

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 69



7-8'2024

Научно-практический журнал

ТРИАЗАВИРИН®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ГРИППА, ОРВИ И COVID-19¹



ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ

ПРЯМАЯ ЗАБОТА

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ВИРУСНЫХ РНК
И РЕПЛИКАЦИИ ГЕНОМНЫХ ФРАГМЕНТОВ

- НАПРЯМУЮ ДЕЙСТВУЕТ НА РНК - ВИРУСЫ, ОСТАНАВЛИВАЯ ИХ РАЗМНОЖЕНИЕ
- РЕКОМЕНДОВАН МИНЗДРАВом РФ² ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ КАК СРЕДСТВО С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ³
- ОБЛАДАЕТ ВЫСОКИМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ³
- ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19⁴



WWW.TRIAZAVIRIN.RU

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

2. Клинические рекомендации Минздрава РФ «ОРВИ у взрослых», 2021г. Клинические рекомендации Минздрава РФ «ГРИПП у взрослых», 2022 г.

3. Сабитов АУ и соавт. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции; Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в терапии гриппа. Антибиотики и химиотерапия. 2021, Том 66, № 5-6.

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

Учредители:

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Государственный научный
центр по антибиотикам

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

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

ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»



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

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

Установочный тираж 5000 экз.

Типография:
ООО «Литера»

Дата выхода: август 2024

Свободная цена

ISSN 0235-2990

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 69

7–8'2024

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:

Ministry of Health
of the Russian Federation

State Scientific Center for Antibiotics

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

Founded in 1956

Editorial office address:

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

Advertising Department:

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

Publisher:

Izdatelstvo «OKI»



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

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

Circulation: 5000 copies

Tipography:
OOO «Litera»

Release Date: August 2024
Free price

ISSN 0235-2990

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Volume 69

7–8'2024

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**

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

Экспериментальные исследования

- Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Генатуллина Г. Н., Озеров А. А., Сомотруева М. А.
Изучение антиклебсиеллезной активности хинололиновых соединений с пиперазиновым циклом
Кандыба А. Л., Храмова Е. В., Васильева Б. Ф., Бойкова Ю. В., Глухова А. А., Ефименко Т. А., Ефременкова О. В.
Антимикробная активность микроорганизмов, выделенных из почвы тропической пустыни Синайского полуострова
Павленко А. В., Манолов А. И., Есин Ю. И., Архипова А. Л., Введенский А. В., Кудрявцев А. В., Кригер Е. А., Шагров Л. Л., Белова Н. И., Ильина Е. Н.
Временная динамика резистоста микробиоты кишечника здоровой популяции на фоне COVID-19
- Богущ Т. А., Гришанина А. Н., Щербakov А. М., Хоченков Д. А., Юнусова Р. Ю., Калюжный С. А., Косоруков В. С.
Панель культур опухолевых и нормальных клеток лёгкого с охарактеризованной экспрессией белка PD-L1 для поиска и изучения модификаторов этой мишени иммунотерапии

Клинические исследования и практика

- Сабитов А. У., Хаманова Ю. Б., Москалёва Ю. Н., Камеев Е. Ю., Кузнецов П. Л., Медведева М. Д.
Динамика уровня матриксной металлопротеиназы-9 при новой коронавирусной инфекции COVID-19
Чернышова Т. Е., Стяжкина С. Н., Валинуров А. А., Соколова В. В.
Анемия при язвенном колите: факторы риска и оптимизация терапии
Куликов А. Н., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Гриднева Г. И., Аронова Е. С., Верижникова Ж. Г., Самаркина Е. Ю.
Эффективность, иммуногенность и безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных ревматическими заболеваниями

Обзоры

- Гончарова А. Р., Гостев В. В., Гончаров Н. Е., Калиногорская О. С., Гладышев Н. С.
Возможности антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми *Acinetobacter baumannii*
Крыжановский С. П., Гусева Л. Г., Добряков Е. Ю., Федянина Л. Н., Запорожец Т. С.
Патогенетические мишени полисахаридов морских водорослей при неалкогольной жировой болезни печени
Свиридов С. В., Бутров А. В., Афанасьев В. В., Орлов Ю. П., Петров А. Ю.
Успехи сукцинатов и перспективы использования при критических состояниях

Рецензия

- Пронин А. В., Галегов Г. А., Андропова В. Л.
Рецензия на книгу академика РАН, профессора Ершова Ф. И., «Занимательная вирусология»

Experimental Research

- 4 Tsibizova Alexandra A., Yaseniyavskaya Anna L., Genatullina Guzel N., Ozerov Alexander A., Samotrueva Marina A.
Study of the Anti-klebsiella Activity of Quinolone Compounds Containing a Piperazine Ring
- 9 Kandyba Anastasia L., Khramtsova Ekaterina V., Vasilyeva Byazilia F., Boykova Julia V., Glukhova Alla A., Efimenko Tatiana A., Efremenkova Olga V.
Antimicrobial Activity of Microorganisms Isolated from the Soil of the Tropical Desert of the Sinai Peninsula
- 17 Pavlenko Alexander V., Manolov Alexander I., Esin Yuriy I., Arkhipova Anna L., Vvedenskiy Andrey V., Kudryavtsev Alexander V., Krieger Ekaterina A., Shagrov Leonid L., Belova Natal'ya I., Ilyina Elena N.
Temporal Dynamics of the Intestinal Microbiota Resistome in a Healthy Population against the Background of COVID-19
- 25 Bogush Tatiana A., Grishanina Anna N., Scherbakov Alexander M., Khochenkov Dmitry A., Yunusova Raisat Yu., Kalyuzhny Sergey A., Kosorukov Vyacheslav S.
A Panel of Cultures of Cancer and Normal Lung Cells with a Characterized Expression of PD-L1 to Search and Development of the Target Modifiers of Immunotherapy

Clinical Research and Practice

- 30 Sabitov Alebay U., Khamanova Yulia B., Moskaleva Yulia N., Kamaev Evgeniy Yu., Kuznetsov Pavel L., Medvedeva Maria D.
Dynamics of Matrix Metalloproteinase-9 Levels in the Novel Coronavirus Infection COVID-19
- 37 Chernyshova Tatyana Ye., Styazhina Svetlana N., Valinurov Artur A., Sokolova Varvara V.
Anaemia in Patients with Ulcerative Colitis: Risk Factors and Therapy Optimization
- 44 Kulikov Alexander N., Muravyeva Natalya V., Belov Boris S., Gridneva Galina I., Aronova E. S., Verizhnikova Z. G., Samarkina Elena Yu.
Efficacy, Immunogenicity and Safety of the Combined Vector Vaccine Gam-COVID-Vac in Patients with Rheumatic Diseases

Reviews

- 53 Goncharova Alina R., Gostev Vladimir V., Goncharov Nikita E., Kalinogorskaya Olga S., Gladyshev Nikita S.
Antibacterial Therapy Options for Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*
- 67 Kryzhanovsky Sergey P., Guseva Lyudmila G., Dobryakov Evgeny Yu., Fedyanina Lyudmila N., Zaporozhets Tatyana S.
Pathogenetic Targets of Sea Algae Polysaccharides in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
- 80 Sviridov Sergey V., Butrov Andrey V., Afanasyev Vasily V., Orlov Yurii P., Petrov Andrey U.
Success of Succinates and Prospects for Their Use in Critical Conditions

Review

- 92 Pronin Alexander V., Galegov Georgy A., Andronova Valeriya L.
Review of the Entertaining Virology book by Professor F. I. Ershov, Academician of the Russian Academy of Sciences

* 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.

Изучение антиклебсиеллезной активности хиназолиновых соединений с пиперазиновым циклом

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

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Резюме

Цель исследования — изучение противомикробной активности хиназолиновых соединений с пиперазиновым циклом в отношении *Klebsiella pneumoniae*. Изучение противомикробной активности проводили в условиях *in vitro* путем серийных разведений пиримидинового соединения с последующим определением минимальной подавляющей концентрации. Скрининг антиклебсиеллезной активности проводили в отношении пиримидиновых производных хиназолинона с пиперазиновым циклом 1-метил-3-[2-(4-метилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-26), 1-метил-3-[2-(4-фенилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-27), 1,3-Ди[2-(4-метилпиперазин-1ил)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-29), 1,3-Ди[2-(4-фенилпиперазин-1ил)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-30), 1-Фенацин-3-[2-(4-фенилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-41), 1-[2-(4-фенилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-24-04), синтезированных учёными Волгоградского государственного медицинского университета. Изучение противомикробной активности хиназолиновых соединений с пиперазиновым циклом в отношении *K. pneumoniae* установило, что наиболее активными соединениями, проявляющими бактериостатическую активность в концентрациях 1 и 0,5 мкг/мл и бактерицидную — в 4 и 16 мкг/мл, сопоставимую с ципрофлоксацином, являются 1-метил-3-[2-(4-метилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-26) и 1-[2-(4-фенилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-24-04). Полученные результаты актуализируют проведение дальнейших детальных исследований токсичности и фармакологической активности, в том числе и противомикробной, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Ключевые слова: пиримидиновые производные; хиназолиновые соединения; *Klebsiella pneumoniae*; бактериостатическая активность; бактерицидная активность; противомикробная активность

Для цитирования: Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Генатуллина Г. Н., Озеров А. А., Самотруева М. А. Изучение антиклебсиеллезной активности хиназолиновых соединений с пиперазиновым циклом. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (7-8): 4-8. doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-4-8. EDN: KREZDD.

