

ISSN 0235-2990

# АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 69



5-6'2024

Научно-практический журнал



Учредители:

ISSN 0235-2990

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

Государственный научный  
центр по антибиотикам

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

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

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

**ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:**

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

**ИЗДАТЕЛЬ:**

Издательство «ОКИ»



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

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

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:  
ООО «Литера»

Дата выхода: август 2024

Свободная цена

# АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 69

5–6'2024

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

**Научные редакторы**

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

**Founders:**

ISSN 0235-2990

**Ministry of Health  
of the Russian Federation**

**State Scientific Center for Antibiotics**

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

**Founded in 1956**

**Editorial office address:**

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

**Advertising Department:**

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

**Publisher:**

Izdatelstvo «OKI»



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

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

Circulation: 5000 copies

Tipography:  
ООО «Литера»

Release Date: August 2024  
Free price

# ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 69

5–6'2024

MONTHLY JOURNAL

**Editor-in-Chief**

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

**RESPONSIBLE FOR THE ISSUE  
Dmitry Yu. Belousov**

**MEMBERS OF EDITORIAL BOARD**

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

**Scientific Editors**

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

**MEMBERS OF EDITORIAL BOARD**

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

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

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

#### Экспериментальные исследования

- 4 Пьянова Л. Г., Долгих В. Т., Седанова А. В., Делягина М. С., Корниенко Н. В., Наумкина Е. В., Лавренов А. В., Дубровская А. В.  
Оценка антибактериальных свойств углеродных сорбентов  
Лысакова В. С., Синева О. Н., Бычкова О. П., Краснопольская Л. М.
- 11 Романов И. П., Богущ Е. А., Калюжный С. А., Чандрян К. И., Щербakov А. М., Косоруков В. С.  
Скрининг антибактериальной и антифунгальной активности экстрактов базидиомицетов  
Шалепо К. В., Спасибова Е. В., Будиловская О. В., Крысанова А. А., Хуснутдинова Т. А., Чеберя А. С., Чеберя А. Р., Савичева А. М.
- 19 Исследование *in vitro* чувствительности биоплёнок к комплексу энзимов, входящих в состав препарата Вобэнзим  
Ли А., Богущ Т. А., Гришанина А. Н., Романов И. П., Богущ Е. А., Калюжный С. А., Чандрян К. И., Щербakov А. М., Косоруков В. С.
- 28 Характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии  $\beta$ -тубулина III класса

#### Клинические исследования и практика

- 35 Вольная Е. Д., Теплых С. В., Попова В. В., Василевская О. А., Полякова Е. А., Ушакова С. Е., Шуньков В. Б., Глобенко А. А., Капашин А. В., Паско М. А.  
Оценка эффективности и безопасности различных доз препарата Эладис® в терапии кашля на фоне острой респираторной вирусной инфекции  
Камбачокова З. А., Гурижеева М. В., Арамисова Р. М., Алихажиева П. П., Абдурахманова Л. А., Алиева Ф. Р., Гадаборшиева Х. Х., Зеушев А. А., Кудалиева К. В., Исмаилов Н-М. В., Шанибеева Д. А.
- 43 Профилактика повторного инфаркта миокарда в амбулаторных условиях  
Митрофанова Н. Н., Сорokin И. А.
- 48 Динамический анализ антибиотикорезистентности штаммов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей специализированного психического стационара  
Костюченко Л. Н., Костюченко М. В.
- 55 Нутриционная реабилитация при онкопатологии: возможности и перспективы

#### Обзоры

- 63 Даудова А. Д., Демина Ю. З., Абдрахманова Р. О., Баева Г. Р., Рубальская Т. С., Ясенявская А. Л., Рубальский О. В., Самотруева М. А.  
Механизмы антифаговой защиты прокариотов  
Белов Б. С., Тарасова Г. М., Муравьева Н. В.
- 72 Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях

#### Памятные даты

- 85 К 100-летию со дня рождения С. М. Навашина

#### Experimental Research

- 4 P'yanova Lidia G., Dolgikh Vladimir T., Sedanova Anna V., Delyagina Maria S., Kornienko Natalia V., Naumkina Elena V., Lavrenov Alexander V., Dubrovskaya Alena V.  
Evaluation of Antibacterial Properties of Carbon Sorbents
- 11 Lysakova Valeria S., Sineva Olga N., Bychkova Olga P., Krasnopolskaya Larisa M.  
Screening of Antibacterial and Antifungal Activities of Basidiomycetes Extracts
- 19 Shalepo Kira V., Spasibova Elena V., Budilovskaya Olga V., Krysanova Anna A., Khusnutdinova Tatiana A., Cheberya Alexandra S., Cheberya Alexandr R., Savicheva Alevtina M.  
*In vitro* Study of Biofilm Sensitivity of to the Enzyme Complex Included in Wobenzym
- 28 Lee Alexey, Bogush Tatiana A., Romanov Ilia P., Grishanina Anna N., Bogush Elena A., Kalyuzhny Sergey A., Chandran Kristina I., Scherbakov Alexander M., Kosorukov Vyacheslav S.  
Characterization of Non-Small Cell Lung Cancer Tissue by Quantitative Assessment of Class III  $\beta$ -Tubulin Expression

#### Clinical Research and Practice

- 35 Volnaya Elena D., Teplykh Svetlana V., Popova Varvara V., Vasilevskaya Olga A., Polyakova Ekaterina A., Ushakova Svetlana E., Shunkov Victor B., Globenko Alexander A., Kapashin Aleksey V., Pasko Maksim A.  
Evaluation of Efficacy and Safety of Different Doses of Eladis® in the Therapy of Cough Against Acute Respiratory Viral Infection
- 43 Kambachokova Zareta A., Gurizheva Madina V., Aramisova Rina M., Alikhazhieva Petimat P., Alieva Firdoz R., Gadaborsheva Khyadi Kh., Zeushev Asker A., Abdurakhmanova Liza A., Kudaliev Kamilla V., Ismailov Nur-Mokhammad V., Shanibeeva Darina A.  
Prevention of Recurrent Myocardial Infarction in an Outpatient Setting
- 48 Mitrofanova Natalia N., Sorokin Ilya A.  
Dynamic Analysis of Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* Strains in Patients with Urinary Tract Infections in a Specialized Psychiatric Hospital
- 55 Kostyuchenko Lyudmila N., Kostyuchenko Marina V.  
Nutrition Rehabilitation in Oncopathology: Opportunities and Prospects

#### Reviews

- 63 Daudova Adilya D., Demina Julia Z., Abdrahmanova Radmila O., Baeva Guzel R., Rubalskaia Tatiana S., Ysenyavskaya Anna L., Rubalsky Oleg V., Samotrueva Marina A.  
Mechanisms of Antiphage Defense in Prokaryotes
- 72 Belov Boris S., Tarasova Galina M., Muravyeva Natalia V.  
Antibacterial Therapy and Prevention of Infectious Endocarditis in Modern Conditions

#### Memorable Dates

- 85 100<sup>th</sup> Anniversary of S. M. Navashin

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

# Оценка антибактериальных свойств углеродных сорбентов

\*Л. Г. ПЬЯНОВА<sup>1</sup>, В.Т. ДОЛГИХ<sup>2</sup>, А. В. СЕДАНОВА<sup>1</sup>, М. С. ДЕЛЯГИНА<sup>1</sup>,  
Н. В. КОРНИЕНКО<sup>1</sup>, Е. В. НАУМКИНА<sup>3,4</sup>, А. В. ЛАВРЕНОВ<sup>1</sup>, А. В. ДУБРОВСКАЯ<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Центр новых химических технологий ИК СО РАН, Институт катализа СО РАН, Омск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

<sup>3</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

<sup>4</sup> Городской клинический перинатальный центр, Омск, Россия

## Резюме

**Актуальность.** В настоящее время научный поиск альтернативных материалов и методов борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний является актуальным направлением научных исследований. Перспективными материалами, проявляющими антибактериальные и фунгицидные свойства, являются углеродные сорбенты. **Цель** — изучить антибактериальные свойства исходных модификаторов и модифицированных ими углеродных сорбентов по отношению к некоторым видам патогенных микроорганизмов. Объектами исследования являлись образцы углеродного сорбента до и после модифицирования биологически активными веществами с антибактериальными свойствами: салициловой и сульфосалициловой кислотой, трибутирином. Углеродные сорбенты получены нами в Центре новых химических технологий ИК СО РАН. В качестве экспериментальных микроорганизмов использовали штаммы грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Klebsiella pneumoniae* 418; *Escherichia coli* ATCC 25922. **Результаты.** Наибольшая антибактериальная чувствительность бактерий выявлена к углеродному сорбенту, модифицированному трибутирином. Отсутствие роста исследуемых тест-штаммов микроорганизмов наблюдали через 2 ч инкубации смеси «образец–микроорганизм».

**Ключевые слова:** углеродный сорбент; салициловая кислота; сульфосалициловая кислота трибутирин; антибактериальные свойства

**Для цитирования:** Пьянова Л. Г., Долгих В. Т., Седанова А. В., Делягина М. С., Корниенко Н. В., Наумкина Е. В., Лавренов А. В., Дубровская А. В. Оценка антибактериальных свойств углеродных сорбентов. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (5–6): 4–10. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-4-10>. EDN: RDVWAJ.

## Evaluation of Antibacterial Properties of Carbon Sorbents

\*LIDIA P'YANOVA<sup>1</sup>, VLADIMIR T. DOLGIKH<sup>2</sup>, ANNA V. SEDANOVA<sup>1</sup>,  
MARIA S. DELYAGINA<sup>1</sup>, NATALIA V. KORNIENKO<sup>1</sup>, ELENA V. NAUMKINA<sup>3,4</sup>,  
ALEXANDER V. LAVRENOV<sup>1</sup>, ALENA V. DUBROVSKAYA<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Center of New Chemical Technologies BIC, Boreskov Institute of Catalysis, Omsk, Russia

<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>4</sup> City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

## Abstract

**Background.** Currently, the scientific search for alternative materials and methods for combating pathogens of infectious diseases is an important area of research. Carbon materials are one of the promising types of materials exhibiting antimicrobial and antifungal properties. **The aim of the study is to investigate the antibacterial properties of modified carbon sorbents and initial modifiers in relation to some types of pathogenic microorganisms.** The objects of the study were carbon sorbent samples before and after modification with biologically active substances with antibacterial properties: salicylic acid, sulfosalicylic acid, tributyrin. The samples of carbon sorbents under study were obtained at the Center of New Chemical Technologies BIC. The following strains of gram-positive and gram-negative bacteria were used as experimental models: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Klebsiella pneumoniae* 418; *Escherichia coli* ATCC 25922. **Results.** The highest sensitivity of gram-positive and gram-negative bacteria was established for a carbon sorbent modified with tributyrin. The absence of growth of the studied test strains of microorganisms was observed after 2 hours of incubation of the «sample-microorganism» mixture.

**Keywords:** carbon sorbent; salicylic acid; sulfosalicylic acid; tributyrin; antibacterial properties

**For citation:** P'yanova L. G., Dolgikh V. T., Sedanova A. V., Delyagina M. S., Kornienko N. V., Naumkina E. V., Lavrenov A. V., Dubrovskaya A. V. Evaluation of antibacterial properties of carbon sorbents. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (5–6): 4–10. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-4-10>. EDN: RDVWAJ.

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: medugli@ihcp.ru



\*Correspondence to:  
E-mail: medugli@ihcp.ru



EDN: RDVWAJ

## Введение

Гнойно-воспалительные инфекции представляют собой серьёзную проблему для здравоохранения из-за вызываемой ими высокой заболеваемости и летальности [1]. Основным методом лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями различной локализации является этиотропная терапия, однако антибактериальные препараты негативно влияют на микробиоценоз, оказывают побочное действие на организм и увеличивают число резистентных к антибиотикам штаммов возбудителей [1, 2]. В связи с этим для лечения больных с раневой инфекцией и тяжёлыми гнойно-септическими заболеваниями бактериальной природы необходимы новые технологии и препараты, отличающиеся по механизму действия от антибиотиков и обладающие высокой антимикробной активностью.

В последние годы успешно развивается сорбционная терапия, осуществляющая детоксикацию организма с помощью перфузии крови и лимфы через колонку с сорбентом [3, 4]. Помимо применения сорбционных методов в виде гемо- и лимфосорбции, одним из приоритетных направлений медицины является аппликационная сорбция — вульнеросорбция [5, 6], сущность которой заключается в извлечении токсичных веществ, продуктов тканевой деградации, микробных клеток, бактериальных токсинов из ран и раневых полостей при контакте сорбционного материала с раневой поверхностью. Сорбция раневого содержимого способствует нормализации биологических реакций всего организма, позволяет в короткие сроки уменьшить травматический или воспалительный отёк мягких тканей, улучшить микроциркуляцию в тканях, снизить количество микроорганизмов в ране в среднем в 100–1000 раз по сравнению с традиционными перевязочными материалами. Вульнеросорбция позволяет существенно улучшить исходы лечения травматических, гнойных, ожоговых ран, трофических язв и др. Широко используется внутриполостная сорбция при гнойно-воспалительных процессах: перитоните, абсцессах лёгких и печени [6].

Патогенетически оправданным представляется также использование сорбционных методов лечения в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы, в частности, хронических эндометритов, аэробного вагинита, бактериального вагиноза. Эти формы инфекций, как правило, вызваны ассоциациями микроорганизмов с участием условно-патогенных облигатно и факультативно анаэробных бактерий, вирусов, хламидий и микоплазм.

Успешное развитие сорбционной терапии делает актуальными вопросы дальнейшей разработки и совершенствования гемо-, энтеро- и вуль-

неросорбентов различной природы, предназначенных для удаления из организма токсичных и патогенных продуктов эндогенного и экзогенного характера с одновременным повышением чувствительности организма к базисной фармако-терапии.

Перспективным направлением является разработка новых материалов, проявляющих биоспецифические свойства (антибактериальные, противогрибковые, антиоксидантные и т. д.). Препараты на углеродной основе обладают исключительными физико-химическими, термическими и механическими характеристиками в сочетании с антибактериальными свойствами, что делает их пригодными в различных областях медицины. Их практическое применение в качестве противомикробных агентов может быть расширено за счёт модификации их поверхности веществами с биоспецифическими свойствами. Одним из наиболее простых, доступных и эффективных методов модифицирования является адсорбция из растворов [7–9].

Цель работы — оценить антибактериальные свойства образцов углеродного сорбента, модифицированных салициловой, сульфосалициловой кислотой и трибутирином, в отношении тест-культур эталонных штаммов условно-патогенных микроорганизмов.

## Материал и методы

В качестве носителя выбран углеродный сорбент медицинского назначения, разработанный в Центре новых химических технологий ИК СО РАН (г. Омск). К преимуществам данного углеродного носителя (матрицы) относятся высокая химическая чистота (содержание углерода не менее 99,5%), гладкий рельеф поверхности и сферическая форма гранул, благодаря чему не травмируется слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта. Технология получения сорбента обеспечивает практически полное отсутствие пыли на его поверхности и в порах, высокую прочность гранул. Мезопористая структура углеродного сорбента способствует его высокой адсорбционной ёмкости по отношению к веществам низкой и средней молекулярной массы, что необходимо для целенаправленной доставки активно действующих веществ в кишечник и пролонгации фармакологического эффекта (рис. 1).

В качестве модификаторов выбраны салициловая, сульфосалициловая кислота и трибутирин (рис. 2).

Салициловая кислота обладает антибактериальными, противовоспалительными, противомикробными, антиоксидантными, ранозаживляющими и другими биоспецифическими свойствами. В медицине применяется в небольших концентрациях до 10% в виду ограниченной растворимости в воде и побочных эффектов [10, 11]. Сульфосалициловая кислота представляет интерес для применения в фармацевтической промышленности и медицине. Она обладает биологической активностью, проявлением побочных эффектов и аллергических реакций, а её комплексы с различными металлами — противомикробными и противовоспалительными свойствами [12, 13].

Многие исследователи отмечают у трибутирина анти-септические, противовоспалительные, ранозаживляющие, антиоксидантные свойства. Трибутирин гидролизует в желудке и тонком кишечнике липазой до бутирата (в послед-

ствии до масляной кислоты), глицерола [14]. Модифицирование углеродного сорбента трибутирином позволит решить вопрос по его доставке в организм [15, 16].

Исходный углеродный сорбент и его модифицированные образцы разработаны и синтезированы в ЦНХТ ИК СО РАН. Модификаторы — салициловая кислота (99 мас. %, «Sigma-Aldrich», Германия), сульфосалициловая кислота 2-водная (ч.д.а., «Омскреактив») и трибутирин. Трибутирин был синтезирован из масляной кислоты (ч., АО «ЭКОС-1») и глицерина (ч.д.а., «Омскреактив») путём этерификации в присутствии толуола (ч.д.а., «Омскреактив») и ортофосфорной кислоты (ч.д.а., «Омскреактив») по методике [17]. Его содержание составило 98 мас. % (980 г/л).

Модифицирование углеродного сорбента салициловой кислотой проводили путём её адсорбции из водного раствора с концентрацией 1500 мг/л [18]. Углеродный сорбент, модифицированный сульфосалициловой кислотой, получали путём адсорбции из водного раствора с концентрацией кислоты 3000 мг/л [19]. Модифицирование углеродного сорбента трибутирином проводили путём адсорбции из спиртового раствора с концентрацией 227 г/л [20].

Объекты исследования: образец 1 — исходный углеродный сорбент (УС), образец 2 — салициловая кислота (СК); образец 3 — сульфосалициловая кислота (ССК); образец 4 — трибутирин (ТБ); образец 5 — углеродный сорбент, модифицированный салициловой кислотой (УС-СК); образец 6 — углеродный сорбент, модифицированный сульфосалициловой кислотой (УС-ССК); образец 7 — углеродный сорбент, модифицированный трибутирином (УС-ТБ).

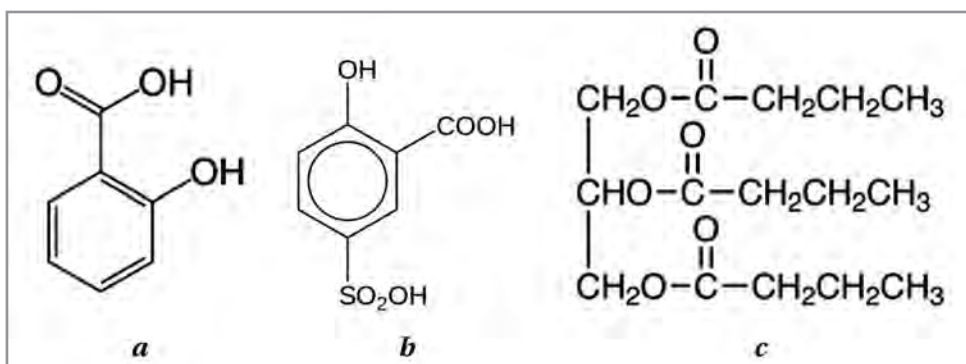
Микробиологические исследования проводили на базе бактериологической лаборатории Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр» под руководством д. м. н., профессора кафедры микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ Е. В. Наумкиной. В качестве тест-культур использовали следующие штаммы: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Klebsiella pneumoniae* 418; *Escherichia coli* ATCC 25922. Выбор этих штаммов микроорганизмов обусловлен наибольшей их клинической значимостью в этиологическом профиле гнойно-воспалительных процессов различных биологических локусов. Испытуемые образцы предварительно стерилизовали при 121°C в течение 20 мин.

Для тестирования использовали суточные культуры, выращенные на мисопептонном агаре. Эталонные штаммы



**Рис. 1.** Углеродный сорбент: вид препарата (а) и гранула сорбента под сканирующим электронным микроскопом (b)

**Fig. 1.** Carbon sorbent: type of preparation (a) and sorbent granule under a scanning electron microscope (b)



**Рис. 2.** Структурные формулы салициловой (а), сульфосалициловой (b) кислоты и трибутирина (с), содержащие в своем составе гидрофильные кислородсодержащие группы

**Fig. 2.** Structural formulas of salicylic (a), sulfosalicylic (b) acids and tributyrin (c), containing hydrophilic oxygen-containing groups

были проверены на чистоту и отсутствие диссоциаций. Суточную агаровую культуру исследуемых штаммов смывали стерильным физиологическим раствором, из полученной суспензии готовили взвеси микроорганизмов в концентрации 500 млн микробных тел в 1 мл раствора (0,5 МЕ по McFarland). Затем путём десятикратных разведений взвеси доводили до рабочей концентрации  $10^6$  микробных тел в 1 мл. В лунки стерильного планшета помещали исследуемый образец, затем добавляли рабочую взвесь тест-культуры в количестве 2,0 мл до полного смачивания, ориентировочно 1:1.

Выживаемость микроорганизмов определяли путём количественных высевов из каждой лунки смеси «образец-микроорганизм» через определённые промежутки времени термостатирования на чашки Петри с простым питательным агаром методом секторных посевов (Голда). На каждое сочетание «образец-микроорганизм» делали по три повторения параллельных высевов. Видовую принадлежность культур подтверждали результатами изучения культуральных, морфологических и биохимических свойств. Первый высев (контроль) делали сразу после добавления образца в взвесь микроорганизмов без термостатирования, далее через 3; 6; 24 и 48 ч инкубации. После инкубации чашек с простым питательным агаром при 37°C в течение 24 ч регистрировали наличие или отсутствие роста и количество микробных клеток в 1 мл смеси.



**Изменение численности тест-штаммов микроорганизмов при инкубации с исходными модификаторами и исследуемыми образцами сорбента**

**Change in the number of test strains of microorganisms during incubation with the original modifiers and the studied sorbent samples**

Образец	Исследуемая культура											
	<i>S. aureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>E. coli</i>		
	К	Д	2Т	К	Д	2Т	К	Д	2Т	К	Д	2Т
Образец 1 УС	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>2</sup>
Образец 2 СК	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0
Образец 3 ССК	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	0	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0
Образец 4 ТБ	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0
Образец 5 УС-СК	10 <sup>6</sup>	10 <sup>3</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0
Образец 6 УС-ССК	10 <sup>6</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>2</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>1</sup>
Образец 7 УС-ТБ	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>2</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>2</sup>	0

**Примечание.** К — контроль; Д — после добавления сорбента (без термостатирования); 2Т — после термостатирования в течение 2 ч.

**Note.** К — control; Д — after adding sorbent (without thermostating); 2Т — after temperature control for 2 hours.

## Результаты и обсуждение

Проведены исследования по установлению чувствительности микроорганизмов в отношении исходных растворов модификаторов и к исследуемым модифицированным образцам методом прямого посева (таблица, рис. 3).

При испытании исходного образца углеродного сорбента концентрация всех видов тест-штаммов не изменялась сразу после добавления сорбента. В данном случае снижение численности тест-штаммов микроорганизмов до 10<sup>3</sup>–10<sup>2</sup> КОЕ/мл обусловлено их физической сорбцией на углеродном сорбенте.

Установлено, что для исходных модификаторов (образцы 2–4) характерно отсутствие роста исследуемых тест-штаммов микроорганизмов в отношении исследуемых тест-культур после термостатирования смеси «образец-микроорганизм» в течение 2 ч. Очевидно, это обусловлено высокими концентрациями модификаторов, значительно превышающими использованные для модифицирования углеродного сорбента. Модифицированные образцы углеродного сорбента также снижали численность бактериальных клеток в смеси сразу после добавления, хотя и в меньшей степени по сравнению с чистыми растворами модификаторов. После инкубации происходило дальнейшее снижение концентрации бактерий, и здесь результаты по испытуемым образцам несколько отличались.

Наилучший результат в сравнении с исходным сорбентом (образец 1) показал углеродный сорбент, модифицированный трибутирином (образец 7). Наблюдали отсутствие роста тест-штаммов микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* через 2 ч инкубации смеси «образец-микроорганизм».

Для углеродного сорбента, модифицированного салициловой кислотой (образец 5), отсут-

ствие роста фиксировали через 2 ч инкубации в отношении эталонных тест-штаммов. Углеродный сорбент, модифицированный сульфосалициловой кислотой (образец 6), проявлял полную антибактериальную активность через 2–4 ч инкубации.

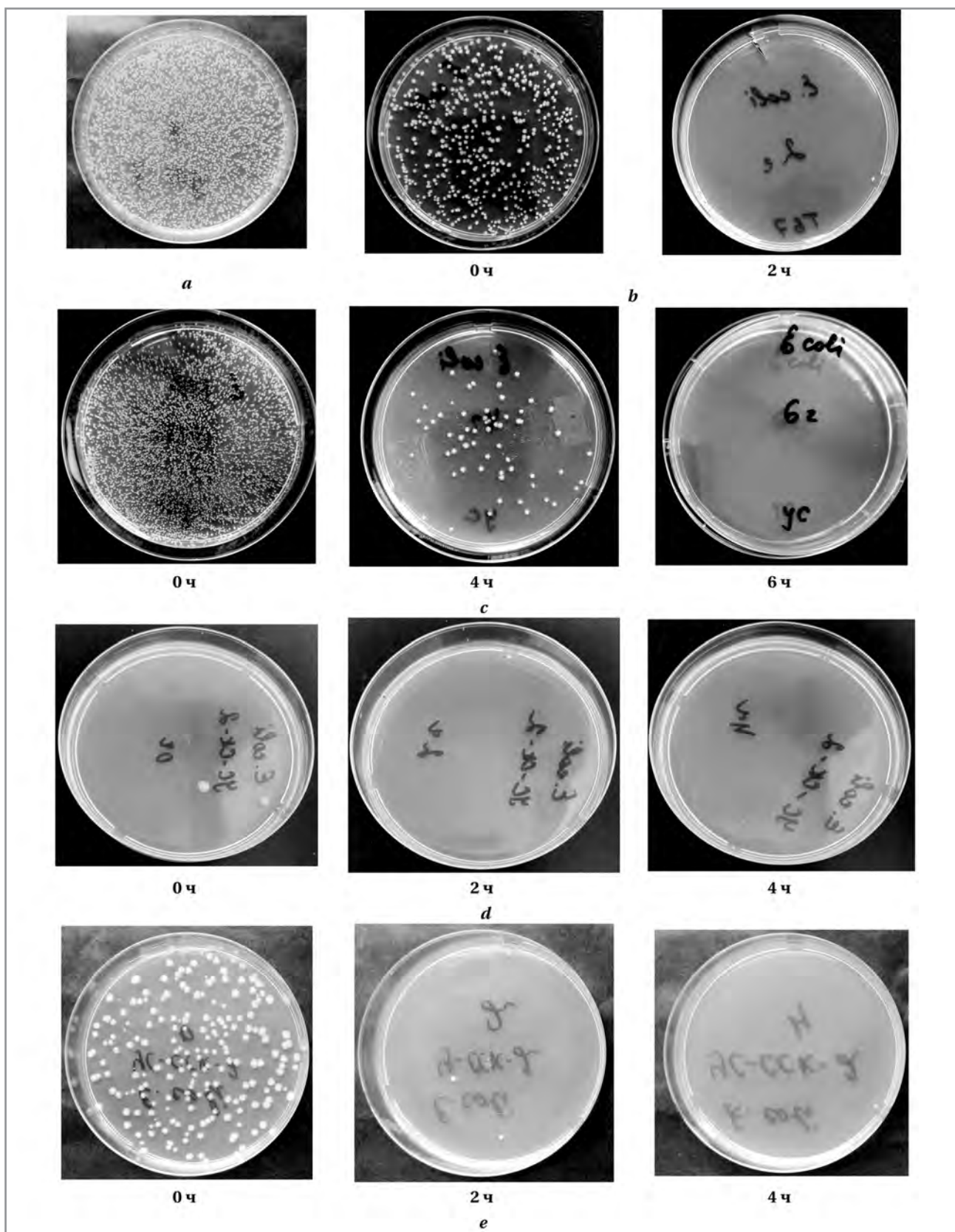
Известно, что при низких значениях рН в растворе возрастает содержание недиссоциированных молекул кислоты, которые за счёт своих липофильных свойств способны проникать через плазматическую мембрану клеток. Значение рН внутри клеток близко к нейтральному. После проникновения внутрь клетки молекулы кислоты диссоциируют с высвобождением Н<sup>+</sup>, что приводит к закислению внутриклеточной среды и нарушению функций клетки, её гибели. Кроме того, изменение рН межфазной плазматической мембраны изменяет её потенциал, делая мембрану более проницаемой, а также влияет на натриево-калиевый баланс [21].

Предполагаем, что для модифицированных углеродных сорбентов механизм антибактериального действия также связан с кислотными свойствами нанесённых модификаторов (СК, ССК, ТБ) и их способностью проникать через клеточные мембраны патогенной клетки благодаря гидрофильным свойствам и небольшому размеру: при контакте образцов с биологической средой локально снижается рН, что приводит к разрушению и гибели патогенных микроорганизмов.

Проведённые исследования показали высокую эффективность подхода модификации углеродных сорбентов веществами, обладающими антибактериальной активностью.

## Заключение

В ходе исследования была выявлена высокая антибактериальная активность углерод-



**Рис. 3.** Эффективность исследуемых сорбентов в отношении *E. coli*: контроль 10<sup>6</sup> КОЕ (а), модифицированный образец УС-ТБ (b), исходный образец УС (c), модифицированный образец УС-СК (d), модифицированный образец УС-ССК (e)

**Fig. 3.** Efficiency of the studied sorbents against *E. coli*: control 10<sup>6</sup> CFU (a), modified sample УС-ТБ (b), original sample УС (c), modified sample УС-СК (d), modified sample УС-ССК (e)

ных сорбентов, модифицированных трибутирином, салициловой и сульфосалициловой кислотами в отношении тест-культур эталонных штаммов условно патогенных микроорганизмов (*S. aureus*; *P. aeruginosa*; *K. pneumoniae*; *E. coli*). Указанные микроорганизмы являются, как известно, наиболее частыми возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний. Полученные результаты отражают перспективность их аппликационного использования и расширяют возможности сорбционной терапии в клинической практике.

## Литература/References

- Jadimurthy R., S. B. Mayegowda, Nayak S.C. et al. Escaping mechanisms of ESKAPE pathogens from antibiotics and their targeting by natural compounds. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2022; 34: e00728. doi: 10.1016/j.btre.2022.e00728.
- Rios-Lopez A. L., Gonzalez G. M., Hernandez-Bello R., Sanchez-Gonzalez A. Avoiding the trap: Mechanisms developed by pathogens to escape neutrophil extracellular traps. *Microbiol Res*. 2021; 243: 126644. doi: 10.1016/j.micres.2020.126644.
- Yackubtsevic R., Serhiyenko U., Khmialenka A. et al. Results of the impact of antiproteinase hemosorbent on the dynamics of the main markers of inflammation in children with severe forms of peritonitis. *Emergency medical service*. 2022; 9 (2): 85–93. <https://doi.org/10.36740/EmeMS202202103>.
- Pavlova L. A., Pastukhov A. V., Kopitsyna M. N. et al. Increasing selective bilirubin removal by hypercross-linked polystyrene hemosorbents. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science*. 2017; 66 (10): 1891–1896. doi: <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1963-9>.
- Chrzanoska A., Nosach L. V., Voronin E.F. et al. Effect of geometric modification of fumed nanoscale silica for medical applications on adsorption of human serum albumin: Physicochemical and surface properties. *Int J Biol Macromol*. 2022; 220: 1294–1308. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.08.183.
- Barinov S.V., Di Renzo G. C., Tsbizova V.I., Shifman E. M. et al. Detoxification Treatment In Gynecology Using A Modified Molded Sorbent // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecology*. 2023; 102346. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102346.
- Díez-Pascual A. M. State of the art in the antibacterial and antiviral applications of carbon-based polymeric nanocomposites. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (19): 10511–10539. doi: 10.3390/ijms221910511.
- Li H., He X., Jin B. et al. Synthesis, modification strategies and applications of coal-based carbon materials. *Fuel Process. Technol*. 2022; 230: 107203–107221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2022.107203>.
- Amani H., Arzaghi H., Bayandori M. et al. Controlling Cell Behavior through the Design of Biomaterial Surfaces: A Focus on Surface Modification Techniques. *Adv. Mater. Interfaces*. 2019; 6: 1900572–1900602. doi: <https://doi.org/10.1002/admi.201900572>.
- Ekinci D., Şentürk M., Kfrevioğlu Ö. I. Salicylic acid derivatives: Synthesis, features and usage as therapeutic tools. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2011; 21: 1831–1841. doi: <https://doi.org/10.1517/13543776.2011.636354>.
- Кияшев Д. К. Антимикробная активность композиционных спиртовых растворов и их составляющих. // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2014; 4: 293–301. [Kiyashev D. K. Antimicrobial activity of composite alcoholic solutions and their components *Vestnik Kazhaskhogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2014; 4: 293–301. (in Russian)]
- Ozsoy M., Atiroglu V., Eskiler G. G. et al. A protein-sulfosalicylic acid/boswellic acids @metal-organic framework nanocomposite as anticancer drug delivery system. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*. 2021; 204: 111788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111788>.
- Koksharova T., Slyvka Y., Savchenko O. et al. 5-Sulfosalicylate Cu(II), Zn(II) and Ni(II) coordination compounds with benzohydrazide: Synthesis, structure and luminescent properties. *J. Mol. Struct*. 2022; 1271 (2): 133980. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133980>.

## Дополнительная информация

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания Института катализа СО РАН (проект FWUR-2024-0039).

Авторы выражают благодарность врачу-бактериологу Т. Н. Соколовой за участие в проведении микробиологических испытаний образцов (БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», г. Омск).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Wächtershäuser A., Stein J. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *Eur J Nutr*. 2000; 39 (4): 164–171. doi: 10.1007/s003940070020.
- Kavanda L., Zhang W., Wei X. et al. *In vitro* antimicrobial activities of organic acids and their derivatives on several species of gram-negative and gram-positive bacteria. *Molecules*. 2019; 24: 3770. doi: 10.3390/molecules24203770.
- Kang S. N., Lee E., Lee M. K., Lim S. J. Preparation and evaluation of tributyrin emulsion as a potent anti-cancer agent against melanoma. *Drug Deliv*. 2011; 18: 143–149. doi: 10.3109/10717544.2010.522610.
- Сафронов С. П. Сложноэфирные пластифицирующие композиции из возобновляемого растительного сырья: Дис. ... канд. хим. наук. Самара, 2016: 112. <https://www.dissercat.com/content/slozhnoefirnye-plastifitsiruyushchie-kompozitsii-iz-vozobnovlyаемого-rastitelnogo-syrya>. [Safronov S. P. Ester plasticizing compositions from renewable vegetable raw materials, Thesis for Cand. Sci. in Chemistry. Samara, 2016: 112. <https://www.dissercat.com/content/slozhnoefirnye-plastifitsiruyushchie-kompozitsii-iz-vozobnovlyаемого-rastitelnogo-syrya> (in Russian)]
- Седанова А. В., Корниенко Н. В., Делягина М. С. и др. Исследование адсорбции салициловой кислоты на углеродный цеолит мезопористом сорбенте. В сборнике: *Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства: материалы 12-й Международной научно-технической конференции*, Россия, Омск, 16–19 февраля 2022 года. Издательство ОмГТУ. 2022: 12–13. [Sedanova A. V., Kornienko N. V., Delyagina M. S. et al. Study of adsorption of salicylic acid on carbon mesoporous sorbent. V sbornike: *Tekhnika i tekhnologiya neftekhimicheskogo i neftegazovogo proizvodstva: materialy 12-j Mezhdunarodnoj nauchno-tekhnicheskoy konferencii*, Rossiya, Omsk, 16–19 fevralya 2022 goda. Izdatel'stvo OmGTU. 2022: 12–13. (in Russian)]
- Лянова Л. Г., Лавренов А. В., Леонтьева Н. Н. и др. Физико-химические и биоспецифические свойства сорбента, полученного на основе наноглобулярного углерода и сульфосалициловой кислоты. В сборнике: *Актуальные физико-химические проблемы адсорбции и синтеза нанопористых материалов: Сборник трудов Всероссийского симпозиума с международным участием, посвященного памяти В.А. Авраменко*, 17–21 октября, 2022, Москва, ИФХЭ РАН. ИФХЭ РАН. 2022: 33. [Lyanova L. G., Lavrenov A. V., Leont'eva N. N. et al. Physicochemical and biospecific properties of the sorbent obtained on the basis of nanoglobular carbon and sulfosalicylic acid. V sbornike: *Aktual'nye fiziko-himicheskie problemy adsorbicii i sinteza nanoporistykh materialov: Sbornik trudov Vserossijskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennogo pamyati V.A. Avramenko*, 17–21 oktyabrya, 2022, Moskva, IFHE RAN. IFHE RAN. 2022: 33. (in Russian)]
- Sedanova A. V., Pyanova L. G., Delyagina M. S. et al. Modification of porous carbon sorbent with tributyrin. *Chem. for Sust. Develop*. 2022; 30: 522–531. doi: <https://doi.org/10.15372/CSD2022412>.
- Cueva C., Moreno-Arribas M.V., Martín-álvarez P.J. et al. Antimicrobial Activity of Phenolic Acids against Commensal, Probiotic and Pathogenic Bacteria. *Research in Microbiology*. 2010; 161: 372–382. *Res Microbiol*. doi: 10.1016/j.resmic.2010.04.006.

Поступила / Received 27.12.2023  
Принята в печать / Accepted 02.02.2024

## Информация об авторах

*Пьянова Лидия Георгиевна* — д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела материаловедения и физико-химических методов исследования Центра новых химических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (Омский филиал), Омск, Россия. Author ID: 417502

*Долгих Владимир Терентьевич* — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия. Author ID: 540900

*Седанова Анна Викторовна* — к. х. н., старший научный сотрудник отдела материаловедения и физико-химических методов исследования Центра новых химических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (Омский филиал), Омск, Россия. Author ID: 624733

*Деягина Мария Сергеевна* — к. х. н., научный сотрудник отдела материаловедения и физико-химических методов исследования Центра новых химических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (Омский филиал), Омск, Россия. Author ID: 740476

*Корниенко Наталья Викторовна* — младший научный сотрудник отдела материаловедения и физико-химических методов исследования Центра новых химических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (Омский филиал), Омск, Россия. Author ID: 741459

*Наумкина Елена Витальевна* — д. м. н., профессор кафедры микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. бактериологической лабораторией БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск, Россия. Author ID: 753166

*Лавренов Александр Валентинович* — д. х. н., доцент, директор Центра новых химических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (Омский филиал), Омск, Россия. Author ID: 363779

*Дубровская Алена Владимировна* — ассистент кафедры микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-бактериолог БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск, Россия

## About the authors

*Lidia G. Pyanova* — D. Sc. in Biology, Associate Professor, Leading Researcher at the Department of Materials Science and Physical and Chemical Research Methods of the Center for New Chemical Technologies, Center of New Chemical Technologies BIC, Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Omsk Branch), Omsk, Russia. Author ID: 417502

*Vladimir T. Dolgikh* — D. Sc. in Medicine, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher of the Research Institute of General Reanimatology named after V. A. Negovsky, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia. Author ID: 540900

*Anna V. Sedanova* — Ph. D. in Chemistry, senior researcher at the Department of Materials Science and Physical and Chemical Research Methods of the Center for New Chemical Technologies, Center of New Chemical Technologies BIC, Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Omsk Branch), Omsk, Russia. Author ID: 624733

*Maria S. Delyagina* — Ph. D. in Chemistry, researcher at the Department of Materials Science and Physical and Chemical Research Methods of the Center for New Chemical Technologies, Center of New Chemical Technologies BIC, Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Omsk Branch), Omsk, Russia. Author ID: 740476

*Natalya V. Kornienko* — Junior Researcher at the Department of Materials Science and Physical and Chemical Research Methods of the Center for New Chemical Technologies, Center of New Chemical Technologies BIC, Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Omsk Branch), Omsk, Russia. Author ID: 741459

*Elena V. Naumkina* — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Microbiology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Bacteriological Laboratory, City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia. Author ID: 753166

*Alexander V. Lavrenov* — D. Sc. in Chemistry, Associate Professor, Director of the Center of New Chemical Technologies BIC, Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Omsk Branch), Omsk, Russia. Author ID: 363779

*Alena V. Dubrovskaya* — Assistant at the Department of Microbiology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; bacteriologist at the City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

# Скрининг антибактериальной и антифунгальной активностей экстрактов базидиомицетов

В. С. ЛЫСАКОВА, О. Н. СИНЕВА, О. П. БЫЧКОВА, \*Л. М. КРАСНОПОЛЬСКАЯ

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

## Резюме

**Актуальность.** Базидиомицеты обладают высокими биосинтетическими возможностями. Их метаболиты способны проявлять антимикробные свойства, тем самым являясь перспективными молекулами для применения в медицине или для дальнейшей химической трансформации. **Цель.** Оценка антибактериальных и антифунгальных свойств экстрактов культуральной жидкости представителей отдела Basidiomycota из порядков Agaricales и Polyporales, отбор активных штаммов для дальнейших исследований. **Материал и методы.** Объектами исследования служили 10 штаммов 10 видов базидиомицетов из порядков Agaricales и Polyporales. Тестировали фильтраты культуральных жидкостей, полученных в результате погруженного культивирования базидиомицетов, их этилацетатные экстракты и постэкстракционные жидкости. Культуральную жидкость *Fomitopsis betulina* также экстрагировали хлороформом и бутанолом. Антибактериальное и антифунгальное действие изучали методом диффузии из лунок в агар. **Результаты.** Все исследованные штаммы базидиомицетов проявили антибактериальную активность. Наиболее высокая активность в отношении грамположительных и грамотрицательной бактерий была отмечена у штаммов 3 видов из порядка полипоровых: *Fomes fomentarius*, *F. betulina* и *F. pinicola*. Антифунгальную активность проявили 6 из 10 исследованных культур базидиомицетов. Составленный сравнительный ряд экстрагентов по их эффективности (этилацетат > бутанол > хлороформ) свидетельствовал о преимуществе использования полярных растворителей для извлечения антимикробных метаболитов *F. betulina* из культуральной жидкости. **Заключение.** Отобраны перспективные штаммы базидиомицетов — продуцентов антимикробных метаболитов. Среди изученных видов наибольшую активность показали представители порядка Polyporales. Полярные растворители эффективнее извлекали антимикробные метаболиты *F. betulina* из культуральной жидкости.

**Ключевые слова:** базидиомицеты; экстракт культуральной жидкости; антибактериальная активность; антифунгальная активность

**Для цитирования:** Лысакова В. С., Синева О. Н., Бычкова О. П., Краснополяская Л. М. Скрининг антибактериальной и антифунгальной активностей экстрактов базидиомицетов. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (5–6): 11–18. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-11-18>. EDN: IGJLEC.

## Screening of Antibacterial and Antifungal Activities of Basidiomycetes Extracts

VALERIA S. LYSAKOVA, OLGA N. SINEVA,  
OLGA P. BYCHKOVA, \*LARISA M. KRASNOPOLSKAYA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Basidiomycetes have high biosynthetic capabilities. Their metabolites are capable of exhibiting antimicrobial properties, thereby being promising molecules for use in medicine or for further chemical transformation. **The aim of the work.** Evaluation of antibacterial and antifungal properties of culture liquid of basidiomycetes from the orders Agaricales and Polyporales, selection of active strains for further research. **Materials and methods.** The objects of the study were 10 strains of 10 basidiomycetes species from the orders Agaricales and Polyporales. Filtrates of culture liquids obtained as a result of submerged cultivation of fungi, their ethyl acetate extracts and post-extraction liquids were tested. The culture liquid of *Fomitopsis betulina* was also extracted with chloroform and butanol. Antibacterial and antifungal effects were studied by diffusion from wells into agar. **Results.** All the studied strains of basidiomycetes showed antibacterial activity. The highest activity against gram-positive and gram-negative bacteria was observed in strains of 3 species from the order Polyporales: *Fomes fomentarius*, *F. betulina* and *F. pinicola*. Antifungal activity was shown by 6 out of 10 studied cultures of basidiomycetes. The comparative series of extractants compiled by their effectiveness (ethyl acetate > butanol > chloroform) testified to the advantage of using polar solvents to extract antimicrobial metabolites of *F. betulina* from the its culture liquid. **Conclusion.** Three promising strains of basidiomycetes — producers of antimicrobial metabolites were selected.

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: lmkrasnopolska@gmail.com



EDN: IGJLEC

\*Correspondence to:  
E-mail: lmkrasnopolska@gmail.com



Among the studied species, representatives of the order Polyporales showed the greatest activity. Polar solvents extracted antimicrobial metabolites of *F. betulina* from its culture liquid more efficiently than non-polar chloroform. The obtained results demonstrate the ability of basidiomycetes to produce metabolites with antimicrobial properties. It is noted that species of the order Polyporales are more active than representatives of Agaricales.

**Keywords:** basidiomycetes; extract of culture liquid; antibacterial activity; antifungal activity.

**For citation:** Lysakova V. S., Sineva O. N., Bychkova O. P., Krasnopolskaya L. M. Screening of antibacterial and antifungal activities of basidiomycetes extracts. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 11–18. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-11-18>. EDN: IJGLEC.

## Введение

Поиск новых высокоактивных природных соединений с антимикробной активностью направлен прежде всего на создание антибиотических лекарственных препаратов для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых патогенными бактериями и грибами, в том числе резистентными к существующим препаратам. Кроме того, эти новые молекулы могут быть использованы для дальнейшей химической трансформации с целью повышения активности или, в случае необходимости, снижения токсичности.

Высшие грибы, обладающие широкими биосинтетическими возможностями, могут служить продуцентами ценных биологически активных природных соединений с высоким разнообразием химических структур и биологических свойств. Перспективным источником таких соединений, в частности, являются грибы отдела Basidiomycota, метаболиты которых проявляют иммуномодулирующие, противоопухолевые, антибактериальные, противовирусные, антидиабетические, антиоксидантные и др. свойства [1]. В последнее десятилетие возросло количество исследований антимикробных свойств метаболитов базидиомицетов.

В отличие от первичных метаболитов, вторичные, включающие в числе прочих и соединения с антимикробными свойствами, являются индивидуально производимыми соединениями, часто специфичными для одного вида или ограниченной группы видов [2]. Кроме того, разнообразие метаболитов может увеличиваться за счёт существенного количества химических производных основного соединения изучаемой группы, выделяемых одним и тем же видом или рядом родственных видов.

Метаболиты с антимикробной активностью обнаружены у широкого круга видов базидиальных грибов, относящихся к разным таксономическим и эколого-трофическим группам. Целевые метаболиты могут содержаться в плодовых телах, мицелии и культуральной жидкости базидиомицетов. Для их выделения преимущественно применяют метод экстракции, используя как полярные, так и неполярные органические растворители, горячую и холодную воду [3, 4]. К 2013 г. было выявлено более 280 видов базидиальных грибов, обладающих антибактериальной актив-

ностью в отношении, как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [5, 6].

Согласно полученным нами ранее результатам при погружённом культивировании базидиальных грибов метаболиты с антимикробными свойствами в основном аккумулируются в культуральной жидкости, а не в мицелии [7, 8]. Преимуществом работы с погружённой культурой базидиомицетов служит воспроизводимость результатов, облегченный процесс экстракции, доступность исходного материала и ускоренный процесс культивирования.

Изучение антимикробной активности экстрактов, содержащих метаболиты базидиомицетов, является важным этапом выявления новых перспективных соединений. На этом этапе традиционно очерчивают круг таксономических или эколого-трофических групп базидиомицетов, выбирают наиболее активные штаммы-продуценты, а также экстрагенты, обеспечивающие выделение действующих соединений. Успешное проведение этого этапа исследований позволяет перейти к химической очистке, идентификации уже известной или установлению новой структуры метаболитов с антимикробной активностью, изучению спектра их биологического действия, определения минимальных подавляющих концентраций. Среди синтезируемых базидиомицетами метаболитов с антибиотическими свойствами известны терпены [9, 10], органические кислоты [11, 12], пептиды [13, 14] и соединения другой химической природы [15, 16].

Цель работы — изучение антимикробной активности экстрактов культуральной жидкости 10 штаммов базидиомицетов, относящихся к 10 видам, входящих в порядки Agaricales и Polyporales, и отбору наиболее перспективных продуцентов.

## Материал и методы

**Культуры базидиальных грибов.** В работе использовали штаммы следующих видов базидиомицетов из коллекции лаборатории ББВ ФГБНУ «НИИНА»: *Fomes fomentarius*, *Fomitopsis betulina*, *Fomitopsis pinicola*, *Grifola frondosa*, *Hypsizygus marmoreus*, *Hypsizygus ulmarius*, *Lyophyllum shimeji*, *Pleurotus eryngii*, *Pleurotus sajor-caju*, *Trametes versicolor*.

**Культивирование базидиомицетов.** Штаммы грибов выращивали на плотной питательной среде КГА до полного освоения культурой поверхности питательного агара в термостате при 26°C (7–14 дней), затем пробирки переносили в

холодильник (4°C). Погруженное культивирование проводили в два этапа, на первом из которых получали жидкий посевной мицелий, на втором — погруженную культуру для дальнейших исследований. Состав посевной среды приведен в [17]. Ферментационная среда содержала глюкозу — 20 г, пептон — 10 г, дрожжевой экстракт — 2 г, дигидрофосфат калия — 2,5 г, сульфат магния — 0,25 г, водопроводную воду до 1 л. Значение pH ферментационной среды до стерилизации 6,1. Все питательные среды стерилизовали при 0,25 атм. в течение 20 мин. Погруженное культивирование проводили на орбитальном большегрузном шейкере Infors RC-406) при 200 об./мин при температуре 25°C. Жидкий посевной мицелий выращивали в течение 6 сут, длительность непосредственно ферментации составляла 4–6 сут в зависимости от штамма. Количество жидкого инокулюма — 10%. Выращенный мицелий отделяли от культуральной среды фильтрованием через лавсан. Погруженную биомассу лиофилизировали (лиофильная сушилка ЛС-500, ООО «Проинтех», Россия) и определяли её массу весовым методом.

#### Получение экстрактов культуральной жидкости.

Экстракцию культуральной жидкости проводили однократно. В качестве экстрагентов использовали органические растворители, различающиеся по своей полярности — этилацетат (EtOAc), хлороформ (CHCl<sub>3</sub>) и бутанол (BuOH). К образцам культуральной жидкости добавляли экстрагент в соотношении 1:1 и экстрагировали с помощью делительной воронки. Экстракты культуральной жидкости отделяли от постэкстракционной жидкости, после чего экстракты упаривали с использованием роторного испарителя KnF RC600 (KnF, Германия) при 45°C. Для исследования антимикробных свойств сухие экстракты растворяли в 25% этиловом спирте до получения раствора с концентрацией 10 мг/мл. Исследовали антимикробные свойства растворов экстрактов (э), а также образцов культуральных (кж) и постэкстракционных жидкостей (пж).

