с интервалом в 2–4 нед. для идентификации причины возможных поствакцинальных НЯ.

В последнее время, учитывая нарастание миграционных процессов и локальные вспышки ряда инфекционных заболеваний, возникает необходимость рассмотрения проблемы иммунизации ревматологических пациентов живыми вакцинами. Многие годы существовало однозначное мнение о наличии абсолютных противопоказаний к иммунизации больных РЗ живыми вакцинами во избежание развития предотвращаемого инфекционного процесса. Накопление данных о безопасности некоторых из них (хотя общее количество исследований и включённых в них пациентов невелико) позволяют говорить о тенденции к изменению взглядов на эту проблему.

Так, по данным ряда работ, у больных РА на фоне иммунизации живой аттенуированной вакциной против HZ был достигнут гуморальный и клеточный иммунный ответ, но более низкий, чем у лиц без РЗ. Вакцинация оказалась достаточно безопасной: НЯ были сходными в группе больных и лиц контрольной группы, обострения заболе-

вания встречались нечасто, среди пациентов был документирован только один случай диссеминированной первичной ветряной оспы. Следует подчеркнуть, что клиническая эффективность вакцины оказалась краткосрочной: через 5 лет разница в заболеваемости между вакцинированными и не вакцинированными перестала быть значимой [48–50].

Существует несколько исследований, касающихся вакцинации больных ювенильным идиопатическим артритом против кори, эпидемического паротита и краснухи. Показаны высокая частота серопротекции (у 97–100% пациентов) и высокие титры защитных антител, отсутствие обострения заболевания и развития вакциноассоциированной инфекции [51–53].

По данным ряда авторов, даже дробная доза вакцины против жёлтой лихорадки (1/5 от полной) приводила к сероконверсии более чем у 80% больных РЗ, но титры протективных антител были значимо ниже по сравнению с лицами без РЗ. При непреднамеренном введении полной дозы вакцины сероконверсия отмечена у подавляющего большинства пациентов. При вакцинации как дробной, так и полной дозой серьёзные НЯ не отмечены. Обострений заболевания и клинических признаков вакциноассоциированной инфекции зарегистрировано не было [54–57].

В соответствии с рекомендациями АСР, во избежание вакциноассоциированных инфекций тактика иммуносупрессивной терапии на момент иммунизации живой аттенуированной вакциной строится следующим образом:

— для пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивные препараты, **условно** рекоменду-

ется отложить введение живых аттенуированных вакцин;

— для пациентов с ИВРЗ **условно** рекомендуется приостановить терапию иммуносупрессивными препаратами в течение соответствующего периода до и 4 нед. после иммунизации живой аттенуированной противовирусной вакциной при необходимости введения последней (табл. 3).

Безусловно, отмена иммуносупрессивных препаратов на столь длительный срок с высокой долей вероятности может привести к обострению заболевания. Очевидно, требуются альтернативные пути решения проблемы вакцинации больных РЗ живыми аттенуированными вакцинами.

Широкое внедрение в клиническую практику генно-инженерной биологической терапии (ГИБП), возможность применения некоторых препаратов во время беременности, а также терапия РТМ поднимают вопросы относительно применения живой аттенуированной ротавирусной вакцины у детей, матери которых получали ГИБП во 2 и/или 3 триместре беременности. Согласно ряду исследований, не отмечено поствакцинальных НЯ у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию иФНО- α и иммунизированных после рождения указанной вакциной [58–60]. Это позволяет рекомендовать введение ротавирусной вакцины по обычному графику вакцинации — в течение первых 6 мес. жизни (**условная** рекомендация). Данные о развитии поствакцинальных НЯ после иммунизации живой ротавирусной вакциной у младенцев с внутриутробным воздействием РТМ отсутствуют. Поэтому младенцам, матери которых во 2 и/или 3 триместре беременности получали

Таблица 3. Тактика иммунизации больных РЗ живыми аттенуированными вакцинами
Table 3. Tactics of immunization of RD patients with live attenuated vaccines