Study of the Anti-klebsiella Activity of Quinazoline Compounds Containing a Piperazine Ring

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

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

The aim of this study was to investigate the antimicrobial activity of piperazine ring-containing quinazoline compounds against *Klebsiella pneumoniae*. The study of antimicrobial activity was carried out *in vitro* via serial dilutions of the pyrimidine compound, with subsequent determination of the minimum inhibitory concentration. Screening for anti-Klebsiella activity was performed against pyrimidine derivatives of quinazolinone with a piperazine ring 1-methyl-3-[2-(4-methylpiperazino)-2-oxoethyl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (VMA-20-26), 1-methyl-3-[2-(4-phenylpiperazino)-2-oxoethyl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (VMA-20-27), 1,3-Di[2-(4-methylpiperazin-1yl)-2-oxoethyl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (VMA-20-29), 1,3-Di[2-(4-phenylpiperazin-1yl)-2-oxoethyl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (VMA-20-30), 1-Phenacin-3-[2-(4-phenylpiperazino)-2-oxoethyl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (VMA-20-41), 1-[2-(4-phenylpiperazino)-2-oxoethyl]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (VMA-24-04), synthesized by scientists from Volgograd State Medical University. A study of the antimicrobial activity of quinazoline compounds containing a piperazine ring against *K. pneumoniae* has established that the most active compounds exhibiting bacteriostatic activity at concentrations of 1 and 0.5 µg/ml and bactericidal activity at 4 and 16 µg/ml, comparable to ciprofloxacin, are 1-methyl-3-[2-(4-methylpiperazino)-2-oxoethyl]quinazoline-2,4(1H,3H)-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: yasen_9@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: yasen_9@mail.ru



EDN: KREZDD

dione (VMA-20-26) and 1-[2-(4-phenylpiperazino-2-oxoethyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dione (VMA-24-04). The obtained results prompt further detailed studies of toxicity and pharmacological activity, including antimicrobial activity, both *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: pyrimidine derivatives, quinazoline compounds, *Klebsiella pneumoniae*, bacteriostatic activity, bactericidal activity, antimicrobial activity

For citation: Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Genatullina G.N., Ozerov A. A., Samotrueva M. A. Study of the anti-klebsiella activity of quinazoline compounds containing a piperazine ring. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 4–6. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-4-8>. EDN: KREZDD.

Введение

В настоящее время *Klebsiella pneumoniae* характеризуется как наиболее распространённый условно-патогенный возбудитель таких инфекционно-воспалительных заболеваний, как пневмония, сепсис, инфекция мочевыводящих путей, а также является причиной развития внутрибольничных инфекций [1]. Общемировой тенденцией является увеличение числа β -лактамаз расширенного спектра действия и карбапенемаз-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae* в медицинских учреждениях [2]. Отмечается, что указанные штаммы способны продуцировать биоплёнки, способствуя тем самым персистенции бактерий из-за увеличения устойчивости к врождённым защитным механизмам хозяина, а также вызывая повышение резистентности к противомикробным препаратам. Так, установлено, что устойчивость развивается у плёнкообразующих штаммов к ампициллину, а также к гентамицину, цефотаксиму и к другим широко используемым противомикробным препаратам [3].

Принимая во внимание сложившуюся ситуацию, разработка новых эффективных противомикробных препаратов является актуальной задачей. Перспективным направлением является использование пиримидиновых производных, в частности, хиназолиновых соединений, в качестве основы для получения лекарственных средств с противомикробной активностью, в том числе в отношении резистентных штаммов *K. pneumoniae*. Данные соединения являются как частью многих эндогенных веществ, так и основными строительными блоками нуклеиновых кислот ДНК и РНК, что является преимуществом, позволяющим им взаимодействовать с генетическим материалом и ферментами в клетке, обеспечивая широкий спектр фармакологической активности [4, 5]. Анализ научных данных доказал, что различные пиримидиновые производные оказывают антиоксидантное, обезболивающее, противовоспалительное, гипотензивное, противосудорожное, противоопухолевое действие, а также проявляют противопрозоидный, противогрибковый и противомикробный эффект [6, 7].

Цель работы — изучение антиклебсиеллезной активности хиназолиновых соединений с пиперазиновым циклом.

Материал и методы

Эффективность хиназолиновых соединений с пиперазиновым циклом в отношении *K. pneumoniae* оценивали в условиях *in vitro* с помощью метода серийного разведения на плотной питательной среде с определением их минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Скрининг антиклебсиеллезной активности проводили в отношении пиримидиновых производных хиназолинона с пиперазиновым циклом 1-метил-3-[2-(4-метилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-26), 1-метил-3-[2-(4-фенилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-27), 1,3-Ди[2-(4-метилпиперазин-1ил)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-29), 1,3-Ди[2-(4-фенилпиперазин-1ил)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-30), 1-Фенацин-3-[2-(4-фенилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-41), 1-[2-(4-фенилпиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-24-04), синтезированных учёными Волгоградского государственного медицинского университета, в условиях *in vitro* методом серийного разведения на плотной питательной среде — мясопептонный агар (МПА). После оценки противомикробной активности в отношении клебсиеллы определялась МПК исследуемых соединений. В исследовании применялись клинические штаммы *K. pneumoniae*, полученные от пациентов с хроническими заболеваниями мочевыделительной системы, находящихся на лечении в стационарах г. Астрахани. Идентификацию микроорганизмов и подсчёт их колоний осуществляли с помощью микробиологического анализатора BIOMIC V3 («Giles Scientific», США).

Противомикробную активность в отношении *K. pneumoniae* проводили после приготовления рабочих растворов новых соединений путём их растворения (4 мг) в 0,5 мл диметилсульфоксида (ДМСО), добавляя 4,5 мл физиологического раствора. Применение ДМСО обусловлено нерастворимостью изучаемых соединений в воде. Полученные растворы с концентрацией 800 мкг/мл разводили с коэффициентом 2 по убывающей в геометрической прогрессии концентрации от 128 до 0,5 мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовали ципрофлоксацин (раствор для инфузий; ОАО «Синтез»; Россия), химическая структура которого схожа с исследуемыми веществами.

Суспензию *K. pneumoniae* в объёме 1 мл (10^6 бактериальных клеток) вносили в пробирки с растворами хиназолиновых соединений и ципрофлоксацина и центрифугировали (1500 об/мин) в течение 10 мин. Проводили посев микробиологического материала в виде осадка на МПА в чашках Петри и инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C и определяли МПК исследуемых соединений. В качестве контроля использовали чашки Петри с *K. pneumoniae* и без антибактериальных препаратов с характерным бактериальным ростом в виде слизистых, блестящих колоний. Полное отсутствие роста или наличие в среднем 10% от количества колоний характеризовало бактерицидное действие; наличие роста более 10%, но менее 50% — бактериостатическое действие. Посевы были выполнены в пятикратной повторности.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью *t*-критерия Стьюдента. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты подсчёта колоний *K. pneumoniae* при оценке микробиологической активности хинолоновых соединений с пиперазиновым циклом.

При оценке противомикробной активности в отношении *K. pneumoniae* подсчёт количества колоний показал следующие результаты: препарат сравнения ципрофлоксацин ингибировал микробный рост во всех концентрациях, практически до полного его отсутствия.

VMA-20-26 в разведениях от 128 до 32 мкг/мл полностью угнетало микробный рост, в разведениях от 16 до 2 мкг/мл отмечалось снижение количества колоний в сравнении с контролем в 57, 30, 13 и 6 ($p < 0,01$) раз, соответственно, тогда как в этих же разведениях отмечалось наличие роста в 5, 10, 22 и 50 ($p < 0,01$) раз больше по сравнению с показателями ципрофлоксацина; в разведениях 1 и 0,5 также отмечалось снижение микробного роста в сравнении с контролем в 2,5 ($p < 0,01$) и 1,5 ($p < 0,05$) раза, в этих же разведениях отмечался рост клебсиеллы, превосходящий показатели препарата сравнения в 400 и 61 ($p < 0,01$) раз, соответственно.