**Определение антибиотической активности методом диффузии из лунок в агар.** В качестве тест-объектов использовали штаммы бактерий и грибов из коллекции ФГБНУ «НИИНА». В их число входили грамположительные бактерии *Micrococcus luteus* (ATCC 9341), *Staphylococcus aureus* (INA 00985), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), грамотрицательная бактерия *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), дрожжеподобный гриб *Candida albicans* (ATCC 14053), мицелиальные грибы *Fusarium oxysporum* (ВКПМ F-890), *Aspergillus niger* (ATCC 16404). Культивирование микроорганизмов проводили в чашках Петри на агаризированной среде Гаузе 2. Эта среда содержала глюкозу — 10 г, триптон — 3 г, пептон — 5 г, хлорид натрия — 5 г, агар-агар — 20 г, водопроводная вода до 1 л, pH среды 7,2–7,4. Готовили суспензии микроорганизмов со значениями 0,5 единиц МакФарланда для бактерий и грибов, измеряемые денситометром DEN-1 (BioSan, Латвия). Суспензии наносили на агаризированную среду в количестве 100 мкл/чашка.

В плотной среде с засеянными микроорганизмами делали отверстия диаметром 9 мм, в которые добавляли по 100 мкл подготовленного раствора экстракта. Культуры инкубировали в течение суток, *F. oxysporum* при 28°C, остальные культуры при 37°C. Оценивали наличие зоны ингибирования роста микроорганизма и её величину в мм.

## Результаты и обсуждение

В качестве объектов исследования были выбраны виды базидиомицетов, относящиеся к двум порядкам: Agaricales и Polyporales. Рецепт жидкой питательной среды для их погруженного культивирования была составлена на основе предварительных исследований и отвечала двум требованиям. Во-первых, использованная жидкая

питательная среда представляла собой раствор и не содержала твёрдых частиц, во-вторых, она обеспечивала проявление достаточно высокой антимикробной активности у большинства предварительно изученных штаммов базидиомицетов.

Все штаммы на использованной среде росли в виде геоидных пеллет, размер которых различался в зависимости от культуры. Срок достижения максимума содержания биомассы в среде у разных штаммов варьировал от 4 до 6 сут, выход сухой биомассы — от 1,40 до 12,90 г/л культуральной жидкости (табл. 1). В условиях опыта наиболее быстро рос штамм гиспизигуса ильмового — *H. ulmaris*, он же показал максимальный выход биомассы. Самое низкое значение выхода биомассы было отмечено у штамма *G. frondosa*. Длительность погруженного культивирования каждого штамма соответствовала сроку максимального накопления его биомассы в среде.

Ранее нами было показано, что метаболиты базидиомицетов с антимикробной активностью преимущественно накапливаются в культуральной жидкости [7, 8]. Поэтому в настоящей работе в качестве источника целевых метаболитов была выбрана культуральная жидкость изучаемых штаммов. Изучали антимикробное действие фильтрата культуральной жидкости, его экстракта и постэкстракционной жидкости. На стадии скрининга активных штаммов-продуцентов экстракцию фильтрата культуральной жидкости проводили однократно этилацетатом. Этилацетат был выбран, как часто используемый полярный растворитель в подобных исследованиях [18, 19]. Тестирование антимикробного действия происходило в стандартных условиях с помощью метода диффузии из лунок в агар. Использовали панель тест культур, включающую грамположительные, грамотрицательные бактерии, дрожжеподобные и мицелиальные грибы.

Среди представителей порядка агариковых (табл. 2) наиболее широкий спектр активности был отмечен у штаммов *H. ulmaris* и *L. shimeji*. Только эти два штамма проявили активность в отношении грамотрицательной бактерии *P. aeruginosa*. Можно предположить, что действующие вещества, синтезируемые этими культурами, различаются, поскольку целевой метаболит (метаболиты) *H. ulmaris* переходил в этилацетатный экстракт, а целевые вещества *L. shimeji* в этилацетатном экстракте не были детектированы использованным методом. Из изученных штаммов, относящихся к видам, входящим в порядок Agaricales, активность в отношении *S. aureus* показали все образцы, полученные из погруженной культуры *L. shimeji*, а также культуральная и постэкстракционная жидкости *P. sajor-caju*. При изучении образцов *P. eryngii* были отмечены наибольшие зоны подавления роста двух тест-культур: *C. albicans*

**Таблица 1. Характеристики процессов погруженного культивирования штаммов базидиомицетов**  
**Table 1. Characteristics of submerged cultivation processes of basidiomycete strains**

Штамм	Срок накопления максимальной биомассы, сут	Выход сухой биомассы, г/л
Порядок Agaricales		
<i>Hypsizygus marmoreus</i>	5	6,75±0,07
<i>Hypsizygus ulmaris</i>	4	12,90±0,21
<i>Lyophyllum shimeji</i>	6	5,36±0,09
<i>Pleurotus eryngii</i>	6	6,45±0,14
<i>Pleurotus sajor-caju</i>	6	6,07±0,11
Порядок Polyporales		
<i>Fomes fomentarius</i>	5	4,14±0,13
<i>Fomitopsis betulina</i>	6	3,60±0,09
<i>Fomitopsis pinicola</i>	6	3,28±0,08
<i>Grifola frondosa</i>	5	1,40±0,15
<i>Trametes versicolor</i>	6	1,27±0,11

**Таблица 2. Антибиотическая активность базидиомицетов порядка Agaricales**  
**Table 2. Antibiotic activity of basidiomycetes of the order Agaricales**

Штамм	Антимикробная активность (зоны подавления роста, мм)						
	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. niger</i>
<i>Hypsizygus marmoreus</i>							
кж	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
э	н/а	н/а	14	н/а	н/а	16	н/а
пж	н/а	н/а	12	н/а	н/а	н/а	н/а
<i>Hypsizygus ulmaris</i>							
кж	н/а	15	12	14	н/а	13	н/а
э	н/а	14	12	12	н/а	13	н/а
пж	н/а	н/а	12	12	н/а	н/а	н/а
<i>Lyophyllum shimeji</i>							
кж	16	н/а	н/а	13	н/а	н/а	н/а
э	14	12	15	н/а	н/а	13	н/а
пж	16	н/а	н/а	15	н/а	н/а	н/а
<i>Pleurotus eryngii</i>							
кж	н/а	н/а	н/а	н/а	25	12	н/а
э	н/а	н/а	12	н/а	н/а	12	н/а
пж	н/а	20	13	н/а	11	н/а	н/а
<i>Pleurotus sajor-caju</i>							
кж	18	11	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
э	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
пж	18	12	н/а	13	н/а	н/а	н/а

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 4: н/а — нет активности.  
**Note.** Here and in the tables 3, 4: н/а — no activity.

под воздействием фильтрата культуральной жидкости и *M. luteus* при внесении в лунку постэкстракционной жидкости. Исследованный штамм *P. eryngii* был единственным из представителей порядка агариковых, проявляющим активность в отношении *C. albicans*. Этилацетат не извлекал из культуральной жидкости метаболиты *P. eryngii*, ответственные за антимикробное действие в отношении *C. albicans* и *M. luteus*, а также метаболиты *P. sajor-caju*, активные в отношении *S. aureus*.

Результаты изучения антимикробной активности штаммов, виды которых входят в порядок Polyporales, приведены в табл. 3. Все использованные в работе штаммы из порядка полипоровых проявили антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, включая *S. aureus*. Только *T. versicolor* не проявил ак-

тивность по отношению к *P. aeruginosa*. Высокая активность была обнаружена у штаммов видов *F. fomentarius*, *F. betulina* и *F. pinicola*. Антибактериальная активность штаммов этих видов была выше, чем аналогичная активность у *G. frondosa*, *T. versicolor* и изученных штаммов из порядка агариковых. Антибактериальная активность была выявлена у культуральных жидкостей, этилацетатных экстрактов и постэкстракционных жидкостей этих трёх штаммов. Высокая активность постэкстракционных жидкостей может быть связана как с неполным выделением действующего метаболита при проведении однократной экстракции, так и с наличием антимикробных метаболитов, не переходящих в этилацетатный экстракт.

Антифунгальная активность была обнаружена только у представителей рода *Fomitopsis* —



**Таблица 3. Антибиотическая активность базидиомицетов порядка Polyporales**  
**Table 3. Antibiotic activity of basidiomycetes of the order Polyporales**

Штамм	Антимикробная активность (зоны подавления роста, мм)						
	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. niger</i>
<i>Fomes fomentarius</i>							
кж	33	33	25	24	н/а	н/а	н/а
э	20	28	17	20	н/а	н/а	н/а
пж	34	30	25	21	н/а	н/а	н/а
<i>Fomitopsis betulina</i>							
кж	27	35	23	23	н/а	н/а	н/а
э	28	30	20	23	н/а	14	н/а
пж	27	42	25	32	н/а	12	14
<i>Fomitopsis pinicola</i>							
кж	35	32	27	25	н/а	12	н/а
э	35	34	23	25	н/а	12	н/а
пж	30	34	27	23	н/а	н/а	н/а
<i>Grifola frondosa</i>							
кж	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
э	10	13	12	12	н/а	н/а	н/а
пж	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
<i>Trametes versicolor</i>							
кж	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
э	12	11	11	н/а	н/а	н/а	н/а
пж	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а

**Таблица 4. Проверка различных экстрагентов для культуральной жидкости *F. betulina***  
**Table 4. Testing of various extractants for *F. betulina* culture fluid**

Объект	Антимикробная активность (зоны подавления роста, мм)						
	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>A. niger</i>
Культуральная жидкость	36	40	30	29	н/а	15	н/а
Экстракт EtOAc	28	30	20	23	н/а	14	н/а
Пж, EtOAc	30	30	25	27	н/а	12	н/а
Экстракт BuOH	16	20	17	15	н/а	н/а	н/а
Пж BuOH	18	12	12	12	н/а	10	н/а
Экстракт CHCl <sub>3</sub>	н/а	12	12	н/а	н/а	н/а	н/а
Пж, CHCl <sub>3</sub>	35	42	30	33	н/а	10	н/а

штаммов *F. betulina* и *F. pinicola*. Рост *F. oxysporum* ингибировали этилацетатный экстракт и постэкстракционная жидкость *F. betulina*, а также культуральная жидкость и этилацетатный экстракт *F. pinicola*. Равная активность в отношении этого мицелиального гриба у культуральной жидкости и этилацетатного экстракта *F. pinicola* позволяет предположить, что однократная экстракция достаточно полно извлекает действующий метаболит/метаболиты. Ингибирующее действие на рост *A. niger* оказывала только постэкстракционная жидкость *F. betulina*. Ни один из изученных штаммов порядка Polyporales не проявил активности в отношении *C. albicans*.

Наибольшую антимикробную активность среди представителей порядка Polyporales показали изученные штаммы *F. fomentarius*, *F. betulina* и *F. pinicola*. Эти три вида широко применяются в народной медицине разных стран, как средства, улучшающие общее самочувствие, укрепляющее иммунитет, помогающие при кишечных заболеваниях и обладающие другими полезными свойствами. В настоящее время изучают

противовоспалительные [20], противоопухолевые [21], иммуномодулирующие, нейропротекторные и другие свойства метаболитов *F. fomentarius*, *F. betulina* и *F. pinicola* [22–24]. Немногочисленные исследования их антимикробных свойств [25] привели к выделению индивидуальных соединений, в частности в 2000 г. из культуральной жидкости *F. betulina* (прежнее название *Piptoporus betulinus*) был выделен антибиотик пиптамин [26], активный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Далее была проведена проверка эффективности различных экстрагентов для извлечения антимикробных метаболитов *F. betulina*. Для этого кроме полярного непротонного растворителя этилацетата были выбраны: неполярный растворитель — хлороформ, а также полярный протонный — бутанол. Дополнительно были протестированы культуральная жидкость *F. betulina* и постэкстракционные жидкости для каждого экстрагента. Результаты опыта, представленные в табл. 4, показали, что при использовании для тестирования активности метода диффузии в агар

из лунок наиболее целесообразно использовать этилацетат. Бутанольный экстракт показал активность в отношении всех использованных бактериальных тест-культур, однако его активность была ниже этилацетатного экстракта. У хлороформного экстракта была обнаружена слабая активность в отношении только грамположительных бактерий *B. subtilis* и *M. luteus*.

## Заключение

Таким образом, все исследованные в настоящей работе штаммы базидиомицетов из порядков Agaricales и Polyporales проявили антибактериальную активность. Метаболиты с такими свойствами в условиях опытов были обнаружены в фильтрах культуральной жидкости, их этилацетатных экстрактах и/или в постэкстракционных жидкостях. В отношении *S. aureus* были активны образцы, полученные из погруженных культур всех изученных штаммов из порядка полипоровых и 2 штаммов из порядка агариковых (*L. shimeji* и *P. sajor-caju*). Активностью в отношении *P. aeruginosa* обладали метаболиты из погруженных культур всех изученных штаммов из порядка Polyporales и трёх штаммов из порядка Agaricales: *H. ulmarius*, *L. shimeji* и *P. sajor-caju*. Антифунгальная активность была обнаружена у 6 из 9 исследованных в настоящей работе культур базидиомицетов. В их число вошли 4 штамма видов из порядка Agaricales (*H. marmoreus*, *H. ulmarius*, *L. shimeji* и *P. eryngii*) и 2 штамма, относящиеся к двум видам из порядка Polyporales (*F. betulina* и *F. pinicola*). Активность в отношении *A. niger* была обнаружена только в постэкстракционной жидкости штамма *F. betulina*. Наибольшая антибактериальная активность была обнаружена у штаммов 3 видов из порядка полипоровых: *F. fo-*

*mentarius*, *F. betulina* и *F. pinicola*. Высокая активность в отношении *C. albicans* обнаружена у культуральной жидкости *P. eryngii*. Сравнение хлороформа, этилацетата и бутанола в качестве экстрагентов для выделения антимикробных метаболитов из культуральной жидкости *F. betulina* показало, что наибольшей активностью обладал этилацетатный экстракт. Составленный сравнительный ряд экстрагентов по их эффективности (этилацетат > бутанол > хлороформ) свидетельствует о преимуществе использования полярных растворителей для извлечения антимикробных метаболитов *F. betulina* из культуральной жидкости.

### Дополнительная информация

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Участие авторов.** В. С. Лысакова — написание текста, выполнение экспериментальной части; О. Н. Синева, О. П. Бычкова — разработка модели, анализ и интерпретация результатов; Л. М. Краснополянская — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

### Additional Information

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest related to the publication of this article.

**Authors' participation.** Lysakova V. S. — writing the text, performing the experimental part; Sineva O. N., Bychkova O. P. — model development, analysis and interpretation of results; Krasnopolskaya L. M. — text writing, editing, final approval of the manuscript.

## Литература/References

1. Chaturvedi V.K., Agarwal S., Gupta K.K., Ramteke P.W., Singh M.P. Medicinal mushroom: boon for therapeutic applications. 3 Biotech. 2018; 8: 334. doi:10.1007/s13205-018-1358-0.
2. Narayanan Z., Glick B.R. Secondary metabolites produced by plant growth-promoting bacterial endophytes. Microorganisms. 2022; 10(10): 2008. doi: 10.3390/microorganisms10102008.
3. Klančnik A., Megušar P., Sterniša M., Jeršek B., Bucar F., Smole Možina S. et al. Aqueous extracts of wild mushrooms show antimicrobial and antiadhesion activities against bacteria and fungi. Phytotherapy Research. 2017; 31(12): 1971–6. doi: 10.1002/ptr.5934.
4. Dokhaharani S.C., Ghobad-Nejhad M., Moghimi H., Farazmand A., Rahmani H. Biological activities of two polypore macrofungi (Basidiomycota) and characterization of their compounds using HPLC-DAD and LC-ESI-MS/MS. Folia Microbiologica. 2021; 66: 775–786. doi:10.1007/s12223-021-00884-y.
5. Ranadive K.R., Belsare M.H., Deokule S.S., Jagtap N.V., Jadhav H.K., Vaideya J.G. Glimpses of antimicrobial activity of fungi from World. J New Biol Rep. 2013; 2: 142–162.
6. Udu-Ibiam O. E., Ogbu O., Nworio O., Ibiam U.A., Agah M.V. et al. Antimicrobial activities of some selected edible mushrooms and spices against clinical isolates from Federal University Teaching Hospital Abakaliki (FETHA), Ebonyi State, Nigeria. International Journal of Scientific and Technology Research. 2014; 3: 251–255.
7. Лысакова В.С., Барашикова А.С., Рогожин Е.А., Куварина А.Е., Садькова В.С., Краснополянская Л. М. Скрининг метаболитов грибов из отделов Basidiomycota и Ascomycota, обладающих антибиотическими свойствами. Наука в интерпретации современного образовательного процесса. 2022; 36–38. [Lysakova V.S., Barashkova A.S., Rogozhin E.A., Kuvarina A.E., Sadykova V.S., Krasnopolskaya L. M. Screening of fungal metabolites from Basidiomycota and Ascomycota departments with antibiotic properties. // Science in the interpretation of the modern educational process. 2022; 36–38 (in Russian)]
8. Лысакова В.С., Барашикова А.С., Рогожин Е.А., Синева О.Н., Краснополянская Л.М. Скрининг метаболитов базидиомицетов и аскомицетов с антифунгальной и антибактериальной активностями. Современная микология в России. Материалы 5-го Съезда микологов России. М.: Национальная академия микологии. 2022; 9: 393–394 [Lysakova V.S., Barashkova A.S., Rogozhin E.A., Sineva O.N., Krasnopolskaya L.M. Screening of metabolites of basidiomycetes and ascomycetes with antifungal and antibacterial activities. // Modern Mycology in Russia. Materials of the 5<sup>th</sup> Congress of Mycologists of Russia. Moscow: National Academy of Mycology. 2022; 9: 393–394 (in Russian)]
9. Chepkirui C., Yuyama K.T., Wanga L.A., Decock C., Matasyoh J.C., Abraham W-R. et al. Microporenic Acids A-G, biofilm inhibitors, and antimicrobial agents from the basidiomycete microporus species. Journal of Natural Products [Internet]. 2018; 81(4): 778–784. doi: 10.1021/acs.jnatprod.7b00764.
10. Wu H., Yang H-X., Li Z-H., Feng T., Liu J-K. Psathyrellins A-E, antibacterial guanacastane diterpenoids from mushroom *Psathyrella candolleana*. Natural Products and Bioprospecting. 2021; 11(4): 447–452. doi: 10.1007/s13659-021-00316-x.
11. Smania E.F.A., Delle Monache F., Smania A., Yunes R.A., Cuneo R.S. Antifungal activity of sterols and triterpenes isolated from *Ganoderma annulare*. Fitoterapia. 2003; 74(4): 375–377. doi: 10.1016/s0367-326x(03)00064-9.
12. Woo E-E., Ha L.S., Kim J-Y., Lee I-K., Yun B-S. Rhizophins A and B, new sesquiterpenes from the culture broth of *Coprinus rhizophorus*. J Antibiot (Tokyo). 2019; 73(3): 175–178. doi: 10.1038/s41429-019-0263-z.
13. Wang H., Ng T.B. Ganodermin, an antifungal protein from fruiting bodies of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*. Peptides. 2006; 27(1): 27–30. doi: 10.1016/j.peptides.2005.06.009.
14. Wang H., Ng T.B. Eryngin, a novel antifungal peptide from fruiting bodies of the edible mushroom *Pleurotus eryngii*. Peptides. 2004; 25(1): 1–5. doi: 10.1016/j.peptides.2003.11.014
15. Garádi Z., Dékány M., Móricz Á.M., Gaál A., Papp V., Béni S. et al. Antimicrobial, antioxidant and antiproliferative secondary metabolites from *Inonotus nidus-pici*. Molecules. 2021; 26(18): 5453. doi: 10.3390/molecules26185453.
16. Béni Z., Dékány M., Kovács B., Csupor-Löffler B., Zomborszki Z., Kerekes E. et al. Bioactivity-guided isolation of antimicrobial and antioxidant metabolites from the mushroom *Tapinella atrotomentosa*. Molecules. 2018; 23(5): 1082. doi: https://doi.org/10.3390/molecules23051082.
17. Краснополянская Л.М., Белицкий И.В., Федорова Г.Б., Катруха Г.С. *Pleurotus djator*: способы культивирования и антимикробные свойства. Мик. и фитопатол. 2001; 35(1): 62–67. [Krasnopolskaya L.M., Belitsky I.V., Fedorova G.B., Katrukha G.S. *Pleurotus djator*: cultivation methods and antimicrobial properties. Mic and phytopathol. 2001; 35(1): 62–67. (in Russian)]
18. Park G., Nam J., Kim J., Song J., Kim P.I., Min H.J. et al. Structure and mechanism of surfactin peptide from *Bacillus velezensis* antagonistic to fungi plant pathogens. Bulletin of the Korean Chemical Society. 2019; 40(7): 704–709. doi: https://doi.org/10.1002/bkcs.11757.
19. Inostroza A., Lara L., Paz C., Perez A., Galleguillos F., Hernandez V. et al. Antibiotic activity of Emerimicin IV isolated from *Emericellopsis minima* from Talcahuano Bay, Chile. Natural Product Research. 2017; 3: 32(11): 1361–1364. doi: 10.1080/14786419.2017.1344655.
20. Liu Y., Liu W., Li M., Yuan T. Lanostane triterpenoids from the fruiting bodies of *Fomitopsis pinicola* and their anti-inflammatory activities. Phytochemistry. 2022, 193: 112985. doi: 10.1016/j.phytochem.2021.112985.
21. Kao C. H., Greenwood D. R., Jamieson S. M., Coe M. E., Murray P. M., Ferguson L. R. et al. Anticancer characteristics of *Fomitopsis pinicola* extract in a xenograft mouse model — A preliminary study. Nutrition and Cancer. 2020; 72(4): 645–652.
22. Pleszczyńska M., Lemieszek M. K., Siwulski M., Wiater A., Rzeski W., Szczodrak J. *Fomitopsis betulina* (formerly *Piptoporus betulinus*): the Iceman's polypore fungus with modern biotechnological potential. World J Microbiol Biotechnol. 2017; 33: 1–12. doi: 10.1007/s11274-017-2247-0.
23. Cheng X., Ji Y., Li X., Wang Z., Wang B., He F., Xue S. The beneficial effects of *Fomitopsis pinicola* chloroform extract on a dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis mice model. Ann Transl Med. 2023, 11(2). doi: 10.21037/atm-22-5143.
24. Alvandi H., Hatamian-Zarmi A., Ebrahimi Hosseinzadeh B., Mokhtari-Hosseini Z. B. Optimization of production conditions for bioactive polysaccharides from *Fomes fomentarius* and investigation of antibacterial and antitumor activities. Iranian Journal of Medical Microbiology. 2020, 14(6): 596–611. doi: https://doi.org/10.30699/ijmm.14.6.596.
25. Dresch P., Rosam K., Grienke U., Rollinger J. M., Peintner U. Fungal strain matters: colony growth and bioactivity of the European medicinal polypores *Fomes fomentarius*, *Fomitopsis pinicola* and *Piptoporus betulinus*. Amb Express. 2015; 5(1): 1–14. doi: 10.1186/s13568-014-0093-0.
26. Schlegel B., Luhmann U., Härtl A., Gräfe U. Piptamine, a new antibiotic produced by *Piptoporus betulinus* Lu 9-1. J Antibiotics (Tokyo). 2000, 53(9): 973–974. doi: 10.7164/antibiotics.53.973.

Поступила / Received 27.12.2023

Принята в печать / Accepted 02.02.2024

## Информация об авторах

*Лысакова Валерия Сергеевна* — младший научный сотрудник лаборатории биосинтеза биологически активных веществ Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0000-3188-7386

*Синева Ольга Николаевна* — к. б. н., научный сотрудник лаборатории таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0063-4922

*Бычкова Ольга Петровна* — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории разработки методов поиска биологически активных соединений. Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4107-3794.

*Краснопольская Лариса Михайловна* — д. б. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией биосинтеза биологически активных веществ Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0391-0339.

## About the authors

*Valeria S. Lysakova* — Junior Researcher at the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0000-3188-7386

*Olga N. Sineva* — Ph. D. in Biology, Researcher at the Laboratory of Taxonomic Study and Collection of Microorganism Cultures, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0063-4922

*Olga P. Bychkova* — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory for the Development of Methods for Searching for Biologically Active Compounds, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4107-3794

*Larisa M. Krasnopolskaya* — D. Sc. in Biology, Leading researcher, Head of the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0391-0339

# Исследование *in vitro* чувствительности биоплёнок к комплексу энзимов, входящих в состав препарата Вобэнзим

\*К. В. ШАЛЕПО<sup>1,2</sup>, Е. В. СПАСИБОВА<sup>1,2</sup>, О. В. БУДИЛОВСКАЯ<sup>1,2</sup>, А. А. КРЫСАНОВА<sup>1,2</sup>, Т. А. ХУСНУТДИНОВА<sup>1,2</sup>, А. С. ЧЕБЕРЯ<sup>1,3</sup>, А. Р. ЧЕБЕРЯ<sup>1,3</sup>, А. М. САВИЧЕВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

**Актуальность.** Бактериальные плёнки являются маркером хронических рецидивирующих инфекций. Биоплёнки на слизистых оболочках блокируют воспалительную реакцию макроорганизма, подавляя активность иммунцитов, и тем самым, позволяя микроорганизмам достигать высоких концентраций. В настоящее время проводятся исследования по поиску препаратов, способных воздействовать на биоплёнки. Ферменты, особенно их комплекс, представляют собой субстанции, способные разрушать бактериальные плёнки. **Цель исследования** — определение *in vitro* чувствительности бактериальных плёнок, сформированных вагинальными микроорганизмами, к комплексу энзимов, входящих в состав препарата Вобэнзим®. **Материал и методы.** В исследование включены 72 клинических изолята чистых культур микроорганизмов, выделенных из вагинального биотопа: *Gardnerella vaginalis* (3), *Enterococcus faecalis* (9), *Escherichia coli* (18), *Klebsiella pneumoniae* (15), *Klebsiella aerogenes* (3), *Lactobacillus crispatus* (3), *Streptococcus pyogenes* (3), *Acinetobacter baumannii* (3), *Staphylococcus aureus* (3), *Candida albicans* (3), *Enterococcus faecium* (3), *Streptococcus agalactiae* (3), *Lactobacillus acidophilus* (3). Биоплёнообразование бактерий определяли в полистироловых плоскодонных планшетах по модифицированному методу Christensen и соавт. (1985 г). В исследовании использовали таблетированный препарат Вобэнзим. Оболочку таблетки отмывали физраствором, саму таблетку растворяли в 10 мл 0,9% NaCl и использовали для исследования *in vitro*. Результат определяли с помощью ридера на спектрофотометре с определением оптической плотности (ОП) сформированной биоплёнки. Считали, что препарат действовал на бактериальную плёнку при снижении ОП более чем в три раза. **Результаты.** При исследовании *in vitro* выявлены клинические изоляты бактерий, образующие биоплёнки разной степени выраженности. Из 72 клинических изолятов бактерий 38 образовывали биоплёнки. Отмечено выраженное действие комплекса энзимов, входящих в состав препарата Вобэнзим, на биоплёнки, сформированные такими микроорганизмами, как *A. baumannii*, *S. aureus*, *G. vaginalis* и *E. faecalis*. **Заключение.** Препарат Вобэнзим оказывает эффективное разрушающее действие на биоплёнки, образованные разными микроорганизмами, в том числе *Gardnerella vaginalis*, частыми возбудителями бактериального вагиноза, а также стафилококки, и энтерококки, возбудителей аэробного (неспецифического вагинита).

**Ключевые слова** биоплёнки микроорганизмов; матрикс; энзимы; Вобэнзим

**Для цитирования:** Шалепо К. В., Спаськова Е. В., Будилова О. В., Крысанова А. А., Хуснутдинова Т. А., Чеберя А. С., Чеберя А. Р., Савичева А. М. Исследование *in vitro* чувствительности биоплёнок к комплексу энзимов, входящих в состав препарата Вобэнзим. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (5–6): 19–27. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-19-27>. EDN: SRRBKQ.

## *In vitro* Study of Biofilm Sensitivity of to the Enzyme Complex Included in Wobenzym

\*KIRA V. SHALEPO<sup>1,2,3</sup>, ELENA V. SPASIBOVA<sup>1,2,3</sup>, OLGA V. BUDILOVSKAYA<sup>1,2,3</sup>, ANNA A. KRYSANOVA<sup>1,2,3</sup>, TATIANA A. KHUSNUTDINOVA<sup>1,2,3</sup>, ALEXANDRA S. CHEBERYA<sup>1,3</sup>, ALEXANDR R. CHEBERYA<sup>1,3</sup>, ALEVTINA M. SAVICHEVA<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Background.** Bacterial films are a marker of chronic recurrent infections. Biofilms on mucous membranes block the inflammatory response of the macroorganism, suppressing the activity of immunocytes, and thereby allow microorganisms to reach high concentrations. Currently, research is being conducted to find medications that can act on biofilms. Enzymes, especially

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: 2474151@mail.ru



\*Correspondence to:  
E-mail: 2474151@mail.ru

EDN: SRRBKQ



their complexes, are substances that can destroy bacterial films. **Objective.** To determine *in vitro* the sensitivity of bacterial biofilms formed by vaginal microorganisms to the complex of enzymes included in Wobenzym. **Materials and methods.** The study included 72 clinical isolates of pure microorganism cultures isolated from the vaginal biotope: *Gardnerella vaginalis* (3), *Enterococcus faecalis* (9), *Escherichia coli* (18), *Klebsiella pneumoniae* (15), *Klebsiella aerogenes* (3), *Lactobacillus crispatus* (3), *Streptococcus pyogenes* (3), *Acinetobacter baumannii* (3), *Staphylococcus aureus* (3), *Candida albicans* (3), *Enterococcus faecium* (3), *Streptococcus agalactiae* (3), *Lactobacillus acidophilus* (3). Bacterial biofilm formation was determined in polystyrene flat-bottom plates using a modified method of Christensen et al. (1985). The tablet form of Wobenzym was used in the study. The tablet shell was washed with saline, the tablet itself was dissolved in 10 ml of 0.9% NaCl and used for *in vitro* studies. The result was determined using a reader on a spectrophotometer to determine the optical density (OD) of the formed biofilm. It was believed that the drug acted on the bacterial film, reducing the OD by more than three times. **Results.** An *in vitro* study revealed clinical isolates of bacteria that formed biofilms of varying severity. Of the 72 clinical bacterial isolates, 38 formed biofilms. A pronounced effect of the complex of enzymes included in Wobenzym on biofilms formed by microorganisms such as *A. baumannii*, *S. aureus*, *G. vaginalis* and *E. faecalis* was noted. **Conclusion.** Wobenzym has an effective destructive effect on biofilms formed by various microorganisms, including *G. vaginalis*, common causative agents of bacterial vaginosis, as well as staphylococci and enterococci, causative agents of aerobic (nonspecific) vaginitis. **Conclusion.** The drug Wobenzym has an effective destructive effect on biofilms formed by various microorganisms, including *Gardnerella vaginalis*, common causative agents of bacterial vaginosis, as well as staphylococci and enterococci, causative agents of aerobic (nonspecific vaginitis).

**Keywords:** biofilms of microorganisms, matrix, enzymes, Wobenzym

**For citation:** Shalepo K. V., Spasibova E. V., Budilovskaya O. V., Krysanova A. A., Khusnutdinova T. A., Cheberya A. S., Cheberya A. R., Savicheva A. M. *In vitro* study of biofilm sensitivity of to the enzyme complex included in Wobenzym. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 19–27. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-19-27>. EDN: SRRBQK.

## Введение

Биоплёнка — структурированный консорциум бактериальных и/или грибковых клеток, прикрепляющихся к биотическим и абиотическим поверхностям с помощью пилей, белков адгезии и капсульных полисахаридов. Бактерии колонизируют биотоп либо свободно, обратимо прикрепляясь к поверхности эпителия (планктон), либо образуя биоплёнку, определяемую наличием бактериальных агрегатов, встроенных в самостоятельно продуцируемый внеклеточный матрикс [1]. Микробные биоплёнки — это способ выживания микроорганизмов в окружающей среде. Они могут покрывать поверхность клеток макроорганизма, а могут находиться и в слизистом слое, выделяемом клетками макроорганизма. Внеклеточный полимерный матрикс, образующий биоплёнку, состоит из различных типов катионных и анионных молекул, таких как гликопротеины, гликолипиды, экзополисахариды, белки и нуклеиновые кислоты [2]. В матрикс биоплёнки могут быть интегрированы компоненты макроорганизма, такие как фибрин, иммуноглобулины или тромбоциты. Часть бактерий непосредственно взаимодействует с поверхностью эпителиальных клеток, часть располагается в слизистом слое. Таким образом, в качестве биоплёнки следует рассматривать всю совокупность перечисленных выше клеточных и неклеточных элементов [3].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению генов и белков, необходимых для образования биоплёнок. Недавние исследования показали, что горизонтальный перенос генов микроорганизмов и образование биоплёнок — взаимосвязанные процессы. Эти наблюдения очень важны для понимания адаптации и последующей эволюции бактерий. Скорость горизонтального переноса плазмид обычно выше в сообществах

биоплёнок по сравнению с таковыми в планктонных состояниях. Таким образом, плазмиды содействуют эволюции образования биоплёнок [4].

Восемьдесят процентов инфекций могут быть вызваны микроорганизмами, ассоциированными с биоплёнками [5, 6], а около 90% массы биоплёнки состоит из внеклеточного полимерного вещества — матрикса [7]. Патологические бактериальные плёнки обычно вызывают хронические воспалительные процессы. Это могут быть хронические заболевания: отиты, синуситы, эндокардиты, хронические заболевания лёгких (муковисцидоз), возможна колонизация имплантированных устройств, микробные отложения на протезах и зубах, раневые инфекции. Биоплёночными считают такие заболевания, как болезнь Крона и бактериальный вагиноз [8].

Следует подчеркнуть, что внеклеточный матрикс функционирует как физический барьер для противомикробных препаратов. Бактериальные клетки внутри биоплёнки демонстрируют повышенную клеточную плотность, повышенную реакцию на стресс и снижение метаболической активности, что способствует устойчивости к антибактериальным препаратам. Популяция клеток, называемая «персистерами», может существовать в базальном слое биоплёнки. Персистентные клетки являются неделяющимися клетками со сниженной метаболической активностью, что делает их высокоустойчивыми к противомикробным препаратам и может приводить к рецидивам заболевания после медикаментозного лечения.

Поскольку образование биоплёнок способствует увеличению степени патогенности бактерий и устойчивости к антибиотикам, необходимы определённые стратегии решения этой проблемы [9]: это и различные покрытия для искусственных субстратов для профилактики биоплёнокообразования, и подходы для разрушения уже сформировавшихся биоплёнок.

Один из вариантов решения этой проблемы — использование комбинированной терапии биоплёночных инфекций вместо монотерапии антибактериальными или противогрибковыми препаратами. Комбинация активных веществ выгодна из-за различного функционирования отдельных компонентов: например, один может быть эффективен против персистентных клеток, а другой — против размножающихся клеток микроорганизмов. Более того, терапия также требует правильного назначения антибиотика с точки зрения дозировки и продолжительности. Всё чаще в качестве дополнения к этиотропной терапии при биоплёночных инфекциях используют ферменты или комплексы, содержащие энзимы. Ферменты, способствующие разрушению существующих биоплёнок, можно разделить на шесть основных групп: трансферазы, оксидоредуктазы, гидролазы, лиазы и лигазы или синтетазы. Связанная с ферментами активность против биоплёнки включает лизис клеток путём разрушения компонентов клеточной мембраны и дестабилизации её прикрепления к твёрдой поверхности. Сахаролитические ферменты, продуцируемые некоторыми бактериальными клетками, разрушают биоплёнку, что приводит к высвобождению бактерий [10]. Ферменты предотвращают выработку адгезинов и образование экзополисахаридов, тем самым предотвращая образование биоплёнки.

Препарат Вобэнзим (Мукос Фарма, Германия) представляет собой кишечнорастворимые таблетки, в состав которых входит комбинация натуральных энзимов, таких как панкреатин 300 прот. Ед., бромелаин 225 FIP Ед., амилаза 50 FIP Ед., папаин 90 FIP Ед., липаза 34 FIP Ед., трипсин 360 FIP Ед., химотрипсин 300 FIP Ед., рутозида тригидрат 50,00 мг., а также вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 149 мг; крахмал прежелатинизированный — 31,3 мг; магния стеарат — 6 мг; стеариновая кислота — 6 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 3 мг; тальк — 1,5 мг. Поступая в организм, энзимы всасываются в тонком кишечнике путём резорбции интактных молекул и, связываясь с транспортными белками крови, попадают в кровоток. В дальнейшем энзимы, мигрируя по сосудистому руслу и накапливаясь в зоне патологического процесса, оказывают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотёчное, антиагрегантное и вторичноаналгезирующее действие [11].

Цель исследования — определение *in vitro* чувствительности бактериальных плёнок, сформированных вагинальными микроорганизмами, к комплексу энзимов, входящих в состав препарата Вобэнзим.

## Материал и методы

В исследование включены 72 клинических изолята чистых культур микроорганизмов, выделенных из вагинального биотопа: *Gardnerella vaginalis* (3), *Enterococcus faecalis* (9), *Escherichia coli* (18), *Klebsiella pneumoniae* (15), *Klebsiella aerogenes* (3), *Lactobacillus crispatus* (3), *Streptococcus pyogenes* (3), *Acinetobacter baumannii* (3), *Staphylococcus aureus* (3), *Candida albicans* (3), *Enterococcus faecium* (3), *Streptococcus agalactiae* (3), *Lactobacillus acidophilus* (3).

Для культивирования, хранения и дальнейшего исследования использовали плотные и жидкие питательные среды: кровяной агар с 5% дефибринированной крови (КА), среда Сабуро (агар и бульон), Триптиказо-соевый агар (ТСА), Триптиказо-соевый бульон (ТСБ), Триптиказо-соевый бульон с 10% глицерина (ТСБ-Г), Сердечно-мозговой бульон (СМБ), агар Мюллера–Хинтон (МХА) простой и с добавлением 5% КА. Идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-TOF спектрометрии на масс-спектрометре Bruker Microflex (Германия).

Эксперимент был основан на количественном определении биоплёнок в полистироловых плоскостных планшетах по модифицированному методу Christensen и соавт. (1985 г).

Для проведения эксперимента чистую суточную культуру каждого клинического изолята микроорганизмов, выращенных на плотной питательной среде, суспендировали в стерильном физиологическом растворе, достигая мутности 0,5 по McFarland, соответствующей  $10^8$  КОЕ/мл. Вортексировали для разрушения ранее существовавших кластеров микробных клеток. Параллельно с этим лунки 24-луночного стерильного полистиролового планшета асептически заполняли 450 мкл питательной среды (ТСБ) с добавлением 1% глюкозы для последующей микроскопии. В каждую лунку вносили по 50 мкл суспензии микроорганизмов в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл. Лунки отрицательного контроля (К-) содержали 500 мкл ТСБ с 1% глюкозы. Планшеты с помещёнными в них микроорганизмами накрывали крышкой и инкубировали 48 ч при 37°C.

После инкубации лунки опорожнялись путём отсасывания питательной среды и трёхкратно промывали фосфатно-солевым буфером комнатной температуры (PSB; pH 7,2). Лунки со сформированными биоплёнками и К- заполняли ТСБ и добавляли препарат в двух концентрациях (цельный и в разведении 1:10). Инкубировали 24 ч при 37°C, закрыв крышку планшета.

Одна лунка из помещённых в неё микроорганизмов предназначена для контроля жизнеспособности и чистоты каждой культуры. Из неё проводили высеив на плотную питательную среду, селективную для каждого микроорганизма и инкубировали в течение 24 ч при 37°C. Лунки, промытые фосфатно-солевым буфером, высушивали на воздухе и добавляли 2% генцианвиолет. Окраску осуществляли в течение 15 мин для визуализации биоплёнок. 24-луночные планшеты заполняли 96% этанолом для элюации красителя (вносили 150 мл 96% этанола в каждую лунку и, накрыв крышкой, оставляли на 30 мин при комнатной температуре без встряхивания). Элюент из окрашенных лунок 24-луночного планшета переносили в 96-луночный планшет. После этого измеряли оптическую плотность (ОП) содержимого каждой лунки при 570 нм с помощью ридера.

Интерпретировали результаты следующим образом. Пороговое значение (ПЗ) определяли как три стандартных отклонения выше средней ОП отрицательного контроля. Окончательное значение ОП выражается как среднее значение ОП изолята, уменьшенное на величину порогового значения (рассчитывается для каждого эксперимента отдельно). Если получено отрицательное значение, оно представляется как ноль, любое положительное значение указывает на образование биоплёнки. Иными словами, если ОП бактериальной плёнки была более чем в три раза ниже после внесения препарата, считали, что препарат действовал на бактериальную плёнку.

В исследовании использовали таблетированный препарат Вобэнзим. Оболочку таблетки отмывали физраствором, саму таблетку растворяли в 10 мл 0,9% NaCl и использовали для исследования *in vitro*.

## Результаты

В таблице представлены все клинические изоляты микроорганизмов, которые были включены в эксперимент. Полученные результаты представлены в таблице.

Из 72 клинических изолятов микроорганизмов 38 образовывали биоплёнки разной степени плотности. Высокая способность образовывать биоплёнки была у 18 изолятов (все *G. vaginalis* и *K. pneumoniae*, некоторые *E. coli*), что обозначено в таблице как три плюса (+++), 10 изолятов имели среднее биоплёнкообразование (часть штаммов кишечной палочки, энтерококки). Ряд клинических изолятов микроорганизмов (10), такие как *S. aureus*, *A. baumannii*, *E. coli*, *E. faecalis*, обладали слабой способностью образовывать биоплёнки. Тестируемые нами изоляты лактобацилл, дрожжеподобных грибов *C. albicans*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes* (34 штамма из 72) биоплёнки не образовывали.

Поэтому в эксперимент по действию препарата Вобэнзим на бактериальные плёнки были включены 38 клинических изолятов биоплёнкообразующих микроорганизмов.

Препарат Вобэнзим подействовал на 12 из 38 изолятов микроорганизмов, образующих биоплёнки. Это все изоляты *A. baumannii*, *S. aureus*, *G. vaginalis* и три из пяти изолятов энтерококков. Следует подчеркнуть, что в основном это были биоплёнки с высокой степенью плотности.

На рисунке представлены графические данные по действию препарата Вобэнзим на бактериальные плёнки.

На рисунке представлены 12 (31,6%) из 38 штаммов микроорганизмов, образующих бактериальные плёнки (*G. vaginalis*, *A. baumannii*, *S. aureus* и *E. faecalis*), на которые подействовал препарат Вобэнзим, т. к. ОП различается с контролем более чем в три раза.

## Обсуждение

Проблема биоплёночных инфекций актуальна во всём мире вследствие того, что большинство инфекций рецидивирует, а монотерапия не всегда эффективна. Поиск препаратов, способных разрушать эти плотные структуры, продолжается. И именно ферменты здесь могут играть существенную роль, поскольку биоплёнка может состоять из множества видов бактерий и грибов, окружённых сложной структурой полимеров. Внутри биоплёнки микроорганизмы секретируют защитный матрикс, состоящий из полимеров, включая белки, гликолипиды, полисахариды и ДНК, который защищает бактерии от антибиотиков и обеспечивает устойчивость инфекции. Кроме того, эти гетерогенные бактериальные колонии устойчивы к системным и местным антибиотикам, в основном из-за медленного метаболизма. Ощущение

## Действие препарата Вобэнзим на сформированные разными микроорганизмами бактериальные плёнки The effect of Wobenzym on bacterial biofilms formed by various microorganisms

№	Название м/о	ОП	БП	ОП для В	Действие на БП
1.	<i>G. vaginalis</i>	1,283	+++	0,402	+
2.	<i>G. vaginalis</i>	1,489	+++	0,293	+
3.	<i>G. vaginalis</i>	1,587	+++	0,512	+
4.	<i>E. faecalis</i>	0,468	++	0,713	—
5.	<i>E. faecalis</i>	0,488	++	0,805	—
6.	<i>E. faecalis</i>	0,284	+	0	+
7.	<i>E. faecalis</i>	0,522	++	0	+
8.	<i>E. faecalis</i>	0,476	++	0	+
9.	<i>E. coli</i>	0,658	++	0,613	—
10.	<i>E. coli</i>	1,084	+++	1,186	—
11.	<i>E. coli</i>	0,514	+	0,281	—
12.	<i>E. coli</i>	0,743	++	0,752	—
13.	<i>E. coli</i>	0,519	+	0,526	—
14.	<i>E. coli</i>	1,125	+++	1,257	—
15.	<i>E. coli</i>	1,269	+++	1,154	—
16.	<i>E. coli</i>	0,875	++	0,763	—
17.	<i>E. coli</i>	0,516	+	0,645	—
18.	<i>K. pneumoniae</i>	2,048	+++	2,177	—
19.	<i>K. pneumoniae</i>	1,539	+++	1,638	—
20.	<i>K. pneumoniae</i>	1,095	+++	1,490	—
21.	<i>K. pneumoniae</i>	0,915	+++	0,699	—
22.	<i>K. pneumoniae</i>	0,974	++	0,648	—
23.	<i>K. pneumoniae</i>	2,052	+++	2,195	—
24.	<i>K. pneumoniae</i>	1,559	+++	1,269	—
25.	<i>K. pneumoniae</i>	1,195	+++	1,147	—
26.	<i>K. pneumoniae</i>	2,037	+++	1,987	—
27.	<i>K. pneumoniae</i>	1,548	+++	1,358	—
28.	<i>K. pneumoniae</i>	1,122	++	1,198	—
29.	<i>K. pneumoniae</i>	2,157	+++	2,104	—
30.	<i>K. pneumoniae</i>	1,562	+++	1,347	—
31.	<i>K. pneumoniae</i>	1,291	+++	1,168	—
32.	<i>K. pneumoniae</i>	1,074	++	0,985	—
33.	<i>A. baumannii</i>	0,238	+	0	+
34.	<i>A. baumannii</i>	0,249	+	0	+
35.	<i>A. baumannii</i>	0,346	+	0	+
36.	<i>S. aureus</i>	0,367	+	0	+
37.	<i>S. aureus</i>	0,458	+	0	+
38.	<i>S. aureus</i>	0,514	+	0	+

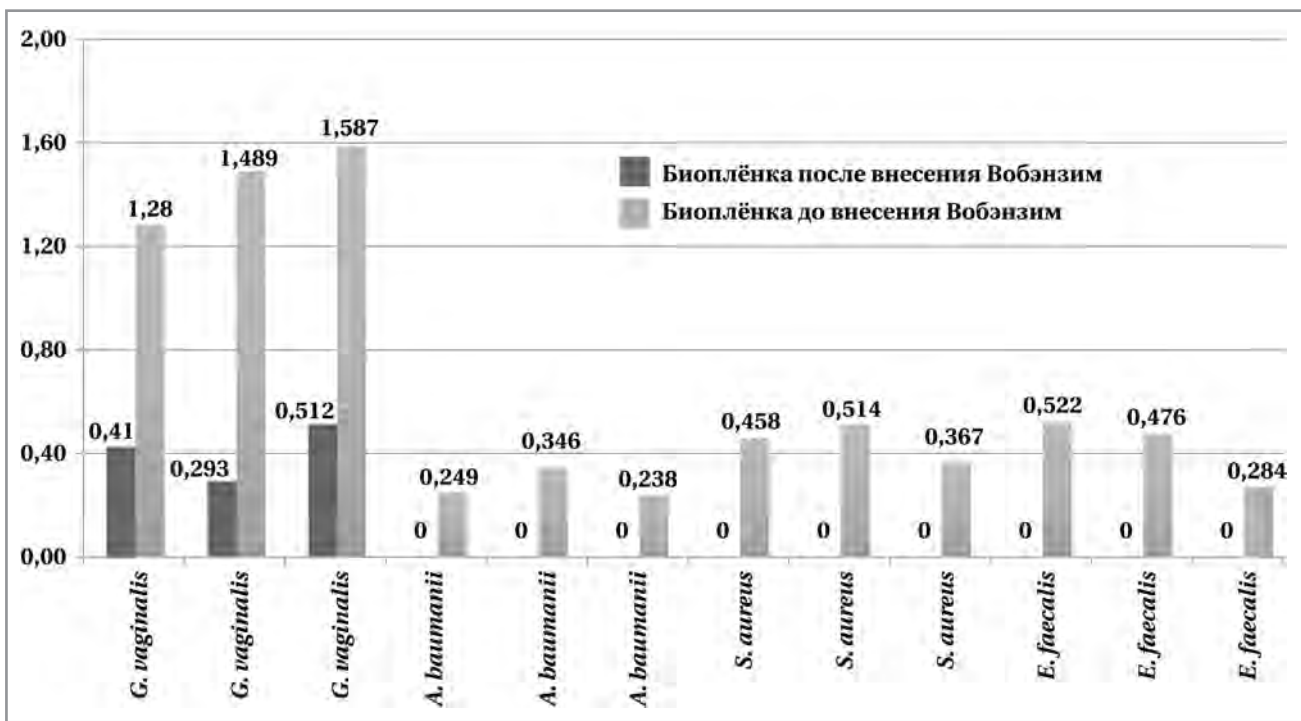
**Примечание.** ОП — оптическая плотность; БП — бактериальная плёнка; «+» — наличие биоплёнки и её плотность (от + до +++); В — препарат Вобэнзим.

**Note.** ОП — optical density; БП — bacterial biofilm; «+» — presence of biofilm and its density (from + to +++); В — Wobenzym.

кворума — это ещё один процесс, который приводит к устойчивости к антибиотикам [12].

Традиционно клинические лаборатории микробиологии культивируют чистые культуры планктонных форм микроорганизмов и тестируют их на чувствительность к антибиотикам. Однако в последнее время образование биоплёнок в медицинской микробиологии стало рассматриваться как признак патогенности микроорганизмов, способных привести к хронизации процесса и повышенной антибиотикорезистентности. Этой способностью могут обладать некоторые штаммы





Графическое изображение действия препарата Вобэнзим на бактериальные плёнки микроорганизмов.  
Graphic representation of the effect of Wobenzym on bacterial biofilms.

известных бактерий. J. W. Costerton [7] предположил, что свойства микроорганизмов в биоплёнках могут отличаться от свойств планктонных форм бактерий. На примере *Pseudomonas* spp. у больных муковисцидозом N. Нøйбу [13] предположил, что агрегации *Pseudomonas* в мокроте хронических больных отличаются от одиночных планктонных форм, а входящий в состав клеточной стенки этих бактерий гликокаликс по структуре подобен гликокаликсу других бактерий, образующих биоплёнку. Оценка биоплёнок в клинических условиях требует сложных методов. М. Magana и соавт. [14] подчёркивают необходимость комплексных подходов к характеристике, мониторингу и количественной оценке биоплёнок, а также созданию эффективных инструментов их визуализации.

Существуют разные методы исследования действия препаратов на биоплёнки. Нами использован модифицированный и адаптированный метод, описанный Christensen и соавт. ещё в 1985 г. Он основан на способности бактерий прикрепляться к поверхности и образовывать биоплёнку на полистироловых планшетах. Планктонные формы бактерий в процессе окрашивания 2% генцианвиолетом отмываются от дна планшета. Бактерии, образующие биоплёнку, плотно прикрепляются к поверхности планшета и окрашиваются. Элюированный с помощью этанола краситель количественно оценивается с помощью спектрофотометра.

Лечение биоплёнкообразующих инфекций может быть направлено на подавление различных механизмов плёнкообразования. В профилактических целях терапия должна быть направлена на подав-

ление адгезии микроорганизмов к поверхности клеток и формирования матрикса. Кроме того, антимикробные препараты могут быть использованы для подавления размножения и расселения микроорганизмов, образующих биоплёнку, а также для интенсификации проникновения бактерицидных веществ внутрь сформированной биоплёнки [14].