Препарат	Срок отмены до введения вакцины	Срок отмены после введения вакцины
ГК*, МТ*, азатиоприн*, ЛЕФ, микофенолата мофетил, пероральный циклофосфамид (ЦФ), ингибиторы кальциневрина	4 нед.	4 нед.
Ингибиторы янус-киназ	1 нед.	
иФНО- α , ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-12/23, иИЛ-23, BAFF/BLyS, абатацепт, внутривенный ЦФ, анифролумаб	1 междозовый интервал	
РТМ	6 мес.	
Внутривенный иммуноглобулин**:		
300–400 мг/кг	8 мес.	
1 мг/кг	10 мес.	
2 мг/кг	11 мес.	

Примечание. * — при низкой степени иммуносупрессии, абсолютных показаниях к вакцинации и высоком риске обострения РЗ терапия может быть продолжена; ** — во время вспышки инфекции предпочтительна более ранняя вакцинация, нежели её отсрочка, т. к. данная рекомендация обусловлена не безопасностью, а повышением эффективности вакцинации.

Note. * — therapy can be continued in case of a low-degree immunosuppression, absolute indications for vaccination, as well as a high risk of RD exacerbation. ** — during an outbreak, early vaccination is preferred over delayed vaccination as this recommendation is not due to safety, but to increase the effectiveness of vaccination

РТМ, рекомендуется введение живой атenuированной ротавирусной вакцины после достижения 6-месячного возраста (**условная рекомендация**). Таким образом, беременная пациентка с РЗ должна быть заранее проинформирована об изменениях графика вакцинации её будущего ребёнка.

Иммунокомпетентные члены семей больных РЗ могут и должны получать вакцинацию инактивированными и живыми вакцинами в соответствии с национальными рекомендациями. Исключением является вакцина против оспы, а также пероральная живая вакцина против полиомиелита [3]. Кроме того, пациентам с РЗ настоятельно рекомендуется мыть руки после смены подгузников младенцу, недавно получившему ротавирусную вакцину, а также избегать прямых контактов с лицами, у которых имеются поражения кожи, развившиеся после иммунизации вакциной против НЗ.

Заключение

В арсенале ревматологов появилось ещё одно руководство, посвящённое вакцинопрофилактике основных инфекций у больных РЗ. Авторы

подчёркивают, что представленные положения во многом основаны на мнении экспертов ввиду недостаточной доказательной базы, не заменяют клинического мышления и носят рекомендательный характер. Поэтому окончательное решение о стратегии и тактике вакцинации должен принимать ревматолог в свете индивидуальных особенностей каждого пациента с РЗ.

Дополнительная информация

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

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

Литература/References

1. Hmamouchi L, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: Data from the international COMORA cohort. *Vaccine*. 2015; 33 (12): 1446–1452. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.065.
2. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran M.F, Dougados M. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (3): 414–422. doi: 10.1136/ard.2010.137216.
3. 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.
4. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В. Вакцинация в ревматологии: новые данные (по материалам рекомендаций Европейской Антиревматической Лиги — EULAR). *Антибиотики и химиотер.* 2020; 65 (1–2): 61–67. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-61-67>. [Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyova N.V. Vaccination in rheumatology: new data (based on recommendations of the European League Against Rheumatism) *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020; 65 (1–2): 61–67. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-61-67>. (in Russian)]
5. Bass A.R., Chakravarty E., Akl E.A., Bingham C.O., Calabrese L., Cappelli L.S. 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.
6. Somes M.P., Turner R.M., Dwyer L.J., Newall A.T. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018; 36: 3199–207. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.063.
7. Blumentals W.A., Arreglado A., Napalkov P., Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13: 158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158.
8. Chen C-M., Chen H-J., Chen W-S., Lin C-C., Hsu C-C., Hsu Y-H. Clinical effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018; 21: 1246–53. doi: 10.1111/1756-185X.13322.
9. Chang C-C., Chang Y-S., Chen W-S. et al. 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.
10. Nakafero G., Grainge M.J., Myles P.R., Mallen C.D., Zhang W., Doherty M. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in autoimmune rheumatic diseases treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (12): 3666–3675. doi: 10.1093/rheumatology/keaa078.
11. 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: 1901–1908. doi: 10.1080/03007995.2017.1329140.
12. Huang Y., Wang H., Wan L., Lu L.W.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*. 2016; 95: e3637. doi: 10.1097/MD.0000000000003637.
13. 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: 1664–1672. doi: 10.1093/rheumatology/kew211.
14. Liao Z., Tang H., Xu X., Liang Y., Xiong Y., Ni J. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients compared with healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11: e0147856. doi: 10.1371/journal.pone.0147856.
15. Hua C., Barnette T., Combe B., Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014; 66: 1016–1026. doi: 10.1002/acr.22246.
16. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Луккина 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 S., 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. Stapleton J.T., Wagner N., Tuetken R., Bellamy A.R., Hill H., Kim S., Winokur P.L. High dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-alpha inhibitor therapy and healthy controls: Results of the DMID 10-0076 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2020; 38 (23): 3934–3941. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.002.
18. Colmegna L., Useche M.L., Rodriguez K., McCormack D., Alfonso G., Patel A. et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2: e14–23. doi:10.1016/S2665-9913(19)30094-3.