VMA-20-27 и VMA-20-30 показали схожие результаты: способствовали снижению клебсиеллёзного роста во всех концентрациях в сравнении с контролем: в разведении 128 мкг/мл отмечено полное отсутствие микроорганизмов, в разведениях от 64 до 1 мкг/мл отмечено снижение роста от 7 ($p < 0,01$) до 1,2 ($p < 0,05$) раза, соответственно, в разведении 0,5 мкг/мл не было отмечено статистически значимых изменений; в сравнении с ципрофлоксацином в разведениях от 64 до 0,5 мкг/мл отмечалось многократное преобладание микробного роста.

Соединения VMA-20-29 и VMA-20-41 в разведениях от 128 до 2 мкг/мл показали снижение количества колоний *K. pneumoniae* в несколько раз: от 9 ($p < 0,01$) до 1,5 ($p < 0,05$) раз от большей концентрации к меньшей в сравнении с контролем; в концентрациях 1 и 0,5 мкг/мл не было отмечено статистически значимых изменений; однако в сравнении с препаратом сравнения наблюдался многократно увеличенный микробный рост.

Соединение VMA-24-04 в разведениях 128 и 64 мкг/мл полностью ингибировало клебсиеллёзный рост, в разведениях от 32 до 0,5 мкг/мл было отмечено значительное снижение микробного роста в сравнении с контролем в несколько раз, а именно от 24 до 3 ($p < 0,01$) раз; однако в сравнении с ципрофлоксацином был установлен рост *K. pneumoniae*, показатели которого многократно превосходили препарат сравнения.

Результаты определения МПК хинолоновых соединений с пиперазиновым циклом показаны в табл. 2.

Таблица 1. Противомикробная активность хинолоновых соединений с пиперазиновым циклом в отношении *K. pneumoniae*
Table 1. Antimicrobial activity of quinolone compounds with a piperazine ring against *K. pneumoniae*

Исследуемые соединения	Концентрация изучаемых соединений, мкг/мл								
	128 мкг/мл	64 мкг/мл	32 мкг/мл	16 мкг/мл	8 мкг/мл	4 мкг/мл	2 мкг/мл	1 мкг/мл	0,5 мкг/мл
Контроль	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ципрофлоксацин	0	0	0	0	0	0	0	0,3±0,1**	3,3±0,1**
VMA-20-26	0	0	0	5,3±0,4**##	10,0±0,8**##	22,8±1,7**##	49,5±3,7**##	120,4±10,4**##	200,7±14,5**##
VMA-20-27	0	43,2±3,8**##	50,5±4,6**##	75,9±6,6**##	91,4±7,4**##	101,8±8,6**##	202,3±17,4**##	251,1±22,5**##	294,2±27,8**##
VMA-20-29	51,9±5,5**##	65,9±6,1**##	81,3±7,6**##	97,6±8,5**##	112,0±9,7**##	127,4±11,3**##	212,7±19,4**##	310,2±30,8**##	311,4±31,4**##
VMA-20-30	0	44,5±3,7**##	88,2±7,6**##	132,6±11,4**##	177,0±14,5**##	221,4±17,3**##	265,8±19,7**##	290,2±23,7**##	302,6±33,4**##
VMA-20-41	30,1±1,9**##	40,4±3,2**##	86,9±6,7**##	108,3±8,8**##	179,7±12,7**##	200,2±18,7**##	265,2±20,9**##	305,1±27,3**##	310,5±31,4**##
VMA-24-04	0	0	12,7±1,7**##	23,1±1,8**##	45,2±2,8**##	66,7±4,7**##	87,7±6,8**##	102,1±7,9**##	112,5±8,3**##

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — в сравнении с показателями контроля; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$ — в сравнении с показателями препарата сравнения.
Note. * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ — compared with control parameters; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$ — compared with parameters of the comparison drug.

Результаты определения МПК показали, что бактериостатическое действие соединения VMA-24-04 оказывает в концентрации 0,5 мкг/мл, VMA-20-26 — в концентрации 1 мкг/мл, VMA-20-27 и VMA-20-29 — в концентрации 4 мкг/мл, VMA-20-30 и VMA-20-41 — в концентрации 16 мкг/мл; бактерицидное действие соединения VMA-24-04 и VMA-20-26 проявляют в концентрации 4 и 16 мкг/мл, VMA-20-27, VMA-20-30 и VMA-20-41 — в концентрации 128 мкг/мл, а VMA-20-29 не вызывает бактерицидный эффект.

Таким образом, наиболее активными соединениями, оказывающими противомикробный эффект в отношении клинических штаммов *K. pneumoniae*, являются соединения с лабораторными шифрами VMA-24-04 и VMA-20-26, действие которых наиболее приближено к препарату сравнения — ципрофлоксацину.

Проведённые исследования показали, что антимикробная активность в отношении *K. pneumoniae* присутствует в той или иной степени выраженности у всех изученных хинолоновых соединений, что можно объяснить наличием в химической структуре пиперазинового цикла. Установлено, что пиперазин обладает противомикробной активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, что подтверждено наличием лекарственных препаратов со схожей структурой, например: ципрофлоксацин, левофлоксацин, пипемидовая кислота и многие другие [8, 9]. Степень выраженности антибактериального эффекта напрямую зависит от присутствия в структуре других радикалов и от места их прикрепления, в нашем случае к хинолоновому кольцу [10, 11].

Несмотря на то, что в настоящее время всё чаще фиксируется появление антибиотикорезистентности, в том числе и к фторхинолонам, со стороны *K. pneumoniae*, дальнейшая разработка и изучение фармакологической активности предложенных хинолоновых соединений с пиперазиновым циклом перспективно, так как совмещение пиперазинового и хинолонового циклов может привести к повышению противомикробной активности и её реализации за счёт новых механизмов, воздействуя на двойные или множественные бактериальные мишени [12, 13].

Литература/References

1. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS microbiology reviews. 2017; 41 (3): 252–275. doi: 10.1093/femsre/fux013.
2. Wang G., Zhao G., Chao X., Xie L., Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. International journal of environmental research and public health. 2020; 17 (17): 6278. doi: 10.3390/ijerph17176278.
3. Chung P. Y. The emerging problems of *Klebsiella pneumoniae* infections: carbapenem resistance and biofilm formation. FEMS microbiology letters. 2016; 363 (20): fnw219. doi: 10.1093/femsle/fnw219.

Таблица 2. Минимальные подавляющие концентрации хинолоновых соединений с пиперазиновым циклом

Table 2. Minimum inhibitory concentrations of quinolone compounds containing a piperazine ring

Изучаемые соединения	МПК ₉₀₋₁₀₀	МПК ₅₀
Ципрофлоксацин	0,5	—
VMA-20-26	4	1
VMA-20-27	128	4
VMA-20-29	—	4
VMA-20-30	128	16
VMA-20-41	128	16
VMA-24-04	16	0,5

Примечание. МПК₅₀ (бактериостатическая активность) — подавление роста микроорганизмов относительно контроля на 50%; МПК₉₀₋₁₀₀ (бактерицидная активность) — подавление роста микроорганизмов относительно контроля на 90–100%

Note. MIC₅₀ (bacteriostatic activity) — inhibition of microorganism growth relative to the control by 50%; MIC₉₀₋₁₀₀ (bactericidal activity) — inhibition of microorganism growth relative to the control by 90–100%.

Заключение

Таким образом, изучение противомикробной активности хинолоновых соединений с пиперазиновым циклом в отношении *K. pneumoniae* установило, что наиболее активными соединениями, проявляющими бактериостатическую активность в концентрациях 1 и 0,5 мкг/мл и бактерицидную — в 4 и 16 мкг/мл, сопоставимую с ципрофлоксацином, являются 1-метил-3-[2-(4-метилпиперазино)-2-оксоэтил]хинололин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-20-26) и 1-[2-(4-фенилпиперазино)-2-оксоэтил]хинололин-2,4(1H,3H)-дион (VMA-24-04). Полученные результаты актуализируют проведение дальнейших детальных исследований токсичности и фармакологической активности, в том числе и противомикробной как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Стратегия разработки противомикробных средств, активных в отношении *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, посредством методов молекулярного моделирования».