В настоящее время большинство диагностических методов ограничено, равно как и доступ к областям глубоких тканей, где биоплёнка может находиться в состоянии покоя, избегая обнаружения [15]. Устойчивость к противомикробным препаратам опосредована наличием внеклеточного матрикса, что делает обычные лекарства неэффективными. Этот эффект привёл к переходу от традиционных методов лечения к использованию в качестве терапевтических мер других агентов, таких как вторичные метаболиты растений, антимикробные пептиды и ферменты [16]. Новые терапевтические стратегии включают комбинации ферментов, нацеленных на различные компоненты матрикса, окружающие прикрепившиеся колонии биоплёнки, для комплексного подхода к разрушению устоявшейся биоплёнки [15].

В современном мире всё чаще возникают проблемы с терапией заболеваний, связанных с условно-патогенными бактериями, такими как *G. vaginalis*, *A. baumannii*, *S. aureus* и *E. faecalis*, связанные с быстрым появлением признаков множественной лекарственной устойчивости и трудноудаляемыми биоплёнками, образующимися внутри хозяина, организмов, а также на поверхностях больничного оборудования и про-

тезов. Эти особенности в сочетании с развитой естественной устойчивостью к антибиотикам привели к заметному увеличению вероятности негативных исходов, формированию персистирующей инфекции и распространению внутрибольничных инфекций.

В нашем исследовании *in vitro* было показано, что именно эти микроорганизмы (*A. baumannii*, *S. aureus*, *G. vaginalis* и *E. faecalis*) способны образовывать выраженные бактериальные плёнки, а препарат Вобэнзим подействовал на 12 изолятов этих микроорганизмов. Эти данные подтверждаются исследованиями, проводимыми в различных странах при использовании различных комбинаций энзимов.

Объяснение тому, что не все биоплёнки были разрушены, может быть в следующем. В основном препарат подействовал на плёнки, образованные грамположительными бактериями. А у грамотрицательных и грамположительных бактерий существуют различия как в их физиологии, геномах и внешних клеточных оболочках, так и в способности образовывать биоплёнки. Именно различия в липополисахаридах клеточной стенки грамотрицательных бактерий и гликопротеинах грамположительных бактерий влияют на образование биоплёнок. У грамотрицательных бактерий липополисахариды (ЛПС) или вариация в разных его частях играют ключевую роль в образовании биоплёнки. Аналогичным образом, ЛПС в *E. coli* связаны с биоплёнками [17]. Грамположительные бактерии не имеют внешней мембраны как грамотрицательные бактерии, но эти бактерии производят толстый пептидогликан, который считается неизменным, и поверхностные гликолевые полимеры, которые могут быть разнообразными, как показано на гликополимерах клеточной стенки тейхоевой кислоты в пневмококках [17]. Также было показано, что биоплёнки, образованные разными грам-типами бактерий, разрушаются ферментами, относящимися к разным группам. Протеазы, нуклеазы или феноластворимые модулины, опосредованные поверхностно-активными веществами, могут диспергировать биоплёнки грамположительных бактерий, например, *S. aureus*, а рамнолипиды — *P. aeruginosa* [17]. Более сильные биоплёнки, образованные грамотрицательными бактериями, хуже всего поддаются разрушению. В нашем исследовании *K. pneumoniae* и *E. coli* образовывали выраженную биоплёнку высокой плотности, с большим количеством матрикса, содержащего ЛПС. По-видимому, концентрации ферментов, используемых в эксперименте, для разрушения этой биоплёнки было недостаточно. Тем более, что для опыта *in vitro* одна таблетка препарата растворялась в 10 мл физиологического раствора. По-видимому, для таких исследований необходимо иметь основу препарата в виде самих ферментов.

Нами показано, что в отношении биоплёнок, сформированных такими микроорганизмами, как *A. baumannii*, *S. aureus*, *G. vaginalis* и *E. faecalis* эффективность действия комплекса энзимов, входящих в состав препарата Вобэнзим, составила 86%.

В настоящее время появляются данные, указывающие на образование полимикробных или мультибактериальных биоплёнок (включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, например *P. aeruginosa* и *S. aureus*) [17]. А это ещё одно направление будущих исследований.

Исследования по действию ферментов на биоплёнки проводятся давно. Например, было показано, что функции наночастиц оксида цинка в сочетании с панкреатином обладают антибактериальными, антибиоплёночными, антимонобиальными и антивирулентными свойствами в отношении MRSA. Для снижения токсичности оксида цинка, но увеличения антибактериальной и антибиоплёночной активности, комплекс с панкреатином был более эффективным в разрушении MRSA [18].

Исследовали антибактериальную и антибиоплёночную эффективность фермента липазы против некоторых патогенов человека. Результаты показали высокую антибактериальную эффективность с минимальной бактерицидной концентрацией (МБК) от 20 до 40 мкл/100 мкл против *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* и метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Интересно, что против тестируемых патогенов наблюдалась значительная антибиоплёночная эффективность с процентами ингибирования 95,3, 74,9, 77,1 и 93,6%, соответственно [19].

В исследовании В. Kalpana и соавт. [20],  $\alpha$ -амилаза, полученная из *Bacillus subtilis*, обладала антибиоплёночной активностью против *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa* и *V. cholerae*. Неочищенный фермент также был эффективен против *S. aureus* и *P. aeruginosa* и разрушал биоплёнки с эффективностью от 51,8 до 73,1%; очищенный фермент снизил образование биоплёнок на 43,8–61,7% [20]. Более сильный антибиоплёночный эффект был обнаружен в работе С. М. Watters и соавт. [21], где человеческую плазму (10%) добавляли в культуру биоплёнки *S. aureus*;  $\alpha$ -амилаза была эффективна против как метициллиночувствительных, так и метициллинорезистентных организмов. Работа Р. Molobela и соавт. [22] показала успешное использование  $\alpha$ -амилазы из *Bacillus amyloliquefaciens* и глюкоамилазы из *Aspergillus niger* для воздействия на флуоресценцию грамотрицательных биоплёнокообразующих псевдомонад. Были проведены микроскопические исследования для оценки уменьшения биоплёнки и способности фермента разрушать внеклеточный матрикс и диспергировать клетки, что приводило к уменьшению биоплёнки [22].

Однако проводимые ранее исследования использовали очищенные формы самих ферментов, а не растворы, элюированные из таблетированных форм. Наше исследование этим и отличается, что мы использовали комплекс энзимов, входивших в состав препарата Вобэнзим, включая и вспомогательные вещества. Иными словами, использовалась таблетированная форма препарата целиком.

Поскольку препарат Вобэнзим используется для применения внутрь, а не для локального использования, мы не можем напрямую экстраполировать наши результаты, полученные *in vitro*, на результаты, которые могут быть получены *in vivo*. В ранее проведенных исследованиях было показано, что применение комплексов ферментов эффективно *in vivo* при действии непосредственно на биоплёнку, образованную в макроорганизме. Большинство хронических ран содержат биоплёнку, и обработка ран остаётся центральным элементом лечения. Ферментативная обработка является эффективным инструментом удаления нежизнеспособных тканей, однако имеется мало доказательств, подтверждающих его влияние на планктонные и биоплёночные бактерии. При хронических инфекциях ран, изоляты *S. aureus*, являются биоплёнкообразующими в 60% случаев. Обработка смесью ферментов показала, что бромелайн уменьшал биомассу биоплёнок на 98%. Сканирующая электронная микроскопия подтвердила отслоение биоплёнки от поверхностей роста. Общие результаты этого исследования показали, что использование таких ферментов, как бромелайн, может быть эффективным в уничтожении биоплёнок и может быть многообещающей стратегией для улучшения лечения бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью [12]. Наше исследование показало успешное использование ферментов против биоплёнок, образованных изолятами *S. aureus*, что актуально при раневых инфекциях и инфекциях мочевого тракта.

Биоплёнка *Actinomyces* под действием протеаз папаина, актинидина и трипсина значительно уменьшалась при их пероральном приёме. Папаин и трипсин эффективно расщепляли основные фимбриальные белки FimP и FimA *Actinomyces*. Актинидин, папаин и трипсин уменьшали многовидовую биоплёнку, которая была реконструирована *in vitro*. Папаин и трипсин ингибировали образование мультивидовой биоплёнки *in vitro* [23]. Нами показано, что биоплёнки, сформированные *A. baumannii*, также поддаются воздействию комплекса ферментов.

Результаты систематического обзора и мета-анализа показали, что применение терапии, включающей комплекс ферментов и антимикробных препаратов, у пациентов с хроническим простатитом приводит к большему увеличению числа CD4+ и CD8+-лимфоцитов, фагоцитарной актив-

ности лимфоцитов, уровня комплимента СН-100 и иммуноглобулинов М, G, А и статистически достоверно чаще приводит к эрадикации возбудителя по сравнению со стандартной терапией [24].

Препарат Вобэнзим с успехом применяется в комплексном лечении простатита. Применение комплекса ферментов *in vivo* приводит к уменьшению отёка предстательной железы в послеоперационном периоде, достоверно снижает частоту бактериурии к 6-му месяцу наблюдения, а также демонстрирует стойкую положительную динамику снижения общей частоты рубцовых изменений в зоне оперативного вмешательства. Полученные результаты и отсутствие каких-либо выраженных побочных явлений положительно характеризуют использование ферментов в комплексной терапии хронических инфекционных процессов [25].

В нашей стране накоплен большой опыт применения Вобэнзима в акушерско-гинекологической практике. Показан положительный эффект при использовании Вобэнзима в комплексной терапии больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) [26] и после инструментального аборта у пациенток с эндометритом и неразвивающейся беременностью [27].

Разработка стандартизированных протоколов борьбы с образованием биоплёнок, валидации *in vivo* и дальнейшее понимание механизмов, сигнальных каскадов, регуляции генов и участия сигнальных молекул, включая вторичные мессенджеры, и т. д. в создании, развитии, созревании и расселении биоплёнок является необходимостью времени [10].

Таким образом, комплекс энзимов, входящих в состав препарата Вобэнзим, оказывает *in vitro* разрушающее действие на биоплёнки, сформированные микроорганизмами, возбудителями вагинальных инфекций, таких как *A. baumannii*, *S. aureus*, *G. vaginalis* и *E. faecalis*. Необходимо проведение дальнейших исследований действия ферментов на большее количество и видовое разнообразие микроорганизмов, а также использования других методов изучения биоплёнкообразования.

## Заключение

Препарат Вобэнзим, содержащий в своём составе панкреатин 300 прот. Ед., бромелайн 225 FIP Ед., амилазу 50 FIP Ед., папаин 90 FIP Ед., липазу 34 FIP Ед., трипсин 360 FIP Ед., химотрипсин 300 FIP Ед., рутозида тригидрат 50,00 мг, оказывает эффективное действие *in vitro* на биоплёнки, образованные разными микроорганизмами, в том числе *Gardnerella vaginalis*, частыми возбудителями бактериального вагиноза, а также стафилококков, и энтерококков, возбудителями аэробного вагинита.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

**Вклад авторов.** Шалепо К. В. — методология и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи; Спасибова Е. В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов; Будиловская О. В., Крысанова А. А., Хуснутдинова Т. А. — участие в подготовке рукописи и редактирование

## Литература/References

1. Mlugu E.M., Mohamedi J.A., Sangeda R.Z., Mwambete K.D. Prevalence of urinary tract infection and antimicrobial resistance patterns of uropathogens with biofilm forming capacity among outpatients in morogoro, Tanzania: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2023; 23 (1): 660. Published 2023 Oct 5. doi:10.1186/s12879-023-08641-x.
2. Nadell C.D., Drescher K., Wingreen N.S., Bassler B.L. Extracellular matrix structure governs invasion resistance in bacterial biofilms. ISME J. 2015; 9 (8): 1700–1709. doi: 10.1038/ismej.2014.246.
3. Шалепо К.В., Михайленко Т.Г., Савичева А.М. Роль бактериальных плёнок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65 (4): 65–75. doi: https://doi.org/10.17816/JOWD65465-75. [Shalepo K.V., Mikhailenko T.G., Savicheva A.M. Rol' bakterial'nykh plenok v formirovaniy khronicheskikh patologicheskikh protsessov vo vlagalishche i endometrii. Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznej. 2016; 65(4): 65–75. doi: https://doi.org/10.17816/JOWD65465-75. (in Russian)]
4. Madsen J.S., Burmølle M., Hansen L.H., Sørensen S.J. The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012; 65 (2): 183–195. doi:10.1111/j.1574-695X.2012.00960.x.
5. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev. 2002; 15 (2): 167–193. doi: 10.1128/CMR.15.2.167-193.2002.
6. Lahiri D., Nag M., Sheikh H.I., Sarkar T., Edinur H., Siddhartha P. et al. Microbiologically synthesized nanoparticles and their role in silencing the biofilm signaling cascade. Front Microbiol. 2021; 12: 636588. doi: 10.3389/fmicb.2021.636588.
7. Costerton J.W. Introduction to biofilm. Int J Antimicrob Agents. 1999; 11 (3–4): 217–221. doi: 10.1016/S0924-8579(99)00018-7.
8. Swidsinski S., Moll W.M., Swidsinski A. Bacterial vaginosis-vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis. Dtsch Arztebl Int. 2023; 120 (20): 347–354. doi:10.3238/arztebl.m.2023.0090.
9. Roy R., Tiwari M., Donelli G., Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. Virulence. 2018; 9 (1): 522–554. doi: 10.1080/21505594.2017.1313372.
10. Gupta P., Sarkar S., Das B., Bhattacharjee S., Tribedi P. Biofilm, pathogenesis and prevention—a journey to break the wall: a review. Arch Microbiol. 2016; 198 (1): 1–15. doi: 10.1007/s00203-015-1148-6.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вобэнзим ЛП-№(002667) (PI-RU) от 30.06.2023. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Vobenzim LP-№(002667) (RG-RU) ot 30.06.2023. (in Russian)]
12. Snyder R.J., Singer A.J., Dove C.R. et al. An open-label, proof-of-concept study assessing the effects of bromelain-based enzymatic debridement on biofilm and microbial loads in patients with venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. Wounds. 2023; 35 (12): E414–E419. doi: 10.25270/wnds/23099.
13. Hoiby N. A personal history of research on microbial biofilms and biofilm infections. Pathog Dis. 2014; 70 (3): 205–211. doi: 10.1111/2049-632X.12165.
14. Magana M., Sereti C., Ioannidis A., Mitchell C.A., Ball A.R., Magiorkinis E. et al. Options and limitations in clinical investigation of bacterial biofilms. Clin Microbiol Rev. 2018; 31 (3): e00084–16. doi: 10.1128/CMR.00084-16.
15. Jensen G.S., Cruickshank D., Hamilton D.E. Disruption of established bacterial and fungal biofilms by a blend of enzymes and botanical extracts. J Microbiol Biotechnol. 2023; 33 (6): 715–723. doi: 10.4014/jmb.2212.12010.
16. Juntarachot N., Sirilun S., Kantachote D., Sittiprapaporn P., Tongpong P., Peerajan S. et al. Anti-streptococcus mutans and anti-biofilm activities of dextranase and its encapsulation in alginate beads for application in toothpaste. PeerJ. 2020; 8: e10165–e10165. doi: 10.7717/peerj.10165.
17. Ruhhal R., Kataria R. Biofilm patterns in gram-positive and gram-negative bacteria. Microbiol Res. 2021; 251:126829. doi: 10.1016/j.micres.2021.126829.

рукописи; Чеберя А. С., Чеберя А. Р. — участие в разработке эксперимента и его реализации; Савичева А. М. — концептуализация и координация исследования, редактирование рукописи, финальное утверждение рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

18. Banerjee S., Vishakha K., Das S. et al. Antibacterial, anti-biofilm activity and mechanism of action of pancreatin doped zinc oxide nanoparticles against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Colloids Surf B Biointerfaces. 2020; 190: 110921. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.110921.
19. Yassein A.S., Hassan M.M., Elamary R.B. Prevalence of lipase producer *Aspergillus niger* in nuts and anti-biofilm efficacy of its crude lipase against some human pathogenic bacteria. Sci Rep. 2021; 11 (1): 7981. Published 2021 Apr 12. doi: 10.1038/s41598-021-87079-0.
20. Kalpana B., Aarthi S., Karutha S. Antibiofilm activity of  $\alpha$ -amylase from *Bacillus subtilis* S8-18 against biofilm forming human bacterial pathogens. Appl Biochem Biotechnol. 2012; 167 (6): 1778–794. doi: 10.1007/s12010-011-9526-2.
21. Watters C.M., Burton T., Kirui D.K., Millenbaugh N.J. Enzymatic degradation of *in vitro* *Staphylococcus aureus* biofilms supplemented with human plasma. Infect Drug Resist. 2016; 9: 71–78. doi: 10.2147/IDR.S103101.
22. Molobela P., Cloete T., Beukes M. Protease and amylase enzymes for biofilm removal and degradation of extracellular polymeric substances (EPS) produced by *Pseudomonas fluorescens* bacteria. Afr J Microbiol Res. 2010; 4: 1515–1524.
23. Mugita N., Nambu T., Takahashi K., Wang P.L., Komasa Y. Proteases, actinidin, papain and trypsin reduce oral biofilm on the tongue in elderly subjects and *in vitro*. Arch Oral Biol. 2017; 82: 233–240. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.035.
24. Курпьянов Ю.А., Зайцев А.В., Берников А.Н., Ходырева Л.А., Пушкарь Д.Ю. Эффективность препарата Вобэнзим в комбинированной терапии хронического бактериального простатита. Результаты систематического обзора и метаанализа. Урологические ведомости. 2024; 14 (1): 51–64. doi: https://doi.org/10.17816/uroved626639. [Kurpyanov Yu.A., Zajcev A.V., Bernikov A.N., Khodyreva L.A., Pushkar' D.Yu. Effektivnost' preparata Vobenzim v kombinirovannoy terapii khronicheskogo bakterial'nogo prostatita. Rezul'taty sistematicheskogo obzora i metaanaliza. Urologicheskie Vedomosti. 2024; 14 (1): 51–64. doi: https://doi.org/10.17816/uroved626639. (in Russian)]
25. Котов С.В., Пульбере С.А., Юсуфов А.Г., Болотов А.Д., Гуспанов Р.И., Семенов А.П., Богданов Д.А. Рандомизированное исследование эффективности Флогензима® (Phlogenzym®) у мужчин после трансуретральной лазерной энуклеации гиперплазии предстательной железы. Вестник урологии. 2024; 12 (2): 43–57. doi: https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-2-43-57. [Kotov S.V., Pul'bere S.A., Jusufov A.G., Bolotov A.D., Guspanov R.I., Semenov A.P., Bogdanov D.A. Randomizirovannoe issledovanie effektivnosti Flogenzima® (Phlogenzym®) u muzhchin posle transuretral'noj lazernoj enukleatsii giperplazii predstatel'noj zhelezy. Vestnik Urologii. 2024; 12 (2): 43–57. doi: https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-2-43-57. (in Russian)]
26. Кохно Н.И., Горшкова О.В., Молодцова Л.Ю. Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов дыхания у женщин. Акушерство и гинекология. 2022; 12: 159–164. doi: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.294. [Kokhno N.I., Gorshkova O.V., Molodtsova L.Yu. Effektivnost' sistemnoj enzimoterapii v kompleksnom lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy organov dykhaniya u zhenshchin. Akusherstvo i Ginekologiya. 2022; 12: 159–164. doi: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.294. (in Russian)]
27. Ордиянц И.М., Коган Е.А., Барabasheva С.С., Молчанова О.К. Возможности системной энзимотерапии хронического эндометрита после неразвивающейся беременности. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 186–193. doi: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.186-193. [Ordians I.M., Kogan E.A., Barabasheva S.S., Molchanova O.K. Vozmozhnosti sistemnoj enzimoterapii khronicheskogo endometrita posle nerazvivayuyushcheysya beremennosti. Akusherstvo i ginekologiya. 2020; 12: 186–193. doi: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.186-193. (in Russian)]

Поступила / Received 02.02.2024  
Принята в печать / Accepted 29.04.2024

## Информация об авторах

*Шалепо Кира Валентиновна* — к. б. н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии ФГБНУ «НИИАГиР им. Д. О. Отта»; доцент кафедры Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ СПб ГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3002-3874. ResearcherID: K-1364-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2527-7198. Scopus Author ID: 14071912500

*Спасибова Елена Владимировна* — врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ФГБНУ «НИИАГиР им. Д. О. Отта»; преподаватель кафедры Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ СПб ГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0002-6070-4651. eLIBRARY SPIN-код: 3585-8770

*Будилова Ольга Викторовна* — к. м. н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии ФГБНУ «НИИАГиР им. Д. О. Отта»; преподаватель кафедры Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ СПб ГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7673-6274. ResearcherID: K-1854-2018. eLIBRARY SPIN-код: 7603-6982. Scopus Author ID: 12545757500

*Крысанова Анна Александровна* — к. м. н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии ФГБНУ «НИИАГиР им. Д. О. Отта»; преподаватель кафедры Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ СПб ГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4798-1881. eLIBRARY SPIN-код: 2438-0230. Scopus Author ID: 57199643089. Researcher ID: K-3678-2018

*Хуснутдинова Татьяна Алексеевна* — к. м. н., старший научный сотрудник группы экспериментальной микробиологии ФГБНУ «НИИАГиР им. Д. О. Отта»; преподаватель кафедры Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ СПб ГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2742-2655. ResearcherID: K-1852-2018. eLIBRARY SPIN-код: 9533-9754. Scopus Author ID: 57015542400

*Чеберя Александра Сергеевна* — лаборант исследователь лаборатории микробиологии «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»; студентка 5 курса «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0008-1091-5753

*Чеберя Александр Романович* — лаборант исследователь лаборатории микробиологии «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»; студент 5 курса «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0006-9058-6720

*Савичева Алевтина Михайловна* — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующая отделом медицинской микробиологии ФГБНУ «НИИАГиР им. Д. О. Отта»; заведующая лабораторией клинической микробиологии ФГБНУ «НИИАГиР им. Д. О. Отта»; заведующая кафедрой Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ СПб ГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3870-5930. ResearcherID: P-6788-2015. eLIBRARY SPIN-код: 8007-2630. Scopus Author ID: 6602838765

## About the authors

*Kira V. Shalepo* — Ph. D. in Biology, Senior Researcher of the Experimental Microbiology Group, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Associate Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3002-3874. ResearcherID: K-1364-2018. eLIBRARY SPIN: 2527-7198. Scopus Author ID: 14071912500

*Elena V. Spasibova* — Bacteriologist at the Laboratory of Clinical Microbiology, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0002-6070-4651. eLIBRARY SPIN code: 3585-8770

*Olga V. Budilovskaya* — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher of the Experimental Microbiology Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7673-6274. ResearcherID: K-1854-2018. eLIBRARY SPIN code: 7603-6982. Scopus Author ID: 12545757500

*Anna A. Krysanova* — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher of the Experimental Microbiology Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4798-1881. eLIBRARY SPIN code: 2438-0230. Scopus Author ID: 57199643089. Researcher ID: K-3678-2018

*Tatiana A. Khusnutdinova* — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher of the Experimental Microbiology Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2742-2655. ResearcherID: K-1852-2018. eLIBRARY SPIN code: 9533-9754. Scopus Author ID: 57015542400

*Alexandra S. Cheberya* — Laboratory Assistant, Researcher at the Microbiology Laboratory, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; 5<sup>th</sup> year student at the S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0008-1091-5753

*Alexandr R. Cheberya* — Laboratory Assistant, Researcher at the Microbiology Laboratory, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; 5<sup>th</sup> year student at the S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0006-9058-6720

*Alevtina M. Savicheva* — D. Sc. in Medicine, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Medical Microbiology, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3870-5930. ResearcherID: R-6788-2015. eLIBRARY SPIN code: 8007-2630. Scopus Author ID: 6602838765

## Характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии $\beta$ -тубулина III класса

А. ЛИ<sup>#1,2</sup>, \*Т. А. БОГУШ<sup>#1</sup>, А. Н. ГРИШАНИНА<sup>1</sup>, И. П. РОМАНОВ<sup>1</sup>, Е. А. БОГУШ<sup>3</sup>, С. А. КАЛЮЖНЫЙ<sup>1</sup>, К. И. ЧАНДРАН<sup>1</sup>, А. М. ЩЕРБАКОВ<sup>1,4</sup>, В. С. КОСОРУКОВ<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

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

<sup>4</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

### Резюме

**Актуальность.** Белок цитоскелета  $\beta$ -тубулин III класса (Tubb3) ассоциируется с устойчивостью опухоли к таксанам и винкаалкалоидам, а также с метастатическим потенциалом новообразования, однако данные иммуногистохимического анализа экспрессии Tubb3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) немногочисленны и противоречивы. **Цель исследования.** Характеристика уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 в ткани НМРЛ и анализ корреляции выявленных показателей с клинически значимыми характеристиками заболевания. **Методы.** Количественная оценка уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 в 120 хирургических образцах НМРЛ проведена иммунофлуоресцентным методом с использованием проточной цитометрии. Использованы первичные кроличьи моноклональные антитела, специфичные к Tubb3, и вторичные антикроличьи антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab98510, Великобритания). Экспрессия маркера оценена по двум показателям: уровень экспрессии — процент клеток, экспрессирующих Tubb3; интенсивность экспрессии в усл. ед. — отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном и контрольном образцах (инкубация клеток только с вторичными антителами). **Результаты.** 1. Экспрессия Tubb3 выявлена во всех исследованных образцах НМРЛ. Медиана уровня и интенсивности экспрессии маркера составила 30,5% и 2,0 усл. ед. при значительных различиях (до 10 раз) количественных значений обоих показателей у разных больных. 2. Характер распределения исследованных опухолей по уровню и интенсивности экспрессии Tubb3 отличен от нормального ( $p < 0,001$ ), ассоциативная связь между показателями экспрессии маркера очень сильная (коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,91;  $p < 0,0001$ ). 3. При статистическом анализе не выявлено корреляционных связей уровня экспрессии Tubb3 с полом и статусом курения пациентов, со степенью дифференцировки опухоли, а также со стадией НМРЛ. 4. В группе аденокарцином лёгкого медиана уровня экспрессии Tubb3 статистически значимо выше по сравнению с плоскоклеточным раком лёгкого у больных мужского и женского пола ( $p = 0,01$ ). **Заключение.** Высокая гетерогенность уровня экспрессии Tubb3 в ткани НМРЛ у разных больных и различия показателя между опухолями разного гистотипа указывают на важность дальнейшего проведения корреляционного анализа уровня экспрессии Tubb3 с продолжительностью жизни пациентов с целью выявления прогностической ценности маркера.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак лёгкого; белок микротрубочек Tubb3; иммунофлуоресцентный анализ; проточная цитометрия

**Для цитирования:** Ли А., Богущ Т. А., Гришанина А. Н., Романов И. П., Богущ Е. А., Калюжный С. А., Чандран К. И., Щербаков А. М., Косоруков В. С. Характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии  $\beta$ -тубулина III класса. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (5–6): 28–34. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-28-34>. EDN: PHRDPO.

## Characterization of Non-Small Cell Lung Cancer Tissue by Quantitative Assessment of Class III $\beta$ -Tubulin Expression

ALEXEY LEE<sup>#1,2</sup>, \*TATIANA A. BOGUSH<sup>#1</sup>, ILIA P. ROMANOV<sup>1</sup>, ANNA N. GRISHANINA<sup>1</sup>, ELENA A. BOGUSH<sup>3</sup>, SERGEY A. KALYUZHNY<sup>1</sup>, KRISTINA I. CHANDRAN<sup>1</sup>, ALEXANDER M. SCHERBAKOV<sup>1,4</sup>, VYACHESLAV S. KOSORUKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: tatbogush@mail.ru



\*Correspondence to:  
E-mail: tatbogush@mail.ru



EDN: PHRDPO

# — авторы внесли равный вклад в опубликованную статью.

# — contributed equally to this work.

<sup>3</sup> The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, *Moscow, Russia*

<sup>4</sup> Gause Institute of New Antibiotics, *Moscow, Russia*

## Abstract

**Background.** The cytoskeletal protein  $\beta$ -tubulin class III (Tubb3) is associated with tumor resistance to taxanes and vinca alkaloids, as well as with the metastatic potential of neoplasm, however, data from immunohistochemical analysis of Tubb3 expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue are few and contradictory. **Purpose.** Characterization of the level and intensity of Tubb3 expression in NSCLC tissue and analysis of the identified parameters correlation with clinically significant characteristics of the disease. **Methods.** Quantitative assessment of the level and intensity of Tubb3 expression in 120 surgical samples of NSCLC was carried out by immunofluorescence method associated with flow cytometry. Primary rabbit monoclonal antibodies specific to Tubb3 and secondary anti-rabbit antibodies conjugated with fluorescent dye DyLight650 (ab98510, UK) were used. The expression of the marker was assessed by two parameters: the level of expression measured as the percentage of the cells expressing Tubb3 and the intensity of expression in conventional units (CU) represented as the ratio of the geometric mean fluorescence intensity in the experimental and control samples (cells incubated with secondary antibodies only). **Results.** 1. Tubb3 expression was detected in all NSCLC samples studied. The median level and intensity of Tubb3 expression was 30.5% and 2.0 CU with significant differences (up to 10 times) in the quantitative values of both parameters in different patients. 2. The distribution of the studied tumors in terms of the level and intensity of Tubb3 expression differs from normal ( $P < 0.001$ ), the associative relationship between the assessed parameters is very strong (Spearman's rank correlation coefficient was 0.91;  $P < 0.0001$ ). 3. Statistical analysis did not reveal correlations between the level of Tubb3 expression and the gender and smoking status of the patients, with the degree of tumor differentiation, as well as with the stage of NSCLC. 4. In the group of lung adenocarcinomas, the median level of Tubb3 expression is higher compared with squamous cell lung cancer in male and female patients ( $P = 0.01$ ). **Conclusion.** High heterogeneity of Tubb3 expression level in NSCLC tissue in the patients and differences in the parameters between the tumors of various histotypes indicate the importance of further correlation analysis of Tubb3 expression level with the patients' life span in order to identify the prognostic value of the marker.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; microtubule protein Tubb3; immunofluorescence analysis; flow cytometry

**For citation:** Lee A., Bogush T. A., Romanov I. P., Grishanina A. N., Bogush E. A., Kalyuzhny S. A., Chandran K. I., Scherbakov A. M., Kosorukov V. S. Characterization of non-small cell lung cancer tissue by quantitative assessment of class III  $\beta$ -tubulin expression. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 28–34. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-28-34>. EDN: PHRDPO.

## Введение

$\beta$ -тубулин III класса (Tubb3) — это наиболее изученный белок микротрубочек цитоскелета из семейства тубулинов, который выявляется в широком спектре опухолей разных локализаций. Гиперэкспрессия Tubb3 ассоциируется с устойчивостью к противоопухолевым препаратам из группы таксанов и винкаалкалоидов [1–3], и напротив, при ингибировании экспрессии TUBB3 чувствительность опухолей к таксанам восстанавливается [1, 4]. В экспериментах *in vitro* показано, что повышение экспрессии белка Tubb3 приводит к изменению подвижности клеток, к потере контакта эпителиальных клеток с базальной мембраной, что увеличивает их миграционную активность и метастатический потенциал опухоли [5, 6].

Уникальность изучаемого белка заключается в том, что в норме он практически не экспрессируется в эпителиальных тканях и лишь в незначительных количествах регистрируется в меланоцитах, нейронах, макрофагах и эндотелиоцитах [1]. По существу, это опухоль-ассоциированный белок, который, согласно большому числу фундаментальных исследований, может являться прогностическим маркёром агрессивности опухоли и резистентности к противоопухолевым лекарствам, воздействующим на микротрубочки цитоскелета [7, 8].

Однако до настоящего времени результаты оценок показателей экспрессии Tubb3 в ткани разных опухолей и их ассоциативной связи с клинически значимыми характеристиками заболевания остаются противоречивыми. В частности, это относится и к немелкоклеточному раку лёгкого, который, несмотря на безусловные достижения таргетной и иммунотерапии, по-прежнему остаётся агрессивным, непредсказуемым по исходу заболеванием, которое требует новых подходов к выбору мотивированной тактики ведения пациентов.

Данные литературы об экспрессии Tubb3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого немногочисленны и противоречивы. В ряде работ подтверждена ассоциативная связь экспрессии Tubb3 в опухоли с агрессивностью течения НМРЛ и с чувствительностью к таксанам, в других — корреляции не выявлены [9–15].

Такая же противоречивость результатов оценки корреляции фенотипа опухоли с клинически значимыми характеристиками заболевания описана и для многих других молекулярных маркёров. По мнению многих исследователей, которое разделяем и мы, важнейшей причиной этого являются серьёзные недостатки широко используемого иммуногистохимического метода, который включает многостадийные этапы дегид-

ратации и затем — гидратации ткани; оценку экспрессии маркера в тонком срезе локального участка опухоли, несмотря на её гетерогенность; и наконец — полуколичественную субъективную оценку результатов.

Учитывая это, в настоящем исследовании оценка показателей экспрессии Tubb3 в ткани НМРЛ проведена количественным иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией, который позволяет исключить или в значительной степени нивелировать описанные недостатки и уже валидирован нами при исследовании других молекулярных маркеров [16, 17].

## Материал и методы

**Пациенты и хирургические образцы НМРЛ.** 120 образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) получены во время хирургических вмешательств, проведённых в ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ. Средний возраст пациентов составил 59 лет. Все образцы НМРЛ зафиксированы в 4% растворе формальдегида и использованы в дальнейшем для приготовления одноклеточных суспензий.

**Иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитометрией.** Количественные характеристики экспрессии Tubb3 оценены ранее разработанным иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией [16].

Кратко, одноклеточную суспензию (200 тыс. клеток/мл), приготовленную из образца солидной опухоли, в объёме 100 мкл инкубировали с первичными антителами в течение часа при комнатной температуре. После отмывки клеток 20-кратным объёмом 0,5% раствора бычьего сывороточного альбумина (BSA) добавляли вторичные антитела и инкубировали в течение 1,5 ч при 4°C. Для удаления из анализа разрушенных клеток, эритроцитов и конгломератов суспензию клеток в течение 15 мин инкубировали с красителем ДНК Hoechst 33258 (Sigma-Aldrich) в концентрации 1,2 мкг/мл, после чего два раза проводили отмывку 20-кратным объёмом 0,5% раствора BSA.

Использованы первичные кроличьи моноклональные антитела, специфичные к Tubb3 (клон EP1569Y, Великобритания) в конечном разведении 1:400. В качестве вторичных использованы антикроличьи антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab98510, Великобритания) в конечном разведении 1:25.

Иммунофлуоресцентный анализ проведён на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США). Регистрация сигнала флуоресценции красителей DyLight650 и Hoechst 33258 выполнена в каналах FL-6 и FL-9, соответственно. Подсчёт спе-

цифически окрашенных клеток проведён в программе FlowJo 10.0.8 методом Колмогорова–Смирнова.

Экспрессия Tubb3 в ткани НМРЛ оценена по двум показателям: уровень экспрессии маркера — процент клеток, экспрессирующих Tubb3, и интенсивность экспрессии в усл. ед. — отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном и контрольном образцах (инкубация клеток только с вторичными антителами).

Статистическая обработка проведена в программе GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для определения нормальности распределения показателей экспрессии Tubb3 применён критерий Шапиро–Уилка. Сравнение выборок выполнено с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Оценка корреляции осуществлена с использованием критерия Спирмена. Статистически значимыми признавали различия при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

**Характеристика включённых в исследование пациентов и клиничко-морфологических параметров опухолей.** Когорта пациентов и исследованные в настоящей работе опухоли охарактеризованы по основным показателям: пол и статус курения, гистотип опухоли и стадия заболевания. Полученные характеристики представлены в табл. 1.

В проанализированной когорте пациентов с НМРЛ 82% больных были мужского пола и 18% — женщины. Статус курения установлен у 84% пациентов, среди которых 74% курили.

Преобладающей гистологической формой НМРЛ оказался плоскоклеточный рак. Частота его была в 1,5 раза выше по сравнению с аденокарциномой: 61% vs 39%. I+II стадии заболевания диагностированы в 62% случаев, III+IV — у 33% пациентов.

В целом, характеристика включённой в исследование когорты пациентов с НМРЛ совпадает с описанной в литературе [18].

**Показатели экспрессии Tubb3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого.** Значения уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 в исследованных образцах НМРЛ представлены на рис. 1 и в табл. 2.

Исследованная выборка опухолей характеризуется значительной гетерогенностью показа-

**Таблица 1.** Характеристика включённых в исследование пациентов и клиничко-морфологических параметров опухолей ( $n=120$ )

**Table 1.** Characteristics of the patients included in the study and the clinico-morphological parameters of the tumors ( $N=120$ )

Характеристика	Количество (%)		
	Пол	Мужской	Женский
Статус курения <sup>1</sup>	Курильщики	Не курят	Нет данных
	75 (62)	26 (22)	19 (16)
	Аденокарцинома	Плоскоклеточный рак	
Гистотип опухоли	47 (39)	73 (61)	
	75 (62)	45 (38)	
Стадия заболевания	I+II	III+IV	
	75 (62)	45 (38)	

**Примечание.** <sup>1</sup> — рассчитан относительно больных с установленным статусом курения ( $n=101$ ).

**Note.** <sup>1</sup> — calculated relative to patients with established smoking status ( $N=101$ ).



**Таблица 2. Количественные показатели уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 в ткани немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ, n=120)**

**Table 2. Quantitative parameters of the level and intensity of Tubb3 expression in NSCLC (N=120)**

Показатель экспрессии Tubb3	Медиана [Q1; Q3] <sup>1</sup>	Размах [Мин; Макс] <sup>2</sup>	Среднее значение ± стандартное отклонение	Нормальность распределения <sup>3</sup>
Уровень, %	30,5 [19,5; 39]	70 [15; 85]	55,3±16,2	Ненормальное (p<0,01)
Интенсивность, усл. ед.	2,0 [1,5; 2,4]	10 [1; 11]	4,1±2,1	Ненормальное (p<0,01)

**Примечание.** <sup>1</sup> [Q1; Q3] — нижний квартиль; верхний квартиль. <sup>2</sup> [Мин; Макс] — минимальное; максимальное значение показателя. <sup>3</sup> — тест нормальности распределения Колмогорова–Смирнова; p — статистическая значимость.

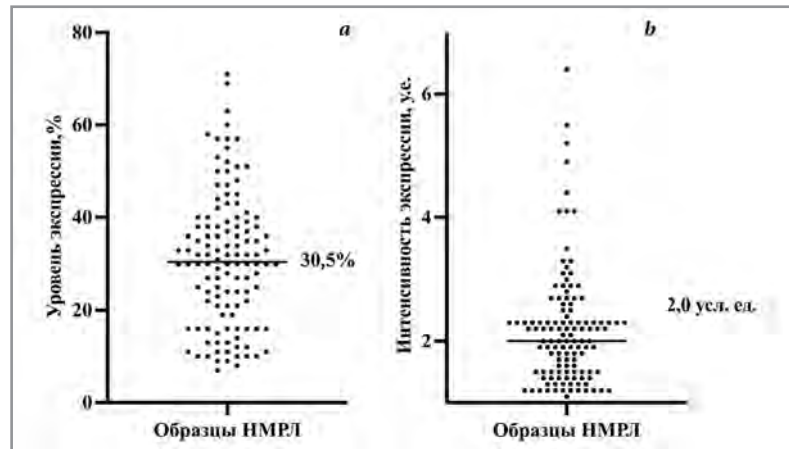
**Note.** <sup>1</sup> [Q1; Q3] — the lower and upper quartiles respectively. <sup>2</sup> [Мин; Макс] — the minimum and maximum values of the indicator. <sup>3</sup> — the Kolmogorov–Smirnov distribution normality test; P — statistical significance.

телей экспрессии Tubb3. Максимальное значение уровня экспрессии Tubb3 в исследованной выборке опухолей составило 71%, а минимальное — 7%. Значительными были различия и в интенсивности экспрессии маркера: от 6,4 до 1,1 усл. ед. Средний показатель уровня и интенсивности экспрессии Tubb3 составил 31±14,4% и 2,2±0,9 усл. ед., а медиана — 30,5% и 2,0 усл. ед., соответственно. Для обоих показателей характер распределения значений отличался от нормального, поэтому при оценке ассоциативной связи между уровнем и интенсивностью экспрессии Tubb3 использовано значение медианы. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Обнаружена очень сильная ассоциативная связь между показателями уровня и интенсивности экспрессии Tubb3, так как коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,91 при уровне статистической значимости p<0,0001. Исходя из этого, оценка корреляции экспрессии Tubb3 в ткани НМРЛ с клинически значимыми характеристиками заболевания проведена только по количественным показателям уровня экспрессии маркера. Результаты представлены в табл. 3.

Сравнение уровня экспрессии Tubb3 в группах больных мужского и женского пола (p=0,27), курильщиков и некурящих (p=0,32), у пациентов с I+II и III+IV стадией заболевания (p=0,18), а также между опухолями с G1+G2 и G3+G4 степенью дифференцировки (p=0,6) не выявило статистически значимых различий. При этом следует отметить, что сопоставимость групп сравнения по количеству включённых в анализ опухолей оказалась удовлетворительной только для групп с I+II vs III+IV стадией болезни (n=75 и n=45, соответственно).

Учитывая необходимость оптимизации групп сравнения по числу анализируемых случаев, а также гендерные различия в частоте встречаемости разных гистотипов НМРЛ, а именно, преобладание случаев аденокарциномы у женщин и более



**Рис. 1. Распределение образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по уровню (a) и интенсивности (b) экспрессии Tubb3.**

**Примечание.** Центральная горизонтальная линия — медиана показателей экспрессии маркера.

**Fig. 1. Distribution of NSCLC samples by level (a) and intensity (b) of Tubb3 expression.**

**Note.** The central horizontal line indicates the median of the Tubb3 expression.

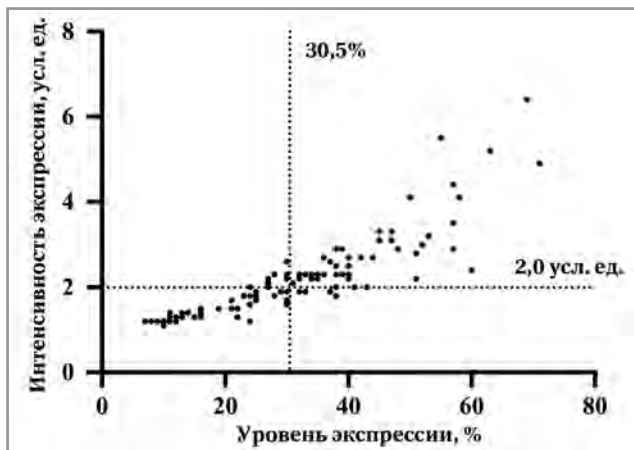
**Таблица 3. Распределение образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по уровню экспрессии Tubb3 в зависимости от пола пациента, статуса курения, стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли (G).**

Группы сравнения	n <sup>1</sup>	Медиана, % [Q1; Q3] <sup>2</sup>	Размах [Мин; Макс] <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>
Мужчины vs женщины	98	30 [18; 38]	64 [7; 71]	0,27
Курильщики vs некурящие	75	30 [19; 38]	61 [8; 69]	0,32
I+II стадия vs III+IV стадия	75	30 [16; 37]	64 [7; 71]	0,18
G1+G2 vs G3+G4	65	40 [29; 50]	64 [14; 78]	0,6

**Примечание.** <sup>1</sup> n — количество образцов опухолей. <sup>2</sup> [Q1; Q3] — нижний квартиль; верхний квартиль.

<sup>3</sup> [Мин; Макс] — минимальное; максимальное значение показателя. <sup>4</sup> p — статистическая значимость различий.

**Note.** <sup>1</sup> N — number of tumor samples. <sup>2</sup> [Q1; Q3] — the lower and upper quartiles respectively. <sup>3</sup> [Мин; Макс] — the minimum and maximum values of the indicator. <sup>4</sup> P — the statistical significance of the differences.

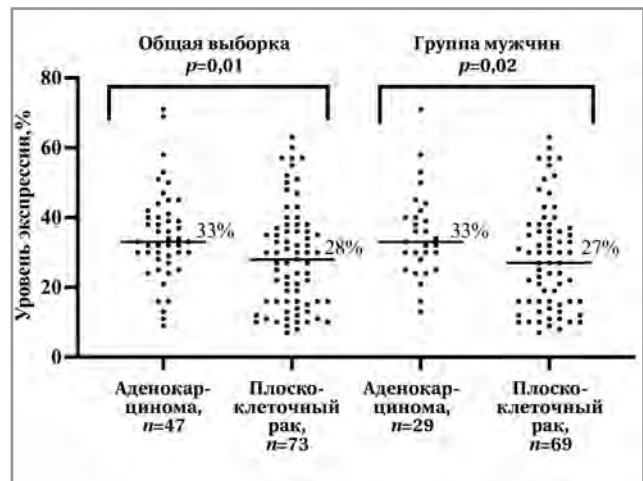


**Рис. 2.** Распределение образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по уровню экспрессии Tubb3 в зависимости от интенсивности экспрессии маркёра. **Примечание.** По оси ординат — интенсивность экспрессии Tubb3 (усл. ед.), по оси абсцисс — уровень экспрессии Tubb3 (%). Пунктирные линии: горизонтальная — медиана интенсивности экспрессии Tubb3, вертикальная — медиана уровня экспрессии Tubb3.

**Fig. 2.** Distribution of NSCLC samples by the level and intensity of Tubb3 expression. **Note.** Along the ordinate axis — the intensity of Tubb3 expression (CU), along the abscissa axis — the level of Tubb3 expression (%). Dotted lines: horizontal — the median of the Tubb3 expression intensity, vertical — the median of the Tubb3 expression level.

высокую частоту развития плоскоклеточного рака лёгкого у мужчин, сравнение уровня экспрессии Tubb3 в зависимости от гистотипа опухоли проведено как в целом по группе включённых в исследование пациентов, так и в группе, унифицированной по полу — в группе мужчин (рис. 3).

Проведённый анализ выявил статистически значимое различие в уровне экспрессии Tubb3 при сравнении аденокарциномы и плоскоклеточного рака лёгкого в обеих исследованных группах — у больных разного пола и только у мужчин ( $p=0,01$  и  $p=0,02$ , соответственно). При этом уровень экспрессии Tubb3 в ткани плоскоклеточного рака лёгкого оказался ниже по сравнению с аденокарциномой. Соотношение показателей медианы уровня экспрессии Tubb3 в аденокарциноме vs плоскоклеточного рака лёгкого в целом по группе всех включённых в исследование пациентов составило 33% vs 28%, а в группе пациентов мужского пола — 33% vs 27%. Иными словами, именно гистотип опухоли, но не пол пациента, определяет выявленный феномен, что согласуется с описанным выше фактом отсутствия ассоциативной связи экспрессии Tubb3 с полом больного (табл. 3) и делает последний факт более достоверным, нивелируя почти пятикратное различие в количестве больных НМРЛ в группах сравнения по полу.



**Рис. 3.** Распределение образцов немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по уровню экспрессии Tubb3 в зависимости от гистотипа опухоли в целом по группе включённых в исследование пациентов и в группе мужчин.

**Примечание.** Центральная горизонтальная линия — медиана показателя экспрессии маркёра.  $n$  — количество исследованных опухолей. Цифры на рис. — значения медианы в группах сравнения.

**Fig. 3.** The distribution of NSCLC samples by the level of Tubb3 expression depending on the histotype of the tumors in the whole group of patients included in the study and in the group of men.

**Note.** The central horizontal line indicates the median of the Tubb3 expression.  $n$  — the number of samples examined. The numbers in the figure — the median values in the comparison groups.

## Заключение

При количественном иммунофлуоресцентном анализе с использованием проточной цитометрии экспрессия опухоли-ассоциированного белка микротрубочек Tubb3 выявлена во всех исследованных образцах немелкоклеточного рака лёгкого, при этом у разных больных ткань опухоли значительно отличается по уровню и интенсивности экспрессии этого маркёра. Характер распределения показателей носит ненормальный характер, при этом ассоциативная связь между уровнем и интенсивностью экспрессии Tubb3 очень сильная (коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,9;  $p<0,0001$ ).

В исследованной выборке образцов немелкоклеточного рака лёгкого отмечена значительная гетерогенность показателей экспрессии Tubb3. В опухолях разных больных уровень и интенсивность экспрессии маркёра отличались более чем в 10 раз.

При статистическом анализе не выявлено корреляционных связей уровня экспрессии Tubb3 с полом и статусом курения пациентов, со степенью дифференцировки опухоли, а также со стадией заболевания. В то же время, в группе аденокарцином медиана уровня экспрессии Tubb3

статистически значимо выше по сравнению с плоскоклеточным раком лёгкого.