19. Wotton C.J., Goldacre M.J. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immunemediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66 (12): 1177–1181. doi: 10.1136/jech-2011-200168.
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. Kapetanovic M.C., Roseman C., Jönsson G., Truedsson L. Trivalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 1555–1561. doi: 10.1007/s10067-011-1856-5.
22. Nagel J., Geborek P., Saxne T., Jönsson G., Englund M., Petersson I.F. et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2015; 44: 271–279. doi: 10.3109/03009742.2014.984754.
23. Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., Siegrist C.-A., Laffitte E., Gabay C. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases – a longitudinal study. *Arthritis Res. Ther* 2015; 17. doi: 10.1186/s13075-015-0663-9.
24. Brojde A., Arad U., Madar-Balakirski N., Paran D., Kaufman I., Levartovsky D. et al. Longterm efficacy of an antipneumococcal polysaccharide vaccine among patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2016; 43: 267–272. doi: 10.3899/jrheum.150397.
25. Hesselstrand R., Nagel J., Saxne T., Geborek P., Skattum L., Kapetanovic M.C. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2018; 57: 62–30. doi: 10.1093/rheumatology/keu471.
26. Nived P., Nagel J., Saxne T., Geborek P., Jönsson G., Skattum L., Kapetanovic M.C. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine*. 2017; 35: 3639–3646. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.044.
27. Bahuaud M., Beaudouin-Bazire C., Husson M., Molto A., Launay O., Batteux F., Dougados M. Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14: 1464–70. doi: 10.1080/21645515.2018.1438091.
28. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М., Сергеева М.С., Черкасова М.В. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции при ревматических заболеваниях: 10-летний опыт применения в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (3): 261–266. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-261-266>. [Belov B.S., Muravyeva N.V., Tarasova G.M., Baranova M.M., Sergeeva M.S., Cherkasova M.V. et al. Pneumococcal vaccination in rheumatic diseases: 10 years of application experience at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60 (3): 261–266 doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-261-266>. (in Russian)]
29. Yun H., Yang S., Chen L., Xie F., Winthrop K., Baddley J.W. et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 2328–2337. doi: 10.1002/art.39670.
30. Borba E.F., Ribeiro A.C.M., Martin P., Costa L.P., Guedes L.K.N., Bonfá E. Incidence, risk factors, and outcome of herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2010; 16: 119–22. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181d52ed7.
31. Chen H.-H., Chen Y.-M., Chen T.-J., Lan J.-L., Lin C.-H., Chen D.-Y. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. *Clinics*. 2011; 66: 1177–1182. doi: 10.1590/S1807-59322011000700009.
32. Chakravarty E.F., Michaud K., Katz R., Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013; 22: 238–244. doi: 10.1177/0961203312470186.
33. Veetil B.M.A., Myasoedova E., Matteson E.L., Gabriel S.E., Green A.B., Crouson C.S. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res*. 2013; 65: 854–861. doi: 10.1002/acr.21928.
34. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M., Gunraj N., Thorne J.C., Pope J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013; 65: 353–361. doi: 10.1002/acr.21812.
35. Nakajima A., Urano W., Inoue E., Taniguchi A., Momohara S., Yamanaka H. Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol*. 2015; 25: 558–561. doi: 10.3109/14397595.2014.984829.
36. Pappas D.A., Hooper M.M., Kremer J.M., Reed G., Shan Y., Wenkert D. et al. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res*. 2015; 67: 1671–1678. doi: 10.1002/acr.22628.
37. Yun H., Xie F., Delzell E., Lang Chen L., Levitan E.B., Lewis J.D. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res*. 2015; 67: 731–736. doi: 10.1002/acr.22470.