4. Zhuang J., Ma S. Recent development of pyrimidine-containing antimicrobial agents. ChemMedChem. 2020; 15 (20): 1875–1886. doi: 10.1002/cmdc.202000378
5. Цибизова А.А., Тюренок И.Н., Самотруева М.А., Озеров А.А., Глухова Е.Г. Оценка иммунотропных свойств нового производного пиримидина. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013; 11–1; 71–72. [Tsibizova A.A., Tyurenkov I.N., Samotrueva M.A., Ozerov A.A., Glukhova E.G. Cibirizova A.A., Tyurenkov I.N., Samotrueva M.A., Ozerov A.A., Glukhova E.G. Ocenka immunotropnykh svoystv novogo proizvodnogo pirimidina. Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnyh I Fundamental'nyh Issledovaniy. 2013; 11–1; 71–72. (in Russian)]

6. Sharma V, Chitranshi N, Agarwal A. K. Significance and biological importance of pyrimidine in the microbial world. *Int J Med Chem*. 2014; (1): 202784. doi: 10.1155/2014/202784.
7. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Габитова Н.М., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Противомикробная активность нового производного хиначолина VMA-13-03. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 8 (83): 24–28. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-8-24-28>. [Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Gabitova N.M., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N. Protivomikrobnaya aktivnost' novogo proizvodnogo hinazolina VMA-13-03. *Eksperimental' naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2020; 8 (83): 24–28 doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-8-24-28>. (in Russian)]
8. Jalageri M. D., Nagaraja A., Puttaiahgowda Y. M. Piperazine based antimicrobial polymers: a review. *RSC advances*. 2021; 11 (25): 15213–15230. doi: 10.1039/D1RA00341K.
9. Perley M., Govindarajan R. Piperazine derivatives: a review of biological activity. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 9 (14): 194–204. doi: 10.20959/wjpr202014-19021.
10. Girvase S., Dhawan S., Kumar V., Shinde S. R., Palkar M. B., Karpurmat R. Evaluation of antimicrobial activity with the structure-activity relationship of piperazine and its analogues: A review. *Eur J Med Chem*. 2021; 210: 112967. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112967.
11. Triveni K. S., Padmashali B., Sidash M. B., Sandeep K. Synthesis of piperazine derivatives included in pyrimidine and their antimicrobial activity. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014; 76 (4): 332.
12. Tahir S., Mahmood T., Dastgir F, Haq I. U., Waseem A., Rashid U. Design, synthesis and anti-bacterial studies of piperazine derivatives against drug resistant bacteria. *Eur J Med Chem*. 2019; 166: 224–231. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.062.
13. Самотруева М.А., Старикова А.А., Башкина О.А., Цибизова А.А., Борисов А.В., Мережкина Д.В., Тюренков И.Н., Озеров А.А. Биохимические основы антимикробной активности производных хиначолина в свете представлений об особенностях химической структуры и способах связывания с молекулами-мишенями. Обзор. Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. 2023; 1 (510): 3–27. doi: 10.31857/S2686953522600672 [Samotrueva M.A., Starikova A.A., Bashkina O.A., Tsibizova A.A., Borisov A.V., Merezhkina D.V., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A. Biohimicheskie osnovy antimikrobnoy aktivnosti proizvodnykh hinazoliona v svete predstavlenij ob osobennostyah himicheskoy struktury i sposobah svyazyvaniya s molekulami-mishenyami. *Obzor. Doklady Rossijskoj akademii nauk. Himiya, nauki o materialah*. 2023; 1 (510): 3–27. doi: 10.31857/S2686953522600672 (in Russian)]

Поступила / Received 30.07.2024
Принята в печать / Accepted 08.08.2024

Информация об авторах

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

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

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

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

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

About the authors

Alexandra A. Tsibizova — Ph. D., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751.

Anna L. Yasyavskaya — Candidate of Medical Sciences, 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.

Guzel N. Genatullina — Candidate of Biological Sciences, Deputy 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: 0000-0001-5417-4477

Alexander A. Ozerov — Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4721-0959

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

Антимикробная активность микроорганизмов, выделенных из почвы тропической пустыни Синайского полуострова

А. Л. КАНДЫБА, Е. В. ХРАМЦОВА, Б. Ф. ВАСИЛЬЕВА, Ю. В. БОЙКОВА,
А. А. ГЛУХОВА, Т. А. ЕФИМЕНКО, *О. В. ЕФРЕМЕНКОВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Распространение патогенных антибиотикорезистентных микроорганизмов зачастую приводит к неэффективности антимикробной терапии. Одним из решений этой проблемы является поиск новых активных природных антибиотиков. **Цель.** Изыскание в природной среде продуцентов, проявляющих антибиотическую активность в отношении резистентных тест-микроорганизмов, в том числе из группы ESKAPE. Объектом исследования были бактерии, выделенные из мало исследованной среды — почвы тропической пустыни, а именно почвы Синайского полуострова. **Методы.** Суспензии почвы высевали на универсальную полноценную агаровую среду №2 Гаузе, пригодную для роста многих бактерий и грибов. Выделенные микроорганизмы идентифицировали по морфологическим признакам и по анализу генов рибосомальной РНК. Глубинное культивирование осуществляли в питательных средах разного состава в условиях аэрирования. Для оценки антимикробной активности использовали тест-штаммы грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибы. **Результаты.** Выделено 38 культур микроорганизмов: 9 штаммов грибов, 5 штаммов стрептомицетов, 2 штамма *Bacillus subtilis* и 22 штамма представителей других таксономических групп бактерий. 5 штаммов стрептомицетов и 2 штамма *B. subtilis* проявляют антибиотическую активность, в частности к резистентным патогенам группы ESKAPE, а именно метициллинорезистентному *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, а также к *Mycobacterium smegmatis* — предварительного теста при поиске противотуберкулезных средств. **Заключение.** Поиск продуцентов антибиотиков из выделенной почвы пустыни был продуктивным, поскольку четверть выделенных штаммов бактерий проявляет антимикробную активность, в том числе в отношении тест-штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Разработаны условия биосинтеза для последующего выделения и химического изучения. Наиболее перспективными признаны штаммы *Streptomyces rochei* ИНА 01452 и ИНА 01509, а также *Streptomyces* sp. ИНА 01523.

Ключевые слова: микроорганизмы тропической пустыни; Синайский полуостров; *Streptomyces rochei*; *Bacillus subtilis*; ESKAPE; MRSA; антибиотическая активность; антибиотикорезистентность

Для цитирования: Кандыба А. Л., Храмцова Е. В., Васильева Б. Ф., Бойкова Ю. В., Глухова А. А., Ефименко Т. А., Ефременкова О. В. Антимикробная активность микроорганизмов, выделенных из почвы тропической пустыни Синайского полуострова. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (7–8): 9–16. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-9-16>. EDN: MBICFI.

Antimicrobial Activity of Microorganisms Isolated from the Soil of the Tropical Desert of the Sinai Peninsula

ANASTASIA L. KANDYBA, EKATERINA V. KHRAMTSOVA, BYAZILIA F. VASILYEVA,
JULIA V. BOYKOVA, ALLA A. GLUKHOVA,
TATIANA A. EFIMENKO, *OLGA V. EFREMENKOVA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Abstract

Background. The spread of pathogenic antibiotic-resistant microorganisms often leads to the inefficiency of antimicrobial therapy. One of the solutions to this problem is the search for new active natural antibiotics. **The aim of the study.** The search for producers that show antibiotic activity in relation to resistant test microorganisms, including those from the ESKAPE group, in the natural environment. The object of the study was bacteria isolated from a poorly studied environment — the soil of the tropical desert, namely the soil of the Sinai Peninsula. **Methods.** Soil suspensions were sown on universal sterling agar environment No. 2 Gause, suitable for the growth of many bacteria and fungi. The isolated microorganisms were identified by morphological characteristics and by the analysis of ribosomal RNA genes. Deep cultivation was carried out in

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



EDN: MBICFI

*Correspondence to:
E-mail: ovefr@yandex.ru



nutrient media of various compositions under aeration conditions. Test strains of gram-positive and gram-negative bacteria, as well as fungi, were used to evaluate antimicrobial activity. **Results.** 38 cultures of microorganisms were isolated: 9 strains of fungi, 5 strains of streptomycetes, 2 strains of *Bacillus subtilis*, and 22 strains of representatives of other taxonomic groups of bacteria. 5 strains of streptomycetes and 2 strains of *B. subtilis* exhibit antibiotic activity, in particular against resistant pathogens of the ESKAPE group, namely methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, as well as *Mycobacterium smegmatis* — a preliminary test in the search for anti-tuberculosis drugs. **Conclusion.** The search for antibiotic producers from the isolated desert soil was productive, due to the fact that a quarter of the isolated bacterial strains exhibited antimicrobial activity, even against multidrug-resistant test strains. Bio-synthesis conditions have been developed for subsequent isolation and chemical study. The most promising strains are *Streptomyces rochei* INA 01452 and INA 01509, as well as *Streptomyces sp.* INA 01523.

Keywords: tropical desert microorganisms; Sinai Peninsula; *Streptomyces rochei*; *Bacillus subtilis*; ESKAPE; MRSA; antibiotic activity; antibiotic resistance

For citation: Kandyba A. L., Khramtsova E. V., Vasilyeva B. F., Boykova Ju. V., Glukhova A. A., Efimenko T. A., Efremenkova O. V. Antimicrobial activity of microorganisms isolated from the soil of the tropical desert of the Sinai Peninsula. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 9–16. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-9-16>. EDN: MBICFI.