Учитывая тот факт, что уровень экспрессии Tubb3 в опухолевых клетках определяет метастатическую агрессивность опухоли, совокупность выявленных фактов представляется важной с клинической точки зрения. По существу, высокая гетерогенность уровня экспрессии Tubb3 в ткани разных больных немелкоклеточным раком лёгкого и различия показателя между опухолями разного гистотипа указывают на важность дальнейшего проведения корреляционно анализа уровня экспрессии Tubb3 с продолжительностью

жизни пациентов с целью выявления прогностической значимости маркера.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет Российского научного фонда (проект No 24-25-20080, <https://rscf.ru/project/24-25-20080/>).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Соблюдение этических стандартов.** Все процедуры, выполненные в данной работе, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и её последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

## Литература/References

- Mamichev I.A., Bogush T.A., Bogush E.A., Terent'eva N.S., Kirsanov V.Yu., Davydov M.M. Белок микротрубочек  $\beta$ III-тубулин: строение, экспрессия и функции в нормальных и опухолевых клетках. Антибиотики и химиотерапия, 2018; 63 (7–8), 79–90. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00039>. [Mamichev I.A., Bogush T.A., Bogush E.A., Terent'eva N.S., Kirsanov V.Yu., Davydov M.M. Belok mikrotubochek  $\beta$ III-tubulin: stroeniye, ekspressiya i funktsii v normal'nykh i opakholevykh kletkakh. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 63 (7–8), 79–90. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00039>. (in Russian)]
- Pernar Kovač M., Tadić V., Kralj J., E Duran G., Stefanelli A., Stupin Polančec D. et al. Carboplatin-induced upregulation of pan  $\beta$ -tubulin and class III  $\beta$ -tubulin is implicated in acquired resistance and cross-resistance of ovarian cancer. Cell Mol Life Sci. 2023; 80 (10): 294. doi: [10.1007/s00018-023-04943-0](https://doi.org/10.1007/s00018-023-04943-0).
- Quan P.M., Binh V.N., Ngan V.T., Trung N.T., Anh N.Q. Molecular docking studies of Vinca alkaloid derivatives on Tubulin. VJCH. 2019; 57: 702–706. doi: [10.1002/vjch.201900087](https://doi.org/10.1002/vjch.201900087).
- Wang Y., Zhou Y., Zheng Z., Li J., Yan Y., Wu W. Sulfuraphane metabolites reduce resistance to paclitaxel via microtubule disruption. Cell Death Dis. 2018; 9 (11): 1134. doi: [10.1038/s41419-018-1174-9](https://doi.org/10.1038/s41419-018-1174-9).
- Panda D., Miller H.P., Banerjee A., Ludueña R.F., Wilson L. Microtubule dynamics in vitro are regulated by the tubulin isotype composition. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91 (24): 11358–11362. doi: [10.1073/pnas.91.24.11358](https://doi.org/10.1073/pnas.91.24.11358).
- Altonsy M.O., Ganguly A., Amrein M. et al. Beta3-Tubulin is Critical for Microtubule Dynamics, Cell Cycle Regulation, and Spontaneous Release of Microvesicles in Human Malignant Melanoma Cells (A375). Int J Mol Sci. 2020; 21 (5): 1656. doi: [10.3390/ijms21051656](https://doi.org/10.3390/ijms21051656).
- Ferlini C., Raspaglio G., Cicchillitti L. et al. Looking at drug resistance mechanisms for microtubule interacting drugs: does TUBB3 work? Curr Cancer Drug Targets. 2007; 7 (8): 704–712. doi: [10.2174/156800907783220453](https://doi.org/10.2174/156800907783220453).
- Duran G.E., Wang Y.C., Moisan F., Francisco E.B., Sikic B.I. Decreased levels of baseline and drug-induced tubulin polymerisation are hallmarks of resistance to taxanes in ovarian cancer cells and are associated with epithelial-to-mesenchymal transition. Br J Cancer. 2017; 116 (10): 1318–1328. doi: [10.1038/bjc.2017.102](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.102).
- Kaira K., Takahashi T., Murakami H. et al. The role of  $\beta$ III-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated by taxane-based chemotherapy. Int J Clin Oncol. 2013; 18 (3): 371–379. doi: [10.1007/s10147-012-0386-8](https://doi.org/10.1007/s10147-012-0386-8).
- Raungrut P., Tanyapatrapong S., Jirapongsak J., Geater S.L., Thongsuksai P. Predictive and Prognostic Value of TUBB3, RRM1, APE1, and Survivin Expression in Chemotherapy-Receiving Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2023; 24 (9): 3003–3013. doi: [10.31557/APJCP.2023.24.9.3003](https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.9.3003).
- Huang Z.L., Cao X., Luo R.Z., Chen Y.F., Zhu L.C., Wen Z. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A prospective study. Oncol Lett. 2016; 11 (1): 299–305. doi: [10.3892/ol.2015.3894](https://doi.org/10.3892/ol.2015.3894).
- Levallet G., Bergot E., Antoine M. et al. High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. Mol Cancer Ther. 2012; 11 (5): 1203–1213. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-11-0899](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0899).
- Yang Y.L., Luo X.P., Xian L. The prognostic role of the class III  $\beta$ -tubulin in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving the taxane/vinorelbine-based chemotherapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9 (4): e93997. doi: [10.1371/journal.pone.0093997](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093997).
- Zhang H.L., Ruan L., Zheng L.M., Whyte D., Tzeng C.M., Zhou X.W. Association between class III  $\beta$ -tubulin expression and response to paclitaxel/vinorelbine-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer. 2012; 77 (1): 9–15. doi: [10.1016/j.lungcan.2012.01.005](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.01.005).
- Wallerek S., Sørensen J.B. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIa. Eur Respir Rev. 2015; 24 (136): 340–355. doi: [10.1183/16000617.00005814](https://doi.org/10.1183/16000617.00005814).
- Bogush T.A., Basharina A.A., Eliseeva B.K. et al. A new approach to epithelial-mesenchymal transition diagnostics in epithelial tumors: double immunofluorescent staining and flow cytometry. Biotechniques. 2020; 69 (4): 257–263. doi: [10.2144/btn-2020-0024](https://doi.org/10.2144/btn-2020-0024).
- Bogush T.A., Basharina A.A., Bogush E.A., Scherbakov A.M., Davydov M.M., Kosorukov V.S. The expression and clinical significance of ER $\beta$ /ER $\alpha$  in ovarian cancer: can we predict the effectiveness of platinum plus taxane therapy? Ir J Med Sci. 2022; 191 (5): 2047–2053. doi: [10.1007/s11845-021-02842-6](https://doi.org/10.1007/s11845-021-02842-6).
- Богущ Т.А., Рукавишников Е.А., Башарина А.А., Богущ Е.А., Кирсанов В.Ю., Коломийцев С.Д. и др. Продолжительность жизни радикально оперированных больных немелкоклеточным раком лёгкого: по результатам 8-летнего наблюдения в онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66 (1–2): 38–46. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-38-46>. [Bogush T.A., Rukavishnikova E.A., Basharina A.A., Bogush E.A., Kirsanov V.Yu., Kolomijtsev S.D. i dr. Prodolzhitel'nost' zhizni radikal'no operirovannykh bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo: po rezul'tatam 8-letnego nabljudeniya v onkologicheskom nauchnom tsentre im. N. N. Blokhina. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66 (1–2): 38–46. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-38-46>. (in Russian)]

Поступила / Received 15.05.2024

Принята в печать / Accepted 01.06.2024

## Информация об авторах

Ли Алексей — студент факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДИТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0006-3161-0153. ResearcherID: JWO-4459-2024

## About the authors

Alexey Lee — student at the Fundamental Medicine Department, of Lomonosov Moscow State University, laboratory assistant-researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0006-3161-0153. ResearcherID: JWO-4459-2024

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

*Гришанина Анна Николаевна* — научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9087-2019. Scopus Author ID: 6506498692

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

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

*Калюжный Сергей Андреевич* — младший научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8701-7707. ResearcherID: K-8488-2018. Scopus Author ID: 57193509054

*Чандрен Кристина Ильинична* — научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4728-295X. ResearcherID: AAB-8435-2022

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

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

*Tatiana A. Bogush* — D. Sc. in Biology, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN code: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

*Anna N. Grishanina* — researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9087-2019. Scopus Author ID: 6506498692

*Ilya P. Romanov* — graduate student of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, research assistant of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: HLH-5540-2023. eLIBRARY SPIN: 2150-6135

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

*Sergey A. Kaliuzhny* — junior researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8701-7707. ResearcherID: K-8488-2018. Scopus Author ID: 57193509054

*Kristina I. Chandran* — researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4728-295X. ResearcherID: AAB-8435-2022

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

*Vyacheslav S. Kosorukov* — Ph. D. in Biology, Director of the Research Institute for Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors; Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN code: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

# Оценка эффективности и безопасности различных доз препарата Эладис® в терапии кашля на фоне острой респираторной вирусной инфекции

Е. Д. ВОЛЬНАЯ<sup>1</sup>, С. В. ТЕПЛЫХ<sup>2</sup>, В. В. ПОПОВА<sup>3</sup>, О. А. ВАСИЛЕВСКАЯ<sup>4</sup>,  
Е. А. ПОЛЯКОВА<sup>5</sup>, С. Е. УШАКОВА<sup>6</sup>, В. Б. ШУНЬКОВ<sup>7</sup>, А. А. ГЛОБЕНКО<sup>8</sup>,  
А. В. КАПАШИН<sup>8</sup>, \*М. А. ПАСЬКО<sup>8</sup>

<sup>1</sup> ЗАО «ЮНИМЕД-С», Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «Профессорская клиника», Пермь, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО Ивановский государственный медицинский университет Минздрава России, Иваново, Россия

<sup>7</sup> ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия

<sup>8</sup> АО «Валента Фарм», Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Обоснование оптимального режима дозирования в отношении эффективности и безопасности применения препарата Эладис®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в сравнении с плацебо у пациентов с непродуктивным кашлем на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). **Материал и методы.** Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование в котором принял участие 141 пациент с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ. Участников исследования рандомизировали в 4 группы. Пациенты из первой группы принимали препарат Эладис® по 1 таблетке 2 раза в день (суточная доза 20 мг), пациенты из второй группы — препарат Эладис® по 2 таблетки 2 раза в день (суточная доза 40 мг), пациенты из третьей группы — препарат Эладис® по 4 таблетки 2 раза в сутки (суточная доза 80 мг). Пациенты из четвёртой группы получали таблетки плацебо в количествах, соответствующих первым трём группам. Для этого внутри 4-й группы было выделено 3 подгруппы по 12 человек. Длительность терапии составляла 7–14 дней. Оценка эффективности терапии проводилась на основании наблюдения за частотой приступов кашля, изменения значений по шкалам дневного и ночного кашля, цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), а также учитывалось время до клинического излечения кашля и симптомов ОРВИ. Безопасность приёма исследуемого препарата оценивали на основании наблюдения за основными параметрами жизнедеятельности, оценки лабораторных показателей и данных электрокардиограммы (ЭКГ). При этом оценивали количество и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), а также серьёзных нежелательных явлений (СНЯ). **Результаты.** Анализ данных по первичной конечной точке (снижение частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  к 5-му дню относительно визита 1) показал превосходство препарата Эладис® над плацебо в суточной дозе 80 мг ( $p=0,00003$ ). При этом доля пациентов, достигших первичной конечной точки к 5-му дню, получавших Эладис® в дозе 80 мг в сутки составила 71,43%, а в объединённой группе плацебо — 22,22%. **Заключение.** Оценка различных режимов дозирования препарата Эладис® показала, что суточная доза препарата 80 мг является оптимальной для лечения непродуктивного кашля у пациентов на фоне ОРВИ, так она обеспечивает наибольшую эффективность при сопоставимом профиле безопасности с другими исследованными дозами.

**Ключевые слова:** кашель; ОРВИ; Эладис®

**Для цитирования:** Вольная Е. Д., Теплых С. В., Попова В. В., Василевская О. А., Полякова Е. А., Ушакова С. Е., Шуньков В. Б., Глобенко А. А., Капашин А. В., Пасько М. А. Оценка эффективности и безопасности различных доз препарата Эладис® в терапии кашля на фоне острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (5–6): 35–42. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-35-42>. EDN: DVHBTY.

## Evaluation of Efficacy and Safety of Different Doses of Eladis® in the Therapy of Cough Against Acute Respiratory Viral Infection

ELENA D. VOLNAYA<sup>1</sup>, SVETLANA V. TEPLYKH<sup>2</sup>, VARVARA V. POPOVA<sup>3</sup>,  
OLGA A. VASILEVSKAYA<sup>4</sup>, EKATERINA A. POLYAKOVA<sup>5</sup>,

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com



\*Correspondence to:  
E-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com

EDN: DVHBTY



<sup>1</sup> UNIMED-S, CJSC, Moscow, Russia

<sup>2</sup> «Professor Clinic», LLC, Perm, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

<sup>5</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>6</sup> Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

<sup>7</sup> Saint Petersburg Clinical Hospital «RZD-Medicine», Saint Petersburg, Russia

<sup>8</sup> Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** Justification of the optimal dosage regimen regarding the efficacy and safety of Eladis<sup>®</sup>, film-coated tablets, 10 mg (Valenta Pharm JSC, Russia) in comparison with placebo in patients with non-productive cough due to acute respiratory viral infection (ARVI). **Material and methods.** A double-blind placebo-controlled randomized multicenter study was conducted in which 141 patients with non-productive cough on the background of acute respiratory viral infection took part. The study participants were randomized into 4 groups. Patients from the first group took 1 tablet of Eladis<sup>®</sup> 2 times a day (daily dose of 20 mg); patients from the second group took 2 tablets of Eladis<sup>®</sup> 2 times a day (daily dose of 40 mg); patients from the third group took 4 tablets of Eladis<sup>®</sup> 2 times a day (daily dose of 80 mg). Patients in the fourth group received placebo tablets in quantities corresponding to the first three groups. For this purpose, 3 subgroups of 12 people were allocated within group 4. The duration of therapy was 7–14 days. The effectiveness of therapy was assessed based on monitoring the frequency of cough attacks, changes in values on the day and night cough scales, a digital rating scale (DRS), and the time to achieve clinical cure of cough and ARVI symptoms was also taken into account. The safety of the studied drug was assessed based on monitoring of vital signs, laboratory parameters, and electrocardiogram (ECG) data. The number and severity of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs) were assessed. **Results.** Analysis of data on the primary endpoint (reduction of cough attack frequency by  $\geq 50\%$  by the 5<sup>th</sup> day relative to the 1<sup>st</sup> visit) showed the superiority of Eladis<sup>®</sup> over placebo at a daily dose of 80 mg ( $P=0.00003$ ). At the same time, the proportion of patients who reached the primary endpoint by day 5 when receiving Eladis<sup>®</sup> at a dose of 80 mg per day was 71.43%, while in the combined placebo group it was 22.22%. **Conclusion.** Evaluation of various dosage regimens of Eladis<sup>®</sup> has shown that a daily dose of 80 mg is optimal for the treatment of non-productive cough in patients with ARVIs, as it provides the greatest effectiveness with a safety profile comparable to other studied doses.

**Keywords:** cough; acute respiratory viral infections; Eladis<sup>®</sup>

**For citation:** Volnaya E. D., Teplykh S. V., Popova V. V., Vasilevskaya O. A., Polyakova E. A., Ushakova S. E., Shunkov V. B., Globenko A. A., Kapashin A. V., Pasko M. A. Evaluation of efficacy and safety of different doses of Eladis<sup>®</sup> in the therapy of cough against acute respiratory viral infection. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 35–42. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-35-42>. EDN: DVHBTY.

## Введение

Ежегодно в Российской Федерации (РФ) регистрируется более 30 млн случаев заболеваний острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), при этом суммарный экономический ущерб от них оценивается в 40 млрд руб. купирование симптомов ОРВИ, таких как лихорадка и кашель является первостепенной задачей практического здравоохранения, которая связана с высоким уровнем экономических издержек на проведение симптоматической терапии [1–2].

Термин ОРВИ объединяет в одну группу вирусные заболевания, для которых характерна общность путей передачи, особенностей патогенеза и клинических проявлений. К данной группе относятся вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, парамиксовирусы, коронавирусы, пикорнавирусы, риновирусы и др., которые поражают слизистую оболочку верхних дыхательных путей. Это объясняется их тропностью к клеткам цилиндрического эпителия, которые выстилают просвет бронхов. В результате происходит разрушение клеток эпителия, приток лейкоцитов в зону воспаления и выработка провоспалительных цито-

кинов (хемокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа, интерфероны и др.) [1, 3].

Одним из наиболее часто наблюдаемых симптомов при ОРВИ является кашель. При этом продолжительность острого кашля при вирусных инфекциях обычно не превышает 10–12 дней. Довольно частым осложнением кашля является астеноневротический синдром, который проявляется слабостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью, а также болью в костях и мышцах. Кроме того, сильный непрекращающийся кашель может спровоцировать образование и увеличение размеров бронхоэктазов при буллезной эмфиземе лёгких, а также являться причиной спонтанного пневмоторакса и кровохарканья [1, 4–6].

АО «Валента Фарм» разработало инновационный препарат Эладис<sup>®</sup>, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг, действующим веществом которого является N-[2-(1H-Имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо- $\delta$ -лактам. В доклинических исследованиях препарат показал выраженную противокашлевую активность, уменьшая проявления бронхоспазма и воспаления в дыхательных путях. К моменту написания статьи проведён ряд клинических иссле-

дований препарата Эладис® (идентификаторы на портале [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) — NCT03441815, NCT05558462, NCT05269329, NCT05273619), которые подтвердили его безопасность и эффективность в терапии кашля.

Цель исследования — обоснование оптимального режима дозирования в отношении эффективности и безопасности применения препарата Эладис®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в сравнении с плацебо у пациентов с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ.

## Материал и методы

Данное исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013 г.), стандартами Надлежащей Клинической Практики (ICH E6(R2) GCP), а также в соответствии с действующим законодательством Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и РФ. Перед проведением исследования было получено одобрение Совета по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике Министерства здравоохранения РФ № 265 от 02 февраля 2021 г.) и Министерства здравоохранения (Разрешение на проведение клинических исследований № 97 от 20 февраля 2021 г.).

Описываемое исследование по своему дизайну представляло двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы (идентификатор на портале [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) — NCT05269329). В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с подтверждённым диагнозом респираторной вирусной инфекции верхних дыхательных путей (код по МКБ-10 J00-J06) или острого бронхита (J20, J21 по МКБ-10). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное добровольное согласие. Другими критериями включения являлись: начало симптомов заболевания не более 3 дней до проведения скрининга; наличие непродуктивного кашля с частотой приступов более 10 эпизодов в течение суток, предшествующих скринингу; частота кашля, оцениваемая пациентом как 3–4 балла по разделу «дневной кашель» и 2–4 балла по разделу «ночной кашель» по 6-балльной Шкале дневного и ночного кашля; оценка пациентом тяжести кашля  $\geq 4$  баллов по ЦРШ; отрицательный экспресс-тест на  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А; отрицательный тест на беременность для женщин; согласие пациента использовать разрешённые методы контрацепции в течение всего периода участия в исследовании и в течение 3 нед. после его окончания.

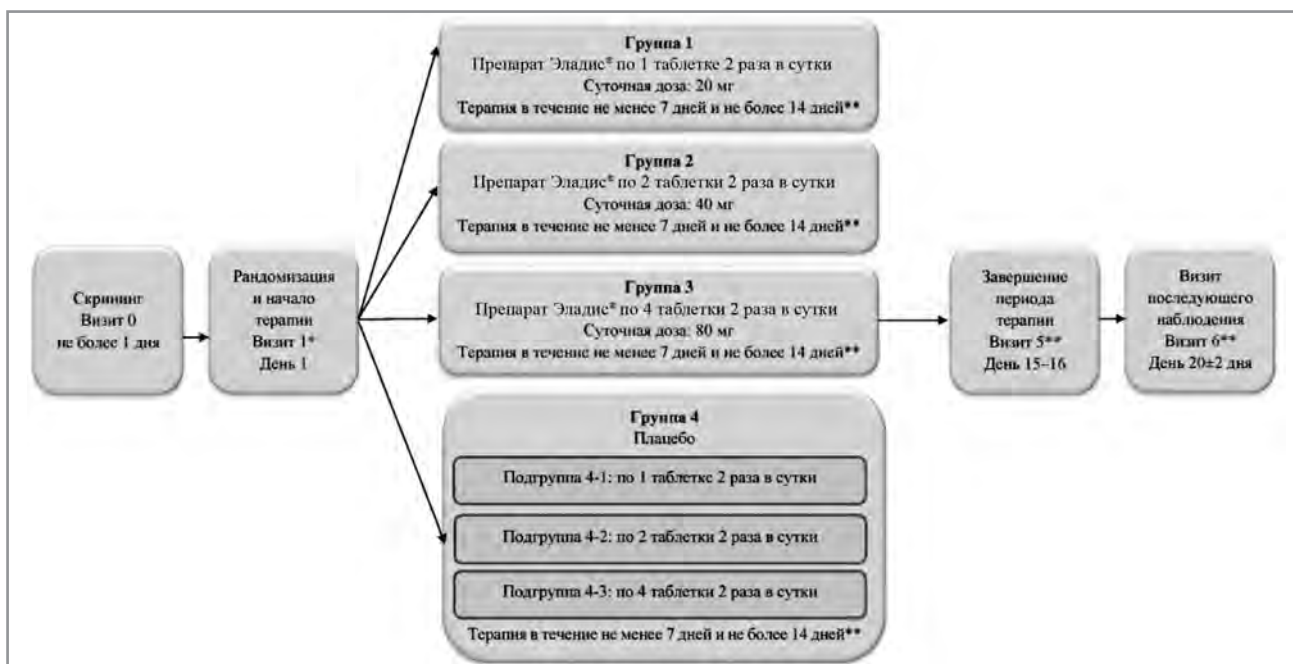
Основными критериями невключения были: гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата Эладис®, а также к ацетилцистеину; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; любое повреждение слизистой оболочки полости рта и/или ожог ротоглотки, скарлатина, краснуха, корь, эпидемический паротит на момент скрининга или в течение 3 мес до скрининга; острый обструктивный ларингит или подозрение на него в ходе клинического осмотра; наличие признаков стеноза гортани (стридор или одышка); бронхиальная астма, туберкулёз или эмфизема лёгких, в том числе в анамнезе; острая или хроническая пневмония, а также подозрение на её наличие; состояние после интубации; неинфекционная этиология кашля (кашель как проявление гастроэзофагеального рефлюкса или аллергического ринита); температура тела  $>39,0^{\circ}\text{C}$ ; наличие как минимум одного из эпидемических признаков (возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до по-

явления симптомов, наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно был подтверждён диагноз COVID-19 или с лицом, находящимся под наблюдением с диагнозом COVID-19, включая профессиональные контакты с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтверждённый случай инфицирования); положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2; необходимость назначения системной антибиотикотерапии и/или других препаратов/процедур из списка запрещённой терапии/процедур; приём анальгетиков или антипиретиков в течение 12 ч до скрининга; применение глюкокортикостероидов,  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), препаратов теофиллина, отхаркивающих препаратов, противокашлевых средств, анестетиков, противоаллергических и противовирусных препаратов, иммунодепрессантов, или системных антибактериальных средств в течение 7 дней до скрининга; курение более 10 пачка/лет в анамнезе; уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ)  $\geq 2,5$  от верхней границы нормы (ВГН), уровень билирубина в сыворотке крови  $\geq 1,5$  ВГН; скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $\leq 60$  мл/мин; онкологические заболевания органов дыхательной системы в анамнезе, а также другие онкологические заболевания, за исключением тех в которых ремиссия превышала 5 лет; тяжёлые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания и др.

Пациент мог быть исключён из исследования по следующим причинам: выявление вероятного или подтверждённого случая COVID-19; неэффективность терапии, которая рассматривалась как сохранение или увеличение частоты приступов кашля  $\geq 1$  к визиту 3 (день 8–9) по сравнению с визитом 1 (день 1); развитие НЯ, требующих отмены исследуемого препарата/плацебо; появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые по мнению врача-исследователя ухудшали прогноз пациента, а также делали невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании; ошибочное включение пациента в исследование; приём препаратов запрещённой терапии или проведение запрещённой процедуры; потребность назначения запрещённой терапии/процедур; беременность пациентки; желание пациента прекратить участие в исследовании; отсутствие адекватного сотрудничества пациента с врачом-исследователем, а также значимые отклонения от протокола по мнению врача-исследователя и другие административные причины.

Исследование состояло из периода скрининга длительностью не более 1 дня, рандомизации, периода лечения продолжительностью от 7 до 14 дней и периода последующего наблюдения ( $7 \pm 2$  дня после завершения периода лечения). Длительность участия в исследовании для каждого пациента составила не более 23 дней. Выбор первичной конечной точки эффективности основывался на результатах исследования В. Kemmerich и соавт. [7], в котором было показано превосходство растительного лекарственного препарата над плацебо в отношении частоты снижения кашля на 50% к 7-му дню терапии. Так как в текущем исследовании ожидалось более короткие сроки купирования кашля, оценка первичной конечной точки эффективности проводилась на 5-й день терапии. Для достижения статистически значимых различий относительно выбранной точки эффективности между группами терапии и плацебо необходимо было рандомизировать не менее 35 пациентов в каждую из групп исследования.

Таким образом, в исследовании принял участие 141 пациент, соответствующий всем критериям включения и не имеющий критериев невключения. Участники исследования были рандомизированы в 4 группы: пациенты из первой группы (35 человек) принимали препарат Эладис® по 1 таблетке 2 раза в день (суточная доза 20 мг), пациенты из второй группы (35 человек) — препарат Эладис® по 2 таблетке 2 раза в день (суточная доза 40 мг), пациенты из третьей группы (35 человек) — препарат Эладис® по 4 таблетки 2 раза в сутки (суточная доза 80 мг). Пациенты из 4 группы (36 человек) по-



### Графическая схема исследования.

**Примечание.** \* — визит 1 мог совпадать с визитом 0. \*\* — после 7-го дня и до 14-го дня терапии отмена препарата/плацебо была возможна в случае наступления клинического излечения кашля. В случае досрочного прекращения терапии по причине клинического излечения кашля, на момент завершения терапии проводился визит, соответствующий по объёму процедур визита 5. Для такого пациента визит последующего наблюдения, соответствующий по объёму процедур визита 6, проводился через 7±2 дней после окончания терапии.

### Graphic chart of the study.

**Note.** \* — visit 1 could coincide with visit 0. \*\* — after the 7<sup>th</sup> day and before the 14<sup>th</sup> day of therapy, discontinuation of the drug/placebo was possible if clinical cure of the cough occurred. In case of early discontinuation of therapy due to the clinical cure of cough, a follow-up visit corresponding to the volume of procedures in Visit 5 was carried out at the time of completion of therapy. For such a patient, a follow-up visit corresponding to the volume of procedures in Visit 6 was carried out 7±2 days after the end of therapy.

лучали плацебо в количестве таблеток, соответствующем первым трём группам. С этой целью в группе плацебо было выделено 3 подгруппы по 12 человек. Таким образом, пациенты в подгруппе 4-1 получали по 1 таблетке плацебо 2 раза в день, в подгруппе 4-2 — по 2 таблетке плацебо 2 раза в день, а в подгруппе 4-3 — по 4 таблетки 2 раза в день. Приём исследуемого препарата и соответствующего ему плацебо продолжали в течение 7–14 дней. При клиническом излечении кашля приём исследуемого препарата/плацебо мог быть завершён ранее 14 дня. Под клиническим излечением кашля понималось значение ≤1 балла по разделам «дневной кашель» и «ночной кашель». Шкалы дневного и ночного кашля на протяжении 3 дней подряд и более. Графически схема исследования представлена на рисунке.

Приём исследуемого препарата/плацебо осуществлялся независимо от приёма пищи утром в интервале с 06:00 ч до 12:00 ч и вечером в интервале с 18:00 ч до 24:00 ч. Таблетку необходимо было проглатывать, не разжёвывая и запивая бутилированной или кипячёной водой.

Для лечения симптомов ОРВИ помимо основной терапии пациенты могли использовать местные сосудосуживающие средства, а также препараты для местной терапии боли в горле. Если у пациента отмечалось повышение температуры выше 38,5°C или интенсивная боль, то разрешалось использование противовоспалительных препаратов, действующим веществом которых являлся парацетамол или ибупрофен. В случае перехода сухого кашля в кашель с отделением вязкой мокроты, врач-исследователь по своему усмотрению мог назначить пациенту препарат с действующим веществом ацетилцистеин по 200 мг 3 раза в сутки.

Безопасность исследуемых доз препарата оценивали на основании мониторинга жизненных показателей (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений), показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, оценки СРФ и ЭКГ. На протяжении всего исследования оценивали количество и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ), а также их распределение по группам терапии и плацебо.

Статистический анализ проводился при помощи сертифицированного программного обеспечения с валированными алгоритмами статистической обработки информации (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22). Перед проведением статистического анализа проводилось объединение данных, полученных из различных исследовательских центров. Итоговые оценки показателей эффективности представлены для популяций ИТТ (Intent-to-treat — популяция всех включённых пациентов) и РР (Per Protocol — популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу).

## Результаты и обсуждение

В исследовании принял участие 141 пациент, среди которых было 89 женщин (63,12%) и 52 мужчины (36,88%). Среднее значение (*Mean±SD*) возраста пациентов исследуемой популяции составило 41,53±11,92 лет, массы тела — 73,43±14,71 кг, роста — 170,28±8,68 см, индекса массы тела (ИМТ) — 25,15±3,61 кг/м<sup>2</sup>. При оценке распределения па-



**Таблица 1. Частота приступов кашля на фоне терапии препаратом Эладис® и плацебо**  
**Table 1. Frequency of coughing attacks during therapy with Eladis® and placebo**

День терапии	Группа 1 (Эладис®, суточная доза 20 мг)	Группа 2 (Эладис®, суточная доза 40 мг)	Группа 3 (Эладис®, суточная доза 80 мг)	Группа 4 (Плацебо)
<b>Частота приступов кашля к 5, 8, 11 и 15 дням после визита 1</b>				
День 5	7,89±3,89	9,29±5,13	5,91±3,62*	9,39±3,09
День 8	3,60±3,84*	5,69±4,61	2,03±3,44*	6,19±3,88
День 11	1,34±2,63*	3,17±3,61	0,91±1,79*	2,81±3,22
День 15	0,20±0,63	0,31±0,99	0,17±0,62*	0,83±2,57

**Примечание.** Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения; \* —  $p < 0,05$  при сравнении с группой плацебо.

**Note.** Data are presented as means and standard deviations; \* —  $P < 0.05$  when compared with the placebo group.

циентов по группам терапии отсутствовали различия по полу и антропометрическим данным.

В ходе проведения исследования было исключено 2 пациента: один пациент из группы терапии препаратом Эладис® (группа 1, суточная доза 20 мг) был исключён по причине отсутствия адекватного сотрудничества с врачом-исследователем, второй пациент из группы плацебо (подгруппа 4–3) — в связи с необходимостью назначения запрещённой терапии/процедур. Таким образом, в популяцию ИТТ вошло 141 пациента, а в популяцию РР — 139 пациентов.

Первичной конечной точкой (ПКТ) эффективности являлось снижение частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  к 5-му дню относительно визита 1. При этом оценка данного параметра проводилась на основании данных, собранных за 24 ч предшествующих дню 1 и 5.

Анализ эффективности по ПКТ в группе 1 (Эладис®, суточная доза 20 мг) показал, что доля пациентов достигших данного показателя составила 42,86% (95% доверительный интервал (ДИ) [26,76%; 60,48%]), а в подгруппе 4–1 плацебо — 25,0% (95% ДИ [6,69%; 57,16%]). При этом различия между группами не являлись статистически значимыми ( $p = 0,3239$ ).

В группе 2 (Эладис®, суточная доза 40 мг) доля пациентов, достигших ПКТ, составила 37,14% (95% ДИ [21,99%; 55,05%]), а в подгруппе 4–2 плацебо данный показатель составил 16,67% (95% ДИ [2,94%; 49,12%]). Проведённый анализ данных не выявил статистически значимых различий между группами ( $p = 0,2875$ ).

В группе 3 (Эладис®, суточная доза 80 мг) доля пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  к 5-му дню, составила 71,43% (95% ДИ [53,48%; 84,76%]), а в подгруппе 4–3 плацебо — 25,0% (95% ДИ [6,69%; 57,16%]). Полученные значения статистически значимо отличались между группами ( $p = 0,0071$ ).

Дополнительно было проведено сравнение между группами терапии и объединённой группы плацебо (группа 4). В группе 3 доля пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  к 5-му дню, составила 71,43%

(25 из 35 пациентов), тогда как в группе 4 — 22,22% (8 из 36 пациентов). Данные различия были статистически значимыми ( $p = 0,00003$ ). Результаты сравнения между остальными группами терапии и объединённой группой плацебо не достигли статистической значимости. Таким образом, при анализе ПКТ была доказана гипотеза превосходства терапии препаратом Эладис® в суточной дозе 80 мг над плацебо.

Также в исследовании проводился анализ по вторичным конечным точкам (ВКТ) эффективности. В данной статье приведены наиболее значимые результаты, полученные по результатам оценки ВКТ.

В ходе исследования исследуемый препарат эффективно снижал частоту приступов кашля (табл. 1).

Как видно из представленной табл. 1 пациенты из группы 3, в отличие от остальных групп терапии, показали статистически значимое превосходство над группой плацебо для каждого из дней оценки частоты приступов кашля, начиная уже с 5-х суток терапии.

Помимо этого, в проведённом исследовании проведена сравнительная оценка по показателю «Время (дни) от визита 1 до достижения клинического излечения кашля». Медиана времени от визита 1 до достижения клинического излечения кашля в группах 1 и 2 составила 8 дней, в группе 3 — 5 дней, в группе 4 — 12 дней. По результатам сравнительного анализа статистически значимые различия были выявлены между группами 1 и 4 ( $p = 0,0098$ ), группами 3 и 4 ( $p = 0,0001$ ), группами 2 и 3 ( $p = 0,0011$ ), а также группами 1 и 3 ( $p = 0,0184$ ).

В табл. 2 обобщены результаты оценки кашля по шкалам дневного и ночного кашля и ЦРШ.

Анализ представленной табл. 2 показывает, что практически на всём протяжении исследования пациенты из группы 3 имели статистически значимое превосходство над группой плацебо.

В группе 1 доля пациентов, которым потребовалось назначение ацетилцистеина по поводу перехода непродуктивного кашля в продуктивный, составила 14,29% (5 из 35 пациентов), в

**Таблица 2. Оценка эффективности препарата Эладис® и плацебо по шкалам оценки кашля**  
**Table 2. Evaluation of the effectiveness of Eladis® and placebo using cough rating scales**

День терапии	Группа 1 (Эладис®, суточная доза 20 мг)	Группа 2 (Эладис®, суточная доза 40 мг)	Группа 3 (Эладис®, суточная доза 80 мг)	Группа 4 (Плацебо)
<b>Доля пациентов с наличием ≤1 балла по разделам «дневной кашель» и «ночной кашель» Шкалы дневного и ночного кашля к 5, 8, 11 и 15 дням после визита 1</b>				
День 5	5,71% (2/35)	2,86% (1/35)	8,57% (3/35)	0%
День 8	45,71% (16/35)*	40,00% (14/35)*	68,57% (24/35)*	13,89% (5/36)
День 11	80% (28/35)*	57,14% (20/35)	85,71% (30/35)*	52,78% (19/36)
День 15	97,14% (34/35)	91,43% (32/35)	97,14% (34/35)	94,44% (34/36)
<b>Изменение (балл) тяжести кашля по ЦРШ к 5, 8, 11 и 15 дням по сравнению с визитом 1</b>				
День 5	-2,46±1,36*	-2,37±1,03*	-3,34±1,11*	-1,39±1,48
День 8	-4,34±1,71*	-3,86±1,17*	-5,17±1,54*	-2,92±1,73
День 11	-5,51±1,52	-4,94±1,14	-5,86±1,03*	-4,72±1,98
День 15	-6,14±1,17	-6,29±1,23	-6,20±0,99	-6,03±1,95

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: \* —  $p < 0,05$  при сравнении с группой плацебо; в скобках указано количество пациентов с достижением заданного показателя по отношению к общему количеству пациентов в группе.

**Note.** Here and in Table 3: \* —  $P < 0.05$  when compared with the placebo group; the number of patients achieving a given indicator in relation to the total number of patients in the group is indicated in parentheses.

**Таблица 3. Доля пациентов с полным разрешением симптомов ОРВИ на фоне терапии препаратом Эладис® и плацебо**

**Table 3. Proportion of patients with complete resolution of ARVI symptoms during therapy with Eladis® and placebo**

День терапии	Группа 1 (Эладис®, суточная доза 20 мг)	Группа 2 (Эладис®, суточная доза 40 мг)	Группа 3 (Эладис®, суточная доза 80 мг)	Группа 4 (Плацебо)
День 4	14,29% (5/35)	2,86% (1/35)	22,86% (8/35)*	5,56% (2/36)
День 7	48,57% (17/35)*	28,57% (10/35)	77,14% (27/35)*	22,22% (8/36)
День 10	80% (28/35)*	57,14% (20/35)	80% (28/35)*	50% (18/36)
День 14	94,29% (33/35)*	88,57% (31/35)	88,57%	75%

группе 2 — 11,43% (4 из 35 пациентов), в группе 3 — 8,57% (3 из 35 пациентов), а в группе 4 — 41,67% (15 из 36 пациентов). При этом статистически значимые различия наблюдались между группами 2 и 4 ( $p=0,0066$ ), группами 1 и 4 ( $p=0,0103$ ), а также группами 3 и 4 ( $p=0,0022$ ).

Также в проведённом исследовании оценивалась «доля пациентов с полным разрешением всех симптомов ОРВИ к 4-, 7-, 10- и 14-му дням». Полученные данные представлены в табл. 3.

На всех этапах исследования (за исключением 14-го дня терапии) в группе 3 отмечалось статистически значимо большее количество пациентов с полным разрешением всех симптомов ОРВИ по сравнению с группой плацебо. Стоит отметить, что при приёме исследуемого препарата в суточной дозе 80 мг наибольшая эффективность прослеживалась на ранних сроках лечения (дни 4 и 7). Среди всех исследуемых доз, в рамках достижения данного критерия, только доза 80 мг показала статистически значимое превосходство над плацебо к 4-му дню терапии.

Оценка доли пациентов с «высокой» и «очень высокой» эффективностью, по мнению врача-исследователя, на визитах 2, 3, 4 и 5 показала, что к Визиту 2 (день 3–4) данные показатели в группе 1 достигли 5,71% (2 из 35) пациентов, в группе 2 — 2,86% (1 из 35) пациентов, в группе 3 — 17,14% (6 из 35) пациентов, а в группе 4 — 2,78% (1 из 36) пациентов. К Визиту 3 (день 8–9) «высокая» и

«очень высокая» эффективность терапии в группе 1 наблюдалась у 65,71% (23 из 35) пациентов, в группе 2 — у 57,14% (20 из 35) пациентов, в группе 3 — у 77,14% (27 из 35) пациентов, в группе 4 — у 50% (18 из 36) пациентов. К визиту 4 (день 11–12) данных показателей удалось достигнуть 88,57% (31 из 35) пациентам в группе 1; 77,14% (27 из 35) пациентам в группе 2; 97,14% (34 из 35) пациентам в группе 3 и 86,11% (31 из 36) в группе 4. К визиту 5 (день 15–16) данных показателей в группе 1 и 3 достигли все пациенты, в группе 2 — 94,29% (33 из 35) пациентов, а в группе 4 — 97,22% (35 из 36) пациентов. Статистически значимые различия были показаны между группами 3 и 4 ( $p=0,0176$ ) на Визите 3, а также между группами 2 и 3 ( $p=0,0275$ ) на Визите 4.

Всего в ходе исследования было зарегистрировано 34 НЯ у 19 пациентов. В группе 1 они были отмечены у 2 пациентов (3 НЯ), в группе 2 — у 7 пациентов (9 НЯ), в группе 3 — у 7 пациентов (18 НЯ), а в группе 4 (Плацебо) — у 3 пациентов (4 НЯ). Степень тяжести НЯ, отмеченных в течение исследования, у пациентов группы 1 была лёгкой в 100,00% (3 из 3) случаев; у пациентов группы 2 — лёгкой в 88,89% (8 из 9) случаев, средней — в 11,11% (1 из 9) случаев; у пациентов группы 3 — лёгкой в 100,00% (18 из 18) случаев; у пациентов группы 4 — лёгкой в 100,00% (4 из 4) случаев. В ходе исследования не были зарегистрированы СНЯ или НЯ, которые бы привели к до-

срочному прекращению лечения. Также не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных функций, клинического анализа крови и общего анализа мочи.

Наиболее частыми НЯ были тошнота и головная боль. Причинно-следственная связь между НЯ и назначаемой терапией в группе 1 была расценена как несвязанная в 33,33% (1/3) случаев и как сомнительная в 66,67% (2/3) случаев. В группе 2 причинно-следственная связь между НЯ и проводимой терапией не выявлена в 22,22% (2/9) случаев, в 55,56% (5/9) случаев расценивалась как сомнительная и в 22,22% (2/9) случаев — как возможная. В группе 3 причинно-следственная связь между НЯ и проводимой терапией определялась как несвязанная в 11,11% (2/18) случаев, была сомнительной в 11,11% (2/18) случаев, расценена как возможная в 11,11% (2/18) случаев и как вероятная — в 66,67% (12/18) случаев. В группе 4 причинно-следственная связь в 50% (2/4) случаев была расценена как несвязанная с приёмом плацебо и в 50% (2/4) случаев — как сомнительная.

Анализ частоты исходов НЯ показал, что к моменту завершения исследования все зарегистрированные НЯ разрешились выздоровлением без отрицательных последствий для здоровья пациентов.

## Обсуждение

Клиническая разработка и вывод на рынок нового лекарственного препарата представляют собой многоступенчатый процесс, на протяжении которого разработчик стремится получить ответы на ряд основополагающих вопросов, касающихся безопасности и эффективности оригинального препарата. С этой целью проводят клинические исследования I, II и III фаз. В исследованиях первой фазы оценивают первичные параметры безопасности и фармакокинетический профиль действующего вещества при применении препарата человеком. Клинические исследования II фазы используются в качестве основной проверки концепции состоятельности препарата в качестве терапии определённой нозологии. Далее полученные сведения проходят финальную проверку в результате масштабного клинического исследования III фазы [8, 9].

Подбор оптимальной дозы оригинального лекарственного препарата является неотъемлемой частью клинического исследования II фазы. Целевая доза должна отвечать критериям эффективности и безопасности и при этом не быть избыточной по отношению к другим исследуемым дозам. Правильный подбор дозы во многом обуславливает успех клинического исследования III фазы и определяет итоговый профиль соотношения пользы и риска препарата. При выборе низкой дозы суще-

ствует вероятность столкнуться с недостаточным терапевтическим эффектом препарата, а при выборе высокой дозы повышается риск развития НЯ. Вышеизложенные принципы были учтены при планировании и проведении описываемого клинического исследования. Соблюдение критериев отбора пациентов, чётко прописанные конечные точки эффективности и безопасности, а также строгое следование процедурам протокола исследования позволили получить достоверные данные о различных режимах дозирования препарата Эладис®.

В проведённом клиническом исследовании были изучены 3 различных суточных дозы лекарственного препарата Эладис® — 20 мг, 40 мг и 80 мг. В сравнении с другими исследуемыми дозами, суточная доза 80 мг статистически значимо превосходила плацебо по доле пациентов со снижением частоты кашля более чем на 50% к 5-му дню терапии. На фоне терапии препаратом Эладис® отмечалось более значимое снижение частоты и тяжести кашля, а также снижение потребности в назначении ацетилцистеина. Не менее важным фактором является то, что препарат Эладис® показал свою эффективность на пике инфекционного процесса (4–5 день), что особенно важно в случаях изнуряющего непродуктивного кашля. Появление на фармацевтическом рынке нового лекарственного препарата, снижающего выраженность и частоту кашля, позволит значительно улучшить качество жизни пациентов с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ.

## Заключение

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что терапевтическая эффективность препарата Эладис® в суточной дозе 80 мг статистически значимо превосходила эффективность плацебо при лечении пациентов с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ. Эффективность данной дозы была подтверждена результатами оценки ПКТ и большинства ВКТ. При этом статистически значимых различий по частоте и тяжести НЯ между исследуемыми группами терапии и плацебо не выявлено.

Таким образом, суточная доза 80 мг препарата Эладис® является оптимальной для лечения непродуктивного кашля у пациентов на фоне ОРВИ, что в последующем было подтверждено в ходе проведения клинического исследования III фазы.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента Фарм» и исследовательских центров, на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

## Литература/References

1. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2021; 84. ISBN: 978-5-6045500-5-2. [Zaitsev A.A., Okovityi S.V., Miroshnichenko N.A., Krukov E.V. Cough: Guidelines for physicians. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 2021; 84. ISBN: 978-5-6045500-5-2 (in Russian)]
2. Вёрткин А.Л., Кнорринг Г.Ю. К вопросу терапии и профилактики гриппа, ОРВИ в новой эпидемической реальности. Поликлиника. 2023; 5 (1): 24–27. [Vertkin A.L., Knorring G.Ju. On the issue of therapy and prevention of influenza, acute respiratory viral diseases in the new epidemic reality. Polyclinic. 2023; 5 (1): 24–27. (in Russian)]
3. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Clinical recommendations. Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (in Russian)]
4. Клячкина И.Л. Новые возможности лечения кашля. Вестник оториноларингологии. 2015; 5: 85–90. doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201580585-90>. [Klyachkina I.L. The new possibility for the treatment of acute cough. Bulletin of Otorhinolaryngology. 2015; 5: 85–90. doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201580585-90> (in Russian)]
5. Климова Е.А., Самошкина Е.С. Сухой кашель. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013; 5 (2): 39–44. [Klimova E.A., Samoshkina E.S. Non-productive cough. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2013; 5(2): 39–44. (in Russian)]
6. Никуфорова Г.Н. Синекод® — препарат выбора для лечения сухого кашля у детей и взрослых. РМЖ. 2011; 19 (23): 1436–1439. [Nikiforova G.N. Sinecod® — drug of choice for the treatment of dry cough in children and adults. RMJ. 2011; 19 (23): 1436–1439. (in Russian)]
7. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006; 56 (9): 652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
8. Torres-Saavedra P. A, Winter K. A. An Overview of Phase II Clinical Trial Designs. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2022; 112 (1): 22–29. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.07.1700.
9. Van Norman G. A. An Overview of Phase II Clinical Trial Designs. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019; 24; 4 (3): 428–437. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.02.005.

Поступила/Received 30.04.2024

Принята в печать/Accepted 25.05.2024

## Информация об авторах

Вольная Елена Дмитриевна — главный врач ЗАО «ЮНИМЕД-С», Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0000-6107-2313

Теплых Светлана Валерьевна — к. м. н., генеральный директор ООО «Профессорская клиника», Пермь, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1997-7279

Попова Варвара Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры семейной медицины ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6524-1575

Василевская Ольга Альбертовна — ассистент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия. ORCID ID: 0009-0004-5187-2359

Полякова Екатерина Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. SPIN code: 3880-4457. ORCID ID: 0000-0002-3231-6152

Ушакова Светлана Евгеньевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8903-0948

Шуныков Виктор Борисович — к. м. н., врач-терапевт в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9703-0537

Глобенко Александр Александрович — руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 8135-0575. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663

Капашин Алексей Валерьевич — руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9437-0322

Пасько Максим Андреевич — к. м. н., специалист группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 9153-0244. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736

## About the authors

Elena D. Volnaya — Chief Physician of «UNIMED-S», CJSC, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0000-6107-2313

Svetlana V. Teplykh — Ph. D. in Medicine, CEO of «Professor Clinic», LLC, Perm, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1997-7279

Varvara V. Popova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Family Medicine AF and DPO, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6524-1575

Olga A. Vasilevskaya — Assistant at the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia. ORCID ID: 0009-0004-5187-2359

Ekaterina A. Polyakova — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course in Endocrinology and Cardiology at the G. F. Lang Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. SPIN code: 3880-4457. ORCID ID: 0000-0002-3231-6152

Svetlana E. Ushakova — D. Sc. in Medicine, Associate professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and Endocrinology, Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8903-0948

Victor B. Shunkov — Ph. D. in Medicine, Physician at the Saint Petersburg Clinical Hospital «RZD-Medicine», Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9703-0537

Alexander A. Globenko — Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. SPIN code: 8135-0575. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663

Aleksey V. Kapashin — Head of the Group for Development and Analysis of the Clinical Trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9437-0322

Maksim A. Pasko — Ph. D. in Medicine, Specialist of the Group for Development and Analysis of the Clinical Trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. SPIN code: 9153-0244. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736

## Профилактика повторного инфаркта миокарда в амбулаторных условиях

\*З. А. КАМБАЧОКОВА<sup>1</sup>, М. В. ГУРИЖЕВА<sup>1</sup>, Р. М. АРАМИСОВА<sup>1</sup>, П. П. АЛИХАЖИЕВА<sup>1</sup>, Л. А. АБДУРАХМАНОВА<sup>1</sup>, Ф. Р. АЛИЕВА<sup>1</sup>, Х. Х. ГАДАБОРШЕВА<sup>1</sup>, А. А. ЗЕУШЕВ<sup>1</sup>, К. В. КУДАЛИЕВА<sup>2</sup>, Н.-М. В. ИСМАИЛОВ<sup>1</sup>, Д. А. ШАНИБЕЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, Россия

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель** — изучение медико-социальной характеристики больных с повторными инфарктами миокарда (ПИМ), особенностей течения, степени вклада факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в его развитие для оптимизации мер вторичной профилактики на уровне первичного звена здравоохранения. **Материал и методы.** Часть исследования проводилась на основе ретроспективного анализа амбулаторных карт всех больных, состоящих на диспансерном учёте с перенесённым первичным ИМ и ПИМ. Были проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования. **Результаты.** В исследуемой популяции имелись как немодифицируемые, так и модифицируемые ФР, среди которых наиболее частые — низкий уровень физической активности, избыточная масса тела, дислипидемия и АГ. В результате исследования выявлены и гендерные различия в распространённости ФР ИБС, которые необходимо учитывать при проведении вторичной профилактики на амбулаторном этапе. У больных с ПИМ выявлены отчётливые корреляции между ФР, клинико-лабораторными, гемодинамическими и морфофункциональными показателями. Наиболее значимыми у больных с ПИМ оказались корреляции между числом осложнений и степенью систолической дисфункции сердца, нарушениями липидного обмена. Эффективное ведение пациентов, перенёвших ИМ, на амбулаторном этапе позволит снизить риски повторных сердечно-сосудистых осложнений и положительно повлияют на отдалённый прогноз и клинические конечные точки ИМ.

**Ключевые слова:** повторный инфаркт миокарда; факторы риска; поликлинический этап реабилитации

**Для цитирования:** Камбачокова З. А., Гурижеева М. В., Арамисова Р. М., Алихажиева П. П., Абдурахманова Л. А., Алиева Ф. Р., Гадаборшева Х. Х., Зеушев А. А., Кудалиева К. В., Исмаилов Н.-М. В., Шанибеева Д. А. Профилактика повторного инфаркта миокарда в амбулаторных условиях. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (5–6): 43–47. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-43-47>. EDN: AGXCGF

## Prevention of Recurrent Myocardial Infarction in an Outpatient Setting

\*ZARETA A. KAMBACHOKOVA<sup>1</sup>, MADINA V. GURIZHEVA<sup>1</sup>, RINA M. ARAMISOVA<sup>1</sup>, PETIMAT P. ALIKHAZHIEVA<sup>1</sup>, FIRDOZ R. ALIEVA<sup>1</sup>, KHYADI KH. GADABORSHEVA<sup>1</sup>, ASKER A. ZEUSHEV<sup>1</sup>, LIZA A. ABDURAKHMANOVA<sup>1</sup>, KAMILLA V. KUDALIEVA<sup>2</sup>, NUR-MOKHMAD V. ISMAILOV<sup>1</sup>, DARINA A. SHANIBEEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

<sup>2</sup> First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**The aim was to study** the medical and social characteristics of patients with repeated myocardial infarction (MI), features of the course of the disease, as well as the degree of contribution of cardiovascular disease (CVD) risk factors (RFs) to its development, in order to optimize secondary prevention measures at the primary health care level. **Material and methods.** Part of the study was carried out on the basis of a retrospective analysis of the outpatient records of all patients registered at the dispensary who had suffered primary MI and recurrent MI. Clinical, laboratory, and instrumental studies were carried out. **Results.** The study population had both non-modifiable and modifiable risk factors, among which the most common were low levels of physical activity, excess body weight, dyslipidemia and hypertension. The study also revealed gender differences in the prevalence of risk factors for coronary artery disease, which must be taken into account when conducting secondary prevention at the outpatient stage. Clear correlations were revealed between RF, clinical, laboratory, hemodynamic, and morphological, as well as functional parameters in patients with recurrent MI. The most significant correlations in patients with recurrent MI were between the number of complications and the degree of systolic cardiac dysfunction, as well as lipid metabolism disorders. Effective management of patients who have

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



EDN: AGXCGF

\*Correspondence to:  
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



had an MI on an outpatient basis will reduce the risks of recurrent cardiovascular complications and will positively affect the long-term prognosis and clinical endpoints of MI.