38. Curtis J.R., Xie F., Yun H., Bernatsky S., Winthrop K.L. Real-World comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 1843–1847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209131.
39. Liao T.-L., Lin C.-H., Chen H.-H., Chen Y.-M., Lin C.-C., Chen D.-Y. Significant associations of neurological complications of herpes zoster with stroke in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (7): e006304. doi: 10.1161/JAHA.117.006304.
40. Raza S., Acharya S., Howard G., Pattanaik D. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in rheumatology patients. *South Med J*. 2022 Feb; 115 (2): 125–128. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001354.
41. Venerito V., Stefanizzi P., Cantarini L., Lavista M., Galeone M.G., Di Lorenzo A., Iannone F., Tafuri S., Lopalco G. Immunogenicity and safety of adjuvanted recombinant zoster vaccine in rheumatoid arthritis patients on anti-cellular biologic agents or JAK inhibitors: A Prospective Observational Study. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 9; 24 (8): 6967. doi: 10.3390/ijms24086967.
42. Klumb E.M., Pinto A.C., Jesus G.R., Araujo M.Jr., Jacone L., Gayer C.R. et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010; 19: 1485–1491. doi: 10.1177/0961203310372952.
43. Mendoza-Pinto C., Garcia-Carrasco M., Vallejo-Ruiz V., Méndez-Martínez S., Taboada-Cole A., Etcheagaray-Morales I. et al. Incidence of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus women. *Lupus*. 2017; 26: 944–951. doi: 10.1177/0961203316686708.
44. Lee Y.-H., Choe J.-Y., Park S.-H., Park Y.-W., Lee S.-S., Kang Y.-M. et al. Prevalence of human papilloma virus infections and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci*. 2010; 25: 1431–1437. doi: 10.3346/jkms.2010.25.10.1431.
45. Dhar J.P., Essenmacher L., Dhar R., Magee A., Ager J., Sokol R.J. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2017; 35 (20): 2642–2646. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.001.
46. Mok C.C., Ho L.Y., Fong L.S., To C.H. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (5): 659–664. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201393.
47. Park J.K., Lee M.A., Lee E.Y., Song Y.W., Choi Y., Winthrop K.L., Lee F.B. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (9): 1559–1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211128.
48. Park J.K., Lee Y.J., Shin K., Ha Y.J., Lee E.Y., Song Y.W. et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (6): 898–904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222.
49. Koh J. H., Lee J., Kim S.H., Kwok S.-K., Ju J.H., Park S.-H. et al. Safety, and humoral and cell-mediated immune responses to Herpes Zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018; 45 (4): 465–469. doi: 10.3899/jrheum.170936.
50. Yun H., Xie F., Baddley J.W., Winthrop K., Saag K.G., Curtis J.R. Longterm effectiveness of Herpes Zoster vaccine among patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2017; 44 (7): 1083–1087. doi: 10.3899/jrheum.160685.
51. Winthrop K.L., Wouters A.G., Choy E.H., Soma K., Hodge J.A., Nduaka C.I. et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 1969–1977. doi: 10.1002/art.40187.
52. Heijstek M.W., Pileggi G.C., Zonneveld-Huijssoon E., Armbrust W., Hoppenreijfs E.P., Uiterwaal C.S.P.M. et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (10): 1384–1387. doi: 10.1136/ard.2006.063586.
53. Heijstek M.W., Kamphuis S., Armbrust W., Swart J., Gorter S., de Vries L.D. et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013; 309 (23): 2449–2456. doi: 10.1001/jama.2013.6768.
54. Saied M.H., van Straalen J.W., de Roock S., de Joode-Smink G.C.J., Swart J.F., Wulffraat N.M., Jansen M.H.A. Safety of Measles-Mumps-Rubella booster vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: A long-term follow-up study. *Vaccine*. 2023; 41 (18): 2976–2981. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.03.074.
55. Reis B.S.D., Staub F.C., Koishi A., Zanluca C., Santos C.N.D.D., Skare T.L., Kahlou B.S. Seroconversion of rheumatoid arthritis patients after yellow