Введение

В настоящее время распространение патогенных антибиотикорезистентных микроорганизмов считается одной из наиболее актуальных проблем медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ситуация усугубляется год от года. Согласно Глобальной системе надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам и их применением, ВОЗ сообщает, что к 2050 г. смертность от инфекционных заболеваний будет примерно такой же, как в настоящее время от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1–3]. Известно, что актиномицеты наряду с грибами являются основными продуцентами антибиотиков [4, 5]. Поскольку антибиотики относятся ко вторичным метаболитам, то есть их биосинтез не является жизненно необходимым для образующего их вида, наблюдается разнообразие штаммов по признаку антибиотикообразования в рамках одного вида, зависящее от среды обитания. Соответственно, изыскание в природной среде продуцентов новых активных антибиотиков целесообразно проводить в местах, микрофлора которых недостаточно исследована в этом направлении. Поэтому особое внимание в настоящее время уделяется симбионтам высших организмов, водным видам, а также обитателям экстремальных природных зон [6–8].

Streptomyces представляет собой самый большой род в типе Actinobacteria. Несмотря на проводившиеся ранее обширные исследования стрептомицетов, успешно продолжается описание новых видов этого рода, а также образуемых ими антибиотиков. По данным L. Donald и соавт. [9], с 2015 г. по 2020 г. выделено 135 новых видов *Streptomyces*, из них 108 из наземной среды и 27 из морских источников, описано 279 новых вторичных метаболитов, в том числе 91 антибактериальный антибиотик и 30 антимикотиков.

Поиск продуцентов антибиотиков в экстремальных, в данном случае засушливых, зонах является одним из подходов к поиску новых перспективных продуцентов антибиотиков [10, 11]. Продолжая исследования в этом направлении,

мы изучили микроорганизмы из почвы тропической пустыни Синайского полуострова.

Материал и методы

Объекты исследования. Объектами исследования были микроорганизмы, выделенные из трёх образцов аридной почвы, отобранных в районе восточного побережья Синайского полуострова в районе города Дахаб (Египет). Эта территория характеризуется очень сухим климатом и представляет собой тропическую пустыню, то есть является экстремальной средой. Водную суспензию почвы тщательно перемешивали на шейкере, фильтровали через стерильный ватный фильтр для удаления плотных частиц почвы, делали серию разведений и высевали на агаровую среду №2 Гаузе. Отдельные колонии отсеивали в пробирки на скошенную агаровую среду.

Питательные среды. Основными средами для поверхностного культивирования были следующие (в %):

— среда №1 Гаузе: крахмал растворимый — 2,0, KNO₃ — 0,1, K₂HPO₄ — 0,05, MgSO₄ — 0,05, NaCl — 0,05, FeSO₄ — 0,001, агар — 2,0, вода дистиллированная, pH 7,2–7,4;

— среда №2 Гаузе: глюкоза — 1,0, пептон — 0,5, триптон — 0,3, NaCl — 0,5, агар — 2,0, вода водопроводная, pH 7,2–7,4;

Глубинное культивирование проводили в восьми жидких питательных средах, разработанных в ФГБНУ «НИИНА» для актинобактерий — продуцентов антибиотиков (в %):

— среда СТР: глюкоза — 1,0, пептон — 0,5, триптон — 0,3, NaCl — 0,5, вода водопроводная, pH 7,2–7,4;

— среда А4: глюкоза — 1, соевая мука — 1, NaCl — 0,5, мел — 0,25, вода водопроводная, pH 6,8;

— среда 6613: крахмал — 2, кукурузный экстракт — 0,3, KNO₃ — 0,4, NaCl — 0,5, мел — 0,5, вода водопроводная, pH 7,0–7,2;

— среда сахарозная: сахароза — 2, соевая мука — 1, NaCl — 0,3, мел — 0,3, вода водопроводная, pH 6,8–7,0;

— среда 2663: глицерин — 3, соевая мука — 1,5, NaCl — 0,3, мел — 0,3, вода водопроводная, pH 7,0;

— среда 330: сахароза — 2,1, крахмал — 0,85, гороховая мука — 1,5, NaCl — 0,5, NaNO₃ — 0,5, мел — 0,5, вода водопроводная, pH 7,0;

— среда 5539: глицерин — 2, соевая мука — 0,5, (NH₄)₂SO₄ — 0,15, NaCl — 0,3, мел — 0,3, вода водопроводная, pH 6,8;

— среда АМ: сахароза — 4, K₂HPO₄ — 0,1, Na₂SO₄ — 0,1, NaCl — 0,1, (NH₄)₂SO₄ — 0,2, дрожжевой экстракт сухой — 0,25, FeSO₄·7H₂O — 0,0001, MnCl₂·4H₂O — 0,0001, NaI — 0,00005, мел — 0,2, вода дистиллированная, pH 6,5–6,7.

Условия глубинного культивирования. Все исследуемые штаммы культивировали в глубинных условиях в колбах Эрленмейера объемом 750 мл со 150 мл среды на роторной качалке со скоростью 220 об/мин при 28°C. Актиномицеты и грибы выращивали в два этапа. На первом этапе колбы со

средой СТР засеивали с агаровой среды и культивировали 4 сут. На втором этапе по 5 мл полученной культуральной жидкости актиномицетов переносили в качестве посевного материала в колбы с семью различными средами и инкубировали в течение 4 и 6 сут. Грибы инкубировали только на среде СТР в течение 4 нед., активность культуральной жидкости определяли раз в неделю. Бактерии других таксономических групп выращивали в один этап на среде СТР, засев осуществляли петлёй с агаровой среды; длительность инкубирования составляла 2, 4 и 6 сут.

Тест-штаммы. В качестве тест-штаммов для определения антибиотической активности были использованы грамположительные бактерии: метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* ИНА 00761 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), метициллиночувствительный *S. aureus* FDA 209P (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA), *Micrococcus luteus* NCTC 8340, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *B. pumilus* NCTC 8241, *B. mycoides* 537, *Leuconostoc mesenteroides* ВКПМ В-4177, обладающий природной устойчивостью к гликопептидным антибиотикам группы ванкомицина (vancomycin-resistant *Leuconostoc mesenteroides*, VRLM), *Mycobacterium smegmatis* ВКПМ Ас 1339, *M. smegmatis* mc² 155, грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* К-12, *E. coli* ИНА 01355 и *E. coli* ИНА 01356; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), и грибы: *Aspergillus niger* ИНА 00760, *Saccharomyces cerevisiae* RIA 259. Тестовые штаммы выращивали в течение 1 сут при температуре 37°C, (исключение составляли микобактерии, которых выращивали 2 сут), а также *L. mesenteroides*, *S. cerevisiae* и *Aspergillus niger*, которые выращивали при 28°C.

Определение антибиотической активности. Антибиотическую активность в культуральной жидкости определяли методом диффузии в агар в чашках Петри с агаризованной средой № 2 Гаузе, инокулированной тест-микроорганизмами. В лунки вносили культуральную жидкость и после инкубирования по диаметрам зон отсутствия роста судили об антибиотической активности исследуемого образца. Результаты показаны как средние значения не менее трёх повторов (табл. 1).

Видовая идентификация бактерий. Видовую идентификацию на основании анализ гена 16S рРНК проводили следующим образом. Выделение ДНК исследуемого штамма проводили с помощью набора для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови (Biolabmix, Россия). Для амплификации гена 16S рРНК использовали набор реагентов BioMaster HS-Taq ПЦР-Спец PCR Master Mix (Biolabmix, Россия) и универсальные бактериальные праймеры 27f (aga gtt tga tcc tgg ctacg) и 1492r (tac ggy tac ctt gtt acg act t). ПЦР проводили на амплификаторе Thermal Cycler 2720 (Applied Biosystems, США) по программе: (1) 94°C — 5 мин; (2) 30 циклов с чередующимися температурными интервалами 94°C — 1 мин, 51°C — 1 мин, 72°C — 2 мин; (3) 72°C — 7 мин. Анализ продуктов ПЦР осуществляли методом электрофореза в 1% агарозном геле (с использованием трис-боратного буфера ТВЕ) при напряжённости электрического поля 5 В/см. Очистку продуктов ПЦР проводили путём переосаждения ДНК в мягких условиях с использованием 0,125 М ацетата аммония в 70% этаноле. Нуклеотидные последовательности определяли методом Сэнгера на автоматическом генетическом анализаторе 3500 (Applied Biosystems, США) с использованием универсальных бактериальных праймеров 27f, 341f (cct acg gga ggc agc ag), 519r (gta tta ccg cgg ctg ctg), 785f (ggm tta gat acc tgg tag tcc), 907r (ccg tca att cct ttg agt tt), 1392r (acg ggc ggt gtc trc) и 1492r. Для выравнивания, сборки полных нуклеотидных последовательностей и построения филогенетического дерева использовали программу Mega X [12], нуклеотидные последовательности гена 16S рРНК типовых штаммов получены из базы данных GenBank (<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>).