**Keywords:** recurrent myocardial infarction; risk factors; outpatient rehabilitation stage

**For citation:** Kambachokova Z. A., Gurizheva M. V., Aramisova R. M., Alikhazhieva P. P., Abdurakhmanova L. A., Alieva F. R., Gadaborsheva Kh. Kh., Zeushev A. A., Kudalieva K. V., Ismailov N.-M. V., Shanibeeva D. A. Prevention of recurrent myocardial infarction in an outpatient setting. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 43–47. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-43-47>. EDN: AGXCGE

## Введение

На современном этапе острый инфаркт миокарда остаётся одной из актуальных проблем кардиологии в силу высокой смертности, инвалидизации и летальности. У больных, перенёвших инфаркт миокарда (ИМ), риск внезапной смерти в 4–6 раз превышает данный риск в общей популяции [1, 2]. Несмотря на активное внедрение мер вторичной профилактики, частота повторных инфарктов миокарда (ПИМ) остаётся высокой (25–29%). Повторные инфаркты отличаются более тяжёлыми последствиями и высокой летальностью [3–6].

Важная роль в реабилитации больных, перенёвших ИМ, принадлежит первичному звену здравоохранения, обеспечивающему выполнение основного объёма лечебно-диагностических и профилактических мероприятий. При этом вклад отдельных факторов, включая медико-социальные, клинические, функциональные, в риск развития ПИМ остаётся недостаточно изученной [7, 8].

Цель исследования — изучение медико-социальной характеристики больных с ПИМ, особенностей течения, степени вклада факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в его развитие для оптимизации мер вторичной профилактики на уровне первичного звена здравоохранения.

## Материал и методы

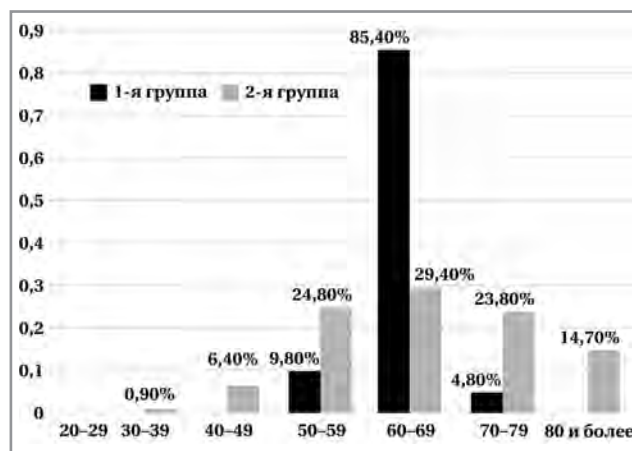
Первая часть исследования проводилась на основе ретроспективного анализа амбулаторных карт всех больных, состоящих на диспансерном учёте с перенесённым первичным ИМ и ПИМ. Сроки включения больных в исследование: январь 2020 г. — декабрь 2022 г. Для сравнения исследуемых параметров больные, включённые в исследование ( $n=150$ ), были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошёл 41 больной (28 мужчин и 13 женщин) с диагнозом ПИМ. Средний возраст пациентов с ПИМ составил  $63,5 \pm 2,1$  лет. Во 2-ю группу ( $n=109$ ) вошли больные, перенёвшие первичный ИМ. Из них: 78 мужчин и 31 женщина. Средний возраст колебался от 45 до 82 лет.

Аналізу были подвергнуты следующие параметры: пол, возраст, наблюдение у врача по поводу ССЗ, ФР (наследственность, индекс массы тела; уровни физической активности, артериального давления (АД), общего холестерина и фракций, глюкозы крови, статус курения).

Затем были проведены клиничко-лабораторные исследования в соответствии с медико-экономическими стандартами и инструментальные исследования, которые включали: ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭХО-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ и АД, коронароангиографию. Проводился анализ частоты плановых и экстренных госпитализаций. Для определения исходов заболевания с больными или их родственниками устанавливали контакт, выясняя жизненный статус больных.

## Результаты и обсуждение

Возрастная структура пациентов в исследуемых группах представлена на рисунке.



Возрастная структура в группах исследования.  
Age structure in study groups.

В возрастной структуре пациентов как с первичным ИМ, так и ПИМ наибольший удельный вес составили 60–69-летние. На момент регистрации ПИМ работали 32,3% больных, остальные являлись пенсионерами либо инвалидами по заболеванию (табл. 1).

У больных ПИМ классический ангинозный вариант течения встречался достоверно реже, чем при первичном ИМ. Атипичная клиника ПИМ имела у 5,2% мужчин и 20,6% женщин, ранняя постинфарктная стенокардия выявлена у 23,7% мужчин и у 12,7% женщин. Второй ИМ был зарегистрирован у 7,4%, третий — у 0,9% больных.

При сравнительном анализе удельного веса Q-образующего ИМ у больных с первичным ИМ и ПИМ выявлено преобладание Q-ИМ у пациентов с ПИМ (11% и 44,4 случаев, соответственно). При этом Q-ИМ наблюдался чаще у мужчин (65,3%), чем у женщин (34,7%) с ПИМ.

Анализ локализации зоны инфаркта у больных первичным ИМ показал, что в 30,8% случаев поражалась нижняя, у 25,6% пациентов — передняя стенка левого желудочка (ЛЖ). У пациентов с ПИМ чаще был диагностирован ИМ задней стенки ЛЖ.

Таким образом, течение ПИМ у мужчин имело свои особенности: частое развитие Q-инфаркта (65,3 против 34,7%), развитие ранней пост-

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов 1-й группы****Table 1. Clinical characteristics of patients in group 1**

Показатели	Мужчины (n=28)	Женщины (n=13)	p
Средний возраст	65,2±1,8 лет	67,3±1,7 лет	0,0005
Q-ПИМ	65,3%	34,7%	0,9
Ранняя постинфарктная стенокардия	23,7±6,4%	12,7±4,6%	0,0004
Острые аневризмы сердца	10,8%	1,1%	0,8
Атипичная клиника ПИМ	5,2±2,7%	20,6±5%	0,0004

**Таблица 2. Сравнительный анализ частоты и структуры аритмий сердца в группах****Table 2. Comparative analysis of the frequency and structure of cardiac arrhythmias in the groups**

Показатели	Группа I (n=41)	Группа II (n=109)	p
Желудочковая э/систолия > III гр. по Lown	49,1%	33,3%	0,034
Предсердная э/систолия	91,5%	78,2%	0,042
ФП	6,2%	6,41%	0,8

инфарктной стенокардии, формирование аневризм сердца. Атипичная «стёртая» клиника ПИМ была характерна для лиц женского пола.

Изучение особенностей течения ИМ в двух группах выявило, что наиболее частыми осложнениями перенесённого ранее ИМ в обеих группах были нарушения сердечного ритма (у 16 и 12%, соответственно), отёк лёгких (у 14 и 11%, соответственно), кардиогенный шок (у 3 и 2%, соответственно). У больных 1-й группы чаще, чем у пациентов 2-й группы, наблюдалось рецидивирующее течение ИМ.

В исследуемых группах были изучены возможные причины развития ПИМ, факторы, ухудшающие течение и прогноз ИБС. Среди обследованных пациентов в 48,4% случаев в 1-й группе и 45,6% во 2-й группе выявлена наследственная отягощённость по ИБС. В первой группе артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 44,6%, во 2-й группе — у 53,2% пациентов.

Более выраженные нарушения липидного профиля наблюдались у больных с ПИМ. В отличие от первичного ИМ, у всех больных зарегистрировано значительное повышение триглицеридов (ТГ). Нарушение толерантности к углеводам диагностировано у 18,7%, СД 2 типа у 27,4% пациентов ПИМ.

У женщин в обеих группах средний показатель индекса массы тела (ИМТ) был выше, чем у мужчин (32,4±0,8 кг против 26,7±0,5 кг ( $p=0,0003$ )). В целом в группах исследования низкая физическая активность была выявлена у 62,5% пациентов. Среди мужчин гиподинамия выявлена в 36,7%, среди женщин — в 68,2% случаев. В обеих группах определялось сочетание трёх и более ФР. Наиболее частыми сочетаниями у больных ПИМ были наследственная предрасположенность, АГ, дислипидемия, вредные привычки.

**Результаты структурно-функциональных параметров сердца.** Большинство пациентов обеих групп имели сниженную ФВ ЛЖ (69,7% в 1-й группе и 61,4% — во 2-й группе). Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностирована у 27,6%

женщин и 36,0% мужчин ( $p=0,1$ ) с ПИМ. Гипертрофия ЛЖ выявлена у 59,7% пациентов первой группы и у 52,5% — второй ( $p=0,08$ ). Формирование острой аневризмы ЛЖ обнаружено у 10,8% пациентов 1-й группы и в 1,1% случаев — во 2-й ( $p=0,8$ ).

Таким образом, наблюдались достоверные различия изменений функции сердца у больных с первичным ИМ и ПИМ: нарастание диастолической дисфункции в большей степени у больных с ПИМ.

При изучении корреляции показателей, характеризующих АГ с другими ФР, выявлена их значимая зависимость от возраста больных, наследственной отягощённости по ИБС, курения, употребления алкоголя, массы тела, нарушений липидного и углеводного обмена. Неблагоприятная роль АГ заключалась в том, что при её наличии у больных с первичным ИМ и ПИМ отмечалось снижение систолической функции ЛЖ, выраженная дилатация левых камер сердца и увеличение частоты диастолической дисфункции ЛЖ. Важно отметить, что у больных с ПИМ число осложнений и их комбинаций было значительно большим, чем при первичном ИМ.

В группе больных с ПИМ значимо чаще встречалась высокая градация желудочковых экстрасистол (ЖЭС) по Lown (табл. 2).

**Результаты анализа приверженности больных с ПИМ к лечению.** Одной из основных проблем вторичной профилактики является низкая приверженность к лечению как до, так и после ИМ. Среди пациентов преобладали недостаточно приверженные пациенты (65% в 1-й группе против 74% во 2-й,  $p=0,72$ ). Причём меньшая приверженность к лечению отмечалась у мужчин — 41,7% против 50,2% у женщин. Самая высокая приверженность отмечалась к приёму антиагрегантов: 89% пациентов регулярно принимали рекомендованные препараты аспирина. Наименьшая приверженность отмечалась к приёму статинов.

Низкая приверженность к терапии была связана с улучшением их самочувствия после проведённого лечения и потерей мотивации к его продолжению.

**Показатели повторных госпитализаций больных после первичного и повторного инфарктов миокарда.** Более трети больных ИМ (36,5%) после выписки из стационара в течение трёх лет наблюдения были госпитализированы по поводу повторного острого коронарного синдрома (ОКС). Повторный ИМ был диагностирован у 6,2% больных в первые 6 мес после перенесённого ИМ. В связи с повторным ОКС в течение всего периода наблюдения каждый четвёртый пациент подвергся повторному ЧКВ. За время наблюдения в 1-й группе зарегистрировано 4 случая ПИМ (у 9,8% пациентов), причём два из них оказались фатальными, во 2-й группе — 7 случаев ПИМ, 2 смертных. Смертность при повторных сердечно-сосудистых событиях была выше у больных с ПИМ.

Важное значение в возникновении ИБС и её прогрессировании принадлежит ФР. Необходимо отметить, что у 32% больных с первичным и ПИМ избыточная масса тела и ожирение наблюдались на протяжении довольно длительного времени — от 6 до 20 лет. Избыточная масса тела была более неблагоприятным фактором для больных с первичным и особенно повторным Q-ИМ, поскольку показатели систолической функции сердца при её наличии снижались. При ПИМ, в отличие от первичного, выявлялась значимая прямая корреляция с концентрацией общего холестерина, ТГ и глюкозы в сыворотке крови.

Важно отметить, что у мужчин с ПИМ чаще встречалось осложнённое течение с более выраженной систолической дисфункцией сердца, увеличением числа аритмий, повышением концентрации атерогенных фракций липидов в сыворотке крови. Сахарный диабет чаще встречался у больных с осложнённым течением ПИМ ( $p < 0,01$ ).

У подавляющего числа больных с первичным и ПИМ диагностирована ГЛЖ (у 62 и 76% больных, соответственно).

Таким образом, в исследуемой популяции имелись как не модифицируемые, так и модифицируемые ФР среди которых наиболее частые — низкий уровень физической активности, избыточная масса тела, дислипидемия и АГ. В результате исследования выявлены и гендерные различия в распространённости ФР ИБС, которые необходимо учитывать при проведении вторичной профилактики на амбулаторном этапе.

## Литература/References

1. Волкова Э.Г. Научно-обоснованные подходы в предупреждении повторного инфаркта миокарда. Популяционное здоровье. Союз науки и практики. 2005; 2 (10): 15–18. [Volkova E.G. Nauchno-obosnovannye podkhody v preduprezhdenii povtornogo infarkta miokarda. Populyatsionnoe zdorov'e. Sojuz Nauki i Praktiki. 2005; 2 (10): 15–18. (in Russian)]
2. Михайлов А.А. Ведение больных, перенёсших инфаркт миокарда. РМЖ «Медицинское обозрение». 2020; 8: 74–79. [Mikhajlov A.A. Vedenie bol'nykh, perenessikh infarkt miokarda. RMZh «Meditsinskoe obozrenie». 2020; 8: 74–79. (in Russian)]

## Выводы

1. У больных с первичным и повторным инфарктом миокарда выявлена высокая распространённость ФР ССЗ, что свидетельствует о недостаточной эффективности мер вторичной профилактики на амбулаторном этапе.

2. У больных с первичным ИМ и ПИМ, находящихся на этапе поликлинической реабилитации, остаётся высоким риск повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

3. Выявлены гендерные особенности течения ПИМ: женщины имели более длительный анамнез, предшествующий инфаркту, атипичную клиническую картину.

4. Большая частота и выраженность нарушений углеводного и жира-липидного обмена в женской популяции подчёркивает их значимость для развития сердечно-сосудистых осложнений и необходимость учёта при планировании профилактических мероприятий на амбулаторном этапе.

5. У больных с ПИМ выявлены отчётливые корреляции между ФР, клинико-лабораторными, гемодинамическими и морфофункциональными показателями. Наиболее значимыми у больных с ПИМ оказались корреляции между числом осложнений и степенью систолической дисфункции сердца, нарушениями липидного обмена.

## Практические рекомендации

1. При проведении комплекса реабилитационных мероприятий у больных с перенесённым ИМ целесообразно выявить наличие наиболее значимых ФР по развитию ПИМ.

2. Эффективное ведение пациентов, перенёсших ИМ, на амбулаторном этапе позволит снизить риски повторных сердечно-сосудистых осложнений и положительно повлияют на отдалённый прогноз и клинические конечные точки ИМ.

3. С учётом специфических гендерных различий течения и лечения ССЗ необходим персонализированный подход к определению риска повторных сердечно-сосудистых событий и формированию вторичной профилактики.

4. У пациентов с ПИМ следует повышать приверженность к терапии, что позволит снизить риск повторных коронарных событий, прогрессирования ХСН, госпитализаций и смертельных исходов.

3. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017; 16 (1): 10–50. [Barbarash O.L., Sedykh D.Jyu., Gorbunova E.V. Osnovnye faktory, opredelyajushchie risk razvitiya povtornogo infarkta miokarda. Serdtse: Zhurnal Dlya Praktikujuushchikh Vrachey. 2017; 16 (1): 10–50. (in Russian)]
4. Бойцов С.А. Амбулаторно-поликлинический регистр Рекваза: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011; 26 (4–1): 41–46. [Bojtsov S.A. Ambulatorno-poliklinicheskij registr Rekvaza: dannye



- prospektivnogo nabljudeniya, otsenka riska i iskhody u bol'nykh. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Tomsk). 2011; 26 (4–1): 41–46. (in Russian)]
5. Михайлов А.А. Ведение больных, перенёвших инфаркт миокарда. РМЖ «Медицинское обозрение». 2020; 8: 74–79. [Mikhajlov A.A. Vedenie bol'nykh, perenessikh infarkt miokarda. RMZh «Meditsinskoe Obozrenie». 2020; 8: 74–79. (in Russian)]
  6. Новикова И.А., Некрутенко Л.А., Лебедева Т.М. и др. Пациент после инфаркта миокарда: факторы риска новых сердечно-сосудистых катастроф. Анализ риска здоровью. 2019; 1: 135–143. [Novikova I.A., Nekrutenko L.A., Lebedeva T.M. i dr. Patsient posle infarkta miokarda: faktory riska novykh serdechno-sosudistykh katastrof. Analiz Riska Zdorov'ju. 2019; 1: 135–143. (in Russian)]
  7. Самородская И.В., Бойцов С.А. Повторный инфаркт миокарда: оценка, риски, профилактика. Российский кардиологический журнал. 2017; 6 (146): 139–145. [Samorodskaya I.V., Bojtsov S.A. Povtorny infarkt miokarda: otsenka, riski, profilaktika. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal. 2017; 6 (146): 139–145. (in Russian)]
  8. Яковлев В.В. Факторы риска и особенности течения повторного инфаркта миокарда у мужчин различного возраста. Автореферат дис. на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург. 2011; 43. [Yakovlev V.V. Faktory riska i osobennosti techeniya povtornogo infarkta miokarda u muzhchin razlichnogo vozrasta. Avtoreferat dis. na soiskanie uchenoj stepeni doktora meditsinskih nauk. Sankt-Peterburg. 2011; 43. (in Russian)]

Поступила / Received 24.03.2024

Принята в печать / Accepted 25.04.2024

## Информация об авторах

*Камбачокова Зарета Анатольевна* — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Гурижева Мадина Валериановна* — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Арамисова Рина Мухамедовна* — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Алихажиева Петимат Пайзуллаевна* — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Алиева Фирдоз Руслановна* — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Гадаборшиева Хяди Хамзатовна* — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Зеушев Аскер Ахмедович* — студент 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Абдурахманова Лиза Алмановна* — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Кудалиева Камилла Владимировна* — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова

*Исмаилов Нур-Мохмад Висхаевич* — студент 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Шанибева Дарина Арсеновна* — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

## About the authors

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

*Madina V. Gurizheva* — Ph. D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

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

*Petimat P. Alikhazhieva* — 6<sup>th</sup> year student with a «General Medicine» major at the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Firdoz R. Alieva* — 6<sup>th</sup> year student with a «General Medicine» major at the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Khyadi Kh. Gadaborsheva* — 6<sup>th</sup> year student with a «General Medicine» major at the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Asker A. Zeushev* — 6<sup>th</sup> year student with a «General Medicine» major at the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Liza A. Abdurakhmanova* — 6<sup>th</sup> year student with a «General Medicine» major at the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Kamilla V. Kudaliev* — First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

*Nur-Mokhammad V. Ismailov* — 6<sup>th</sup> year student with a «General Medicine» major at the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Darina A. Shanibeeva* — 6<sup>th</sup> year student with a «General Medicine» major at the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

# Динамический анализ антибиотикорезистентности штаммов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей специализированного психического стационара

Н. Н. МИТРОФАНОВА, \*И. А. СОРОКИН

Пензенский государственный университет Медицинский институт, Пенза, Россия

## Резюме

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одной из самых распространённых инфекций, приобретаемых в психиатрических стационарах. Целью данного исследования являлся анализ изменения активности антибиотиков в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* и их концентрации у пациентов специализированного психиатрического стационара, необходимый для динамического анализа антибиотикорезистентности и предотвращения её развития в будущем. Ретроспективно проанализировано 144 результата (34 мужчины и 110 женщин) с выявленной ИМП за период с 2017 по 2019 и 2021 гг., возбудителями которой являлись казуативный патоген — *E. coli* ( $n=82$ ) и представитель грамположительной флоры — *S. aureus* ( $n=62$ ). Полученные результаты позволяют судить о том, что антибиотикорезистентность возбудителей ИМП может иметь отрицательный тренд на распространённость устойчивых штаммов. Ципрофлоксацин являлся наиболее активным антибиотиком в отношении ИМП, вызванной *E. coli*. *S. aureus* обладает большей резистентностью к антибиотикам и имеет большую предрасположенность к фиксации в мочевыводящих путях за счёт создания биоплёнок.

**Ключевые слова:** инфекция мочевыводящих путей, кишечная палочка, золотистый стафилококк, антибиотикорезистентность, психиатрические стационары.

**Для цитирования:** Митрофанова Н. Н., Сорокин И. А. Динамический анализ антибиотикорезистентности штаммов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей специализированного психического стационара. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (5–6): 48–54. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-48-54>. EDN: YWVRWZ.

## Dynamic Analysis of Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* Strains in Patients with Urinary Tract Infections in a Specialized Psychiatric Hospital

NATALIA N. MITROFANOVA, \*ILYA A. SOROKIN

Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia

## Abstract

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections acquired in psychiatric hospitals. The aim of this study was to analyze the change in antibiotic activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* and their concentrations in patients at a specialized psychiatric hospital, which is necessary for the dynamic analysis of antibiotic resistance and to prevent its future development. The authors retrospectively analyzed 144 outcomes (34 men and 110 women) with an identified UTI, the causative pathogens of which were *E. coli* ( $N=82$ ) and a representative of the gram-positive flora, *S. aureus* ( $N=62$ ). The results suggest that antibiotic resistance of UTI pathogens may have a negative trend on the prevalence of resistant strains. Ciprofloxacin was the most active antibiotic against UTIs caused by *E. coli*. *S. aureus* is more resistant to antibiotics and has a greater predisposition to fixation in the urinary tract due to the creation of biofilms.

**Keywords:** urinary tract infection, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, psychiatric hospitals.

**For citation:** Mitrofanova N. N., Sorokin I. A. Dynamic analysis of antibiotic resistance of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains in patients with urinary tract infections in a specialized psychiatric hospital. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 48–54. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-48-54>. EDN: YWVRWZ.

## Введение

Инфекция мочевыводящих (ИМП) вызывается как грамотрицательными, так и грамположительными бактериями. Наиболее распространён-

ным возбудителем как неосложнённых, так и осложнённых ИМП является уропатогенная кишечная палочка (УРЕС) [1]. УРЕС отличается от других штаммов *Escherichia coli* наличием факто-

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: iluh30072001@yandex.ru



\*Correspondence to:  
E-mail: iluh30072001@yandex.ru



EDN: YWVRWZ

ров патогенности, среди которых адгезины играют первостепенную роль. Однако, не смотря на связь ИМП с UPEC, обладающей повышенным сродством к 1M-рецептору клеток эпителия мочевого пузыря, она может вызываться штаммом, фенотипически идентичным таковому у комменсальных кишечных изолятов [2, 3]. Отдельное место в структуре возбудителей ИМП занимает *Staphylococcus aureus*. Особое значение при этом имеет полирезистентный или метициллинорезистентный золотистый стафилококк (MRSA), появление которого напрямую связано с повсеместным применением и распространением антибиотиков [4, 5]. Возбудители из локальных очагов, например, мочевыводящих путей, обычно менее устойчивы к антибиотикам по сравнению с выделенными из крови штаммами MRSA [6].

На развитие ИМП, помимо возраста, влияют такие факторы, как диабет, травмы спинного мозга, длительная катетеризация [7]. Пожилые люди с психическими заболеваниями чаще испытывают местные симптомы ИМП, в отличие от психически здоровых людей, что однако не исключает вероятность инфицирования последних [8]. Иногда при ИМП возможно развитие септического состояния с последующим развитием вторичных инфекционных очагов. Возможен также гематогенный и лимфогенный путь инфицирования самой мочевыводящей системы.

Одним из предрасполагающих факторов развития вторичной ИМП является бактериальная пневмония (БП), нередко ассоциируемая с вирусной инфекцией [9]. Частым возбудителем как ИМП, так и БП с экзогенным или эндогенным источником инфицирования является *Klebsiella pneumoniae* [10, 11]. Психические заболевания и пневмония могут являться сопутствующими звеньями при развитии ИМП. Совокупность патологических процессов свидетельствует об исходном глубоком поражении головного мозга, что является фактором неблагоприятного исхода при пневмонии, которая ассоциируется с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и последующим возникновением цистита [12–16].

Развитию рецидивирующих инфекционных процессов и суперинфекций также может способствовать приём нейролептиков, обладающих миелотоксическим побочным действием [10]. Одним из предрасполагающих факторов развития ИМП являются почечные камни, в особенности коралловидный нефролитиаз. В 49–68% случаев они прямо ассоциированы с ИМП, вызванной микроорганизмами, продуцирующими уреазу [17, 18]. Доказано тератогенное отягощение ИМП, что может быть актуально для фертильных женщин, имеющих расстройства психики. Так, у 81,9% беременных пациенток отмечалась угроза выкидыша, у 73,4% — анемия, у 25,5% — развитие ге-

стоза, в 30% случаев наблюдались нарушения функционального состояния плода. Наиболее частыми возбудителями ИМП у беременных являлись *E. coli* (60,6%), *K. pneumoniae* (13,8%) и *Enterococcus saprophyticus* (10,6%). Во избежание развития осложнений со стороны матери и плода, при подозрении на ИМП, рекомендуется наряду с рутинными методами диагностики проводить бактериологическое исследование мочи [19, 20].

Опасность вышеперечисленных инфекционных процессов заключается в сложности их лечения, особенно при наличии нозокомиального источника. Проблема рациональной антибиотикотерапии (АТ) является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Даже мощный арсенал антибактериальных средств зачастую не гарантирует благоприятный исход и отсутствие риска развития осложнений [21].

Лечение ИМП антибиотиками приводит не только к более быстрому разрешению симптомов, но и способствует формированию устойчивых уропатогенных и комменсальных бактерий, а также отрицательно влияет на эубиоз. Ещё в 2006 г. сравнительный фармакоэкономический анализ так называемой «нестандартной» терапии антибиотиками при ИМП, которая проводилась с соблюдением рекомендаций по эмпирическому выбору противомикробного средства, и терапии с выполнением микробиологической диагностики показал явные преимущества последней [22]. Поскольку уропатогены становятся всё более устойчивыми к доступным антибиотикам, изучаются альтернативные стратегии лечения ИМП [1].

Так, обучение медсестёр и медицинских работников в сочетании с использованием разработанного протокола ASM/UTI может значительно сократить назначение антибиотиков при ИМП в учреждениях долгосрочного ухода [15]. Несоблюдение же стандартов, рекомендаций в терапии и диагностике определяет низкую результативность лечения и перерасход ресурсов здравоохранения [22]. Экономические потери в мире, ассоциируемые с мероприятиями, направленными на диагностику и лечение ИМП, составляют от 100 до 200 млн евро ежегодно. Только в США затраты на лечение ИМП составляют порядка 2 млн долларов в год при регистрации 8,6 млн обращений в медицинские учреждения [23, 24].

Однако сложность состоит не только в своевременной и специфической АТ, но и в правильной комбинации антибиотиков, знания «антибиотического анамнеза» и вида возбудителя. Например, было выявлено, что при первоначальном добавлении бета-лактамов антибиотиков и последующем применении аминогликозидов у *Pseudomonas aeruginosa* развивается множественная устойчивость. Если же сначала использовать аминогликозиды с последующим добавлением в среду бета-

лактамов, то культура приобретёт чувствительность к антибиотикам аминогликозидного ряда. Приобретение гиперчувствительности к одному виду антибиотиков в процессе развития резистентности к другому получило название коллатеральной чувствительности [25]. Следствием течения и хронизации инфекционных процессов при совокупности всех сопутствующих обстоятельств является рост среди показателя «потерянные годы потенциальной жизни» (ПППЖ), иными словами, происходит избыточная смертность среди пациентов с психическими расстройствами и гнойно-септическими заболеваниями [26].

До сих пор остаётся не ясной причина роста клинической значимости ИМП. Вероятно, это может быть связано с изжившей себя, но всё ещё поддерживающейся среди урологов и микробиологов догмой о стерильности мочи. Данный стереотип повлёк за собой невключение анализа микробиома органов мочевой системы в таких фундаментальных исследованиях, как «Human microbiome project». Только начиная с 2004 г. в первую очередь с отечественных работ начался постепенный пересмотр взглядов, связанный с накоплением прямых и косвенных экономических, статистических данных, доказывающих ошибочность предположения об асептичности урины [27].

Так же росту заболеваемости могла способствовать этиологическая структура патогенов. На протяжении долгого времени в работах, в том числе и зарубежных авторов, указывалось на то, что единственным возможным возбудителем практически во всех случаях ИМП является стандартный патоген *E. coli*, поэтому методики лечения были сосредоточены на АТ против семейства Enterobacteriaceae и, в редких случаях, включали возможность использования терапии против иных форм уропатогенов. Сейчас данное семейство по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре этиологии ИМП, однако в последние годы сформировался большой пласт медленно растущих, анаэробных микроорганизмов, которые не могут быть обнаружены при бактериологическом исследовании на наличие других возбудителей. Не последнюю роль в увеличении значимости нетипичных для ИМП инфекционных агентов и резистентности типичных штаммов, как было указано выше, сыграло повсеместное назначение эмпирической АТ до получения результата бактериологического исследования.

В рекомендации от European Association of Urology (EAU) долгое время была указана терапия, нацеленная, в первую очередь, на казуальные патогены. Таким образом, помимо аэробных микроорганизмов существует обширный пласт трудно культивируемых, в том числе анаэробных возбудителей ИМП, антибиотикорезистентность которых практически не изучена [7, 27].

Цель исследования — динамическое изучение изменения активности антибиотиков в отношении *E. coli* и *S. aureus* и их концентрации у пациентов специализированного психиатрического стационара.

## Материал и методы

Ретроспективно было проанализировано 144 результата анализа мочи на антибиотикорезистентность с выявленной ИМП, которая обнаруживалась как у мужского ( $n=34$ ), так и у женского пола ( $n=110$ ). Этиологическими агентами являлись казуальный патоген *E. coli* ( $n=82$ ) и представитель грамположительной флоры *S. aureus* ( $n=62$ ). Данные микроорганизмы являлись этиологической основой нашего исследования, поскольку именно они в подавляющем большинстве случаев являлись возбудителями ИМП у пациентов специализированного психиатрического стационара. Активность антибиотиков в отношении *E. coli* и *S. aureus* рассматривалась за период 2017–2019 гг. и 2021 г. Выборке подвергались препараты, наиболее часто применяемые для оценки эффективности АТ. Исследование включало определение концентрации КОЕ ( $n=89$ ) рассматриваемых возбудителей. 2020 г. и 2021 г. у *S. aureus* был исключён из выборки из-за малого количества анализов.

Статистическая обработка данных проводилась в пакете программ Microsoft Office 2020. Активность антибиотиков определялась путём расчёта процентных отношений между «устойчивым» и «чувствительным» результатом. «Малочувствительная» реакция микроорганизма относилась к первой группе. Данные по активности для каждого препарата представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения процента за весь период наблюдения ( $M\pm m$ ). Зависимость полученных результатов оценивалась с использованием коэффициента Пирсона, значимость которого оценивалась с применением обратного распределения критерия Стьюдента ( $t$ -критерия). Для оценки степени соответствия изменения чувствительности антибиотиков относительно логарифмической трендовой модели использовался коэффициент достоверности аппроксимации ( $R^2$ ).

## Результаты исследования

Среди пациентов с инфекциями мочевыводящих путей специализированного психиатрического стационара доля мужчин составила 31%, а доля женщин — 69%. При этом обнаружилось, что ИМП, вызванной *E. coli*, страдает 32% мужчин и 68% женщин, в то время как ИМП, вызванной *S. aureus*, только 21% лиц мужского пола и 79% женского пола, по данным за 2017–2019 гг.

Цефтриаксон обладал наибольшей и стабильной активностью ( $45,1\pm 6,3$ ) в отношении *E. coli*, что характеризуется низким значением коэффициента аппроксимации ( $R^2=0,12$ ) и относительно небольшим стандартным отклонением от процентного отношения эффективности АТ. Гентамицин и амикацин обладали меньшей активностью в отношении *E. coli*, чем цефтриаксон в 2017–2019 гг., однако в 2021 г. смогли её превзойти. При этом амикацин в 2021 г. продемонстрировал наилучшую эффективность среди всех препаратов за весь период наблюдения (57,1%). И гентамицин, и амикацин, несмотря на крайне низкую эффективность в 2017 г., смогликратно её увеличить, на что

**Таблица 1.** Оценка динамики эффективности гентамицина, амикацина, цефтриаксона, левофлоксацина в отношении *E. coli* (%)**Table 1.** Assessment of the effectiveness dynamics of gentamicin, amikacin, ceftriaxone, levofloxacin against *E. coli* (%)

Антибиотики	Эффективность АТ за год, %				Средняя эффективность АТ, %	Коэффициент аппроксимации (R <sup>2</sup> )
	2017 (n=37)	2018 (n=103)	2019 (n=78)	2021 (n=61)		
Гентамицин	6,6	13,6	23,8	47,6	22,9±17,9	0,79
Амикацин	0	7,1	25	57,1	22,3±22,3	0,78
Цефтриаксон	—	50	38	47,4	45,1±6,3	0,12
Левофлоксацин	37,5	11,8	15	—	21,4±14,0	0,78

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: АТ — антибиотикотерапия.

**Note.** Here and table 2: АТ — antibiotic therapy.

**Таблица 2.** Оценка динамики эффективности ципрофлоксацина, гентамицина, клиндамицина, левофлоксацина в отношении *S. aureus* (%)**Table 2.** Assessment of the effectiveness dynamics of ciprofloxacin, gentamicin, clindamycin, levofloxacin against *S. aureus* (%)

Антибиотики	Эффективность АТ за год, %			Средняя эффективность АТ, %	Коэффициент аппроксимации (R <sup>2</sup> )
	2017 (n=70)	2018 (n=56)	2019 (n=52)		
Ципрофлоксацин	5,5	10,5	18,8	11,6±6,7	0,92
Гентамицин	61,1	11,1	16,6	29,6±27,4	0,79
Клиндамицин	11,8	5,9	11,1	9,6±3,2	0,07
Левофлоксацин	5,9	6,6	13,3	8,6±4,0	0,69

**Таблица 3.** Корреляционные отношения между различными антибиотиками в зависимости от этиологии ИМТ

Сравнение антибиотиков/Корреляционные отношения	Аминогликозиды: гентамицин и амикацин ( <i>E. coli</i> )	Фторхинолоны: ципрофлоксацин и левофлоксацин ( <i>S. aureus</i> ) за 2017–2019 гг.	Левофлоксацин у <i>E. coli</i> и <i>S. aureus</i> за 2017–2019 гг.	Гентамицин у <i>E. coli</i> и <i>S. aureus</i> за 2017–2019 гг.
	2017–2019, 2021 гг.	( <i>S. aureus</i> ) за 2017–2019 гг.	за 2017–2019 гг.	2017–2019 гг.
Коэффициент Пирсона ( <i>r</i> )	0,99	0,95	-0,475	-0,74
Значимость	$p < 0,01$ ( $p = 0,001745$ )	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Характер корреляции	Очень сильная прямая значимая	Очень сильная прямая незначимая	Слабая обратная незначимая	Умеренная обратная незначимая

указывает высокое значение коэффициента аппроксимации. Активность левофлоксацина в отношении *E. coli*, напротив, имела тенденцию к снижению ( $R^2=0,78$ ). Все препараты, за исключением цефтриаксона, характеризовались высоким разбросом эффективности относительно среднего значения за наблюдаемый период (табл. 1.).

Наибольшей средней эффективностью в отношении *S. aureus* обладал гентамицин (29,6±27,4), демонстрируя трендом на развитие антибиотикорезистентности ( $R^2=0,79$ ). Ципрофлоксацин и левофлоксацин обладали меньшей активностью в сравнении с гентамицином, однако имели тенденцию к росту эффективности. Наиболее стабильным, но слабо эффективным антибиотиком являлся клиндамицин. Все исследуемые препараты, используемые для АТ при ИМП, вызванной *S. aureus*, характеризовались высоким разбросом эффективности относительно среднего значения за наблюдаемый период (табл. 2).

Антибиотики из группы аминогликозидов и фторхинолонов, имели очень сильную прямую

корреляционную взаимосвязь в отношении *E. coli* и *S. aureus*, соответственно. Значимая зависимость наблюдалась внутри группы аминогликозидов, между гентамицином и амикацином ( $p < 0,01$ ). Отсутствие значимой зависимости внутри группы фторхинолонов, между ципрофлоксацином и левофлоксацином, при наличии схожей взаимосвязи, может объясняться невключением в расчёт значений за 2021 г. по вышеуказанным причинам. Активность левофлоксацина и гентамицина в отношении *E. coli* и *S. aureus* не обладала значимой взаимосвязью и носила, соответственно, умеренный и высокий обратный характер (табл. 3).

Анализ изменения роста обнаруженной микрофлоры демонстрировал преобладание результатов с  $10^{2,3,4}$  КОЭ у *S. aureus*, в то время как у *E. coli* — при  $10^5$  КОЭ и  $10^7$  КОЭ. Наибольшее количество *S. aureus* и *E. coli* приходилось на концентрацию  $10^5$  КОЭ (рисунок).

## Обсуждение

Исходя из результатов исследования, можно подтвердить, что ИМП встречается на порядок чаще у женщин, чем у мужчин, что может объясняться анатомическим различием строения мочеиспускательного канала [9]. Уретра женщин имеет больший диаметр и располагается достаточно близко от анального отверстия, что в значительно большей степени детерминирует возможность проникновение патогенной микрофлоры из пищеварительной системы и влагалища в систему мочевыводящих путей. Вероятно, также существуют определённые гормональные детерминанты, которые влияют на предрасположенность к конкретному возбудителю ИМП, поскольку *S. aureus* был более специфичен к женскому полу, чем *E. coli*. В будущем это может потребовать изменения подхода к использованию антибиотиков в зависимости от пола пациента.

Наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладал цефтриаксон, без тренда на изменение ( $R^2=0,12$ ), что может указывать на высокую устойчивость к возникновению резистентности к данному препарату. Эффективность левофлоксацина не была высокой и снижалась со временем. Активность гентамицина и амикацина в отношении *E. coli*, напротив, увеличивалась. Полученные данные тенденций, свидетельствующие о росте эффективности препаратов, в совокупности со значимой ( $r=0,99$ ;  $p<0,01$ ) высокой прямой корреляцией при лечении ИМП, вызванной *E. coli*, свидетельствуют о высокой вероятности формирования устойчивых ко всем аминогликозидам штаммов, при развитии резистентности хотя бы к одному препарату из группы.

Несмотря на то, что в 2017 г. наблюдалась высокая эффективность гентамицина в отношении *S. aureus* (61,1%), в последствии она значительно снизилась ( $R^2=0,79$ ). Рост восприимчивости *S. aureus* к фторхинолонам II и III поколения имел прямую очень сильную корреляционную взаимосвязь ( $r=0,95$ ), что может быть связано со сходным химическим строением и механизмом действия. Полученные данные в совокупности с трендом на рост эффективности цiproфлоксацина ( $R^2=0,92$ ) и левофлоксацина ( $R^2=0,69$ ) также указывают на формирование устойчивости ко всем фторхинолонам, при развитии резистентности хотя бы к одному препарату из данной группы, что схоже с изменениями активности аминогликозидов при лечении ИМП, вызванной *E. coli*, описанных ранее. Экстраполирование по-

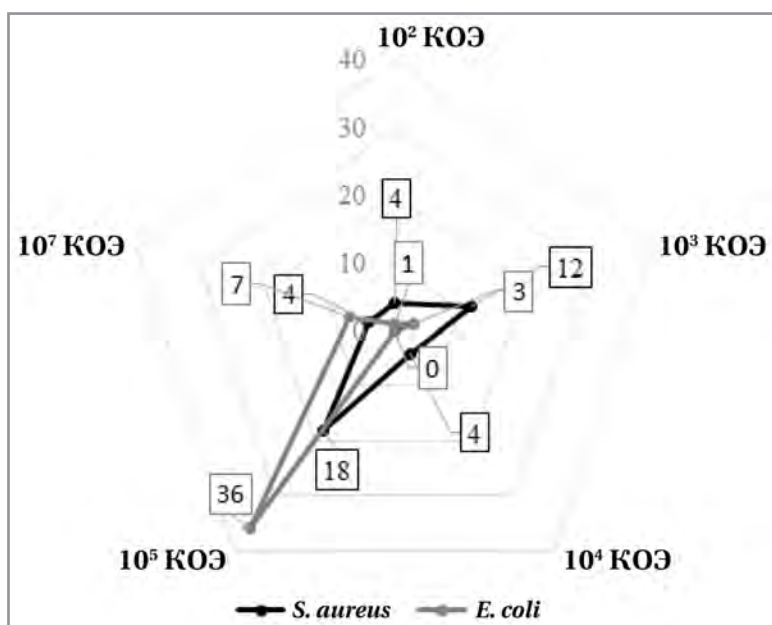


Диаграмма различной концентрации *E. coli* и *S. aureus* за период 2017–2019 гг.

Diagram of different concentrations in *E. coli* and *S. aureus* medium for the period of 2017–2019

добных изменений позволяет судить о развитии резистентности среди различных штаммов микроорганизмов при использовании препаратов из одной группы, что характерно для многих антибиотиков. Полученные результаты в будущем могут быть полезны медицинским работникам для предиктирования использования определённой АТ. Активность клиндамицина практически не изменялась и оставалась достаточно низкой в отношении *S. aureus* ( $9,6\pm 3,2$ ), как и среди других вышеописанных препаратов, что указывает на более худший ответ на АТ у данного возбудителя ИМП по сравнению с *E. coli*.

Выбранные антибиотики чаще всего используются для обнаружения наиболее резистентных штаммов *S. aureus*, в том числе MRSA, поскольку их применение ограничено использованием на первых этапах развития инфекции препаратов широкого спектра действия, в том числе пенициллинов [4, 5, 22]. Однако, как показало наше исследование, при грамотном подходе к АТ и формированию приверженности к использованию протоколов существуют механизмы, позволяющие если не искоренить, то значительно снизить остроту проблемы формирования антибиотикорезистентности среди микроорганизмов [15, 25, 27].

Отрицательный характер умеренной и высокой взаимосвязи между применением, соответственно, левофлоксацина и гентамицина при ИМП, вызванной *E. coli* и *S. aureus*, требует дальнейшего изучения и может быть связан с совпадением периодов назначения препаратов при по-

явлении к ним чувствительности со стороны микроорганизмов.

При исследовании концентрации микроорганизмов обнаружилось, что *S. aureus* в меньшем количестве, чем *E. coli* обнаруживался в исследуемой моче. Данная особенность может объясняться меньшей предрасположенностью к созданию биоплёнок и неспособностью *E. coli* удерживаться на поверхности эпителия в условиях потока жидкости в сравнении с *S. aureus*, даже при высокой специфичности к M1 рецепторам эпителия мочевого пузыря, свойственной штаммам UPEC [2].

## Заключение

Таким образом, полученные результаты и данные обзора литературы позволяют сделать вывод о том, что проблема антибиотикорезистентности возбудителей ИМП может иметь тенденцию как к распространению устойчивых

штаммов, так и к их снижению, на что указывало повышение активности аминокликозидов и фторхинолонов в отношении *E. coli* и *S. aureus*. Ципрофлоксацин являлся наиболее активным и стабильным антибиотиком при ИМП, вызванной *E. coli*. Существование отрицательной взаимосвязи между левофлоксацином и гентамицином при ИМП, вызванной *E. coli* и *S. aureus*, требует дальнейшего изучения. *S. aureus* выделялся в меньшей концентрации с мочой, чем *E. coli*, что может указывать на предрасположенность к лучшей фиксации в мочевыводящих путях за счёт создания биоплёнок. В совокупности с более низкой чувствительностью микроорганизма к антибиотикам создаются предпосылки к более сложному лечению ИМП, вызванной *S. aureus*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

## Литература/References

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics*. 2014; 28 (1): 1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003 Pmid: 24484571.
2. Бесхлебная В.А., Тринчина Е.В., Априкян П., Чеснокова В., Сокуренок Е. В. Молекулярно-генетический анализ адгезинов первого типа *Escherichia coli*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; 141 (3): 315–319. [Beskhlebnaya V.A., Trinchina E.V., Aprikyan P., Chesnokova V., Sokurenko E. V. Molekulyarno-geneticheskij analiz adgezinov pervogo tipa *Escherichia coli*. Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny. 2006; 141 (3): 315–319. (in Russian)]
3. Бесхлебная В.А. Эволюционный и молекулярно-генетический анализ пилей первого типа *Escherichia coli*. Дис. Российский университет дружбы народов (РУДН), 2007. [Beskhlebnaya V.A. Evolyucionnyj i molekulyarno-geneticheskij analiz pilej pervogo tipa *Escherichia coli*. Dis. Rossijskij universitet druzhby narodov (RUDN), 2007. (in Russian)]
4. Klevens R.M., Morrison M.A., Nadle J. et al. Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Jama*. 2007; 298 (15): 1763–1771. doi: 10.1001/jama.298.15.1763 Pmid: 17940231
5. Priscaari V., Berdeu I. Antimicrobial resistance in septic-purulent infections. *Revista medico-chirurgicala a Societati de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2013; 117 (2): 457–464. Pmid: 24340531.
6. Givental N.I., Cherkasskaia R.S., Bogdanova L.D. et al. Antibiotic sensitivity of various *Staphylococcus* species isolated from newborn infants with purulent septic infections. *Antibiotiki*. 1983; 28 (6): 429–434. Pmid: 6881953.
7. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *The American journal of medicine*. 2002; 113 (1): 14–19. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01055-0 Pmid: 12113867.
8. Shimoni Z., Kasem A., Froom P. The influence of mental status on reported local urinary tract symptoms in patients with bacteraemic urinary tract infections. *International Journal of Clinical Practice*. 2021; 75 (4): e13741. doi: 10.1111/ijcp.13741 Pmid: 32991029
9. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*. 2015; 13 (5): 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432 Pmid: 25853778; Pmcid: PMC4457377.
10. Шамина О.В., Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Поликарпова С.В., Карасёва О.В., Чеботарь И.В., Маянский Н.А. Сравнение методов определения устойчивости к колистину у карбапенемрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (10): 646–650. doi: https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-646-650. [Shamina O.V., Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V., Polikarpova S.V., Karasyova O.V., Shebotar' I.V., Mayanskij N.A. Svravnenie metodov opredeleniya ustojchivosti k kolistinu u karbapenemrezistentnyh shtammov *Klebsiella pneumoniae*. Klinicheskaya La-
11. boratnaya Diagnostika. 2018; 63 (10): 646–650. doi: https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-646-650. (in Russian)]
11. Шамина О.В. Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*. Дис. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, 2021. [Shamina O.V. Molekulyarnaya harakteristika i mekhanizmy ustojchivosti k kolistinu karbapenemrezistentnyh *Klebsiella pneumoniae*. Dis. Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr zdorov'ya detej, 2021. (in Russian)]
12. Богданов Э.И. Дисфункции мочевого пузыря при органических заболеваниях нервной системы (патофизиология, клиника, лечение). *Неврологический вестник*. 1995; 27 (3–4): 28–34. [Bogdanov E.I. Disfunkcii mochevogo puzyuga pri organicheskix zabollevaniyah nervnoj sistemy (patofiziologiya, klinika, lechenie). Nevrologicheskij Vestnik. 1995; 27 (3–4): 28–34. (in Russian)]
13. Stöhrer M., Blok B., Castro-Diaz D. et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *European urology*. 2009; 56 (1): 81–88. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.028 Pmid: 19403235.
14. Metz L.M., McGuinness S.D., Harris C. Urinary tract infections may trigger relapse in multiple sclerosis. *Axone*. 1998; 19 (4): 67–70. Pmid: 9849133.
15. Dpew J., Dyer D., Dodds E.A. Impact of an Altered Mental Status (AMS)/Suspected Urinary Tract Infection (UTI) Protocol on Urine Culture Collection and Antibiotic Consumption in a Long-Term Care Facility. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016; 3 (1): 1889. doi:10.1093/ofid/ofw172.1437.
16. Stantiford E., Echeverría Hernández N., Brasas F. et al. 698–Urinary tract infection and mental illness. *European Psychiatry*. 2013; 28 (1): 1–1. doi: 10.1016/S0924-9338(13)75926-1.
17. Дутов В.В., Попов Д.М., Румянцев А.А., Подоиницын А.А., Буймистр С.Ю., Бондаренко В.И., Гончарук В.С., Дадашов М., Таги С. Физиологические основы литокинетической терапии. *Клиническая нефрология*. 2019; 11 (3): 63–69. doi: https://doi.org/10.18565/nephrology.2019.3.63-69. [Dutov V.V., Popov D.M., Rumyancev A.A., Podoinitsyn A.A., Bujmistr S.YU., Bondarenko V.I., Goncharuk V.S., Dadashov M., Tagi S. Fiziologicheskie osnovy litokinicheskoy terapii. Klinicheskaya nefrologiya. 2019; 11 (3): 63–69. doi: https://doi.org/10.18565/nephrology.2019.3.63-69. (in Russian)]
18. Буймистр С.Ю. Осложнения черескожной нефролитотрипсии у пациентов с коралловидным нефролитиазом. Дис. ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. [Bujmistr S.Yu. Oslozhneniya chereskozhoj nefrolitotripsii u pacientov s korallovidnym nefrolitiazom. Dis. FGBOU VO «Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet imeni A. I. Evdookimova» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. (in Russian)]
19. Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Сухорукова А.О., Никифорова Е.Н. Фармакоэпидемиологическое исследование диагно-

- стики и лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020; 19 (4): 112–116. doi: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.4.18>. [Nikiforovskij N.K., Stepan'kova E.A., Suhorukova A.O., Nikiforovskaya E.N. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie diagnostiki i lechenie infekcij mochevyvodyashchih putej u beremennyh. Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii. 2020; 19 (4): 112–116. doi: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.4.18>. (in Russian)]
20. Никифоровская Е. Н. Эпидемиология, антибиотикорезистентность возбудителей и выбор антимикробной химиотерапии инфекций мочевыводящих путей у беременных. Дис. Смоленская государственная медицинская академия, 2005. [Nikiforovskaya E.N. Epidemiologiya, antibiotikorezistentnost' vozбудitelej i vybor antimikrobnaj himioterapii infekcij mochevyvodyashchih putej u beremennyh. Dis. Smolenskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya, 2005. (in Russian)]
  21. Алексанян Л.А., Верткин А.Л., Шамуилова М.М. Принципы антибактериальной терапии пневмонии. Лечащий врач. 2001; 1: 20–24. [Aleksanyan L.A., Vertkin A.L., Shamuilova M.M. Principy antibakterial'noj terapii pnevmonii. Lechashchij Vrach. 2001; 1: 20–24. (in Russian)]
  22. Гриднев О.В. Клинико-фармакоэкономические аспекты рациональной антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей. Дис. ГУ Научно-исследовательский институт фармакологии РАНН, 2006. [Gridnev O.V. Kliniko-farmakoeconomicheskie aspekty racional'noj antibiotikoterapii infekcij mochevyvodyashchih putej. Dis. GU Nauchno-issledovatel'skij institut farmakologii RAMN, 2006. (in Russian)]
  23. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Джалагония К.Т., Черницкая М.Л., Иванов С.Н. Микробиота мочи и толстого кишечника у женщин с рецидивирующей неосложнённой инфекцией нижних мочевых путей. Вестник урологии. 2019; 7 (2): 59–65. doi: <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-59-65>. [Naboka YU.L., Gudima I.A., Dzhalogoniya K.T., Chernickaya M.L., Ivanov S.N. Mikrobiota mochi i tolstogo kishechnika u zhenshchin s recidiviruyushchem neoslozhnennoj infekciei nizhnih mochevyh putej. Vestnik Urologii. 2019; 7 (2): 59–65. doi: <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-59-65>. (in Russian)]
  24. Джалагония К.Т. Фенотипические и генотипические характеристики микробиоты мочи при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Дис. «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. [Dzhalogoniya K.T. Fenotipicheskie i genotipicheskie karakteristiki mikrobioty mochi pri recidiviruyushchej infekcii nizhnih mochevyh putej. Dis. «Yuzhno-Ural'skij Gosudarstvennyj Medicinskij Universitet» Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. (in Russian)]
  25. Barbosa C., Römhild R., Rosenstiel P. et al. Evolutionary stability of collateral sensitivity to antibiotics in the model pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *Elife*. 2019; 29 (8): e51481. doi: 10.7554/eLife.51481 Pmid: 31658946; Pmcid: PMC6881144.
  26. Miller B.J., Paschall C.B., Svendsen D.P. Mortality and medical comorbidity among patients with serious mental illness. *Psychiatric services*. 2006; 57 (10): 1482–1487. doi: 10.1176/foc.6.2.foc239 Pmid: 17035569.
  27. Гудима И.А. Микробиота урогенитального тракта и кишечника у здоровых женщин и при инфекциях мочевыводящих путей. Дис. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. [Gudima I.A. Mikrobiota urogenital'nogo trakta i kishechnika u zdorovyh zhenshchin i pri infekciyah mochevyvodyashchih putej. Dis. FGBOU VO «Yuzhno-Ural'skij Gosudarstvennyj Medicinskij Universitet» Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii, 2019. (in Russian)]

Поступила / Received 11.11.2022

Доработана / Revised 10.04.2024

Принята в печать / Accepted 29.04.2024

## Информация об авторах

Наталья Николаевна Митрофанова — старший преподаватель кафедры микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней, Пензенский государственный университет Медицинский институт, Пенза, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7101-4635

Илья Александрович Сорокин — студент, Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4206-0653.