- fever vaccination. *Clin Rheumatol.* 2022; 41 (3): 705–708. doi: 10.1007/s10067-021-05962-7.
56. Valim V, Machado K.L.L.L., Miyamoto S.T, Pinto A.D., Rocha P.C.M., Serano E.V. et al. Planned yellow fever primary vaccination is safe and immunogenic in patients with autoimmune diseases: a prospective non-interventional study. *Front Immunol.* 2020; 11: 1382. doi: 10.3389/fimmu.2020.01382.
 57. Bühler S., Jaeger V.K., Eperon G., Furrer H., Fux C.A., Jansen S. Safety and immunogenicity of a primary yellow fever vaccination under low-dose methotrexate therapy—a prospective multi-centre pilot study. *J Travel Med.* 2020; 27 (6): taaa126. doi: 10.1093/jtm/taaa126.
 58. Tonacio A.C., Pedrosa T., Borba E.F., Aikawa N.E., Pasoto S.G., Filho J. et al. Immunogenicity and safety of primary fractional-dose yellow fever vaccine in autoimmune rheumatic diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15 (11): e0010002. doi: 10.1371/journal.pntd.0010002.
 59. Beaulieu D.B., Ananthakrishnan A.N., Martin C., Cohen R.D., Kane S.V., Mahadevan U. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16 (1): 99–105. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.041.
 60. Chiarella-Redfern H., Lee S., Jubran B., Sharifi N., Panaccione R., Constantinescu C. et al. Suboptimal vaccination administration in mothers with inflammatory bowel disease and their biologic-exposed infants. *Inflamm Bowel Dis.* 2022; 28 (1): 79–86. doi: 10.1093/ibd/izab033.
 61. Lee K.E., Jung S.A., Park S.H., Moon C.M., Shim S.Y., Kim E.S. et al. Influence of anti-tumor necrosis factor- α therapy to pregnant inflammatory bowel disease women and their children's immunity. *Intest Res.* 2019; 17 (2): 237–243. doi: 10.5217/ir.2018.00071.

Информация об авторах

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

About the authors

Boris S. Belov — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccinoprophylaxis, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY. SPIN: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in Medicine, Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4327-6720. Researcher ID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Цитофлавин®

Полисан

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ НЕЙРОПРОТЕКТОР¹
Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота



*Когда важно продолжать
заниматься делом!*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ последствия инфаркта мозга
- ✓ другие цереброваскулярные болезни (церебральный атеросклероз, гипертензивная энцефалопатия)
- ✓ **неврастения (повышенная раздражительность, утомляемость, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению)**
- ✓ профилактика когнитивных расстройств после обширных хирургических вмешательств у пациентов пожилого возраста²



1. Нейропротекторы и ноотропные препараты в лечении цереброваскулярных болезней: моногр. Е.В. Силина, В.В. Афанасьев, И.А. Зимин – Москва: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2018. - 226 с.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЦИТОФЛАВИН®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой №50, №100.

Рег. номер ЛП-№(000923)-(РГ-RU) от 23.06.2022. На правах рекламы. Имеются противопоказания.

Информация для специалистов здравоохранения