Для видовой идентификации актиномицетов также оценивали морфологические признаки, а именно наличие воздушного мицелия и строение спораносцев. Важными пока-

зателями также были пигментации субстратного мицелия, воздушного мицелия и экзопигмента при росте на средах ISP [13, 14]. Образцы микроскопировали с помощью светового микроскопа МИКМЕД-6 («ЛОМО», Россия). Просмотр препаратов осуществляли при увеличении от 60 до 1500 раз.

Закладка штаммов на длительное хранение. Штаммы–продуценты антимикробных веществ депонированы в коллекцию Института по изыскания новых антибиотиков. Культуры лиофилизированы и хранятся при –18°C.

Результаты

Из рассевов суспензий почвы примерно из 3000 колоний для дальнейшего исследования было отобрано 38 штаммов бактерий, актиномицетов и грибов, отличающихся друг от друга по морфологическим признакам (размерам и форме колоний, окраске мицелия и наличию экзопигмента). Среди них было выделено 9 штаммов грибов и 5 штаммов актиномицетов из рода *Streptomyces*; преобладающими микроорганизмами были бактерии других таксономических групп. Среди 38 штаммов антибиотическая активность была обнаружена у 5 стрептомицетов и 2 бацилл (см. табл. 1); описанным выше методом не обнаружена антимикробная активность у грибных изолятов.

Из табл. 1 следует, что 6 из 7 штаммов обладают широким спектром антимикробной активности, то есть активны как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Кроме того, у четырёх штаммов также есть антимикотическая активность. Видовая идентификация данных 7 штаммов показана в табл. 2.

Особый интерес представляет антимикробная активность в отношении резистентных тест-штаммов. Например, *S. heliomycini* ИНА 01513 проявляет избирательную активность только в отношении одного тест-штамма из 16, а именно *L. mesenteroides* ВКПМ В-4177. Этот тест-штамм обладает высоким уровнем устойчивости к гликопептидным антибиотикам группы ванкомицина, поэтому образуемое штаммом ИНА 01513 соединение (или соединения) потенциально может быть активным в отношении форм патогенов, устойчивых к антибиотикам группы ванкомицина. Штамм *S. aureus* ИНА 00761 (MRSA) обладает МЛУ, активность против него проявляют пять штаммов (см. табл. 1). *Mycobacterium smegmatis* является безопасным быстрорастущим модельным объектом для поиска противотуберкулезной активности; антимикобактериальную активность проявили три штамма стрептомицетов (*S. rochei* ИНА 01509, *S. rochei* ИНА 01452 и *Streptomyces* sp. ИНА 01523). Штаммы *S. rochei* ИНА 01452 и *S. rochei* ИНА 01509 активны против грамотрицательных бактерий — помимо различных тест-штаммов кишечной палочки (*E. coli*), отмечена активность в отношении штамма с МЛУ *P. aeruginosa* ATCC 27853. Для дальнейшего исследования был выбран штамм *S. rochei* ИНА 01452,

Таблица 1. Зоны задержки роста тест-организмов под действием культуральной жидкости исследуемых штаммов бактерий
 Table 1. Zones of growth inhibition of test organisms under the influence of the culture liquid of the studied bacterial strains

Штаммы бактерий	Зоны задержки роста тест-штаммов (мм)																																
	грамположительные бактерии						грамотрицательные бактерии						Грибы																				
Наиболее благоприятные среды для проявления антимикробной активности (сутьки роста)	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>V. mycoides</i> 537	<i>V. pumilus</i> NCTC 8241	<i>S. aureus</i> FDA 209P (MSSA)	<i>S. aureus</i> INA 00761 (MRSA)	<i>Micrococcus luteus</i> NCTC 8340	<i>Leiconostoc mesenteroides</i> ВКПМ В-4177	<i>Mycobacterium smegmatis</i> ВКПМ Ас 1339	<i>M. smegmatis</i> mc ² 155	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> K-12	<i>E. coli</i> INA 01355	<i>E. coli</i> INA 01356	<i>R. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Aspergillus niger</i> INA 00760	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> RIA 259																	
																	Стрептомицеты																
																	<i>Streptomyces rochei</i> INA 01452	330 (4)	25	20	25	20	40	22	48	40	26	28	22	30	20	40	28
																	<i>S. rochei</i> INA 01509	330 (4)	15	26	25	23	31	21	0	44	25	26	24	30	15	30	26
																	<i>Streptomyces</i> sp. INA 01511	330 (6)	14*	20	19	16	19	14	0	0	0	0	17	16	0	0	0
																	<i>S. heliomycini</i> INA 01513	AM (6)	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
																	<i>Streptomyces</i> sp. INA 01523	сах (6)	22*	0	0	32	28	12	15	13	0	0	21	15	0	0	0
																	Бактерии других таксонов																
																	<i>Bacillus subtilis</i> INA 01454	СТР (2)	0	0	0	16	14	0	0	0	0	0	17	0	0	0	20*
																	<i>B. subtilis</i> INA 01510	СТР (2)	0	0	0	14	0	0	0	0	12	18	17	0	0	0	19*

Примечание. * — В популяциях тест-штаммов присутствуют варианты, устойчивые к веществам анализируемых культуральных жидкостей.
Note. * — Test strain populations contain variants resistant to the substances in the analyzed culture liquids

Таблица 2. Определение по анализу гена 16S рРНК видовой принадлежности штаммов, проявляющих антимикробную активность

Table 2. Determination of the species affiliation of strains exhibiting antimicrobial activity by 16S rRNA gene analysis

Вид, штамм	Длина прочтения ДНК, н. о.	Совпадение, %	ID GenBank
Стрептомицеты			
<i>Streptomyces rochei</i> ИНА 01452	1313	100,0	PP702115
<i>S. rochei</i> ИНА 01509	1256	100,0	PP702116
<i>Streptomyces</i> sp. ИНА 01511	1341	98,94	PP905755
<i>S. heliomycini</i> ИНА 01513	1441	99,31	PP905756
<i>Streptomyces</i> sp. ИНА 01523	713	99,02	PP905757
Бактерии других таксонов			
<i>Bacillus subtilis</i> ИНА 01454	1279	99,77	PP905758
<i>B. subtilis</i> ИНА 01510	844	100,0	PP905759

проявляющий все типы отмеченной выше антимикробной активности (табл. 1, рис. 1). Последовательность гена 16S рРНК штаммов ИНА 01452 и ИНА 01509 имеют 100% совпадение с последовательностями гена 16S рРНК типовых штаммов *Streptomyces rochei*, *S. plicatus*, *S. enissocaesilis*, *S. vinaceusdrappus* и *Nocardiopsis synnemasporegenes*, депонированных в GenBank (табл. 2, рис. 2). По морфологическим признакам штаммы ИНА 01452 и ИНА 01509 соответствуют виду *S. rochei*: спиральные спораносцы; на синтетической (№ 1 Гаузе), органической (№ 2 Гаузе) и овсяной (ISP3) средах воздушный мицелий серый, субстратный мицелий бесцветный или по мере старения культуры розоватый; растворимый пигмент отсутствует. Это описание не соответствует виду *S. plicatus* по строению спораносцев, а *S. enissocaesilis* — по пигмен-

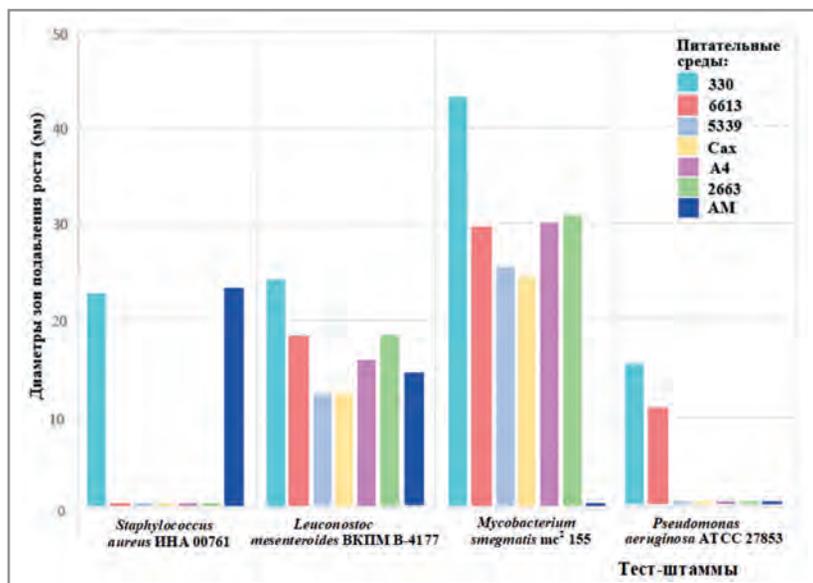


Рис. 1. Антимикробная активность культуральной жидкости штамма Streptomyces rochei ИНА 01452, полученная на различных питательных средах на 4-й день ферментации, в отношении антибиотико-резистентных тест-штаммов.