## About the authors

Natalia N. Mitrofanova — Senior lecturer of the Department of Microbiology, Epidemiology, and Infectious Diseases, Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7101-4635

Ilya A. Sorokin — Student, Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4206-0653



# Нутриционная реабилитация при онкопатологии: возможности и перспективы

\*Л. Н. КОСТЮЧЕНКО<sup>1</sup>, М. В. КОСТЮЧЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

Нутриционная корригирующая поддержка является неотъемлемым компонентом реабилитационных программ в периоперационном периоде при онкопатологии. Целью настоящего исследования стала оценка эффективности включения ремаксола в схему реабилитационного лечения онкопациентов гастроэнтерологического профиля. *Материал и методы.* Ретроспективно проанализированы результаты терапии 42 пациентов с опухолями выходного отдела желудка и опухолями тонкой кишки. В схему терапии сопровождения пациентов основной (I, n=22) группы был включен ремаксол: внутривенно 400 мл со скоростью 40–80 капель/мин (2–4 мл/мин) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Пациенты группы сравнения (II, n=20) получили традиционную нутритивную терапию. В работе использованы как традиционные клинические методы диагностики, так и способы оценки рисков нутриционной недостаточности и реабилитационного потенциала организма, его адаптивных возможностей и прогноза заболевания. *Результаты.* У всех пациентов отмечены признаки выраженной нутриционной недостаточности, эндотоксикоза, интоксикации и гепатотоксичности. У пациентов, получивших в схеме сопроводительной терапии ремаксол, дезинтоксикационные показатели печени были лучше, чем в группе сравнения. *Выводы.* Онкопациенты с высоким нутриционным риском и развившейся нутриционной недостаточностью средней и высокой степени имеют высокий риск развития токсических осложнений, требующих сопроводительного лечения. Включение в схемы терапии сопровождения ремаксола снижало выраженность гепатотоксических реакций у этих больных. Полученные данные позволили рекомендовать его включение в схемы лечения пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** нутриционная реабилитация; онкопатология; гепатопротекция; ремаксол

**Для цитирования:** Костюченко Л. Н., Костюченко М. В. Нутриционная реабилитация при онкопатологии: возможности и перспективы. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (5–6): 55–62. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-55-62>. EDN: KPWJPI.

# Nutrition Rehabilitation in Oncopathology: Opportunities and Prospects

\*LYUDMILA N. KOSTYUCHENKO<sup>1</sup>, MARINA V. KOSTYUCHENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## Abstract

Nutritional corrective support is an integral component of rehabilitation programs in the perioperative period for oncological pathology. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of including remaxol in the rehabilitation treatment regimen for gastroenterological cancer patients. *Material and methods.* The treatment results of 42 patients with gastric outlet tumors and small intestine tumors were retrospectively analyzed. Remaxol was included in the adjuvant therapy for patients in the main (I, N=22) group: intravenously 400 ml at a rate of 40–80 drops/min (2–4 ml/min) once a day for 10 days. Patients in the comparison group (II, N= 20) received traditional nutritional therapy. The study used both traditional clinical diagnostic methods and methods for assessing the risks of nutritional deficiency and the rehabilitation potential of the body, its adaptive capabilities, and disease prognosis. *Results.* All patients showed signs of severe nutritional deficiency, endotoxemia, intoxication, and hepatotoxicity. Liver detoxification parameters were better in patients who received remaxol as an adjuvant therapy than in the comparison group. *Conclusions.* Cancer patients with a high nutritional risk and moderate to high nutritional deficiency are at a higher risk of developing toxic complications requiring adjuvant therapy. The inclusion of remaxol in adjuvant therapy reduced the severity of hepatotoxic reactions in these patients. The data obtained made it possible to recommend its inclusion in treatment regimens for patients with this pathology.

**Keywords:** nutritional rehabilitation; oncopathology; hepatoprotection; remaxol

**For citation:** Kostyuchenko L. N., Kostyuchenko M. V. Nutritional rehabilitation in oncopathology: opportunities and prospects. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (5–6): 55–62. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-55-62>. EDN: KPWJPI.

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: aprilbird2@yandex.ru



EDN: KPWJPI

\*Correspondence to:  
E-mail: aprilbird2@yandex.ru



## Введение

Нутриционная корригирующая поддержка — неотъемлемый компонент реабилитационных программ в периоперационном периоде при онкопатологии. Известно, что реабилитация в широком понимании — это система государственных, социально-экономических, профессионально-педагогических и медицинских мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний, ведущих к временной или стойкой утрате трудоспособности. Сущность медицинской реабилитации заключается в восстановлении утраченных или ослабленных функциональных и психологических особенностей больного, развитии компенсаторных механизмов [1, 2]. Для этого существуют индивидуальные программы реабилитации (ИПР), а в РФ и ИПРА — индивидуальные программы реабилитации и абилитации. Принципами реализации ИПР и ИПРА служат [3]:

— вмешательство на возможно более ранней стадии, когда в зависимости от возможности и необходимости должны быть приняты меры для уменьшения масштабов и последствий инвалидности до минимума, а неизбежные негативные последствия компенсированы наиболее эффективным способом;

— оказание индивидуальной помощи в зависимости от конкретных потребностей каждого инвалида в отдельности путём обеспечения средствами, способствующими этим потребностям;

— применение многообразных форм и методов реабилитации на основе системного подхода при их осуществлении и другие.

Индивидуальный подход при этом предполагает персонализированную диагностику реабилитационного потенциала, адаптивных возможностей организма и метаболических сдвигов. И если с клинической диагностикой в настоящее время всё в порядке, то в плане выбора нутриционной поддержки (НП) имеются трудности. Рассматривая проблему в современном фокус-формате, следует отметить, что в настоящее время в ней выделяются новые смыслы. Современная стратегия борьбы с нутриционными нарушениями напрямую связана с детоксикационными составляющими и гепатопротекцией, с применением лекарственных средств с гепатопротективными свойствами, и протекцией кишечной слизистой [4, 5]. Интоксикация, развивающаяся при онкологии, наступает практически у каждого больного. Связано это с тем, что при злокачественных новообразованиях нарушаются процессы нормального метаболизма, и в тканях и биологических жидкостях организма накапливаются токсические эндогенные элементы. Эндогенное отравление при онкологии обусловлено одновременным влиянием на организм сразу нескольких провоцирующих факторов: нарушением процессов метаболизма, распадом злокачественной опухоли,

накапливанием применяемых во время лечения лекарственных препаратов, выделением опухолями специфических веществ (PIF и др), иммуносупрессантов, осложнениями химиотерапии или лучевой терапии, ятрогенными, связанными с недоучётом метаболических осложнений самой нутритивной коррекции [6, 7].

При выборе схем НП и нутриционной коррекции (НК) также следует учитывать и генетические и биофизические результаты в назначении нутриционных композиций [8, 9].

Цель — оценить эффективность включения ремаксоло в схему нутриционного реабилитационного лечения онкопациентов в переоперационном периоде.

## Материал и методы

Ретроспективно проанализированы результаты терапии 42 пациентов с опухолями выходного отдела желудка и опухолями тонкой кишки в ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ за 2018–2021 гг.

В работе использованы как традиционные клинические методы диагностики, так и способы оценки рисков нутриционной недостаточности (НН) и реабилитационного потенциала (РП) организма, его адаптивных возможностей и прогноза заболевания. НН оценивали по достаточно трудоёмкой шкале Костюченко ЛН [4], в основу которой положен известный алиментационно-волемический диагноз и характеристики основных общих метаболических синдромов (воспалительного, гиперметаболизма-гиперкатаболизма, токсико-анемического, анорексии-кахексии) в различные фазы канцерогенеза, определяемые в соответствии со стадиями морфогенеза (по В. С. Турусову, 1992). РП определяли как высокий, средний, низкий и отсутствующий, адаптивные возможности — по критериям оценки дезинтоксикации (по В. Н. Чернову и др., 2004) и кишечника (по содержанию цитрулина, GLP, катепсина L). Риски НН — по разработанной авторами шкале — Рискометр. Учитывая, что в настоящее время не все онкопациенты имеют НН, определяли также и % лиц с избыточной массой тела.

В зависимости от схемы терапии пациенты были разделены на 2 группы: в основной ( $n=22$ ) был назначен ремаксол: внутривенно 400 мл со скоростью 40–80 капель/мин (2–4 мл/мин) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Пациенты группы сравнения ( $n=20$ ) получали симптоматическую терапию.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ Statistica10.0.

## Результаты и обсуждение

В последние годы при консультировании пациентов многие клиники опираются на параметры известного алиментационно-волемического диагноза (АВД). Специалистами ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ была разработана и успешно применялась схема, включавшая: опрос и фиксацию жалоб пациента, оценку его нутритивного статуса по параметрам АВД с последующим персонализированным нутритивным диагнозом, включавшим характеристику белково-энергетической недостаточности (БЭН) (Е-46 по МКБ X), оценку саркопении (М 62.84) и нутриционный риск (НР). Это обеспечивало персонализированный подход к выбору нутритивных программ.

**Таблица 1. Диагностика нутриционных нарушений**  
**Table 1. Diagnostics of nutritional disorders**

Нутритивный статус при НН	Нутритивный статус при избыточной массе
— Внешние признаки метаболических нарушений	При избыточной массе тела (Е-66.0)
— Антропометрия (ТКЖДС, недостаточность висцерального и соматического жира по номограммам)	необходимо охарактеризовать следующие параметры: Классификация ожирения
— Дефициты основных компонентов плазмы	<i>По причине возникновения</i>
— Соматометрия (обмен, водные разделы, ИММ)	1. Первичное ожирение (алиментационно-конституциональное)
— Наличие и уровень кахексии (если есть), фаза метаболического ответа, фаза канцерогенеза	2. Вторичное ожирение
— ФР органов, лимитирующих усвоение (по Международной классификации функционирования)	• центральное (опухоли, травмы головного мозга, синдром пустого турецкого седла, энцефалит)
— Токсико-анемический синдром, степень интоксикации	• периферическое (синдром Иценко–Кушинга, сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников)
— Синдром гиперметаболизма — гиперкатаболизма	<i>По характеру распределения жира</i>
— Синдром кишечной недостаточности	• андройдное (висцеральное — компонент метаболического синдрома)
— Воспалительный синдром	• гиноидное
— Синдром анорексии–кахексии	<i>По ИМТ</i>
— Потребности и возможности	— ожирение 1 степени 30,0–34,9
— Сопутствующие нозологии	— ожирение 2 степени 35,0–39,9
— Стадия НУ	— ожирение 3 степени >40,0.
Нутриционный диагноз в этом случае будет выглядеть как:	Таким образом, диагноз должен содержать:
• БЭН (Е-46)	— степень ожирения
• Саркопения (М 62.84)	— причина ожирения (первичное или вторичное)
• Нутриционный риск	— характер распределения жира
	— саркопению
	— нутриционный риск
	— сопутствующая патология

При анализе НН и сопоставлении её с НР у онкопациентов гастроэнтерологического профиля выявлено, что у 12 больных (28,6%) масса тела была в пределах и выше нормальных значений, что позволило отнести их к страдающим ожирением. В таком случае диагноз включал: степень ожирения с указанием его причины (первичное или вторичное) и характера сопутствующей патологии, характер распределения жира, оценку саркопении, нутриционный риск и реабилитационный потенциал (РП) (табл. 1, 2).

При сопоставлении рисков развития и характеристик видно, что при выраженной НН интоксикация главным образом определяется возможностями печени и кишечника (табл. 3).

При сопоставлении данных НН и выраженности эндотоксикоза были получены следующие результаты. Было отмечено, что у онкопациентов, получивших ремаксол, дезинтоксикационные показатели печени были лучше, чем в группе сравнения (табл. 4).

На основании полученных данных при прогнозировании после диагностики метаболических сдвигов и формулировки нутриционного диагноза составлялась индивидуальная реабилитационно-метаболическая (нутриционная) программа (табл. 5).

Таким образом, у лиц с высокой НН (как правило онкопациенты с III–IV ст. процесса) вы-

**Таблица 2. Краткий «Рискометр» общих нутриционных нарушений**

**Table 2. Brief «Riskometer» (Risk Meter) of common nutritional disorders**

Параметры и трактовка	Баллы	
Возраст	<70 лет	0
	>70 лет	1
Масса тела	<70 кг	0
	>70 кг	1
Фаза активности заболевания	Активная	2
	Ремиссия	1
Нутриционный риск	Высокий	2
	Средний	1
	Низкий	0
ПИГ	или отсутствует	0
	ПИГ<	0
	ПИГ>	1

**Примечание.** 6 и > высокий риск нутриционных нарушений, 3 < низкий риск.

**Note.** 6 and > — high risk of nutritional disorders, 3 < — low risk.

является высокий и крайне высокий нутриционный риск с результатом 2:4:1:1 (сомнительный прогноз) или 4:4:4:2:1 (отрицательный прогноз). Тактика ведения таких пациентов приведена в табл. 3.

Главным вопросом остаётся выбор минимального набора достоверных параметров для оптимальных схем нутриционной коррекции, в том числе в зависимости от региона проживания и

**Таблица 3. Индекс нутриционной недостаточности (по Костюченко Л. Н., 2013)**

**Table 3. Nutritional deficiency index (according to Kostyuchenko L. N., 2013)**

Индекс	Баллы	Характеристика
<b>Степень дегидратации</b>		
A	0	Нет нарушений
B	1	1 степень дегидратации (потеря до 3% жидкости). Жидкий стул до 10 раз. Умеренно выраженные жажда и сухость во рту. Цианоз отсутствует, эластичность и тургор кожи сохранены, голос не изменён, судорог нет, пульс и АД в норме. Гематокрит 40–45%, (рН крови 7,36–7,40, BE в норме), нарушения электролитного обмена отсутствуют.
C	2	2 степень дегидратации (потеря 4–8% жидкости), рвота до 10 раз в Жидкий стул от 10 до 20 раз. Значительная жажда и сухость во рту, цианоз носогубного треугольника, эластичность и тургор кожи понижены, голос ослаблен, судороги икроножных мышц кратковременные. Пульс до 100 ударов. АД снижено на 10–20%, олигурия, гематокрит 45–50%, (рН крови 7,366–7,40, BE 2–5 ммоль/л), тенденция к снижению уровня калия.
D	3	3-я степень дегидратации (потеря 7–9% жидкости). Рвота до 20 раз в сутки, жидкий стул 20 раз и более, жажда и сухость во рту. Акроцианоз, эластичность и тургор кожи понижены. Осиплость голоса. Судороги продолжительные, болезненные, с вовлечением большого объёма массы, пульс до 120, АД снижено на 50%, олигурия, гематокрит 50–53% (рН крови 7,3–7,36, BE 5–10 ммоль/л). Гипокалиемия, гипохлоремия.
E	4	4-я степень дегидратации, рвота более 20 раз в сутки. Жидкий стул более 29 раз. Общий цианоз, эластичность и тургор кожи понижены, афония. Судороги генерализованные, тонические, «поза гладиатора», пульс не определяется, АД снижено более чем на 50%, анурия. Гематокрит более 55% (рН крови менее 7,3, BE более 10 ммоль/л), нарушения электролитного обмена
<b>Волемиические нарушения</b>		
A	0	Нормоцитемическая нормоволемия
B	2	Нормоцитемическая гиповолемия
C	4	Олигоцитемическая нормоволемия
D	6	Гипоцитемическая нормоволемия
E	8	Олиго- и гипоцитемическая гиповолемия
<b>Дефициты белка и электролитов</b>		
A	0	Отсутствуют
B	1	3–4% по общему белку, 2–3% по альбумину
C	2	5–6%
D	3	7–8%
E	4	9–11% и выше
<b>Трофологический статус</b>		
A	30–29	ИМТ= 25–19, окружность плеча 29–26/28–25. ТКЖСТ 10,5–9,5 /14,4–13 мм,т ОМП 25,7–23 /23,5–21, общий белок ≤ 65 г/л, трансферрин ≤ 2,0 г, КРИ = 90–100%.
B	28–30	Лёгкая
C	18–11	Средняя
D	8	Тяжёлая
E	Менее 8	Крайне тяжёлая
<b>Потребности в пластическом и энергетическом компоненте</b>		
A	0	Стабильное состояние без явлений гиперметаболизм–гиперкатаболизма
B	2	Нестабильное состояние больного: 0,5–1 г/кг в объём субстратного обеспечения минимальный 0,5–1 г/кг белка, 20–25 ккал/ кг/
C	4	Стабильное состояние больного с умеренными явлениями гиперметаболизма–гиперкатаболизма: 1 г/кг: объём субстратного обеспечения 1,2–1,5 г/кг белка, 20–25 ккал/сут
D	6	Стабильное состояние больного с выраженными явлениями гиперметаболизма–гиперкатаболизма: 1 г/кг: объём субстратного обеспечения 1,5–2,0 г/кг белка, 30–40 ккал/сут
E	8	Критическое нестабильное состояние с выраженными явлениями гиперметаболизма–гиперкатаболизма
<b>Состояние лимитирующих органов (шкала органной дисфункции SOFA + степень печёночной и кишечной недостаточности)</b>		
A	0	Органная недостаточность отсутствует: дыхание (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) > 400, коагуляция (тромбоциты) > 150, печень билирубин(мкмоль/л) < 20, артериальной гипотензии нет, ЦНС (шкала Глазго) 15, почки (креатинин, мкмоль/л) < 110
B	1	Дыхание (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) < 400, коагуляция (тромбоциты) < 150, печень билирубин (мкмоль/л) = 33–10 132, АД < 70, ЦНС (шкала Глазго) 13–24, почки (креатинин, мкмоль/л) = 110–170
C	2	Респираторный индекс Каррико (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) = 200–299, коагуляция (тромбоциты) = 50–99, печень билирубин(мкмоль/л) = 33–101, ЦНС (шкала Глазго) 10–12, почки (креатинин, мкмоль/л) = 110–170. Вазопрессоры, дофамин ≤ 5 мкг/кг/мин или добутамин в любой дозе

Продолжение табл. 3.

Table 3.

Индекс	Баллы	Характеристика
D	3	Респираторный индекс Каррико), коагуляция (тромбоциты) = 20 (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) = 100–199 и ИВЛ — 49, печень билирубин (мкмоль/л) = 102–204 норэпинефрин ≤ 0,1 мкг/кг/мин, ЦНС (дофамин > 5 мкг/кг/мин шкала Глазго) 6–9, почки (креатинин, мкмоль/л) = 300–440. Вазопрессоры илдофамин > 5 мкг/кг/мин или эпи-, норэпинефрин ≤ 0,1
E	4	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 и ИВЛ, тромбоциты < 20. Билирубин > 204, креатинин > 440 (или суточный диурез менее 200,0. Вазопрессоры. Дофамин > 15 мкг/кг/мин или эпи-, норэпинефрин > 0,1 мкг/кг/мин
<b>Кишечник</b>		
A	0	Нет пищеварительно-всасывательной двигательной и регуляторной недостаточности, не нарушена иммунная система кишечника, сохранено флоккулообразование и пристеночный слой СО
B	1	Может присутствовать синдром нарушенного всасывания 1-й степени, некоторые нарушения пищеварения (по копрограмме)
C	2	Нарушения перистальтики, синдром нарушенного всасывания 2-й степени, некоторые нарушения пищеварения (по копрограмме), дисбиоз
D	3	Повышенная двигательная активность. Синдром нарушенного всасывания 3-й степени, снижение микроциркуляции стенки кишечника, нарушения пищеварения, начинающийся эндотоксикоз
E	4	Парез кишечника, транслокация микроорганизмов, пищеварительно-транспортные нарушения, нарушения гормональной регуляции и иммунной функции со стороны кишечника, выраженный эндотоксикоз, возможен асцитический синдром
<b>Печень</b>		
A		Билирубин в норме, АСТ/АЛТ норма, альбумин, Нв слегка снижены
B		Билирубин незначительно повышен, АСТ/АЛТ повышены, альбумин, Нв несколько снижены
C		Билирубин повышен, возможна желтушность склер, АСТ/АЛТ повышены, альбумин несколько снижен, Нв снижен
D		Билирубин повышен, желтушность склер, АСТ/АЛТ повышены, альбумин резко снижен (37–44), Нв снижен
E		Билирубин резко повышен, желтушность кожи и склер АСТ/АЛТ повышены, альбумин резко снижен (32–36), Нв снижен
<b>Степень нутриционной недостаточности</b>		
<p>≤29, лёгкая, нутриционный прогноз благоприятный, незначительный нутриционный риск;</p> <p>30 — средняя степень НН, нутриционный прогноз сомнительный, нутриционный риск неопределённый (обязательна предоперационная подготовка с последующим определением нутриционного прогноза и риска);</p> <p>33 — тяжёлая, нутриционный прогноз сомнительный, нутриционный риск высокий (операции только после тщательной нутриционной подготовки, если не экстренные);</p> <p>42 — крайне тяжёлая, нутриционный риск крайне высокий (операции только по жизненным показаниям).</p>		

создание диагностических и лечебных программ для использования. Давно замечено, что при схожем рационе и режиме питания люди могут иметь различную массу тела. В настоящее время доказано, что это обусловлено их генетической предрасположенностью. Генетические тесты, созданные к настоящему времени, достаточно разнообразны. Исследование генетического профиля (нутригенетика) позволяет подобрать оптимальные нутриционные составы для контроля массы тела. Учёные из Стэндфордского университета (США) разработали методику, основанную на выявлении определённых полиморфизмов в генах человека (FABP2, PPARC, ADRB2 и ADRB3), которые играют важную роль в регулировании массы тела и восприимчивости к определённым диетам и физической нагрузке (табл. 6).

Таким образом, нутрициологическое сопровождение онкопациентов включает комплекс мероприятий, направленных на диагностику ме-

таболических сдвигов, оценку рисков развития НН, формулировку нутриционного диагноза и разработку индивидуальной реабилитационно-метаболической программы. В связи с тем, что у онкологических пациентов, особенно на III–IV стадии процесса, превалирует интоксикационный синдром с гепатоксичностью, обоснованным представляется включение в программу ведения этих больных ремаксола — препарата с гепатопротекторным механизмом действия и подтверждённой клинической эффективностью. Ремаксол представляет собой сбалансированный полиионный раствор, содержащий янтарную кислоту, инозин, никотинамид, метионин, а также электролиты — натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин в связи с чем он способствует оптимизации утилизации кислорода на клеточном уровне и усиливает регенеративные процессы в печени. Кроме того, за

**Таблица 4. Биохимические показатели у онкопациентов в зависимости от схемы терапии ( $M \pm m$ )**  
**Table 4. Biochemical parameters in cancer patients depending on the therapy regimen ( $M \pm m$ )**

Показатели	Группа I (n=20)	Группа II (n= 22)	Референсные значения
Общий белок, г/л	73,3±2,9	71,5±1,3	66,0–87,0
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,3	5,2±0,8	4,1–5,9
Билирубин, мкмоль/л	15,0±2,1	16,1±1,9	3,4–21,0
АСТ, Е/л	36,4±4,2	44,5±6,7	5,0–31,0
АЛТ, Е/л	12,9±6,5	39,5±8,5	5,0–34,0
ЩФ, Е/л	120,7±10,2	129,3±17,7	30,0–120,0
ГГТП, Е/л	41,1±4,2	70,6±27,6	7,0–24,0
Амилаза крови, ЕД/л	77,7±15,4	86,3±13,2	28,0–100,0
Натрий, ммоль/л	140±1,1	140,9±0,7	136,0–146,0
Калий, ммоль/л	3,74±0,2	4,2±0,1	3,5–5,1
Железо, мкмоль/л	10,9±1,6	14,0±1,7	10,7–32,2
Креатинин, мкмоль/л	93,0±9,0	76,2±3,1	58,0–96,0
Мочевина, ммоль/л	4,8±0,6	4,8±0,5	2,5–8,3
Магний, ммоль/л	0	0,11±0,01	0,82±0,21
Гемоглобин, г/л	12,1±0,3	12,4±4,1	12,0–16,0
Эритроциты, 10 <sup>6</sup> /мм <sup>3</sup>	4,1±0,1	3,9±0,2	3,9–4,7
Гематокрит, %	35,4±1,7	37,8±1,5	35,0–47,0
Лейкоциты, 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	7,6±1,1	6,8±0,4	4,0–9,0
Цитруллин, мкмоль/л	14,1±1,4	27,8±0,9	34±1,3
GLP-2, пг/мл	1,6±	±	2,8±0,5
лактаза	52,8±12,3	42,8±18,5	53,16±16,3
Сахараза, нг глюкозы/мг ткани. мин.	179,2±34,7	178,4±56,2	180,2±63,1

**Таблица 5. Прогнозирование результатов реабилитационного лечения**  
**Table 5. Prediction of the results of rehabilitation treatment**

Позиции	Изменения	Баллы	Распределение баллов	Метаболические осложнения	Прогноз
Норма	0				
Характеристика опухоли				В норме их нет	
операбельность	0	0			Положительный
резектабельность	0	1			Положительный
маркёры:			2		
KRAS	+	0		±	
p 53	—	0			
гистология шапероны (по возможности)	—	1			
<b>Нутриционная недостаточность</b>					
— ПИГ	↑ (в норме более 30)	1	4	1	Отрицательный
— АКМ	↓	1			
— ВВ	↑	1			
— ФУ	↑	1			
<b>Печень</b>					
Дезинтоксикационная функция	↓				
Белково-синтетическая	↓ (синтез общего белка в норме более 2,35; альбумина более 65) снижен		2	1	Отрицательный
— альбумин					
— Нв					
<b>Кишечник</b>					
— цитруллин	Не изменён ↑			1	Отрицательный
— GSP			1		
<b>Толерантность к смеси</b>					
— да	0	1	1	1	Сомнительный
— нет	+	0			
Всего		10	10*		

**Примечание.** \* — трактовка: при распределении баллов 2:4:1:1:1 — прогноз сомнителен; 4:4:4:2:1 — отрицателен. В норме соотношение 0:1:1:1:0 или 1:2:2:1(0) — положительный прогноз.

**Note.** \* — interpretation: with a score distribution of 2:4:1:1:1 — the prognosis is doubtful, 4:4:4:2:1 — negative. Normally, the ratio is 0:1:1:1:0 or 1:2:2:1(0) — a positive prognosis.

**Таблица 6. Генетический профиль и его практическое значение**  
**Table 6. Genetic profile and its practical significance**

Название	Местоположение в организме человека	Функции	Рекомендации нутрициолога
Белок 2, связывающий жирные кислоты (FABP2), мутация Ala54Thr	Находится в эпителиальных клетках кишечника. Играет важную роль при всасывании жирных кислот из кишечника	Полиморфизм Ala54Thr усиливает связывающую функцию белка, что выражается в повышенной степени усвоения жира из пищи и накопления жировых отложений [10, 11]	Низкожировая диета
Рецептор гамма, активируемый пероксисомным пролифератором (PPARGγ), мутация Pro12Ala	Вырабатывается в жировых клетках и играет ключевую роль в их формировании. Полиморфизмы в этом гене связаны с повышенным риском развития СД2	Изменение функций белка выражается в повышенной степени синтеза жира из углеводов. Люди с аллельным вариантом 12Pro/Pro склоны к накоплению жира из пищи и более устойчивы к потере массы тела по сравнению с носителями вариантов 12Pro/Ala и 12Ala/Ala [10, 11]	Низкожировая диета
Бета-2 адренорецептор (ADRB2), мутации Arg16Gly и Gln27Glu	Вырабатывается в жировых клетках. Этот рецептор вовлечён в процесс превращения жира в энергию в ответ на действие гормонов из группы катехоламинов	Мутации Arg16Gly и Gln27Glu увеличивают экспрессию гена ADRB2. Аллели Glu27 и Gly16 связаны с повышенным риском возникновения общего ожирения, абдоминального ожирения и ожирения у людей с избытком углеводов в пище [11]	Низкоуглеводная диета, физические нагрузки
Белок ADRB3, мутация Trp64Arg	Вырабатывается в висцеральной жировой ткани и жировых депо, где он участвует в процессах регуляции липолиза	Мутация приводит к снижению уровня липолиза. Аллель Arg64 ассоциирован с невосприимчивостью организма к похудению с помощью диет и физических упражнений.	Мутация Arg16Glu длительные кардиогенные тренировки
			Высокоинтенсивные нагрузки, выбор спортивных занятий по более 30 MET в неделю по таблицам расчёта потребления энергии [7]

счёт наличия в составе янтарной кислоты, он оказывает антигипоксантажное (поддержание активности сукцинатаксидазного звена) и непрямо антиоксидантное (сохранение пула восстановленного глутатиона) действие [12, 13]. Полученные нами результаты показывают более быстрое купирование биохимических нарушений у пациентов, получивших в нутриционных схемах ремаксол, в частности — нормализацию уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы и Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) в отличие от группы сравнения, а его хорошая переносимость позволяет рекомендовать его использование у больных с данной патологией.

## Литература/References

1. Пuzин С.Н., Шургая М.А., Меметов С.С., Ачкасов Е.Е., Погосян Г.Э., Лялина И.В., Омаров С.А., Пузин С.С., Гигинеишвили Д.Н. Инвалидность в XXI веке. Состояние проблемы медико-социальной реабилитации и абилитации инвалидов в современной России. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2017; 21 (1–2): 10–17. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-21-1-10-17>. [Puzin S.N., Shurgaya M.A., Memetov S.S., Achkasov E.E., Pogosyan G.E.H., Lyalina

## Заключение

Онкопациенты с высоким нутриционным риском и развившейся нутриционной недостаточностью средней и высокой степени имеют высокий риск развития токсических осложнений, требующих сопроводительного лечения.

Включение в схемы терапии сопровождения пациентов с онкологическими заболеваниями ЖКТ с высоким нутриционным риском ремаксола снижало выраженность гепатотоксических реакций, тем самым улучшая прогноз у этих больных. Полученные клинико-биохимические результаты наравне с хорошей переносимостью препарата позволили рекомендовать его включение в схемы лечения пациентов с данной патологией.

I.V., Omarov S.A., Puzin S.S., Giginishvili D.N. The state of the problem of medical and social rehabilitation and habilitation of disabled people in modern Russia Mediko-Sotsial'naya Ehkspertiza i Reabilitatsiya. 2017; 21 (1–2): 10–17. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2017-21-1-10-17>. (in Russian)]

2. Склярченко Р.Т., Павлов В.С. Временная и стойкая утрата трудоспособности у хирургических больных.: руководство для врачей. М.: 2003; 128. [Sklyarenko R.T., Pavlov V.S. Temporary and permanent

- disability in surgical patients: a guide for doctors. Moscow: 2003; 128. (in Russian)]
3. *Лященко Ю.Н., Петухов А.Б.* Введение в нутрициологию. М.: 2013; 213. [*Lyashchenko YU.N., Petukhov A.B.* Introduction to Nutrition. Moscow: 2013; 213. (in Russian)]
  4. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта. Под ред. Костюченко Л.Н. М.: Боргес, 2019; 432. [Nutritionology in oncology of the digestive tract. Kostyuchenko L.N. (ed.). Moscow: Borges, 2019; 432. (in Russian)]
  5. *Костюченко Л.Н.* Дефиниции в нутрициологии. Сборник науч. статей «Наука и просвещение». М.: 146–148. [*Kostyuchenko L.N.* Definitions in nutritionology Collection of scientific works. articles «Science and Education». Moscow: 146–148. (in Russian)]
  6. *Шойхет Я.Н., Галкина О.М., Лазарев А.Ф.* Нутриционные проблемы у больных раком пищеварительного тракта, возможные пути их решения. Российский онкологический журнал. 2016; 21 (1–2): 86–91. doi: <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2015-21-1-86-91>. [*Shojkhet YA.N., Galkina O.M., Lazarev A.F.* Nutritional problems in patients with digestive tract cancer, possible ways to solve them. Rossijskij Onkologicheskij Zhurnal. 2016; 21 (1–2): 86–91. doi: <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2015-21-1-86-91>. (in Russian)].
  7. *Benoist S., Brocquet A.* Nutritional assessment and screening for malnutrition J Vis Surg. 2015 Aug; 152: Suppl 1: S3–7. doi: [10.1016/S1878-7886\(15\)30003-5](https://doi.org/10.1016/S1878-7886(15)30003-5).
  8. *Сытов А. В., Лейдерман И. Н., Ломидзе С. В., Нехаев И. В., Хотеев А. Ж.* Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018; 8: 575–583. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-575-583>. [*Sytov A. V., Lejderman I. N., Lomidze S. V., Nekhaev I. V., Khoteev A. Zh.* Practical recommendations for nutritional support of cancer patients. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO#3s2, 2018; 8: 575–583. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-575-583>. (in Russian)]
  9. *Ai D., Ding N., Wu H.* The impact of sarcopenia on nutritional status in elderly patients with gastrointestinal tumors Sci Rep. 2023 Jun 26; 13 (1): 10308. doi: [10.1038/s41598-023-37470-w](https://doi.org/10.1038/s41598-023-37470-w).
  10. *Мисникова И.В.* Роль нутригеномики в коррекции метаболических нарушений. Альманах клинической медицины. 2015 Февраль; Спецвыпуск 1: 42–45. [*Misnikova I.V.* The role of nutrigenomics in the correction of metabolic disorders. The Almanac of Clinical Medicine. 2015 February; Special Issue 1: 42–45. (in Russian)]
  11. *Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н.* Генетические предикторы развития ожирения. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (2): 7–13. [*Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudinov Z.M., Grigorian O.N.* Genetic predictors of obesity development. Obesity and metabolism. 2016; 13 (2): 7–13. (in Russian)]
  12. *Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строженов М.М.* Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. Вопросы онкологии 2013; 59 (3): 369–374. [*Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasil'eva T.M., Strozhenkov M.M.* Possibilities of remaxol for the prevention of toxic hepatitis during chemotherapy of cancer patients. Voprosy Onkologii. 2013; 59 (3): 369–374. (in Russian)]
  13. *Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А.* Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020; 9 (6): 32–37. doi: <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906132>. [*Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A.* Experience in the use of remaxol in polychemotherapy of ovarian cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena. 2020; 9 (6): 32–37. doi: <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906132>. (in Russian)]

Поступила / Received 18.05.2024  
Принята в печать / Accepted 28.05.2024

## Информация об авторах

*Костюченко Людмила Николаевна* — д. м. н., профессор, академик РАЕ, Главный научный сотрудник ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логина ДЗМ. ORCID ID: 0000-0003-3084-7563

*Костюченко Марина Владимировна* — д. м. н., доцент, профессор, учёный секретарь кафедры медицины катастроф ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. SPIN-код: 8198-2090. ORCID ID: 0000-0003-1069-7190

## About the authors

*Lyudmila N. Kostyuchenko* — D. Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural History, Chief Researcher, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov of the Moscow Health Department, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3084-7563

*Marina V. Kostyuchenko* — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Professor, Scientific Secretary of the Department of Disaster Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. SPIN code: 8198-2090. ORCID ID: 0000-0003-1069-7190



# Механизмы антифаговой защиты прокариотов

А. Д. ДАУДОВА<sup>1</sup>, Ю. З. ДЕМИНА<sup>1</sup>, Р. О. АБДРАХМАНОВА<sup>1</sup>, Г. Р. БАЕВА<sup>1</sup>,  
Т. С. РУБАЛЬСКАЯ<sup>2</sup>, \*А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ<sup>1</sup>, О. В. РУБАЛЬСКИЙ<sup>1</sup>, М. А. САМОТРУЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup> ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

## Резюме

Глобализация проблемы формирования поли- и панрезистентных к известным противомикробным препаратам штаммов бактерий создаёт высокие риски в сфере здравоохранения. Угроза возвращения в «доантибиотическую» эру диктует необходимость поиска альтернативных путей антибактериальной терапии. Фаготерапия, основанная на использовании естественного, широко распространённого в окружающей среде, доступного антимикробного агента, снова становится актуальной. В статье освещены механизмы противовирусной защиты прокариотов на различных этапах взаимодействия вируса и клетки-мишени. Раскрытие секретов противостояния бактерий и вирусов, их коэволюции необходимо для повышения эффективности фаготерапии и разработки современных средств преодоления резистентности бактерий к антимикробным средствам.

**Ключевые слова:** бактериофаг; фаговая инфекция; лекарственная устойчивость; лизогения; псевдолизогения

**Для цитирования:** Даудова А. Д., Демина Ю. З., Абдрахманова Р. О., Баева Г. Р., Рубальская Т. С., Ясенявская А. Л., Рубальский О. В., Самотруева М. А. Механизмы антифаговой защиты прокариотов. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (5–6): 63–71. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-63-71>. EDN: QXOGOE.

# Mechanisms of Antiphage Defense in Prokaryotes

ADILYA D. DAUDOVA<sup>1</sup>, JULIA Z. DEMINA<sup>1</sup>, RADMILA O. ABDRAKHMANOVA<sup>1</sup>,  
GUZEL R. BAEVA<sup>1</sup>, TATIANA S. RUBALSKAIA<sup>2</sup>, \*ANNA L. YASENYAVSKAYA<sup>1\*</sup>,  
OLEG V. RUBALSKY<sup>1</sup>, MARINA A. SAMOTRUEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup> G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

## Abstract

The globalization of the problem of the formation of bacterial strains poly- and pan-resistant to known antimicrobial drugs creates high risks in the healthcare sector. The threat of a return to the «pre-antibiotic» era dictates the need to search for alternative forms of antibacterial therapy. Phage therapy, based on the use of a natural, widely distributed in the environment, accessible antimicrobial agent, is again becoming relevant. The article highlights the mechanisms of antiviral protection of prokaryotes at various stages of interaction between the virus and the target cell. Revealing the secrets of the confrontation between bacteria and viruses, their co-evolution is necessary to increase the effectiveness of phage therapy and develop modern means of overcoming bacterial resistance to antimicrobial agents.

**Keywords:** bacteriophage; phage infection; drug resistance; lysogeny; pseudolysogeny

**For citation:** Daudova A. D., Demina Ju. Z., Abdrakhmanova R. O., Baeva G. R., Rubalskaia T. S., Yasyenyavskaya A. L., Rubalsky O. V., Samotrueva M. A. Mechanisms of antiphage defense in prokaryotes. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (5–6): 63–71. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-63-71>. EDN: QXOGOE.

В последние годы из-за выраженного роста инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), бактериофаги рассматриваются в качестве возможной альтернативы или эффективного дополнения к антибиотикотерапии. Однако успех фаготерапии

может быть ограничен развитием у бактерий устойчивости к фагу.

Стратегии устойчивости бактериальных клеток, сформированные в процессе эволюции, могут касаться трёх основных аспектов взаимодействия бактериальных клеток и вирусов бактерий:

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: yasen\_9@mail.ru



EDN: QXOGOE

\*Correspondence to:  
E-mail: yasen\_9@mail.ru



снижение адсорбции фагов, подавление фаговых инфекций за счёт систем защиты клетки-мишени, а также систем защиты, которые кодируются самими бактериофагами, используются ими в конкуренции с другими фагами и срабатывают в пользу клетки-хозяина.

Бактериальные клетки оказывают сопротивление на каждом этапе развития инфекции, используя такие механизмы [1–3]:

- 1) предотвращение адсорбции фагов;
- 2) предотвращение проникновения ДНК фага в клетку;
- 3) разрушение нуклеиновых кислот фага;
- 4) активация системы abortивной инфекции.

## Механизмы предотвращения адсорбции фагов

Предотвращение адсорбции фагов реализуется через рецепторные модификации (потеря, структурное изменение, блокирование рецепторов), а также создание физических барьеров на пути вирусов. Фаговые рецепторы на поверхности бактерий обычно представляют собой пептидные последовательности или полисахариды клеточной оболочки, а также такие структуры и образования, как капсулы, пили или жгутики [4, 5].

Клеточная стенка оболочки бактерий рассматривается прежде всего как фактор, предотвращающий неблагоприятное воздействие окружающей среды на бактериальные клетки, однако её частичная потеря может являться одним из вариантов защиты бактерий от фагов, поскольку вместе с утратой клеточной стенки происходит и потеря фаговых рецепторов [6]. Капсула, являясь фактором патогенности микроба, одновременно выступает в роли рецептора для некоторых фагов. Удаление капсулы также снижает вероятность фагового инфицирования, прерывая его на этапе адсорбции [7].

Точечные мутации могут привести к потере, модификации фаговых рецепторов или к снижению их экспрессии [1]. Так, например, мутация гена, кодирующего гликозилирование тейхоевой кислоты, привела к смене серотипа 4b *Listeria monocytogenes* на устойчивый к заражению бактериофагами серотип 4d. Отсутствие галактозы в молекулах пристеночно-тейхоевых кислот и липо-тейхоевой кислоты нарушило их распознавание в качестве специфических фаговых рецепторов [8].

Доступность рецепторов зависит от степени экспрессии кодирующих генов, на что влияют как комбинативные, так и эпигенетические механизмы. К примеру, развитие жгутиков у *Salmonella* spp. и фимбрии у *Escherichia coli* [9–11] опосредовано сайт-специфической рекомбинацией, при которой происходит инверсия сегмента ДНК в промоторе или регуляторной области гена. Не-

правильное спаривание нитей во время рекомбинации ДНК приводит к мутационным изменениям белка внешней мембраны *Neisseria meningitidis* [12, 13]. Эпигенетические модификации, возникающие вследствие метилирования последовательностей ДНК, регулируют экспрессию фаговых рецепторов, таких как цепи О-антигена ЛПС у *Salmonella enterica* [14]. Таким образом, фазовое изменение, предполагающее обратимые изменения в регуляции генов, оказывает непосредственное влияние на степень доступности рецепторов.

Блокирование фаговых рецепторов — ещё один механизм, препятствующий взаимодействию бактерий и вирусов. Белки, маскирующие рецепторы, такие как TraT *Escherichia coli*, могут связываться с поверхностными участками фаговых рецепторов, делая их недоступными для фагов [1]. IgG-связывающий белок А золотистого стафилококка, являясь фактором агрессии микроба, одновременно маскирует фаговые рецепторы бактериальной клетки, снижая адсорбцию вируса [15, 16].

Конкурентные ингибиторы соперничают с фагами за связывание с рецепторами на целевой поверхности. FhuA — ferrichrome outer membrane transporter/phage receptor — соединение на поверхности кишечных палочек — одновременно отвечает за транспорт железа и служит рецептором для адсорбции ряда фагов. Этот рецептор может быть заблокирован антимикробным пептидом микроцином J25, который бактерии начинают производить с целью подавления роста представителей родственных видов. Одновременно пептид обеспечивает противофаговую защиту [17].

Отмечено, что уровень фага T4 снижается в присутствии везикул внешней мембраны (OMV). Выделение во внешнюю среду так называемых «ловушек» действует как приманка для фага, предотвращая его адсорбцию и последующее инфицирование клетки [18].

В некоторых случаях фаговые рецепторы могут быть скрыты за физическим барьером. Так, капсула *E. coli* напрямую препятствует прикреплению фага T7 к его рецептору LPS [19]. Увеличение производства внеклеточного матрикса, наиболее характерного для биоплёнокообразующих бактерий, является эффективным фактором защиты микроорганизмов от негативных воздействий внешней среды и создаёт физический барьер между бактериофагами и специфичными к ним рецепторами [1].

## Предотвращение проникновения ДНК фага в клетку

Известно, что бактериофаги сообщают целевым клеткам механизмы, исключающие проник-

новение в них аналогичных или близкородственных видов фагов. Иначе их называют системами исключения суперинфекции (Sie). Белки системы Sie кодируются профагами и предназначены не столько для защиты микроорганизмов, сколько для борьбы с другими фагами. Белки способны ингибировать образование канала, по которому ДНК транспортируется через клеточную мембрану, ингибировать фаговый лизоцим, который разрушает пептидогликан бактериальной клеточной стенки, либо вызывать конформационные изменения белков, окружающих место выброса, для предотвращения транслокации [20].

Фаг T4, например, обладает двумя системами Sie, которые представлены белками *imm* и *sp*:

- *imm* вызывает конформационные изменения белков в месте введения вирусной ДНК, что блокирует её проникновение в цитоплазму;

- *sp* — мембранный белок, подавляет ферментативную активность фага, предотвращает деградацию пептидогликана, останавливая фаговую ДНК между слоем пептидогликана и внешней мембраной клеточной стенки бактерий.

## Разрушение нуклеиновых кислот фага

Деградация фагового генома может достигаться за счёт множества механизмов, возникших в процессе коэволюционного развития бактерий и фагов.

**1. Система рестрикции-модификации — аналог врождённого иммунитета у бактерий.** Функционирование её основано на активности двух ферментов: эндонуклеазы рестрикции (REase) и метилтрансферазы или метилазы (MTase). MTase метилирует (присоединяет метильную группу к нуклеотидам) собственную ДНК бактерии в определённых местах — сайтах рестрикции (разрезания эндонуклеазой), таким образом защищая её. Чужеродный генетический материал попадает в клетку неметилированным. Эндонуклеаза находит неметилированные сайты рестрикции и вносит в нуклеиновую кислоту двухцепочечный разрыв, что приводит к её разрушению.

**2. Система адаптивной защиты CRISPR-Cas** состоит из коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR — clustered regularly interspaced short palindromic repeats), и ассоциированных с ними белков Cas.

Локус CRISPR в бактериальном геноме состоит из массива CRISPR и оперона гена *cas*. Массив CRISPR содержит повторы и последовательности чужеродного происхождения, называемые спейсерами. Они и составляют иммунологическую память защитной системы. Оперон *cas* содержит все гены, кодирующие белки Cas, которые формируют механизм, обеспечивающий

бактериальный иммунитет. Суть механизма состоит в том, что геном бактериофага или плаزمиды разрезается на фрагменты, которые включаются в локус CRISPR. При следующем проникновении в клетку аналогичных по структуре нуклеиновых кислот происходит транскрипция локуса с образованием особой *crRNA* (CRISPR-РНК). Она специфически распознаёт «враждебный» генетический материал и направляет на него эндонуклеазу Cas, которая разрезает чужеродную ДНК на безопасные фрагменты.

Таким образом, процесс адаптивного бактериального иммунитета включает адаптацию, экспрессию и вмешательство [21–23].

На этапе адаптации части чужеродного генетического материала захватываются и интегрируются в массив CRISPR в качестве нового спейсера [24, 25]. На стадии экспрессии массив CRISPR служит матрицей для транскрипции длинной РНК-предшественника CRISPR (*crRNA*), которая далее процессируется в более мелкие зрелые *crRNA*. Затем каждая *crRNA* загружается в белки Cas с образованием эффекторного комплекса. На стадии интерференции этот эффекторный комплекс распознаёт комплементарные последовательности чужеродной нуклеиновой кислоты, после чего они расщепляются белками Cas, инфекция блокируется. Системы CRISPR-Cas характеризуются механистической изменчивостью и в настоящее время подразделяются на два класса, шесть типов и 33 подтипа [26]. Системы класса I, к которым относятся типы I, III и IV, характеризуются наличием многосубъединичного комплекса Cas, который участвует в распознавании ДНК вторжения (тип I, IV) или РНК (тип III) на стадии интерференции. Системы класса 2, которые включают типы II, V и VI, используют односубъединичный эффекторный белок для распознавания и расщепления последовательности чужеродной ДНК (типы II, V) или РНК (тип VI). Из шести описанных на данный момент типов тип II является наиболее известным благодаря его применению в технологии редактирования генома [27].

**3. Белки Argonaute (Ago).** В эукариотических клетках известны белки Ago, которые играют ключевую роль в РНК-интерференции (подавлении экспрессии ряда генов).

Прокариотические белки Ago (*pAgo*) были обнаружены у *Thermus thermophilus* (*TtAgo*) и *Rhodobacter sphaeroides* (*RsAgo*) [28, 29]. В ходе изучения микроорганизма *T. thermophilus* было установлено, что при проникновении в бактериальную клетку чужеродных плазмид, белок *TtAgo* образует комплекс с малой интерферирующей ДНК (*siDNA*) и использует её для связывания и расщепления комплементарных ей плазмидных

ДНК-мишеней. При этом TtAgo способен различить геномную и «чужую» ДНК.

**4. Система защиты BREX (bacteriophage exclusion).** Данный механизм защиты от фагов открыт в 2014 г. Генную кассету с шестью генами выделили из *Bacillus cereus* и интегрировали её в геном *Bacillus subtilis*. Донорские гены помогли микроорганизму выработать резистентность к разным видам фагов как вирулентным, так и умеренным. Предположительно, гены в кассете кодируют домены Iop-подобной протеазы, щелочной фосфатазы, РНК-связывающего белка, ДНК-метилазы, АТФазы, а также белок с неизвестной функцией. Система BREX подавляет репликацию фаговой ДНК, не приводя к её разрушению или деградаци.

**5. Система защиты DISARM.** Включает четыре гена, кодирующих ДНК-метилазу, домен фосфолипазы D (PLD), домен хеликазы, домен DUF1998 и ещё один ген с неизвестной функцией. DISARM работает по тому же принципу, что система рестрикции-модификации. При переносе DISARM от *Bacillus paralicheniformis* в *Bacillus subtilis* система обеспечивает защиту от всех трёх семейств «хвостатых» бактериофагов *Caudovirales*.

Система рестрикции-модификации обнаруживается у 75% прокариот, CRISPR-Cas — у 40%. BREX и pAgo встречаются примерно у 10% бактерий и архей.