Fig. 1. Antimicrobial activity of the culture liquid of the Streptomyces rochei INA 01452 strain, obtained on various nutrient media on the fourth day of fermentation, in relation to antibiotic-resistant test strains.

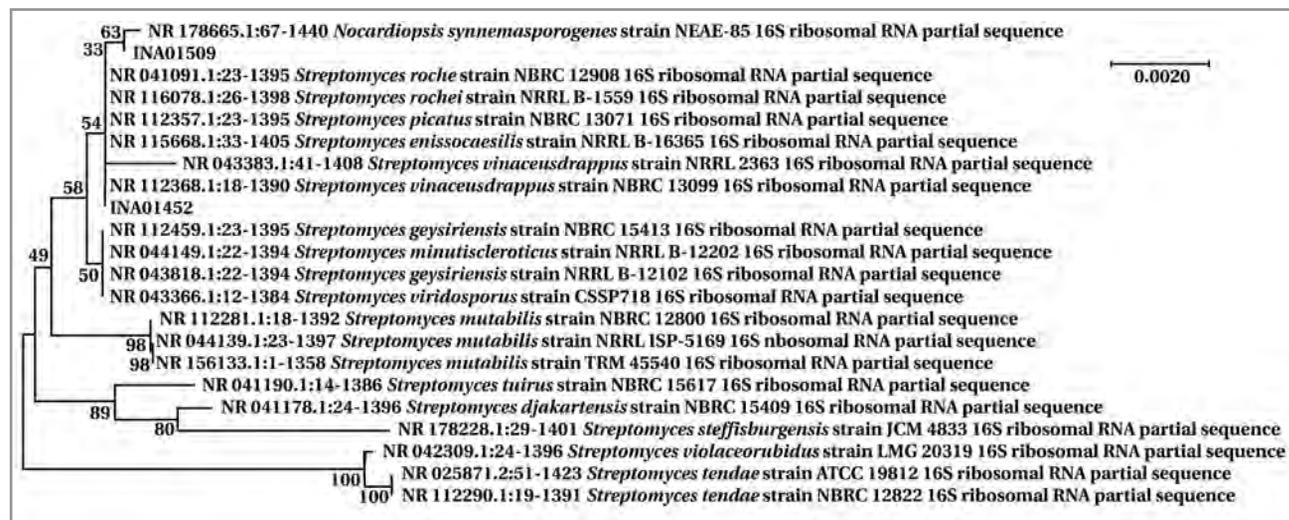


Рис. 2. Филогенетическое древо, включающее штаммы ИНА 01452 и ИНА 01509.

Fig. 2. Phylogenetic tree including strains INA 01452 and INA 01509.

тации. Наиболее близок вид *S. vinaceusdrappus*, также относящийся к серии *Achromogenes*, но в отличие от *S. rochei* на указанных средах имеет серо-коричневый воздушный мицелий и жёлтый субстратный мицелий [14]. *N. synnematosporogenes* отличается ветвящимися спораносцами, не характерными для стрептомицетов.

Спектр проявляемой антимикробной активности позволяет предположить, что в зависимости от питательной среды штамм *S. rochei* ИНА 01452 образует несколько антимикробных веществ (см. рис. 1). Активность в отношении *L. mesenteroides* ВКПМ В-4177 проявляется на всех семи культуральных средах. На среде 330 в культуральной жидкости образуются вещества, активные в отношении всех четырёх тест-штаммов. Активность против *M. smegmatis* тс² 155 выявлена на шести средах из семи, исключение составляет среда АМ. На среде АМ активность проявляется только в отношении *S. aureus* ИНА 00761 и *L. mesenteroides* ВКПМ В-4177. Таким образом, штамм *S. rochei* ИНА 01509 представляет интерес для химического изучения антимикробных веществ, преодолевающих антибиотикорезистентность бактерий.

Обсуждение

Анализ выделенных потенциальных продуцентов показал, что среди бактериальных штаммов всех таксонов, в совокупности составляющих 29 штаммов, 7 проявляют антимикробную активность, что составляет около 25% и является существенной величиной. По таксономической принадлежности продуценты относятся к двум основным группам продуцентов антибиотиков — представителям рода *Bacillus*, а именно *B. subtilis*, и актиномицетам рода *Streptomyces*.

Представители вида *B. subtilis* встречаются повсеместно и отличаются большим разнообразием образуемых антибиотиков, но большинство относится к пептидам и производным жирных кислот [15, 16] Выделенные нами штаммы также отличаются по спектру антимикробной активности (см. табл. 1), что свидетельствует о разной природе активных веществ. Среди выделенных стрептомицетов есть представитель вида *S. heliomycini*, известного в качестве продуцента резистомицина (гелиомицина) [17]. К первым открытым антибиотикам также относится боррелидин, образуемый *S. rochei* и рядом других стрептомицетов [18]. Позднее штаммы *S. rochei*, проявляющие антимикробную активность, были выделены из морской воды Бенгальского залива у юго-восточного побережья Индии, плоскогорья Декан на западном побережье Индии, из ризосферы сосны *Pinus brutia* на Крите и описаны образуемые ими антибиотики [18–21].

Этим антибиотикам свойственна антибактериальная активность в отношении ряда грампо-

ложительных и грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, патогенных и фитопатогенных грибов. Нами впервые описана активность *S. rochei* ИНА 01452 и ИНА 01509 в отношении *M. smegmatis*, используемого в качестве тест-объекта при поиске противотуберкулёзных средств (см. табл. 1). Нуклеотидная последовательность гена 16S рНК штамма ИНА 01523 на 99,02% совпадает с последовательностями типовых штаммов *S. swartbergensis* НМС13 и *S. marokkonensis* LMG 23016.

Вид *S. swartbergensis* описан относительно недавно (в 2018 г.), и антибиотики у этого вида в настоящее время не идентифицированы, но отмечена активность в отношении *M. aurum* и *S. aureus* [22]. Вид *S. marokkonensis* описан в 2009 г. как новый продуцент пентаэнополиенового макролида изочайнина, который подавляет рост патогенных дрожжей и фитопатогенных грибов [23]. Кроме того, был исследован геном штамма *S. marokkonensis* М10, выделенного из морских организмов [24]. Анализ потенциальных кластеров генов, связанных с вторичными метаболитами, привёл к идентификации не менее 3 поликетидсинтаз (PKS), 6 нерибосомальных пептидсинтаз (NRPS), 1 гибридного NRPS-PKS, 2 лантибиотических и 5 кластеров генов биосинтеза терпенов. Авторами было обнаружено, что один кластер генов PKS имеет высокое нуклеотидное сходство с кластером генов кандицидина/FR008, что указывает на способность *S. marokkonensis* продуцировать полиеновые макролиды. В ходе исследования были выделены два соединения семейства полиенов PF1 и PF2. Полиеновые антибиотики являются антимикотиками природного происхождения, среди которых наиболее известными являются амфотерицин В, нистатин и кандицидин.

Нами отмечена активность *Streptomyces* sp. ИНА 01523 в отношении метициллинорезистентного стафилококка, микобактерий и двух штаммов кишечной палочки, а также отсутствие противогрибковой активности (см. табл. 1), что делает целесообразным уточнение видовой принадлежности штамма и изучение образуемых им антимикробных соединений.

Поскольку антибиотики относятся к вторичным метаболитам, возможны штаммовые различия в рамках вида, выработанные в ходе эволюции. Особенно это относится к широко встречаемым видам, таким как *B. subtilis* и *S. rochei*.

Заключение

Поиск продуцентов антибиотиков из почвы экстремальной зоны, а именно пустыни Синайского полуострова, является целесообразным, поскольку четверть выделенных бактерий проявляет антимикробную активность. Среди них

наиболее перспективными потенциальными продуцентами являются штаммы *S. rochei* ИНА 01452, ИНА 01509 и *Streptomyces* sp. ИНА 01523. Выделение и очистку антимикробных веществ целесообразно проводить с биоконтролем в отношении *M. smegmatis* (штаммы mc² 155 и ВКПМ Ас 1339) и *S. aureus* ИНА 00761 (MRSA), соответственно.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № АААА-А18-118011650006-5).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Кандыба А. Л. — выделение микроорганизмов, анализ литературы, написание статьи; Храмова Е. В. — видовая идентификация; Васильева Б. Ф. — определение антимикробного спектра культуральных жидкостей; Бойкова Ю. В. — проведение ферментаций; Глухова А. А. — закладка на длительное хранение и паспортизация штаммов; Ефименко Т. А. — ге-

нетический анализ продуцентов антимикробных веществ, написание статьи; Ефременкова О. В. — постановка задачи, разработка схемы исследования, анализ данных, написание статьи.