Абортивная инфекция (Abi) — механизм защиты от фагов, подразумевающий самоуничтожение инфицированных фагами бактериальных клеток с целью сохранения остальной популяции микробных тел. Системы абортивной инфекции (Abi) могут быть реализованы посредством CRISPR-Cas системы, механизма токсин-антитоксин (ТА) и антифаговой сигнальной системы на основе циклических олигонуклеотидов (CBASS).

CRISPR-Cas система, являясь механизмом адаптивного иммунитета бактерий, при несостоятельности защиты может запустить Abi через Cas белки с эндонуклеазной активностью, которые неспецифически нацелены на гены фагов и бактериальную ДНК.

В механизме токсин-антитоксин (Т-АТ) ведущую роль играет стабильность АТ и соотношение Т/АТ [30, 31]. Инфицирование фагом вызывает репрессию промотора антитоксина или прекращение его транскрипции [32]. В результате токсин количественно преобладает. Он начинает расщеплять не только мРНК фагов, но также бактериальную ДНК и опосредует лизис клеточных мембран, что приводит к остановке роста или гибели бактерий [33].

CBASS (cyclic-oligonucleotide-based antiphage signaling system) — антифаговая сигнальная система на основе циклических олигонуклеотидов. Типы системы CBASS отличаются в зависимости

от генов циклазы, вспомогательных генов (cap) и сигнальных молекул (вторичных мессенджеров) [34]. Вторичные мессенджеры — циклический динуклеотид и циклический тринуклеотид, синтезируемые при участии cGAS/DncV-подобной нуклеотидтрансферазы (CD-NTase), после связывания с эффекторными Cap-белками индуцируют гибель клеток путём разрушения клеточных мембран, расщепления внутриклеточной ДНК и другими способами [35–39].

Изомер циклической АДФ-рибозы системы Thoeris также может выступать в роли вторичного мессенджера [40]. Эта молекула активирует белок с каталитической активностью НАДазы, что приводит к истощению НАД у инфицированного хозяина. В результате бактерия погибает, не дав возможность сформироваться новому поколению фагов. В одном и том же хозяине может присутствовать несколько белков TIR.

Ретроны, бактериальные генетические элементы, состоящие из обратной транскриптазы (RT) и некодирующей РНК (ncRNA), также защищают бактерии от фаговой инфекции посредством абортивной инфекции [41, 42]. В нормальных условиях комплекс обратной транскриптазы с гибридом РНК/ДНК неактивен. Фаговая инфекция вызывает его активацию и передачу сигнала эффекторам. Ретрон Ec48 из клеток *E. coli* сопряжён с ферментом RecBCD, который является одним из ключевых барьеров на пути проникновения чужеродной ДНК. Ингибирование RecB вирусными белками (например, Gam фага  $\lambda$  или gp5.9 фага T7) активирует ретрон и, как следствие, эффектор, что вызывает преждевременный лизис клеток [42]. Отдельные белки, кодируемые профагами, могут выступать в качестве блокаторов активации ретронов [43].

Другие распространённые стратегии, запускающие абортивную инфекцию, характеризуются специфическим истощением критических клеточных ресурсов при вирусной инфекции, включая ферментативные кофакторы и нуклеотиды [44].

Система RexA-RexB, система Abi, экспрессируемая  $\lambda$ -лизогенной *E. coli*, действует через снижение мембранного потенциала клетки, снижение выработки АТФ, что в конечном итоге приводит к гибели клеток [45].

Дегградация дезоксинуклеотидов dCTP и dGTP, вызываемая эффекторными белками dCTP-деаминаза и dGTPase, истощает пул нуклеотидов, что влечёт за собой остановку репликации фага и приводит к гибели клеток [46, 47].

Протеаза Lit *E. coli*, активируемая пептидом Gol основного капсидного белка вируса T4, останавливает трансляцию, расщепляя фактор элонгации Tu [48]. Исключение T7 системой PifA, кодируемой F-плазмидой, происходит за счёт

снижения синтеза макромолекул, частичного нарушения выброса ДНК и изменения проницаемости мембран [49]. У *Lactococcus* spp. системы Abi, нацеленные на репликацию и экспрессию фаговых генов, становятся токсичными для клетки-хозяина при сверхэкспрессии [50].

Формирование множественной фаговой устойчивости у *Streptococcus thermophilus*, связанное с мутацией метионинаминопептидазы, предположительно обусловлено нарушением созревания белков, роста клеток и, как следствие, нарушением сборки вириона. При данном механизме не наблюдается непосредственного разрушения поражённой фагом клетки. Но замедление её роста блокирует размножение фагов [51].

Микробная резистентность к фаговой инфекции также может быть связана с активностью специфических систем, таких как PICI (Phage Inducible Chromosomal Islands — фагиндуцируемые хромосомные острова) и PLE (Phage inducible Chromosomal Island like Element — фагиндуцируемый островоподобный элемент) [52, 53]. Основной их функцией является ингибирование размножения чужеродного генетического материала, интерференция на этапе сборки частиц.

Фагоиндуцируемые хромосомные островки (PICI) представляют собой широко распространённое семейство высокомобильных генетических элементов, которые распространяют гены вирулентности и токсины среди бактериальных популяций. PICI индуцируются фагами-хелперами, а затем вмешиваются в их жизненный цикл на различных стадиях. Заражение штаммом, содержащим PICI, приводит к снижению продукции фагов.

Наиболее изученной группой структур PICI является SaPI (островки патогенности *Staphylococcus aureus*). Эти хромосомные островки имеют размер менее 15 т. п. н., они кодируют интегразу, эксцизионный белок и репликационные компоненты. Экспрессия этих генов находится под контролем главного репрессора StI, подавляющее действие которого нивелируется специфическими белками фагов-помощников [54, 55]. После активации островки патогенности нарушают репродукцию фага-помощника посредством различных механизмов: способствуют сборке миниатюрных капсидов, способных загружать геном SaPI, но исключают более крупный геном фага-помощника [56], препятствуют упаковке вирусного генома. Заражённая клетка в конечном итоге разрушается, но выход потомства литического фага снижается, и большинство высвобождаемых частиц несут геном PICI вместо генома фага [57].

Наличие подобных генетических островков способствует горизонтальному переносу генов патогенности и устойчивости к антибиотикам. PICIs защищают бактериальную популяцию от

фаговой атаки, увеличивая общую выживаемость бактериальной популяции, снижают частоту лизогенизации после заражения умеренным фагом, создавая более генетически разнообразную бактериальную популяцию с расширенными возможностями для адаптации к новым нишам. Исследования последних лет позволяют рассматривать PICI как важные движущие силы бактериальной эволюции [58].

PLE (Phage inducible chromosomal island like element) — индуцируемый фагом хромосомный островоподобный элемент в отличие от PICI, которые подавляют процесс размножения фагов-помощников, блокирует формирование инфекционных частиц [52, 59–61]. Дополнительным механизмом, который может способствовать подавлению фагов, является ускорение лизиса клеток, что сокращает время для производства новых вирионов [62]. Сочетание этих двух механизмов структурного перехвата и ускоренного разрушения клеток позволяет предотвратить распространение фагов.

## Химическая защита

Вторичные метаболиты бактерий, такие как интеркалирующие ДНК агенты — даунорубин, доксорубин, эпирубин и идарубин, продуцируемые *Streptomyces* spp., ингибируют двухцепочечные ДНК фагов, нацеленных на *Streptomyces coelicolor*, *E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Считается, что интеркаляция ДНК предотвращает циркуляризацию линейной ДНК фага внутри бактериальной цитоплазмы или её взаимодействие с белками, участвующими в репликации и транскрипции.

Ещё одним механизмом защиты микробной клетки от фаговой инфекции, выработанным в процессе эволюции, можно считать лизогенизацию.

Лизогенный цикл (лизогения) — тип жизненного цикла бактериофагов, при котором фаг встраивает свой геном в геном бактерии и удваивается при каждом делении клетки (такая стадия жизненного цикла вируса называется профагом) [63, 64].

Лизогенизация, наблюдаемая при заражении умеренным бактериофагом, биологически выгодна и клетке-мишени, и инфицирующему агенту. За счёт механизмов вирусной интерференции клетка становится резистентной не только к данному фагу, но и к родственным ему фагам. Фаг, сообщая новую генетическую информацию таргетной клетке, может способствовать появлению новых, дополнительных свойств, повышающих её конкурентноспособность. Фаг, в свою очередь, получает надёжную защиту от факторов внешней среды и возможность сохранить свою инфицирующую активность, а в дальнейшем при опре-

делённых условиях и/или воздействию индуцирующих агентов перейти в вегетативное состояние со сменой лизогенного цикла на литический.

Умеренный фаг может обратимо взаимодействовать с геномом бактерии-хозяина, интегрируясь в хромосому (фаг  $\lambda$ ), либо находиться в клетке в виде низкокопийной плазмиды (фаги P1 и N15) [65].

Кроме двух полярных механизмов взаимодействия вируса и клетки-хозяина, как то, лизогенного и литического, существуют и другие варианты. Так, например, фаги могут постоянно реплицироваться и высвобождаться из клетки, сохраняя её целостность при некотором снижении скорости размножения клеток. Подобный цикл заражения рассматривается некоторыми авторами как хроническая инфекция [66].

«Стратегия заражения» определяется штаммом бактерии [67], физиологическим состоянием хозяина и/или условиями окружающей среды [4, 16–18]. В популяции бактерий только часть клеток может быть восприимчива к инфекции [68–71].

В 50–60 гг. XX в. появились описания так называемых штаммов-носителей или псевдолизогенных штаммов. А. Lwoff [72] указывал на «стабильное равновесие» между бактериями и фагами, которое позволяет сохраниться как популяции бактерий, так и популяции фагов. Возникает подобное состояние вследствие того, что на фоне резистентности большинства бактерий популяции к вирусам небольшое их количество всё же сохраняет чувствительность к фагам [72]. Ряд авторов рассматривают псевдолизогенные бактерии как бактерии, способные адсорбировать фаговые частицы, но устойчивые к инфекции [73]. При псевдолизогении ДНК фага, присутствующая в некотором количестве клеток, не интегрируется в хромосому хозяина и не может быть индуцирована методами, используемыми для лизогенных штаммов [74]. Причиной псевдолизогении может стать уменьшение числа рецепторов на восприимчивых бактериальных клетках или спонтанная мутация умеренного фага в вирулентную форму [75]. Н. W. Askermann, M. S. DuBow [76] приравнивали инфекцию в состоянии носительства к лизогении с помощью плазмидоподобного профага.

S. Ripp, R. V. Miller [77] описали псевдолизогению как тип взаимодействия фага с хозяином, при котором нуклеиновая кислота фага не интегрируется в хромосому хозяина в качестве профага, как при лизогении, и не вызывает лизиса клетки, как при литическом цикле, а находится внутри клетки в неактивной форме. В отличие от лизогении, геном фага не реплицируется синхронно с хромосомой хозяина, что приводит к асимметричному насле-

дованию генома фага одной из дочерних клеток при клеточном делении. Авторы предположили, что псевдолизогения возникает в условиях экстремального голодания, когда недостаточно энергии для инициирования литического или лизогенного циклов заражения. Однако при восстановлении ресурсов псевдолизогены могут переходить к производству вирионов (литический цикл) или к «истинной» лизогении [70, 77]. Устойчивые и чувствительные к фагам бактерии могут либо генетически различаться, либо быть генетически идентичными, но обладать фенотипическими различиями, обусловленными независимыми от фага или фагозависимыми механизмами [78].

Псевдолизогения, представляющая собой сосуществование вирулентного фага с генетически чувствительными бактериями, временно проявляющими фенотипическую устойчивость к этому фагу, может рассматриваться как механизм защиты бактерий, а также способствовать сохранению генетического материала как бактерий, так и фагов в экосистемах на протяжении длительного периода.

## Заключение

Постоянная угроза заражения фагами является одной из основных движущих сил эволюции бактериальных геномов. В настоящее время известно более 100 различных систем защиты прокариотов от вирусов, которые являются собой результат многовековой коэволюции бактерий и фагов. Некоторые из них специфичны для определённых видов или штаммов, другие более широко распространены. Гены, связанные с фаговой резистентностью, могут составлять до 10% микробного генома [79]. Отдельный бактериальный геном может содержать несколько областей защиты.

Результат столкновения стратегий нападения и обороны противоположных сторон не всегда очевиден. Часто антифаговые механизмы ослабляют патогенность и вирулентность бактерий, делая их более чувствительными к антибиотикотерапии, при этом умеренные фаги могут сообщать бактериям полезную генетическую информацию, обеспечивая их новыми патогенетическими факторами, повышая их вирулентность.

Развитие молекулярной биологии и биоинформационных технологий позволяет перевести вопросы изучения взаимодействия бактерий и фагов на новый, более высокий уровень. Раскрытие секретов противостояния этих микробов будет способствовать повышению эффективности фаготерапии, актуальность которой в период глобализации проблемы антибиотикорезистентности не вызывает сомнений.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Разработка компози-

ций для персонализированной антибактериальной терапии на основе вирулентных стафилококковых бактериофагов с контролируемой литической активностью».

## Литература/References

- Egido J.E., Costa A.R., Aparicio-Maldonado C., Haas P.J., Brouns S.J.J. Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2022; 46 (1): fuab048. doi: 10.1093/femsre/fuab048.
- Mojica F.J., Díez-Villaseñor C., García-Martínez J., Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol.* 2005; 60 (2): 174–182. doi: 10.1007/s00239-004-0046-3.
- Sontheimer E.J., Barrangou R. The Bacterial origins of the CRISPR genome-editing revolution. *Hum Gene Ther.* 2015; 26 (7): 413–424. doi: 10.1089/hum.2015.091.
- Bertozzi Silva J., Storms Z., Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol Lett.* 2016; 363 (4): fnw002. doi: 10.1093/femsle/fnw002.
- Nobrega F.L., Vlot M., de Jonge P.A., Dreesens L.L., Beaumont H.J.E., Lavigne R. et al. Targeting mechanisms of tailed bacteriophages. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16 (12): 760–73. doi: 10.1038/s41579-018-0070-8.
- Ongena V., Briegel A., Claessen D. Cell wall deficiency as an escape mechanism from phage infection. *Open Biol.* 2021; 11 (9): 210199. doi: 10.1098/rsob.210199.
- Li G., Shen M., Yang Y., Le S., Li M., Wang J. et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to phage PaP1 predation via O-antigen polymerase mutation front. *Microbiol.* 2018; 9: 1170. doi: 10.3389/fmich.2018.01170.
- Sumrall E.T., Shen Y., Keller A.P., Rismondo J., Pavlou M., Eugster M.R. et al. Phage resistance at the cost of virulence: *Listeria monocytogenes* serovar 4b requires galactosylated teichoic acids for InlB-mediated invasion. *PLoS Pathog.* 2019; 15 (10): e1008032. doi: 10.1371/journal.ppat.1008032.
- Abraham J.M., Freitag C.S., Clements J.R., Eisenstein B.I. An invertible element of DNA controls phase variation of type 1 fimbriae of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985; 82 (17): 5724–5727. doi: 10.1073/pnas.82.17.5724.
- Heichman K.A., Johnson R.C. The Hin invertasome: protein-mediated joining of distant recombination sites at the enhancer. *Science.* 1990; 249 (4968): 511–517. doi: 10.1126/science.2166334.
- Choi Y., Shin H., Lee J.H., Ryu S. Identification and characterization of a novel flagellum-dependent *Salmonella*-infecting bacteriophage, iEP55. *Appl Environ Microbiol.* 2013; 79 (16): 4829–37. doi: 10.1128/AEM.00706-13.
- Sarkari J., Pandit N., Moxon E.R., Achtman M. Variable expression of the Opc outer membrane protein in *Neisseria meningitidis* is caused by size variation of a promoter containing poly-cytidine. *Mol Microbiol.* 1994; 13 (2): 207–217. doi: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb00416.x.
- Zhou K., Aertsen A., Michiels C.W. The role of variable DNA tandem repeats in bacterial adaptation. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; 38 (1): 119–141. doi: 10.1111/1574-6976.12036.
- Cota I., Sánchez-Romero M.A., Hernández S.B., Pucciarelli M.G., García-Del Portillo F., Casadesús J. Epigenetic control of *Salmonella enterica* O-antigen chain length: a tradeoff between virulence and bacteriophage resistance. *PLoS Genet.* 2015; 11 (11): e1005667. doi: 10.1371/journal.pgen.1005667.
- Jurado A., Fernández L., Rodríguez A., García P. Understanding the Mechanisms That Drive Phage Resistance in *Staphylococci* to Prevent Phage Therapy Failure. *Viruses.* 2022; 14 (5): 1061. doi: 10.3390/v14051061.
- Gao J., Stewart G.C. Regulatory Elements of the *Staphylococcus aureus* Protein A (Spa) Promoter. *J. Bacteriol.* 2004; 186 (12): 3738–3748. doi: 10.1128/JB.186.12.3738-3748.2004.
- Bonhivers M., Ghazi A., Boulanger P., Letellier L. FhuA, a transporter of the *Escherichia coli* outer membrane, is converted into a channel upon binding of bacteriophage T5. *EMBO J.* 1996; 15 (8): 1850–6. doi: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00535.x.
- Manning A.J., Kuehn M.J. Contribution of bacterial outer membrane vesicles to innate bacterial defense. *BMC Microbiol.* 2011; 11 (1): 258. doi: 10.1186/1471-2180-11-258.
- Scholl D., Adhya S., Merril C. *Escherichia coli* K1's capsule is a barrier to bacteriophage T7. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71 (8): 4872–4874. doi: 10.1128/AEM.71.8.4872-4874.2005.
- Bondy-Denomy J., Qian J., Westra E.R., Buckling A., Guttman D.S., Davidson A.R. et al. Prophages mediate defense against phage infection through diverse mechanisms. *ISME J.* 2016; 10 (12): 2854–2866. doi: 10.1038/ismej.2016.79.
- Jackson S.A., McKenzie R.E., Fagerlund R.D., Kieper S.N., Fineran P.C., Brouns S.J. CRISPR-Cas: adapting to change. *Science.* 2017; 356 (6333): eaal5056. doi: 10.1126/science.aal5056.
- Hille F., Richter H., Wong S.P., Bratovič M., Ressel S., Charpentier E. The biology of CRISPR-Cas: backward and forward. *Cell.* 2018; 172 (6): 1239–1259. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.032.
- Koonin E.V., Makarova K.S. Origins and evolution of CRISPR-Cas systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019; 374 (1772): 20180087. doi: 10.1098/rstb.2018.0087.
- Al-Attar S., Westra E.R., van der Oost J., Brouns S.J. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPRs): the hallmark of an ingenious antiviral defense mechanism in prokaryotes. *Biol Chem.* 2011; 392 (4): 277–289. doi: 10.1515/BC.2011.042.
- McGinn J., Marraffini L.A. Molecular mechanisms of CRISPR-Cas spacer acquisition. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17 (1): 7–12. doi: 10.1038/s41579-018-0071-7.
- Makarova K.S., Wolf Y.I., Iranzo J., Shmakov S.A., Alkhnbashi O.S., Brouns S.J.J. et al. Evolutionary classification of CRISPR-Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18 (2): 67–83. doi: 10.1038/s41579-019-0299-x.
- Doudna J.A., Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science.* 2014; 346 (6213): 1258096. doi: 10.1126/science.1258096.
- Willkomm S., Makarova K.S., Grohmann D. DNA silencing by prokaryotic Argonaute proteins adds a new layer of defense against invading nucleic acids. *FEMS Microbiol Rev.* 2018; 42 (3): 376–387. doi: 10.1093/femsre/fuy010.
- Wu J., Yang J., Cho W.C., Zheng Y. Argonaute proteins: structural features, functions and emerging roles. *J Adv Res.* 2020; 24: 317–324. doi: 10.1016/j.jare.2020.04.017.
- Fineran P.C., Blower T.R., Foulds I.J., Humphreys D.P., Lilley K.S., Salmond G.P. The phage abortive infection system, ToxIN, functions as a protein-RNA toxin-antitoxin pair. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106 (3): 894–899. doi: 10.1073/pnas.0808832106.
- Page R., Peti W. Toxin-antitoxin systems in bacterial growth arrest and persistence. *Nat Chem Biol.* 2016; 12 (4): 208–214. doi: 10.1038/nchembio.2044.
- Dy R.L., Przybicki R., Semeijn K., Salmond G.P., Fineran P.C. A widespread bacteriophage abortive infection system functions through a type IV toxin-antitoxin mechanism. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42 (7): 4590–605. doi: 10.1093/nar/gkt1419.
- Yuer Wang, Huahao Fan, Yigang Tong. Unveil the secret of the bacteria and phage arms race. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (5): 4363. doi: 10.3390/ijms24054363.
- Millman A., Melamed S., Amitai G., Sorek R. Diversity and classification of cyclic-oligonucleotide-based anti-phage signalling systems. *Nat Microbiol.* 2020; 5 (12): 1608–1615. doi: 10.1038/s41564-020-0777-y.
- Govande A.A., Duncan-Lowey B., Eaglesham J.B., Whiteley A.T., Kranzusch P.J. Molecular basis of CD-NTase nucleotide selection in CBASS anti-phage defense. *Cell Rep.* 2021; 35 (9): 09206. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109206.
- Fatma S., Chakravarti A., Zeng X., Huang R.H. Molecular mechanisms of the CdnG-Cap5 anti-phage defense system employing 3',2'-cGAMP as the second messenger. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 6381. doi: 10.1038/s41467-021-26738-2.
- Duncan-Lowey B., McNamara-Bordewick N.K., Tal N., Sorek R., Kranzusch P.J. Effector-mediated membrane disruption controls cell death in CBASS anti-phage defense. *Mol. Cell.* 2021; 81 (24): 5039–5051.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2021.10.020.
- Lau R.K., Ye Q., Birkholz E.A., Berg K.R., Patel L., Mathews I.T. et al. Structure and mechanism of a cyclic trinucleotide-activated bacterial endonuclease mediating bacteriophage immunity. *Mol Cell.* 2020; 77 (4): 723–733.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2019.12.010.
- Lowey B., Whiteley A.T., Keszei A.E.A., Morehouse B.R., Mathews I.T., Antine S.P. et al. CBASS immunity uses CARF-related effectors to sense 3'-5'- and 2'-5'-linked cyclic oligonucleotide signals and protect bacteria from phage infection. *Cell.* 2020; 182 (1): 38–49.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.019.
- Ofir G., Herbst E., Baroz M., Cohen D., Millman A., Doron S. et al. Antiviral activity of bacterial TIR domains via signaling molecules that trigger cell death. *Nature.* 2021; 600: 116–120. doi: 10.1101/2021.01.06.425286.

41. Gao L, Altae-Tran H, Böhning F, Makarova K.S., Segel M., Schmid-Burgk J. et al. Diverse enzymatic activities mediate antiviral immunity in prokaryotes. *Science*. 2020; 369 (6507): 1077–1084. doi: 10.1126/science.aba0372.
42. Millman A., Bernheim A., Stokar-Avihail A., Fedorenko T., Voicheck M., Leavitt A. et al. Bacterial retrons function in anti-phage defense. *Cell*. 2020; 183 (6): 1551–1561.e12. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.065.
43. Bobonis J., Mateus A., Pfalz B., Garcia-Santamarina S., Galardini M., Kobayashi C. et al. Phage proteins block and trigger retron toxin/antitoxin systems, *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.22.160242.
44. Snyder L. Phage-exclusion enzymes: a bonanza of biochemical and cell biology reagents? *Mol Microbiol*. 1995; 15 (3): 415–20. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02255.x.
45. Parma D.H., Snyder M., Sobolevski S., Nawroz M., Brody E., Gold L. The Rex system of bacteriophage lambda: tolerance and altruistic cell death. *Genes Dev*. 1992; 6 (3): 497–510. doi: 10.1101/gad.6.3.497.
46. Tal N., Millman, Stokar-Avihail A., Fedorenko A., Leavitt T., Melamed A. et al. Antiviral defense via nucleotide depletion in bacteria. *bioRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.04.26.441389.
47. Severin, Geoffrey B., Brian Y. Hsueh, Clinton A. Elg, John A. Dover, Christopher R. Rhoades, Alex J. Wessel et al. A broadly conserved deoxycytidine deaminase protects bacteria from phage infection. *bioRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.03.31.437871.
48. Levitz R., Chapman D., Amitsur M., Green R., Snyder L., Kaufmann G. The optional *E. coli* prr locus encodes a latent form of phage T4-induced anticodon nuclease. *EMBO J*. 1990; 9 (5): 1383–9. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08253.x.
49. Cheng X., Wang W., Molineux I.J. F exclusion of bacteriophage T7 occurs at the cell membrane. *Virology*. 2004; 326 (2): 340–52. doi: 10.1016/j.virol.2004.06.001.
50. Chopin M-C, Chopin A, Bidnenko E. Phage abortive infection in lactococci: variations on a theme. *Curr Opin Microbiol*. 2005; 8 (4): 473–9. doi: 10.1016/j.mib.2005.06.006.
51. Labrie S.J., Mosterd C., Loignon S., Dupuis M.È., Desjardins P., Rousseau G.M. et al. A mutation in the methionine aminopeptidase gene provides phage resistance in *Streptococcus thermophilus*. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 13816. doi: 10.1038/s41598-019-49975-4.
52. O'Hara B.J., Barth Z.K., McKitterick A.C., Seed K.D. A highly specific phage defense system is a conserved feature of the *Vibrio cholerae* mobilome. *PLoS Genetics*. 2017; 13 (6): e1006838. doi: 10.1371/journal.pgen.1006838.
53. Eitzinger S., Asif A., Watters K.E., Iavarone A.T., Knott G.J., Doudna J.A., Minhas F.A.A. Machine learning predicts new anti-CRISPR proteins. *Nucleic Acids Research*. 2020, 48 (9): 4698–4708. doi: 10.1093/nar/gkaa219.
54. Tormo-Más M. Á., Mir I., Shrestha A., Tallent S. M., Campoy S., Lasa Í, et al. Moonlighting bacteriophage proteins derepress staphylococcal pathogenicity islands. *Nature*. 2020; 465 (7299): 779–82. doi: 10.1038/nature09065.
55. Mir-Sanchis I., Martínez-Rubio R., Martí M., Chen J., Lasa Í., Novick R.P. et al. Control of *Staphylococcus aureus* pathogenicity island excision. *Mol Microbiol*. 2012; 85 (5): 833–845. doi: 10.1111/j.1365-2958.2012.08145.x.
56. Ram G., Chen J., Kumar K., Ross H.F., Ubeda C., Damle P.K. et al. Staphylococcal pathogenicity island interference with helper phage reproduction is a paradigm of molecular parasitism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109 (40): 16300–5. doi: 10.1073/pnas.1204615109.
57. Mitarai N. How pirate phage interferes with helper phage: comparison of the two distinct strategies. *J Theor Biol*. 2020; 486: 110096. doi: 10.1016/j.jtbi.2019.110096.
58. Ibarra-Chavez R., Brady A., Chen J., Penades J.R., Haag A.F. Phage-inducible chromosomal islands promote genetic variability by blocking phage reproduction and protecting transductants from phage lysis. *PLoS Genet*. 2022; 18 (3): e1010146. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010146>.
59. McKitterick A. C., Seed K. D. Anti-phage islands force their target phage to directly mediate island excision and spread. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 2348. doi: 10.1038/s41467-018-04786-5.
60. McKitterick A. C., Hays S. G., Johura F. T., Alam M., Seed K. D. Viral satellites exploit phage proteins to escape degradation of the bacterial host chromosome. *Cell Host Microbe*. 2019; 26 (4): 504–514.e4. doi: 10.1016/j.chom.2019.09.006.
61. Barth Z. K., Silvas T. V., Angermeyer A., Seed K. D. Genome replication dynamics of a bacteriophage and its satellite reveal strategies for parasitism and viral restriction. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48 (1): 249–263. doi: 10.1093/nar/gkz1005.
62. Hays S.G., Seed K.D. Dominant vibrio cholerae phage exhibits lysis inhibition sensitive to disruption by a defensive phage satellite. *eLife*. 2020; 9: e53200. doi: 10.7554/eLife.53200.
63. Кребс Дж., Голдштейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюину. М.: Лаборатория знаний; 2017. [Krebs J.E., Goldstein E.S., Kilpatrick S.T. Lewin's Genes X Boston. Moscow: Laboratorija znaniy; 2017. (in Russian)]
64. Jeremy W. Dale, Simon F. Park. *Molecular Genetics of Bacteria*. 4th Edition. John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
65. Guttman B., Raya R., Kutter E. Basic phage biology / In: *Bacteriophages: Biology and Applications*. Eds. Kutter E., Sulakvelidze A. USA, Boca Raton FL: CRC Press; 2005; 29–66.
66. Hoffmann B.H., Maze R. Release of male-specific bacteriophages from surviving host bacteria. *Virology*. 1964; 22: 305–313. doi: 10.1016/0042-6822(64)90021-2.
67. Hunter G.J. Phage-resistant and phage-carrying strains of lactic streptococci. *J Hyg (Lond)*. 1947; 45 (3): 307–312. doi: 10.1017/s0022172400013966.
68. Los M., Wegryn G., Neubauer P. A role for bacteriophage T4 rI gene function in the control of phage development during pseudolysogeny and in slowly growing host cells. *Res Microbiol*. 2003; 154 (8): 547–552. doi: 10.1016/S0923-2508(03)00151-7.
69. Ripp S., Miller R.V. The role of pseudolysogeny in bacteriophage-host interactions in a natural freshwater environment. *Microbiology*. 1997; 143 (6): 2065–2070. doi: 10.1099/00221287-143-6-2065.
70. Ripp S., Miller R.V. Dynamics of the pseudolysogenic response in slowly growing cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*. 1998; 144 (Pt8): 2225–2232. doi: 10.1099/00221287-144-8-2225.
71. Torsvik T., Dundas I.D. Persisting phage infection in *Halobacterium salinarum* str. 1. *J Gen Virol*. 1980; 47 (1): 29–36. doi: 10.1099/0022-1317-47-1-29.
72. Lwoff A. Lysogeny. *Bacteriol Rev*. 1953; 17 (4): 269–337. doi: 10.1128/br.17.4.269-337.1953.
73. Stent G.S. *Molecular biology of bacterial viruses*. San Francisco, CA: WH Freeman and Co: 1963.
74. Baess I. Report on a pseudolysogenic mycobacterium and a review of the literature concerning pseudolysogeny. *Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol*. 1971; 79 (3): 428–434. doi: 10.1111/j.1699-0463.1971.tb00084.x.
75. Barksdale L., Arden S.B. Persisting bacteriophage infections, lysogeny, and phage conversions. *Annu Rev Microbiol*. 1974; 28 (0): 265–299. doi: 10.1146/annurev.mi.28.100174.001405.
76. Ackermann H.W., DuBow M.S. Viruses of prokaryotes: general properties of bacteriophages. 1987; 1: 49–85.
77. Ripp S., Miller R.V. Dynamics of the pseudolysogenic response in slowly growing cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*. 1998; 144 (Pt8): 2225–2232. doi: 10.1099/00221287-144-8-2225.
78. Abedon S.T. Disambiguating bacteriophage pseudolysogeny: An historical analysis of lysogeny, pseudolysogeny, and the phage carrier state. In *Contemporary Trends in Bacteriophage Research*; Adams, H.T. (ed.); Nova Science Publishers: Hauppauge, NY, USA, 2009; 285–307
79. Wein T., Sorek R. Bacterial origins of human cell-autonomous innate immune mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022; 22 (10): 629–638. doi: 10.1038/s41577-022-00705-4.

Поступила / Received 07.05.2024

Принята в печать / Accepted 27.05.2024



## Информация об авторах

*Даудова Адилья Джигангировна* — к. м. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

*Демина Юлия Заурбековна* — старший преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570

*Абдрахманова Радмила Охасовна* — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

*Баева Гюзель Ренатовна* — младший научный сотрудник Научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0009-0008-8578-7303

*Рубальская Татьяна Сергеевна* — руководитель лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия. ORCID ID : 0000-0003-0838-7353

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

*Рубальский Олег Васильевич* — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

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

## About the authors

*Adilya D. Daudova* — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

*Yuliya Z. Demina* — Senior lecturer of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570

*Radmila O. Abdrakhmanova* — Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

*Guzel R. Baeva* — Junior researcher, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0009-0008-8578-7303

*Tatiana S. Rubalskaia* — Head of the Laboratory of Applied Immunochemistry, G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0838-7353

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

*Oleg V. Rubalsky* — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

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

# Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях

\*Б. С. БЕЛОВ, Г. М. ТАРАСОВА, Н. В. МУРАВЬЕВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

## Резюме

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) по-прежнему сохраняет свою значимость из-за высоких показателей летальности и развития тяжёлых осложнений. Современный ИЭ представляет собой полиэтиологичное заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно. При этом серьёзными преградами, стоящими на пути эффективной антимикробной терапии, являются как нарастающая резистентность возбудителей ИЭ к антибиотикам, так и увеличивающаяся этиологическая роль инфекционных агентов, ранее встречавшихся очень редко. В настоящей статье представлены основные принципы лечения и профилактики ИЭ с учётом последних рекомендаций экспертов Европейского кардиологического общества 2023 г.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит; антибактериальная терапия; резистентность к антибиотикам; профилактика

**Для цитирования:** Белов Б. С., Тарасова Г. М., Муравьева Н. В. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (5–6): 72–84. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-72-84>. EDN: SPKIIY.

## Antibacterial Therapy and Prevention of Infectious Endocarditis in Modern Conditions

\*BORIS S. BELOV, GALINA M. TARASOVA, NATALIA V. MURAVYEVA

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

## Abstract

The problem of infectious endocarditis (IE) still retains its importance due to high mortality rates and the development of severe complications. Modern IE is a polyetiological disease, the occurrence and development of which can be caused by pathogens that make up an extremely extensive list, which is updated almost annually. At the same time, serious obstacles standing in the way of effective antimicrobial therapy are both the increasing resistance of IE pathogens to antibiotics and the increasing etiological role of infectious agents that were previously very rare. This article presents the basic principles of treatment and prevention of IE, taking into account the latest recommendations of the experts of the European Society of Cardiology in 2023.

**Keywords:** infectious endocarditis; antibacterial therapy; antibiotic resistance; prevention

**For citation:** Belov B. S., Tarasova G. M., Muravyeva N. V. Antibacterial therapy and prevention of infectious endocarditis in modern conditions. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (5–6): 72–84. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-72-84>. EDN: SPKIIY.

В современных условиях проблема ИЭ сохраняет свою значимость для клиницистов разных специальностей вследствие развития тяжёлых осложнений и высокого уровня летальности. Чрезвычайная актуальность данной проблемы обуславливает пристальное внимание к ней со стороны национальных и международных научных медицинских ассоциаций, многие из которых за

последнее время опубликовали как первичные, так и обновлённые варианты рекомендаций по данной теме. В настоящей статье будут рассмотрены основные положения антибактериальной терапии и профилактики ИЭ с учётом материалов, представленных в обновлённых рекомендациях Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology-ESC) 2023 г. [1].

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: belovbor@yandex.ru



\*Correspondence to:  
E-mail: belovbor@yandex.ru



EDN: SPKIIY

## I. Антибактериальная терапия

**1. Общие принципы.** Основопологающим принципом лечения ИЭ является ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед.) антибактериальная терапия с учётом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При ИЭ функции факторов естественной антиинфекционной защиты макроорганизма существенно снижены. Этот факт обосновывает необходимость применения бактерицидных антибиотиков, преимущества которых над препаратами, обладающими бактериостатическим действием, были продемонстрированы как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Наличие возбудителей в вегетациях и биоплёнке (последнее особенно актуально при ИЭ клапанных протезов — ИЭКП) требует высокодозной и длительной антибиотикотерапии. Одним из основных препятствий медикаментозной эрадикации инфекции может быть бактериальная толерантность к антибиотику, т. е. возбудитель становится нечувствительным к бактерицидному эффекту препарата при сохранении восприимчивости к бактериостатическому действию. Подобное «ускользание» киллингового эффекта антибиотика может быть причиной возобновления роста возбудителя после прекращения терапии, что ведёт к развитию рецидива болезни. Поэтому в ряде случаев ИЭ комбинации бактерицидных препаратов являются более предпочтительными, чем монотерапия.

Эксперты ESC обращают особое внимание на следующие пункты.

**А.** В настоящих рекомендациях учтены только опубликованные данные по эффективности антибиотиков, полученные в клинических испытаниях и когортных исследованиях, включавших больных с ИЭ или, при отсутствии последнего, с бактериемией. Результаты, полученные на экспериментальных моделях эндокардита, в большинстве случаев во внимание не принимались. В Кохрейновском обзоре показано, что в силу отсутствия доказательств удовлетворительного качества, которые позволяли бы сформулировать убедительные выводы о сравнительном влиянии различных схем антибиотикотерапии на показатели излечения или другие соответствующие клинические результаты, нет достаточных оснований для поддержки или отказа от любой ранее заявленной схемы антибиотикотерапии ИЭ [2].

**Б.** Эксперты ESC использовали контрольные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков в соответствии с последними рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [3], согласно которым результаты оцениваются по одной из трёх категорий чувствительности микро-

организма: а) чувствительный при стандартном режиме дозирования — в том случае, если уровень активности антимикробного препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования; б) чувствительный при увеличенной экспозиции — если уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путём коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции; в) резистентный — при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата.

**В.** Пероральная противомикробная терапия. Более 60 лет считалось, что антибиотики при ИЭ всегда следует вводить внутривенно. Исследование РОЕТ изменило эту парадигму и показало, что после стартового внутривенного введения препаратов до 20% пациентов могут продолжить лечение пероральным приёмом антибиотиков (см. ниже) [4]. Таким образом, антибиотикотерапия ИЭ состоит из двух этапов. Первый этап может длиться примерно 2 нед. с использованием комбинаций антибиотиков быстрого бактерицидного действия, вводимых внутривенно, для уничтожения планктонных бактерий [5]. На этом этапе при наличии показаний следует провести операцию на сердце, удалить инфицированные инородные тела и дренировать сердечные и внесердечные абсцессы. По истечении данного периода клинически стабильные пациенты (см. ниже) могут быть переведены на амбулаторный режим внутривенного (outpatient parenteral antibiotic therapy — OPAT) или перорального («ступенчатого») применения антибиотиков на срок до 6 нед. с целью эрадикации спящих (покоящихся) бактерий и предотвращения рецидивов.

**Г.** Аминогликозиды больше не применяют для лечения стафилококкового ИЭ нативных (естественных) клапанов (ИЭНК), поскольку их преимущества при данной форме не доказаны. При наличии показаний при других формах ИЭ (например, обусловленных резистентными оральными стрептококками), аминогликозиды следует назначать не более 2 нед. с целью предупреждения нефротоксичности.

**Д.** Рифампицин следует использовать только при ИЭКП или поражении иных внутрисердечных приспособлений через 3–5 дней от начала эффективной антибиотикотерапии. Обоснование этой рекомендации основано на вероятном антагонистическом эффекте комбинации антибиотиков с рифампицином в отношении планктонных/репликативных форм бактерий, а также на синергическом эффекте, наблюдаемом в отношении неактивных форм бактерий в биоплёнках и предотвращении вариантов, устойчивых к рифам-

пицину. Однако новые данные, полученные в небольшом ретроспективном исследовании, поставили под сомнение этот подход и требуют дальнейшей проверки [6].

Е. Даптомицин рекомендован для лечения стафилококкового и энтерококкового ИЭ. Его следует назначать в высоких дозах (10 мг/кг один раз в день) и в сочетании с бета-лактамами или фосфомицином (у пациентов с аллергией на бета-лактамы) для повышения активности и предотвращения развития резистентности. Следует отметить, что применение фосфомицина связано с повышенным риском развития острой сердечной и/или почечной недостаточности из-за высокой нагрузки натрием, тогда как применение даптомицина ассоциировалось с эозинофильными синдромами у 15% пациентов.

Ж. Схемы применения антибиотиков должны быть адаптированы к местным условиям и доступности препаратов.

З. Данные об эффективности длительной антибиотикотерапии ИЭ у больных, у которых хирургическое вмешательство было показано, но не осуществлено по различным причинам, ограничены небольшими и гетерогенными группами с различными схемами применения препаратов, при этом нередко отмечались рецидивы. В серии случаев грамположительных инфекций кровотока и ИЭ был эффективен далбаванцин (500 мг еженедельно или 1000 мг раз в две недели).

**2. ИЭ, вызванный пенициллиночувствительными оральными стрептококками и группой *Streptococcus gallolyticus*.** Рекомендуемые схемы лечения ИЭ, вызванного стрептококками, чувствительными к пенициллину, представлены в табл. 1. Прогнозируемая частота излечения в этой группе больных превышает 95%. В неосложнённых случаях возможно проведение краткосрочного 2-недельного курса лечения пенициллином или цефтриаксоном в сочетании с гентамицином или нетилмицином (4–5 мг/кг/сут в/в). У больных с нормальной функцией почек суточную дозу гентамицина/нетилмицина вводят однократно. При аллергии на бета-лактамы и невозможности десенсибилизации назначают ванкомицин. В качестве альтернативы рассматривается тейкопланин в нагрузочных дозах, составляющих 6 мг/кг каждые 12 ч в течение трёх дней с последующим снижением до 6–10 мг/кг в сутки. Применение нагрузочных доз имеет принципиальное значение, поскольку препарат характеризуется высокой степенью связывания с сывороточными белками ( $\geq 98\%$ ) и медленно проникает в вегетации. В то же время данные по эффективности тейкопланина при стрептококковом ИЭ крайне ограничены. После 10–14 дней лечения данных форм ИЭ следует рассмотреть вопрос о переводе пациентов на ОПАТ.

**3. ИЭ, вызванный чувствительными с увеличенной экспозицией или устойчивыми к пенициллину оральными стрептококками и группой *Streptococcus gallolyticus*.** Заболеваемость этими видами стрептококками увеличивается. Частота чувствительных с повышенной экспозицией и полностью устойчивых *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis* превышает 30%.

Рекомендации по лечению ИЭ, вызванного пенициллиноустойчивыми стрептококками, основаны на ретроспективных исследованиях. В четырёх из них 47 из 60 пациентов (78%) получали лечение пенициллином или цефтриаксоном, преимущественно в сочетании с аминогликозидами. В случаях устойчивости к пенициллину аминогликозиды следует назначать, как минимум, на 2 нед., при этом краткосрочные схемы лечения бета-лактамами не рекомендуются. Опыт применения даптомицина крайне ограничен. После 10–14 дней лечения при стабильной клинической картине рассматривается вопрос о переводе пациентов на ОПАТ.

**4. ИЭ, вызванный *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитическими стрептококками групп А, В, С, и G.** В связи с активным внедрением антибиотиков частота ИЭ, вызванного *S. pneumoniae*, существенно снизилась. Однако его развитие возможно в ассоциации с менингитом и пневмонией (до 30% случаев), что требует пристального внимания в условиях нарастающей резистентности пневмококков к пенициллину. При наличии чувствительных к пенициллину штаммов терапия аналогична таковой для оральных стрептококков (см. табл. 1), исключая 2-недельные курсы, эффективность которых официально не изучена. Аналогичные схемы применяют для чувствительных с повышенной экспозицией и резистентных к пенициллину штаммов, исключая менингит, хотя при резистентных штаммах некоторые авторы рекомендуют проводить терапию цефалоспорином в более высоких дозах или ванкомицином. При наличии менингита пенициллин не назначают из-за его плохого проникновения в спинномозговую жидкость, а применяют цефтриаксон или цефотаксим в отдельности или в сочетании с ванкомицином в зависимости от уровня антибиотикорезистентности возбудителя. После 10–14 дней лечения при стабильной клинической картине рассматривается вопрос о переводе пациентов на ОПАТ.

ИЭ, вызванный гемолитическими стрептококками А, В, С и G, включая группу *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*) встречается относительно редко. Стрептококки группы А одинаково чувствительны к бета-лактамам, в то время как представители других серогрупп могут быть устойчивыми в различной степени. ИЭ, вызванный стрептококками группы В, ранее часто развивался у женщин в пе-

**Таблица 1. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного оральными стрептококками и группой *Streptococcus gallolyticus***  
**Table 1. Antibiotic therapy for IE caused by oral streptococci and *Streptococcus gallolyticus***

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Штаммы, чувствительные к пенициллину			
<i>Стандартная схема</i>			
Пенициллин G или ампициллин или цефтриаксон	12–18 млн <sup>1</sup> ЕД/сут в/в в 4–6 введений 100–200 <sup>1</sup> мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение <i>Педиатрические дозы:</i> Пенициллин G 200 тыс. ЕД/кг/сут в/в в 4–6 введений Ампициллин 100–200 <sup>1</sup> мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
<i>Стандартная схема, 2-недельный курс</i>			
Пенициллин G или ампициллин или цефтриаксон + гентамицин <sup>2</sup>	12–18 <sup>1</sup> млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений 100–200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение <i>Педиатрические дозы:</i> <sup>1</sup> Пенициллин G, ампициллин и цефтриаксон — см. выше гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 или 3 введения	2	Только для больных с неосложнённым ИЭНК и нормальной функцией почек
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Ванкомицин <sup>3</sup>	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения <i>Педиатрические дозы:</i> Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
Штаммы, чувствительные (повышенная экспозиция) и устойчивые к пенициллину			
<i>Стандартная схема</i>			
Пенициллин G или ампициллин или цефтриаксон + гентамицин <sup>2</sup>	24 млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений 12 г/сут в/в в 6 введений 2 г/сут в/в в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	4 4 4 2	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Ванкомицин <sup>3</sup>	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения <i>Педиатрические дозы:</i> как указано выше	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс в сочетании с 2-недельным курсом гентамицина

**Примечание.** <sup>1</sup> — начальные дозы, которые могут быть увеличены до максимальных. <sup>2</sup> — максимальная доза 240 мг/сут; высокие дозы ассоциируются с нарастанием риска нефротоксичности; необходимо контролировать функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина 1 раз в нед.; при назначении однократной суточной дозы исходная («преддозная») концентрация гентамицина не должна превышать 1 мг/л, а «постдозная» (через 1 ч после введения) ~ 10–12 мг/л. <sup>3</sup> — концентрация ванкомицина в сыворотке крови должна достигать 10–15 мг/л на уровне «преддозы» (минимальном), хотя некоторые эксперты рекомендуют увеличить дозу ванкомицина до 45–60 мг/кг/сут внутривенно в 2 или 3 приёма, чтобы достичь минимального уровня ванкомицина в сыворотке крови ( $C_{\min}$ ) в 15–20 мг/л по мере необходимости при стафилококковом ИЭ; однако доза ванкомицина не должна превышать 2 г/сут, если только не проводится мониторинг уровня ванкомицина в сыворотке крови, и её можно скорректировать для достижения максимальной концентрации в плазме крови на уровне 30–45 мкг/мл через 1 ч после завершения внутривенного введения антибиотика. Следует отметить, что требование мониторинга сывороточной концентрации гентамицина не всегда выполнимо, учитывая недостаточную техническую оснащённость отечественных стационаров общего профиля. Поэтому, исходя из практических соображений, может быть оправдана прерывистая схема применения гентамицина. Препарат назначают в течение 7–10 дней с последующим 5–7-дневным перерывом с целью профилактики токсических эффектов, а затем проводят повторный курс в тех же дозах.

**Note.** <sup>1</sup> — Initial doses, which can be increased to maximum. <sup>2</sup> — Maximum dose 240 mg/day; high doses are associated with an increased risk of nephrotoxicity; it is necessary to monitor renal function and serum concentration of gentamicin once a week; when prescribing a single daily dose, the initial («pre-dose») concentration of gentamicin should not exceed 1 mg/l, and the «post-dose» (1 hour after administration) ~ 10–12 mg/l. <sup>3</sup> — The concentration of vancomycin in the blood serum should reach 10–15 mg/L at the «pre-dose» (minimum) level, although some experts recommend increasing

**Продолжение табл. 1.**  
**Table 1.**

the vancomycin dose to 45 to 60 mg/kg/day IV in 2 or 3 divided doses to achieve a minimal vancomycin serum level ( $C_{\min}$ ) of 15–20 mg/l as needed for staphylococcal IE; however, the dose of vancomycin should not exceed 2 g/day unless serum vancomycin levels are monitored and can be adjusted to achieve a maximum plasma concentration of 30 to 45 mcg/mL 1 hour after completion of intravenous antibiotic administration. It should be noted that the requirement to monitor the serum concentration of gentamicin is not always feasible, given the insufficient technical equipment of domestic general hospitals. Therefore, based on practical considerations, an intermittent administration regimen of gentamicin may be justified. The drug is prescribed for 7–10 days, followed by a 5–7-day break to prevent toxic effects, and then a repeat treatment course is administered in the same doses.

ринатальном периоде, в настоящее время он может поражать различные категории взрослых пациентов, особенно пожилых. Стрептококки групп В, С, G и *S. anginosus* в рамках ИЭ могут быть причиной абсцессов, требующих оперативного вмешательства. Смертность при ИЭКП, вызванном стрептококком группы В, очень высока, поэтому в данных случаях рекомендуется хирургическое лечение. Схемы антибактериальной терапии аналогичны таковым для оральных стрептококков. Краткосрочные курсы лечения не рекомендуются. Гентамицин целесообразно назначать в течение 2 нед/или по прерывистой схеме (см. выше).

**5. ИЭ, вызванный *Granulicatella* и *Abiotrophia*, т. е. разновидностями стрептококков с изменёнными питательными потребностями (nutritionally).** Данная форма ИЭ характеризуется длительным развёртыванием клинической симптоматики, формированием крупных вегетаций (>10 мм), высокой частотой осложнений и необходимостью протезирования поражённого клапана в 50% случаев, что, вероятно, обусловлено задержкой в диагнозе и лечении. Рекомендуемые схемы антибиотикотерапии включают 6-недельные курсы пенициллина G, цефтриаксона или ванкомицина в сочетании с аминогликозидами, как минимум, в течение первых 2 нед. в случае ИЭКП.

**6. ИЭ, вызванный *S. aureus* и коагулазонегативными стафилококками (КоНС).** *S. aureus* — ИЭ отличается остротой течения и выраженным деструктивным процессом в клапанах, в то время как при КоНС-ИЭ развёртывание клинической картины более затянуто во времени. В табл. 2 представлены рекомендации по лечению ИЭНК и ИЭКП, вызванных как метициллиночувствительными (MSSA), так и метициллинорезистентными (MRSA) штаммами *S. aureus* и КоНС. Как отмечалось выше, применение аминогликозидов при стафилококковом ИЭНК не рекомендуется. Краткосрочная (2 недели) и пероральная терапия целесообразны для неосложнённого правостороннего MSSA-ИЭ, но эти схемы не применимы для левосторонних форм. При аллергии к пенициллину у больных MSSA-ИЭ следует попытаться провести десенсибилизацию, поскольку в этих

случаях ванкомицин является недостаточной альтернативой. При невозможности назначения бета-лактамов целесообразно применить даптомицин в сочетании с другим антистафилококковым препаратом с целью повышения активности и предотвращения резистентности. При ИЭКП, вызванном *S. aureus*, отмечается высокая летальность (до 45%), что может потребовать раннего репротезирования клапанов. Отличительными особенностями терапии данной формы ИЭ являются удлинение продолжительности курса лечения антибиотиками, добавление аминогликозидов и назначение рифампицина через 3–5 дней от начала эффективной терапии, т. е., после того, как бактерия будет ликвидирована. Однако недавнее исследование показало, что добавление аминогликозидов к схеме, содержащей ванкомицин или оксациллин плюс рифампицин, при ИЭКП, вызванном *S. aureus*, не было связано с лучшим исходом [7]. Добавление рифампицина к терапии стафилококкового ИЭ рассматривается как стандартная практика, хотя уровень доказательности недостаточен. При этом лечение может сопровождаться ростом микробной резистентности, развитием гепатотоксичности и нежелательных лекарственных взаимодействий. Пациентам с ИЭКП, имеющим аллергию на пенициллин, можно назначать даптомицин в сочетании с цефтаролоном или фосфомицином или с гентамицином (в течение 2 нед.) и рифампицином в течение, как минимум, 6 нед. После 10–14 дней лечения при стабильной клинической картине и выполнении ряда соответствующих условий (см. ниже) рассматривается вопрос о переводе пациентов на ОПАТ или пероральный приём антибиотиков.

**7. ИЭ, вызванный метициллинорезистентными и ванкомицинорезистентными стафилококками.** MRSA, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам, кроме ванкомицина. Однако в последние годы распространённость восприимчивых к повышенному воздействию или устойчивых к ванкомицину штаммов MRSA, вызывающих ИЭ, колеблется от 19 до 34%. В то же время применение ванкомицина в увеличенных дозах существенно повышает риск нефротоксичности. В этом отношении примечателен

**Таблица 2. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стафилококками**  
**Table 2. Antibiotic therapy for IE caused by staphylococci**

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
<b>ИЭНК</b>			
<b>Метициллиночувствительные штаммы (methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> — MSSA)</b>			
Оксациллин или цефазолин <sup>1</sup>	12 г/сут в/в в 4–6 введений 6 г/сут в/в в 3 введения <i>Педиатрические дозы:</i> <sup>2</sup> Оксациллин 200–300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений Цефазолин 100 мг/кг/сут в/в в 3 введения	4–6	
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Даптомицин + цефтаролин <sup>1,3</sup> или фосфомицин <sup>4</sup>	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 1800 мг/сут в/в в 3 введения 8–12 г/сут в/в в 4 введения	4–6	
<b>Метициллинрезистентные штаммы (methicillin-resistant <i>S. aureus</i> — MRSA)</b>			
Ванкомицин <sup>5</sup>	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения <i>Педиатрические дозы:</i> Ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения	4–6	
<i>Альтернативные схемы</i>			
Даптомицин + оксациллин <sup>1</sup> или цефтаролин <sup>1,3</sup> или фосфомицин <sup>4</sup>	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 12 г/сут в/в в 4–6 введений 1800 мг/сут в/в в 3 введения 8–12 г/сут в/в в 4 введения	4–6	
<b>ИЭКП</b>			
<b>MSSA</b>			
Оксациллин или цефазолин <sup>1</sup> + рифампицин + гентамицин <sup>6</sup>	12 г/сут в/в в 4–6 введений 6 г/сут в/в в 3 введения 900 мг/сут в/в или внутрь в 3 приёма 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения <i>Педиатрические дозы:</i> <sup>2</sup> Рифампицин 20 мг/кг/сут в/в или внутрь в 3 приёма, остальное, как указано выше	≥6 ≥6 ≥6 2	Рифампицин назначают через 3–5 дней от начала терапии бета-лактамами и гентамицином
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Даптомицин + цефтаролин <sup>1,3</sup> или фосфомицин <sup>4</sup> или гентамицин <sup>6</sup> + рифампицин	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 1800 мг/сут в/в в 3 введения 8–12 г/сут в/в в 4 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения 900 мг/сут в/в или внутрь в 2–3 приёма <i>Педиатрические дозы:</i> <sup>2</sup> как указано выше	≥6 ≥6 ≥6 2 ≥6	Рифампицин назначают через 3–5 дней от начала терапии другими антибиотиками
<b>MRSA</b>			
Ванкомицин <sup>5</sup> + рифампицин + гентамицин <sup>6</sup>	30–60 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения 900–1200 мг/сут в/в или внутрь в 2–3 приёма 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения <i>Педиатрические дозы:</i> <sup>2</sup> как указано выше	≥6 ≥6 2	Рифампицин назначают через 3–5 дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином

**Примечание.** <sup>1</sup> — для больных с аллергией на пенициллин, но при отсутствии анафилактических реакций. <sup>2</sup> — педиатрические дозы не должны превышать дозировки для взрослых. <sup>3</sup> — цефтаролин в высоких дозах ассоциируется с риском развития лейкопении спустя 2 нед. лечения. <sup>4</sup> — с учётом высокой натриевой нагрузки требуется соблюдать осторожность у больных с сердечной и/или почечной недостаточностью. <sup>5</sup> — доза ванкомицина не должна превышать 2 г/сут — см. табл. 1. <sup>6</sup> — при невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения — см. табл. 1.

**Note.** <sup>1</sup> — For patients with an allergy to penicillin, but in the absence of anaphylactic reactions. <sup>2</sup> — Pediatric doses should not exceed adult dosages. <sup>3</sup> — Ceftaroline in high doses is associated with a risk of developing leukopenia after 2 weeks of treatment. <sup>4</sup> — Taking into account the high sodium load, caution is required in patients with heart and/or renal failure. <sup>5</sup> — The dose of vancomycin should not exceed 2 g/day — see Table 1. <sup>6</sup> — If it is impossible to monitor the concentration of gentamicin in the blood serum, it is advisable to use an intermittent treatment regimen — see Table 1.

липептидный антибиотик даптомицин, применение которого для лечения *S. aureus*-бактериемии и правосердечного ИЭ было одобрено ранее. Как показали когортные исследования, включавшие больных со *S. aureus*-ИЭ и КоНС-ИЭ, даптомицин был, по меньшей мере, также эффективен, как и ванкомицин. Для предотвращения дальнейшего нарастания резистентности у больных ИЭНК даптомицин назначают в высоких дозах (10 мг/кг) в сочетании с цефтаролином или фосфомицином. По мнению большинства экспертов, такое сочетание повышает связывание даптомицина с клеточной стенкой бактерий путём снижения положительного поверхностного потенциала. При ИЭКП показано назначение даптомицина в сочетании с гентамицином и рифампицином. Другие варианты включают фосфомицин+имипенем, хинупристин-дальфопристин±бета-лактамы, ванкомицин+бета-лактамы, а также ко-тримоксазол в высоких дозах+клиндамицин. Однако такие случаи требуют совместной курации больного со специалистом по инфекционным болезням.

**8. ИЭ, вызванный энтерококками.** Энтерококковый ИЭ вызывается, главным образом, *E. faecalis* (90% случаев), значительно реже — *E. faecium* (5%) и другими видами. При лечении этой формы ИЭ следует учитывать два обстоятельства. Во-первых, энтерококки высокоустойчивы к антибиотическому киллингу, и их эрадикация требует синергичной бактерицидной комбинации двух ингибиторов клеточной стенки (ампициллин+цефтриаксон с односторонней ингибицией комплементарных ПСБ) или сочетания ингибитора клеточной стенки с аминогликозидом (табл. 3). Во-вторых, они могут быть устойчивы ко многим препаратам, включая аминогликозиды, бета-лактамы (путём модификации ПСБ 5 и иногда — синтеза бета-лактамаз) и ванкомицин. При наличии штаммов, чувствительных к пенициллину (МПК ≤ 8 мг/мл), лечение проводят пенициллином G или ампициллином в сочетании с гентамицином. Ампициллин более предпочтителен, поскольку его МПК в 2–4 раза меньше. Устойчивость к гентамицину — частое явление как для *E. faecalis*, так и для *E. faecium* (до 75%). При МПК аминогликозидов > 128 мг/л эти препараты не назначают, поскольку происходит потеря их бактерицидного синергизма с ингибиторами клеточной стенки.

В последние годы в нескольких когортных исследованиях, включавших сотни больных, было показано, что сочетанное применение ампициллина и цефтриаксона при *E. faecalis*-ИЭ аналогично по эффективности комбинации ампициллин+гентамицин. К тому же рекомендуемое в настоящее время однократное введение суточной

дозы гентамицина позволяет сократить курс лечения последним с 4–6 до 2 нед., тем самым уменьшая показатели нефротоксичности до очень низких уровней.

Резистентность к бета-лактамам и ванкомицину наблюдается, главным образом, у *E. faecium*. Поскольку двойная резистентность — явление редкое, бета-лактамы могут быть применены при ванкомициноустойчивых штаммах и наоборот. Различные результаты были получены при лечении хинупристином-дальфопристином (не активен против *E. faecalis*), линезолидом, даптомицином, тейкопланином и тигециклином. Даптомицин в сочетании с бета-лактамами (ампициллином, эртапенемом или цефтаролином) или фосфомицином для предотвращения развития устойчивости является лучшим вариантом лечения полирезистентного энтерококкового ИЭ.

**9. ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями.** Если в качестве возбудителя ИЭ идентифицируют грамотрицательную бактерию из группы НАСЕК (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), стандартная схема терапии — цефтриаксон 2 г/сут в течение 4 (ИЭ нативных клапанов — ИЭНК) или 6 (ИЭКП) нед. При отсутствии синтеза β-лактамаз применяют комбинацию ампициллина (12 г/сут в/в в 4–6 введений) с гентамицином (3 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения) в течение 2 нед. Возможно применение ципрофлоксацина (800–1200 мг/сут в/в в 2–3 введения или 1500 мг/сут внутрь в 2 приёма), однако эта схема является менее изученной.

Международное общество специалистов по эндокардиту (МОСЭ), сообщило о 49/2761 (1,8%) случаях ИЭ, вызванных грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК. Тактика ведения включает раннее хирургическое лечение и длительную (> 6 нед.) терапию комбинацией бета-лактамов и аминогликозидов, иногда с дополнительным назначением фторхинолонов или ко-тримоксазола [8, 9]. Может быть полезен контроль сывороточной концентрации антибиотиков. Из-за редкости и тяжести течения эти формы ИЭ следует курировать с участием специалистов мультидисциплинарной команды.

**10. Грибковый ИЭ.** При грибковом ИЭ, вызванном *Candida* spp., рекомендуется назначение эхинокандина (каспофунгина) в высоких дозах или липосомального амфотерицина В в сочетании с флюцитозином или без такового. Для *Aspergillus*-ИЭ препаратом выбора является вориконазол; некоторые эксперты рекомендуют сочетать его с эхинокандином или амфотерицином В. Следует отметить, что при грибковом ИЭ в подавляющем большинстве случаев польза медикаментозного лечения невысока и обычно требуется кардиохирургическая операция. В послеоперационном периоде продолжают длительную



**Таблица 3. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками**  
**Table 3. Antibiotic therapy for IE caused by enterococci**

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность (нед.)	Комментарии
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (для резистентных штаммов) — см. <sup>1,2,3</sup>			
Ампициллин + цефтриаксон или гентамицин <sup>4</sup>	12 г/сут в/в в 4–6 введений 4 г/сут в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: <sup>5</sup> ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в в 2 введения гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 введения	6 6 2	Эта схема неактивна против <i>E. faecium</i> . При высокой резистентности к аминогликозидам гентамицин не применяют
Штаммы, устойчивые к бета-лактамам ( <i>E. faecium</i> )			
Ванкомицин + гентамицин <sup>4</sup>	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: <sup>5</sup> ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	6 2	
Штаммы, устойчивые к ванкомицину			
Даптомицин + ампициллин или фосфомицин или цефтаролин или эртапенем <sup>6</sup>	10–12 мг/кг/сут в/в в 1 введение 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 12 г/сут в/в в 4 введения 1800 мг/сут в/в в 3 введения 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: <sup>5</sup> даптомицин и ампициллин — как у взрослых, фосфомицин 2–3 г/сут в/в в 1 введение, цефтаролин 24–36 мг/кг/сут в 3 введения, эртапенем 1 г/сут в/в или в/м в 1 введение	6	При высоких дозах эртапенема возможно развитие судорог. Для детей моложе 12 лет эртапенем применяют по схеме: 15 мг/кг (максимум 500 мг) 2 раза в сутки.

**Примечание.** <sup>1</sup> — высокая резистентность к гентамицину: при чувствительности к стрептомицину применяют последний в дозе 15 мг/кг/сут в 2 введения. <sup>2</sup> — устойчивость к бета-лактамам: а) продукция бета-лактамаз — заменить ампициллин на ампициллин/сульбактам; б) при модификации пенициллин-связывающего белка 5 — схемы с ванкомицином. <sup>3</sup> — полирезистентность к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину предполагает следующие альтернативы: а) даптомицин 10 мг/кг/сут+ампициллин 20 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений; б) линезолид 1200 мг/сут в/в или внутрь в 2 приёма в течение ≥8 нед. (необходим мониторинг функции костного мозга); в) хину-пристин-дальфопристин 3×7,5 мг/кг/сут в течение ≥8 нед. (не активен против *E. faecalis*); г) для иных сочетаний (даптомицин+ эртапенем или цефтаролин) показана консультация специалиста по инфекционным болезням. <sup>4</sup> — при невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения — см. табл. 1. <sup>5</sup> — педиатрические дозы не должны превышать дозировки для взрослых. <sup>6</sup> — эртапенем в высоких дозах может вызвать судороги.

**Note.** <sup>1</sup> — High resistance to gentamicin: in case of sensitivity to streptomycin, the latter is used at a dose of 15 mg/kg/day in 2 administrations. <sup>2</sup> — Resistance to beta-lactams: a) production of beta-lactamases — ampicillin should be replaced with ampicillin/sulbactam; b) when modifying penicillin-binding protein 5 — regimens with vancomycin should be administered. <sup>3</sup> — Multiresistance to aminoglycosides, beta-lactams, and vancomycin suggests the following alternatives: a) daptomycin 10 mg/kg/day + ampicillin 20 mg/kg/day IV in 4–6 injections; b) linezolid 1200 mg/day IV or orally in 2 doses for ≥8 weeks (monitoring of bone marrow function is necessary); c) quinupristin-dalfopristin 3×7.5 mg/kg/day for ≥8 weeks (not active against *E. faecalis*); d) for other combinations (daptomycin + etrapenem or ceftaroline), consultation with a specialist in infectious diseases is indicated. <sup>4</sup> — If it is impossible to monitor the concentration of gentamicin in the blood serum, it is advisable to use an intermittent treatment regimen — see Table 1. <sup>5</sup> — Pediatric doses should not exceed adult dosages. <sup>6</sup> — Ertapenem in high doses can cause seizures.

(иногда, пожизненную) терапию флуконазолом (*Candida*-ИЭ) или вориконазолом (*Aspergillus*-ИЭ).

**11. ИЭ с отрицательной гемокультурой (ИЭОГ).** При развитии ИЭОГ (31% всех случаев ИЭ) очень часто возникают существенные диагностические и терапевтические проблемы, что значительно влияет на результаты лечения. Ведущая причина ИЭОГ — назначение antimicrobных препаратов больным с предполагаемым диагнозом ИЭ до момента взятия крови для исследования на гемокультуру. Всё более распространённым явлением становится инфицирова-

ние редкими микроорганизмами, требующими для их идентификации специального оборудования и выполнения специфических серологических методик. Основные принципы лечения (после верификации возбудителя) представлены в табл. 4.

**12. Эмпирическая терапия ИЭ.** При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) антибактериальная терапия назна-

**Таблица 4. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного редкими возбудителями**  
**Table 4. Antibiotic therapy for IE caused by rare pathogens**

Возбудитель	Терапия <sup>1</sup>	Исходы лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут + Ко-тримоксазол 960 мг/12 ч + Рифампицин 300–600 мг/сут внутрь в течение ≥3–6 мес. <sup>2</sup>	Лечение является успешным при достижении титра антител <1:60. Некоторые авторы рекомендуют добавить гентамицин в течение первых 3 нед.
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин <sup>3</sup> 200–600 мг/сут внутрь (курс лечения > 18 мес.)	Лечение является успешным при титре IgG I противофазы <1:400, а титров IgA и IgM < 1:50
<i>Bartonella</i> spp. <sup>4</sup>	Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение 4 нед. + гентамицин 3 мг/кг/сут в/в в течение 2 нед.	Ожидаемый успех лечения составляет ≥90%
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 часов) в/в или внутрь в течение ≥6 нед. или кларитромицин 500 мг/12 ч в/в в течение 2 нед., затем внутрь в течение 4 нед. + рифампицин 300–1200 мг/сут	Оптимальное лечение не известно.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин <sup>5</sup> 500 мг/12 часов) в/в или внутрь в течение ≥6 мес.	Оптимальное лечение не известно.
<i>Tropheryma whippelii</i> <sup>6</sup> (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200–600 мг/сут внутрь в течение ≥18 мес.	Длительная терапия, оптимальная продолжительность неизвестна

**Примечание.** <sup>1</sup> — ввиду отсутствия крупных исследований, оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, не известна. Представленные сроки лечения основаны на отдельных сообщениях. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным болезням. <sup>2</sup> — добавление стрептомицина (15 мг/кг/24 ч в 2 приёма) в течение первых нескольких недель является факультативным (необязательным). <sup>3</sup> — сочетание доксициклина с гидроксихлорохином (при мониторинговании сывороточной концентрации последнего) по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином. <sup>4</sup> — сообщают о нескольких терапевтических схемах, включающих ампициллин 12 г/сут в/в или цефтриаксон 2 г/сут в/в в сочетании с гентамицином или нетилмицином. Дозы аналогичны таковым при стрептококковом и энтерококковом ИЭ (табл. 1, 3). <sup>5</sup> — фторхинолоны 2-го поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин в отношении внутриклеточных возбудителей — *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., и *Chlamydia* spp. <sup>6</sup> — лечение ИЭ Уиппла остается только эмпирическим. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут в 4 приёма внутрь. Альтернативная терапия — цефтриаксон 2 г/сут. или пенициллин G 12 млн ЕД в 6 введений в сочетании со стрептомицином 1 г/сут в/в в течение 2–4 нед. с последующим приёмом ко-тримоксазола 1600 мг/сут в 2 приёма. Триметоприм не активен против *Tropheryma whippelii*. Сообщают об успешном длительном (> 1 года) лечении ко-тримоксазолом.

**Note.** <sup>1</sup> — Due to the lack of large studies, the optimal duration of treatment for IE caused by these pathogens is unknown. Treatment times presented are based on anecdotal reports. Consultation with an infectious disease specialist is recommended. <sup>2</sup> — Addition of streptomycin (15 mg/kg/24 hours in 2 divided doses) for the first few weeks is optional. <sup>3</sup> — The combination of doxycycline with hydroxychloroquine (when monitoring the serum concentration of the latter) is significantly more effective than doxycycline monotherapy. <sup>4</sup> — Several therapeutic regimens have been reported, including ampicillin 12 g/day IV or ceftriaxone 2 g/day IV in combination with gentamicin or netilmicin. Doses are similar to those for streptococcal and enterococcal IE (Tables 1, 3). <sup>5</sup> — 2<sup>nd</sup> generation fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin) are more effective than ciprofloxacin against intracellular pathogens — *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., and *Chlamydia* spp. <sup>6</sup> — Treatment of Whipple's IE remains empirical only. In case of damage to the central nervous system, doxycycline is combined with sulfadiazine 6 g/day in 4 doses orally. Alternative therapy is ceftriaxone 2 g/day or penicillin G 12 million units in 6 injections in combination with streptomycin 1 g/day IV for 2–4 weeks followed by administration of co-trimoxazole 1600 mg/day in 2 divided doses. Trimethoprim is not active against *Tropheryma whippelii*. Successful long-term (>1 year) treatment with co-trimoxazole has been reported.

чается эмпирически сразу же после 3-кратного (с интервалом 0,5–1 ч) взятия крови из вены для исследования на гемокультуру. Выбор схемы для эмпирического лечения основывается на следующих обстоятельствах:

— получал ли больной предшествующую антибиотикотерапию;

— поражение нативных клапанов или клапанных протезов, в последнем случае уточняют сроки проведения операции (ранний или поздний ИЭПК);

— место приобретения инфекции (внебольничный, нозокомиальный или ненозокомиальный, связанный с оказанием медицинской помощи ИЭ), а также данные по локальной распространённости антибиотикорезистентных штаммов и возбудителей ИЭ, требующих особых условий культивирования;

— при эмпирическом лечении MSSA-бактериемии/эндокардита назначение оксациллина/цефазолина ассоциируется с более низкими показателями летальности по сравнению с другими

**Таблица 5. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭ острого течения (до идентификации патогена)****Table 5. Empirical regimens of antibacterial therapy for acute IE (before identification of the pathogen)**

Антибиотик	Доза и путь введения	Внебольничный ИЭНК или поздний ( $\geq 12$ мес.) ИЭКП	
Ампициллин + цефтриаксон или оксациллин + гентамицин	12 г/сут в/в в 4–6 введений		
	4 г/сут в/в или в/м в 2 введения		
	12 г/сут в/в в 4–6 введений		
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение		
	<i>Педиатрические дозы:</i> ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в в 1 введение, оксациллин 200–300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 введения		
При непереносимости бета-лактамов			
Ванкомицин + гентамицин	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2 введения		
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение		
	<i>Педиатрические дозы:</i> ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения, гентамицин — см. выше		
Ранний ИЭКП (< 12 мес. после операции) или нозокомиальный и ненозокомиальный, ассоциированный с оказанием медицинской помощи ИЭ			
Ванкомицин или даптомицин + гентамицин + рифампицин	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2 введения		
	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение		
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение		
	900–1200 мг в/в или внутрь в 2–3 приёма		
	<i>Педиатрические дозы:</i> см. выше		

бета-лактамами (амоксициллин-клавуланат или ампициллин-сульбактам) и ванкомицином. Недавно установлено, что амоксициллин-клавуланат или ампициллин-сульбактам могут быть эффективным эмпирическим лечением MSSA-бактериемии при последующем переходе на оксациллин или цефазолин в течение 96 ч после посева крови [10].

Схемы эмпирической антибиотикотерапии острого ИЭ представлены в табл. 5. У больных с ИЭНК и поздним ИЭКП спектр действия планируемой терапии должен включать стафилококки, стрептококки и энтерококки. Схемы терапии раннего ИЭКП и ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, охватывают MRSA, энтерококки и грамотрицательные патогены (кроме группы НАСЕК). После идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам в схему проводимого лечения, при необходимости, вносят соответствующие коррективы.

Следует отметить, что в клинической практике нередко встречаются случаи, когда патоген выделить не удастся даже с применением доступных современных методов диагностики. В подобных ситуациях эмпирическую терапию целесообразно продолжить, как минимум, в течение 5–7 дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры, исчезновение ознобов, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) является основанием для продолжения проводимого лечения до завершения полного курса (4–6 нед.). Отсутствие положительной динамики требует изменения схемы антимикробной терапии.

В соответствии с рекомендациями ESC, при достижении клинически стабильного состояния

пациенты могут быть переведены на амбулаторный режим внутривенного (OPAT) или перорального («ступенчатого») применения антибиотиков сроком до 6 нед. При решении вопроса о переводе на OPAT во внимание принимаются следующие показатели: исходно определённый диагноз левосердечного ИЭ с известным возбудителем (MSSA, KoHC, стрептококки, энтерококки); адекватная парентеральная (в/в) антибиотикотерапия в течение  $\geq 10$  дней (либо  $\geq 7$  дней от момента кардиохирургической операции); достижение значимого улучшения состояния со стойкой нормализацией температуры тела в течение  $> 2$  дней, снижением концентрации С-реактивного белка на 25% от имевшегося максимального уровня или  $< 20$  мг/л и числом лейкоцитов  $< 15 \times 10^9$ /л; негативная гемокультура через 72 ч от начала антибактериальной терапии; отсутствие показаний для хирургического вмешательства при выполненной в динамике чреспищеводной эхокардиографии, индекс массы тела  $< 40$ , отсутствие необходимости в приёме антикоагулянтов, отсутствие желудочно-кишечных расстройств, сопровождающихся нарушением абсорбции. Помимо этого, перед переходом на режим OPAT учитываются домашняя обстановка пациента, способность его к самообслуживанию, возможности своевременных визитов медперсонала (медсестра — ежедневно, лечащий врач — 1–3 раза в неделю) для обеспечения надлежащего и непрерывного лечения и поддержания контроля за инфекцией. Пациент, а также лицо, осуществляющее уход, должны быть тщательно информированы о заболевании и о том, как контролировать/вести наблюдение за признаками инфекции,

**Таблица 6. Этиотропная пероральная антибиотикотерапия ИЭ****Table 6. Etiotropic oral antibiotic therapy for IE**

Возбудители	Схемы лечения
Пенициллиночувствительные стрептококки	Амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут или амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс линезолид 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут
Пенициллинорезистентные стрептококки	Линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут
MSSA и метициллиночувствительные CoNS	Оксациллин 1 г × 4 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или оксациллин 1 г × 4 р/сут плюс фузидин-натрия 750 мг × 2 р/сут или моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс фузидин-натрия 750 мг × 2 р/сут
Метициллинорезистентные CoNS	Линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс фузидин-натрия 750 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут
Энтерококки	Амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут или амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс линезолид 600 мг × 2 р/сут или амоксициллин 1 г × 4 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс моксифлоксацин 400 мг × 1 р/сут или линезолид 600 мг × 2 р/сут плюс рифампицин 600 мг × 2 р/сут

**Таблица 7. Основные показания к хирургическому лечению ИЭ****Table 7. Main indications for surgical treatment of IE**

- Некорректируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения
- Не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс
- Грибковый эндокардит
- Абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты
- Наличие крупных вегетаций
- Повторные эпизоды тромбоэмболии

включая ежедневную термометрию, и другими проявлениями прогрессирования заболевания или осложнений. Для пациентов, получающих ОРАТ, необходимо обеспечить контроль и уход за инфузионной помпой и в/в катетером со стороны медицинского работника. Если: а) пациент не способен в достаточной степени вести самоконтроль, б) у него нет близких лиц, способных осуществлять уход, в) требуются дополнительные визиты медперсонала, то в таких случаях возможность лечения на дому расценивается как сомнительная. Противопоказаниями для ОРАТ считаются: сердечная недостаточность, выраженная клапанная регургитация, размеры вегетаций >10 мм, поражение нервной системы и почек, синдром малабсорбции, в/в наркомания.

Вопрос о переводе пациента с ИЭ на пероральный приём антибиотиков рассматривается не ранее, чем спустя две (при ИЭ внутрисердечных устройств от момента удаления последних и реимплантации новых) или три недели (ИЭНК, ИЭКП) непрерывной парентеральной антибиотикотерапии при наличии всех медицинских показаний, требуемых для ОРАТ (см. выше), включая отсутствие необходимости комплексной терапии. Основные схемы пероральной комбинированной (обязательно!) антибиотикотерапии в зависимости от возбудителя представлены в табл. 6.

## II. Хирургическое лечение ИЭ

В случаях неэффективности терапии необходимо хирургическое лечение, основные показания к которому отражены в табл. 7. Следует подчеркнуть, что активный ИЭ не является противопоказанием к оперативному лечению.

В отличие от зарубежных коллег, мы не считаем обоснованной рекомендацию раннего хирургического лечения больных ИЭ, успешно поддающихся терапии антибиотиками. Практика наблюдения за больными ИЭ, пролеченными с помощью терапевтических и хирургических методов, показывает, что качество жизни пациентов первой группы чаще всего значительно выше, чем оперированных. Не говоря о хирургической летальности (12–14%), эти пациенты вынуждены пожизненно принимать непрямые антикоагулянты, что, тем не менее, не гарантирует от тромбозов искусственного клапана. Поэтому при решении вопроса о необходимости протезирования клапана у каждого конкретного больного ИЭ должны быть тщательно взвешены все pro и contra. При этом, если имеются шансы вылечить пациента медикаментозно без выраженного поражения клапана и развития тяжёлой сердечной недостаточности, они обязательно должны быть использованы.

**Таблица 8. Этиотропная пероральная антибиотикотерапия ИЭ**  
**Table 8. Recommendations for the prevention of IE for high-risk dental procedures**

Ситуация	Антибиотик	Разовая доза за 30–60 минут до процедуры	
		Взрослые	Дети
Нет аллергии	Амоксициллин	2 г внутрь	50 мг/кг внутрь
на пенициллин	Ампициллин	2 г в/м или в/в	50 мг/кг в/м или в/в
или ампициллин	Цефазолин или цефтриаксон	1 г в/м или в/в	50 мг/кг в/в или в/м
Аллергия	Цефалексин <sup>1,2</sup>	2 г внутрь	50 мг/кг внутрь
на пенициллин	Азитромицин или кларитромицин	500 мг внутрь	15 мг/кг внутрь
или ампициллин	Доксициклин	100 мг внутрь	<45 кг, 2,2 мг/кг внутрь >45 кг, 100 мг внутрь
	Цефазолин или цефтриаксон <sup>2</sup>	1 г в/м или в/в	50 мг/кг в/в или в/м

**Примечание.** <sup>1</sup> — или другой пероральный цефалоспорин первого или второго поколения в эквивалентной дозе для взрослых или детей. <sup>2</sup> — цефалоспорины не следует назначать лицам, имеющим в анамнезе анафилаксию, ангионевротический отёк или крапивницу при приёме пенициллина или ампициллина.

**Note.** <sup>1</sup> — Or another first or second-generation oral cephalosporin at an equivalent dose for adults or children. <sup>2</sup> — Cephalosporins should not be prescribed to persons with a history of anaphylaxis, angioedema, or urticaria when taking penicillin or ampicillin

### III. Профилактика

После тщательного анализа всех новых исследований, опубликованных после 2015 г., в процессе подготовки новых рекомендаций группа экспертов ESC решила пересмотреть и обновить категории риска ИЭ, усилив рекомендации по антибиотикопрофилактике, уточнив определение группы риска и приняв во внимание достижения при транскатетерных клапанных вмешательствах.

В соответствии с новыми рекомендациями ESC, в контингент, подлежащий профилактике ИЭ, предложено включать пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного исхода заболевания (группа высокого риска) и пациентов с неблагоприятными факторами, свидетельствующими о высокой вероятности развития данной болезни (группа умеренного риска) перед выполнением стоматологических процедур с максимально высоким риском бактериемии (экстракция зубов, хирургические манипуляции, сопровождающиеся перфорацией слизистой оболочки полости рта, манипуляции на дёснах или периапикальной области зубов, установка имплантов и т. п.).

К группе высокого риска относятся:

1. Больные с ИЭ в анамнезе.
2. Больные с любым клапанным протезом, включая транскатетерную имплантацию клапана, или те, у которых любой протезный материал был применён для пластики клапана сердца.
3. Больные с врождённым пороком сердца (ВПС):
  - А) любой тип цианотичного («синего») ВПС;
  - Б) любой тип ВПС, восстановленный протезным материалом (включая клапанные кондуиты или системные лёгочные шунты), выполненный хирургическим путём или по чрескожной технологии;
  - В) транскатетерное закрытие дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки

или операция с протезным материалом, не связанным с клапаном — до 6 мес. после операции (при отсутствии остаточных дефектов).

4. Больные с имплантированным желудочковым устройством вспомогательного кровообращения.

К группе умеренного риска относятся больные со следующей патологией: 1) хроническая ревматическая болезнь сердца; 2) неревматическое дегенеративное заболевание клапана; 3) врождённые аномалии клапанов, включая двустворчатый аортальный клапан; 4) сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства; 5) гипертрофическая кардиомиопатия.

Антибиотикопрофилактика (табл. 8) показана всем пациентам из группы высокого риска. У пациентов с умеренным риском ИЭ необходимость проведения антибиотикопрофилактики рассматривается в индивидуальном порядке.

Эксперты ESC подчёркивают, что, помимо антибиотикопрофилактики, пациентов вышеупомянутых категорий следует обучать соблюдению правил гигиены полости рта и кожи с отказом от пирсинга и татуировок, следить за возможными признаками инфекции и при возникновении лихорадки неизвестного происхождения сообщать своему врачу о том, что они находятся в группе риска. В этом случае клиницисты должны рассмотреть возможность проведения скрининга на ИЭ до начала приёма антибиотиков.

#### Дополнительная информация

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разра-

ботке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

## Литература/References

1. *Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S. et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023; 44 (39): 3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
2. *Martí-Carvajal A.J., Dayer M., Conterno L.O., Gonzalez Garay A.G., Martí-Amarista C.E.* A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 14; 5 (5): CD009880. doi: 10.1002/14651858.CD009880.pub3.
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 12.0, 2022. URL: <http://www.eucast.org>. (Accessed: 27th May 2024).
4. *Iversen K., Ihlemann N., Gill S.U. et al.* Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med.* 2019; 380 (5): 415–424. doi: 10.1056/NEJMoa1808312.
5. *Hoiby N., Ciofu O., Johansen H.K. et al.* The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci.* 2011; 3 (2): 55–65. doi: 10.4248/IJOS11026.
6. *Le Bot A., Lecomte R., Gazeau P. et al.* Is Rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis? A Multicenter Retrospective Study. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (9): e249–e255. doi: 10.1093/cid/ciaa1040.

## 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 ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

*Тарасова Галина Михайловна* — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9933-5350. ResearcherID: AAF-3477-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8145-6124. Scopus Author ID: 7005497817

*Муравьева Наталья Валерьевна* — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

7. *Ramos-Martínez A., Muñoz Serrano A., de Alarcón González A. et al.* Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis. *J Infect Chemother.* 2018; 24 (7): 555–562. doi: 10.1016/j.jiac.2018.03.003.
8. *Lorenz A., Sobhanie M.M.E, Orzel L. et al.* Clinical outcomes of combination versus monotherapy for gram negative non-HACEK infective endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021; 101 (3): 115504. doi: 10.1016/j.diag-microbio.2021.115504.
9. *Veve M.P., McCurry E.D., Cooksey G.E., Shorman M.A.* Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One.* 2020; 15 (3): e0230199. doi: 10.1371/journal.pone.0230199.
10. *Willekens R., Puig-Asensio M., Suanzes P. et al.* Empirical use of  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations does not increase mortality compared with cloxacillin and cefazolin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a propensity-weighted cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77 (8): 2288–2295. doi: 10.1093/jac/dkac152.

Поступила / Received 27.04.2024  
Принята в печать / Accepted 18.05.2024

## About the authors

*Boris S. Belov* — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

*Galina M. Tarasova* — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Thromboinflammation, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9933-5350. ResearcherID: AAF-3477-2021. eLIBRARY SPIN code: 8145-6124. Scopus Author ID: 7005497817

*Natalia V. Muravyeva* — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN code: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

## К 100-летию со дня рождения С. М. Навашина

### 100<sup>th</sup> Anniversary of S. M. Navashin

24 мая исполнилось бы 100 лет со дня рождения академика РАМН Сергея Михайловича Навашина, с чьим именем неразрывно связано становление и развитие отечественной науки и промышленности антибиотиков.

Роль лидера в отраслевой науке всегда являлась определяющей. Талант и умение решать комплексные задачи, достигать результата, невзирая на идеологию, бюрократические рамки, а в новых условиях, используя методы профессионального менеджера — истинное значение руководителя научной команды.

Лидеры тех коллективов, которые в результате своего интеллектуального труда и организаторских способностей предоставили стране уникальные разработки, заслуживают уважения и доброй памяти.

К таким ярким личностям относится академик РАМН, академик Международной инженерной академии, почётный член Нью-Йоркской академии наук Сергей Михайлович Навашин.

Начало жизненного пути С. М. Навашина в медицинскую науку было непростым и тернистым, как у большинства его сверстников, окончивших школу в 1941 г. Начавшаяся война распорядилась жизнью молодежи по-разному, отняв у многих не только мечты, но и саму жизнь. Последовала эвакуация С. М. Навашина в Среднюю Азию, поступление в Алма-Атинский медицинский институт, призыв в армию и поступление в Военно-медицинскую академию в Ленинграде, в которой в те годы работали выдающиеся деятели науки во главе с начальником академии Л. А. Орбели. Там он начинает занятия, затем демобилизация из-за обострившегося туберкулёза лёгких, переезд в Москву и продолжение учебы во Втором медицинском институте, который Сергей Михайлович успешно закончил в 1951 г.

У Сергея Михайловича была интереснейшая судьба. Медицинские и научные традиции в роду Навашиных имеют глубокие корни. Его прадед, саратовский дворянин Гаврила Иванович, был главным врачом в обширном имении графа Карла Нессельроде в Саратовской губернии, где он боролся с эпидемией холеры и умер в молодом возрасте. Дед — Сергей Гаврилович Навашин — выпускник Петербургской Военно-хирургической (ныне — Военно-медицинской) академии был крупным специалистом в области науки о морфологии растений и одним из основателей отечественной школы генетики, после революции он стал первым учёным, избранным действи-



тельным членом Академии наук СССР. В последние годы жизни С. Г. Навашин руководил Биологическим институтом им. К. А. Тимирязева в Москве и умер в 1930 г., оставив после себя многочисленных учеников, продолживших его дело. Отец — Михаил Сергеевич Навашин был учёным-цитогенетиком, профессором, доктором биологических наук. Сергей Михайлович родился в Тбилиси, он очень рано — в 3-летнем возрасте — остался без матери. С 1934 г. С. М. Навашин рос в семье писателя К. Г. Паустовского, в среде писателей и драматургов, которая несомненно оказала влияние на его воспитание и мироощущение.

Начало трудовой деятельности С. М. Навашина состоялось в качестве корреспондента отдела науки газеты «Медицинский работник», которая позволила ему оказаться в гуще самых разнообразных проблем, стоявших перед медициной и биологией, брать интервью у знаменитых учёных, присутствовать на сессиях АМН СССР, на научных симпозиумах, что и сформировала его стремление заниматься медицинской наукой.

В 1956 г. С. М. Навашин пришел на кафедру микробиологии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ), которой заведовала З. В. Ермольева, автор отечественного пенициллина. С. М. Навашин стал самым талантливым её учеником, ближайшим соратником и продолжателем её дела. Впоследствии он возглавил кафедру и сохранил созданную академиком РАМН З. В. Ер-

мольевой школу медицинских микробиологов и экспериментальных химиотерапевтов. В 1957 г. С. М. Навашин успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Изучение действия тетрациклинов на различных экспериментальных моделях дизентерии».

В 1959 г., по рекомендации З. В. Ермольевой, Сергей Михайлович был направлен на стажировку в Англию, где под руководством классика науки об антибиотиках профессора Э. Чейна проводились работы по получению 6-аминопенициллановой кислоты и производству первых полусинтетических пенициллинов — метициллина, оксациллина и ампициллина в промышленном масштабе. Опыт, полученный С. М. Навашиным в зарубежной командировке, послужил основой для понимания дальнейшего развития исследований в области антибиотиков, и эти соображения, изложенные в виде совместного доклада З. В. Ермольевой и С. М. Навашина о необходимости разработки и производства полусинтетических пенициллинов в нашей стране, были представлены руководству Минздрава СССР.

В 1962 г. С. М. Навашин был назначен на должность заместителя директора по научной работе Всесоюзного научно-исследовательского института антибиотиков (ВНИИА). Этот период характеризуется интенсивным ростом отечественной промышленности антибиотиков, завершением строительства ряда крупных заводов, на которых осваивались и внедрялись с помощью учёных ВНИИА новые технологии производства важнейших природных антибиотиков: бензилпенициллина, стрептомицина, эритромицина, олеандомицина, тетрациклинов, канамицина, фузидина, новобиоцина. ВНИИА становится ведущим (головным) научно-исследовательским институтом в области антибиотиков, на него государство возлагает ответственность за решение очень важных задач по всем направлениям исследований в области антибиотиков. Новый научный руководитель ВНИИА сумел мобилизовать коллектив на решение крупных государственных задач, привлечь талантливые молодые силы, в том числе из академических институтов, повысить уровень целенаправленных технологических и медико-биологических исследований.

С 1975 г. С. М. Навашин возглавил ВНИИА, преобразованный в 1991 г. в Государственный научный центр по антибиотикам (ГНЦА), оставаясь в должности его генерального директора вплоть до последних дней жизни. Незаурядный талант С. М. Навашина как руководителя и учёного позволил вывести разработки института на современный уровень, а промышленное производство антибиотиков в 70-е годы в нашей стране — на второе место в мире как по объёму, так и по номенклатуре выпускаемых препаратов.

В 60–70-е годы начинается новый этап в развитии науки об антибиотиках в нашей стране. Он был связан с химической трансформацией природных антибиотиков. С этой целью во ВНИИА были сформированы специализированные лаборатории и группы, проводившие исследования по получению из бензилпенициллина его бета-лактаманного ядра — 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), а затем на её основе изоксазолил-производных пенициллина — оксациллина, метициллина и диклоксациллина, обладавших устойчивостью к стафилококковой пенициллиназе. Это же направление работ по получению новых структур, относящихся к бета-лактамам, дало возможность внедрить в клиническую практику ампициллин, а также карбенициллин — первый пенициллин с антисинегнойной активностью.

Разработка ферментативных методов получения ключевых соединений, в первую очередь 6-АПК, для создания серии полусинтетических пенициллинов была удостоена Государственной премии СССР. Научным руководителем работы был профессор С. М. Навашин.

Вскоре начинаются работы по получению синтетических цефалоспоринов. По инициативе С. М. Навашина и химиков ВНИИА была начата организация в Пензе филиала ВНИИА, специализированного на разработке цефалоспориновых антибиотиков.

С. М. Навашин был сторонником расширения перечня применяемых в клинике аминогликозидных антибиотиков. Хорошо зная проводимые в этом направлении работы в мире, он поддерживал и способствовал внедрению в производство гентамицина и сизомицина. С. М. Навашин способствовал исследованиям по разработке и внедрению полусинтетических тетрациклинов пролонгированного действия — метациклина и доксициклина. Был разработан и внедрён в практику рифампицин, являющийся основным компонентом современных схем комбинированной терапии туберкулёза, вызванного полирезистентными штаммами микобактерий туберкулёза и один из наиболее эффективных препаратов при лечении особо опасных инфекций.

Под руководством С. М. Навашина ВНИИА сыграл главенствующую роль в исследованиях по разработке в нашей стране таких современных высокоэффективных антимикробных препаратов, таких как фторхинолоны. Эти работы велись в тесном сотрудничестве с Уральским политехническим институтом.

Им была предложена система скрининга, основанная на применении первичных эксплантатов опухолей человека, что позволило корректировать результаты, получаемые на экспериментальных моделях опухолей, с клиническими данными. Эти исследования были обобщены С. М. Навашиным



в докторской диссертации на тему: «Экспериментальное изучение противоопухолевого действия некоторых метаболитов микроорганизмов», которая была успешно защищена в 1968 г. Работы по скринингу противоопухолевых антибиотиков впоследствии нашли продолжение в комплексном изучении сотрудниками ВНИИА оригинальных, получивших практическое значение препаратов реумидина, вариамицина, антрациклинов, а также противоопухолевого ферментного препарата — L-аспарагиназы.

Исключительно широкой была научная эрудиция С. М. Навашина, его умение оценивать действительную ценность всего нового, что появлялось в комплексной науке об антибиотиках и смежных с нею областях фундаментальных наук — в молекулярной генетике, молекулярной биологии, биоорганической химии. Молекулярно-биологические и молекулярно-генетические исследования, которые велись в Институте, нередко с непосредственным участием С. М. Навашина, были связаны с решением как практических задач, так и общетеоретических проблем в области антибиотиков (например, ДНК-тропных и мембранотропных антибиотиков, антибиотиков-ингибиторов синтеза пептидогликана и др.). Велись инновационные проекты по использованию митохондриальной ДНК как вектора при генноинженерных исследованиях.

С. М. Навашин всегда особое внимание уделял медико-биологическим исследованиям, связанным с разработкой фундаментальных и прикладных основ рациональной антибиотикотерапии. При создании каждого нового антибиотика на этапе его доклинического изучения обязательно разрабатывались количественные и качественные методы определения активности

антибиотиков с оценкой их бактериостатического и бактерицидного действия, методики изучения их фармакокинетики, определения чувствительности микроорганизмов, позволяющие осуществлять мониторинг антибиотикорезистентности. Начиная с 80-х годов велась комплексная работа по отслеживанию распространения резистентных штаммов микроорганизмов в стационаре и у амбулаторных больных.

На базе ВНИИА под руководством С. М. Навашина начала свою деятельность Комиссия по антибиотической политике, в которую вошли наиболее авторитетные врачи и руководители здравоохранения нашей страны.

В 1956 г. С. М. Навашин вместе с З. В. Ермольевой основал ежемесячный научно-практический журнал «Антибиотики и химиотерапия», который стал одним из четырёх журналов мира, посвящённых антибиотикам. До конца своих дней он был его главным редактором, уделяя большое внимание научному авторитету журнала.

Под научным руководством С. М. Навашина были подготовлены и защищены 5 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Он известен как автор 10 монографий по различным аспектам антибиотиков и антибиотикотерапии, среди них: «Справочник по антибиотикам», «Полусинтетические пенициллины», «Антибиотики группы аминогликозидов», «Рациональная антибиотикотерапия» и др., более 550 научных публикаций и 60 авторских свидетельств.

Сергей Михайлович Навашин остаётся в памяти яркой личностью, остроумнейшим человеком редкой эрудиции, неординарным руководителем, учёным, посвятившим свою жизнь любимой специальности, которой он сам и дал имя — химиотерапия и антибиотики.

## Литература/References

1. Навашин П. Сергей Михайлович Навашин: вехи жизни. М.: Информэлектро, 202; 56.
2. Кузнецова С.М., Сазыкин Ю.О. К 80-летию рождения С. М. Навашина. Клинический микробиологический журнал. 2004; 6 (3): 214–217.

3. К 90-летию со дня рождения С. М. Навашина. Антибиотики и химиотерапия 2014; 59 (5–6): 54–56.

# П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Редакция обращает внимание авторов на следующие правила и форму представления рукописей для публикации в журнале «Антибиотики и химиотерапия».

1. Статьи направляются по адресу: journalgnca@yandex.ru или размещаются ЧЕРЕЗ САЙТ журнала после регистрации в личном кабинете автора. Рукописи статей в 1 экз. направляются по адресу: **Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия», ул. Нагатинская, д. 3а, 117105.** Рукопись должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. Статья подписывается всеми авторами с **указанием ответственного за переписку (Ф.И.О., адрес, телефон).**

2. В выходных данных статьи указываются: название статьи, инициалы, фамилии авторов, наименования учреждений всех авторов.

3. Статья печатается на одной стороне стандартного листа **через 1,5 интервала при ширине полей слева 3 см.**

4. Объём оригинальной статьи (как правило) не должен превышать 12 страниц, включая таблицы и иллюстрации, общее количество иллюстраций — не более 5. Объём обзорной статьи не должен превышать 20 страниц, а список цитируемой литературы — не более 100 названий. Объём заказанных статей устанавливается по договоренности.

5. Оригинальная статья должна включать (по порядку) следующие основные разделы: «**Резюме**» — не более 1 страницы; «**Введение**» с кратким обзором литературы и постановкой цели исследования; «**Материал и методы**» — с детальным описанием объектов исследований, методических приёмов и квалификаций использованных реагентов (фирм-изготовителей); «**Результаты исследований**» и «**Обсуждение результатов**» или «**Результаты и обсуждение**», «**Заключение**» или «**Выводы**» (по пунктам); «**Литература**» — с указанием цитируемых источников. В конце статьи приводятся «**Сведения об авторах**»: фамилия, имя и отчество полностью, учёная степень, звание, должность, место работы. Для автора, ответственного за переписку, указываются: почтовый адрес для корреспонденции, e-mail и телефон.

6. Таблицы должны быть пронумерованы, **иметь названия**, заголовки граф точно соответствовать их содержанию, а цифры в таблицах — цифрам в тексте. Необщепринятые сокращения в графах не допускаются. На каждую таблицу в тексте статьи должны быть **сноски**.

7. Иллюстрации (графики, диаграммы, формулы) должны быть чёткими, фотографии — контрастными. В рукописи на обороте каждого рисунка указывается фамилия первого автора статьи, номер рисунка, обозначается верх рисунка. В тексте статьи обязательны ссылки на рисунок. Рисунки и таблицы не должны дублировать друг друга. Для графиков и диаграмм отмечается, **что дано по осям координат** на приведённых кривых и т. п.

8. В **формулах** должны быть чётко **размечены все элементы**: строчные (m) и прописные (M) буквы, синим подчеркнуты латинские буквы, красным — греческие (с вынесением разметки на поля), чётко выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, O — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

9. **Сокращения слов, названий** (кроме общепринятых сокращений мер физических, химических, а также математических величин и терминов) **не допускаются**. Меры даются по Международной системе единиц (СИ) в русском обозначении, температура по шкале Цельсия.

10. Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией. При первом упоминании название микроорганизма даётся полностью — род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании **родовое название сокращается** до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

11. Названия генетических элементов даются в трёхбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

12. В журнале используются **международные непатентованные названия** (МНН) препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международным непатентованным названием.

13. **Цитируемые источники литературы** во всех видах публикаций нумеруются в порядке их упоминания в тексте статьи арабскими цифрами и заключаются в квадратные скобки. В пристатейном списке литературы каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Количество цитируемых работ в оригинальных статьях и лекциях допускается до 40 источников, в обзорах — до 100 источников. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Указываются фамилия, инициалы автора, название статьи, журнала, год, том, номер журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии — фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, издательство, год, количество страниц.

Недопустимо сокращать названия статей и названия отечественных журналов. Названия англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine, если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим, в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. То есть, библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и латиноязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — латиноязычную. Желательно вставлять Doi статьи.

Таким образом, если статья написана на латинице, то она должна быть процитирована в оригинальном виде:

*Lang P.O., Michel J.P., Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. Gerontology. 2009; 55 (5): 539–549.*

Если статья написана на кириллице и у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Если нет официального перевода, то нужно привести транслитерацию всей ссылки сразу после ссылки в оригинальном исполнении. В конце ссылки в квадратных скобках вставляется in Russian, без точки в конце:

*Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017; 30 (2): 236–242. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. Validacija oprosnika dlja skrininga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoj praktike. Uspekhi Gerontologii 2017; 30 (2): 236–242. (in Russian)]*

14. Статьи, ранее опубликованные или направленные в какой-либо другой журнал или сборник, не должны присылаться.

15. При несоблюдении указанных правил статьи редакцией не принимаются.

16. Статьи, принятые в журнал, проходят рецензирование. Рукописи отклонённых работ редакция не возвращает.

17. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.



# Ремаксол®

для печени –  
время для жизни



 Полисан

## Дает такое ценное время ●

Инфузионный гепатотропный препарат для терапии  
нарушений функций печени различного генеза

Ремаксол:

01. Способствует купированию синдромов цитолиза и холестаза<sup>1</sup>
02. Уменьшает выраженность воспалительного синдрома<sup>1</sup>
03. Включен в ЖНВЛП
04. Способствует сохранению детоксикационной и белково-синтетической функций печени<sup>1</sup>



Реклама. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. номер ЛП-№(002562)-(PF-RU)  
1. В.В. Стельмах, И.Г. Бакулин, А.Л. Коваленко, В.К. Козлов. Эффективность Ремаксолола у пациентов с алкогольной болезнью  
печени. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022 6(85): 25-31. doi: 10.52420/2071-5943-2022-85-6-25-31

Ремаксол  
Инструкция