Additional information

Acknowledgments. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (theme No. АААА-А18-118011650006-5).

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

Participation of the authors. Kandyba A. L. — microorganisms isolation, analysis of literature, writing an article; Khramtsova E. V. — species identification; Vasilieva B. F. — determination of the antimicrobial spectrum of cultural fluids; Boykova Yu. V. — biosynthesis; Glukhova A. A. — long-term storage and certification of strains; Efimenko T. A. — genetic analysis of the producers of antimicrobial substances, writing an article; Efremenkova O. V. — setting the problem, developing a research scheme, data analysis, writing an article.

Литература/References

- O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. Wellcome Trust and HM Government. 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf;
- WHO. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020. Geneva: World Health Organization; 25 May 2020.
- WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
- Bérdy J. Bioactive Microbial Metabolites. J Antibiot. 2005; 58 (1): 1–26. doi: 10.1038/ja.2005.1.
- Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. J Antibiot. 2012; 65 (8): 385–395. doi: 10.1038/ja.2012.27.
- Xie F, Pathom-aree W. Actinobacteria from desert: diversity and biotechnological applications. Front Microbiol. 2021; 12: Article 765531. doi: 10.3389/fmicb.2021.765531.
- Kamjam M., Sivalingam P, Deng Z., Hong K. Deep sea actinomycetes and their secondary metabolites. Front Microbiol. 2017; 8: 760. doi: 10.3389/fmicb.2017.00760.
- van der Meij A., Worsley S.E, Hutchings M.I., van Wezel G.P. Chemical ecology of antibiotic production by actinomycetes. FEMS Microbiology Reviews. 2017; 41 (3): 392–416. doi: 10.1093/femsre/fux005.
- Donald L., Pipite A., Taufiq T., Owen J.G., Keyzers R.A., Subramani R. *Streptomyces*: still the biggest producer of new natural secondary metabolites, a current perspective. Microbiol Res. 2022; 13 (3): 418–465. doi: 10.3390/microbiolres13030031.
- Hozzein W.N., Ali M.I.A., Ahmed M.S. Antimicrobial activities of some alkaliphilic and alkaline-resistant microorganisms isolated from Wadi Araba, the eastern desert of Egypt. Life Sci J. 2013; 10 (4): 1823–1828.
- Kumar S., Solanki D.S., Parihar K., Tak A. Actinomycetes isolates of arid zone of Indian Thar Desert and efficacy of their bioactive compounds against human pathogenic bacteria. Biol Futur. 2021; 72: 431–440.
- Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. MEGAX: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across computing platforms. Mol Biol Evol. 2018; 35 (6): 1547–1549. doi: 10.1093/molbev/msy096.
- Shirling E.B., Gottlieb D. Methods for characterization of *Streptomyces* species. Int J Syst Bacteriol. 1966; 16 (3): 313–340. doi:0.1099/00207713-16-3-313.
- Гаузе Г.Ф., Преображенская Т.П., Свешникова Т.П., Терехова Л.П., Максимова Т.С. Определитель актиномицетов. М.: Наука; 1983.

- [Gauze G.F, Preobrazhenskaya T.P, Sveshnikova T.P, Terekhova L.P, Maksimova T.S. Opredelitel' aktinomitsetov. Moscow: Nauka; 1983. (in Russian)]
- Caulier S., Nannan C., Gillis A., Licciardi F., Bragard C., Mahillon J. Overview of the Antimicrobial compounds produced by members of the *Bacillus subtilis* group. Front Microbiol. 2019; (10): article 302. doi: 10.3389/fmicb.2019.00302.
- Stein T. *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions. Mol Microbiol. 2005; 56 (4): 845–857. doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.04587.x.
- Brockmann H., Schmidt-Kastner G. Resistomycin, ein neues antibiotikum aus actinomyceten. Naturwissenschaften 1951; 38: 479–480. (in German). doi: 10.1007/BF00622090.
- Berger J., Jampolsky L.M., Goldberg M.W. Borrelidin, a new antibiotic with anti-borrelia activity and penicillin enhancement properties. Arch Biochem. 1949; 22 (3): 476–478.
- Reddy N.G., Ramakrishna D.P.N., Rajagopal S.V. Optimization of culture conditions of *Streptomyces rochei* (MTCC 10109) for the production of antimicrobial metabolites. Egyptian Journal of Biology, 2011; 13: 21–29. doi:10.4314/ejb.v13i1.4.
- Pazhanimurugan R., Radhakrishnan M., Shanmugasundaram T., Gopikrishnan V., Balagurunathan R. Terpenoid bioactive compound from *Streptomyces rochei* (M32): taxonomy, fermentation and biological activities. World J Microbiol Biotechnol. 2016; 32 (10): 161. doi: 10.1007/s11274-016-2121-5.
- Kanini G.S., Katsifas E.A., Savvides A.L., Karagouni A.D. *Streptomyces rochei* ACTA1551, an indigenous Greek isolate studied as a potential biocontrol agent against *Fusarium oxysporum* f.sp. lycopersici. Biomed Res Int. 2013; 2013: 387230. doi: 10.1155/2013/387230.
- le Roes-Hill M., Prins A., Meyers P.R. *Streptomyces swartbergensis* sp. nov., a novel tyrosinase and antibiotic producing actinobacterium. Antonie van Leeuwenhoek. 2018; 111: 589–600. doi: 10.1007/s10482-017-0979-3.
- Bouizgarne B., Lanoat B., Loqman S., Spröer C., Klenk H.P., Swings J., Ouhdouch Y. *Streptomyces marokkonensis* sp. nov., isolated from rhizosphere soil of *Argania spinosa* L. Int J Syst Evol Microbiol. 2009; 59 (Pt 11): 2857–2863. doi: 10.1099/ijs.0.011387-0.
- Chen L., Lai Y.M., Yang Y.L., Zhao X. Genome mining reveals the biosynthetic potential of the marine-derived strain *Streptomyces marokkonensis* M10. Synth Syst Biotechnol. 2016; 1 (1): 56–65. doi: 10.1016/j.synbio.2016.02.005.

Поступила / Received 16.06.2024
Принята в печать / Accepted 15.07.2024

Информация об авторах

Кандыба Анастасия Леонидовна — инженер, сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Храмцова Екатерина Вадимовна — инженер, сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Васильева Бязля Фейзулловна — научный сотрудник, сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9077-1965

Бойкова Юлия Вадимовна — научный сотрудник, сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1128-7460

Глухова Алла Алексеевна — научный сотрудник, сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0561-4709

Ефименко Татьяна Александровна — к. б. н., старший научный сотрудник, сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9632-6854

Ефременкова Ольга Владимировна — к. б. н., зав. сектором, сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3131-1031

About the authors

Anastasia L. Kandyba — engineer, Sector for Searching for Natural Compounds that Overcome Bacterial Resistance, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Ekaterina V. Khramtsova — engineer, Sector for Searching for Natural Compounds that Overcome Bacterial Resistance, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Byazilia F. Vasilieva — Research Fellow, Sector for Searching for Natural Compounds that Overcome Bacterial Resistance, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9077-1965

Julia V. Boykova — Research Fellow, Sector for Searching for Natural Compounds that Overcome Bacterial Resistance, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1128-7460

Alla A. Glukhova — Researcher, Sector for Searching for Natural Compounds that Overcome Bacterial Resistance, Gause Institute of New Antibiotics Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0561-4709

Tatiana A. Efimenko — Ph. D. in Biology, Senior Researcher, Sector for Searching for Natural Compounds that Overcome Bacterial Resistance, Gause Institute of New Antibiotics Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9632-6854

Olga V. Efremenkova — Ph. D. in Biology, Head of Sector, Sector for Searching for Natural Compounds that Overcome Bacterial Resistance, Gause Institute of New Antibiotics Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3131-1031

Временная динамика резистома микробиоты кишечника здоровой популяции на фоне COVID-19

*А. В. ПАВЛЕНКО¹, А. И. МАНОЛОВ¹, Ю. И. ЕСИН¹, А. Л. АРХИПОВА¹,
А. В. ВВЕДЕНСКИЙ¹, А. В. КУДРЯВЦЕВ², Е. А. КРИГЕР²,
Л. Л. ШАГРОВ², Н. И. БЕЛОВА², Е. Н. ИЛЬИНА¹

¹ Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия

² Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Россия

Резюме

Актуальность. Антибиотики широко использовались в период пандемии COVID-19, что могло привести к увеличению количества и разнообразия генов антибиотикорезистентности. Большинство исследований по оценке резистома человека в этот период проводилось в течение короткого промежутка времени и на разных когортах людей. При этом наиболее информативным является изучение состава резистома людей, переболевших и не переболевших COVID-19, с использованием парных образцов кала, полученных до и после пандемии. **Цель.** Оценить распространённость генов антибиотикорезистентности в микробиоте кишечника взрослого населения Архангельска до пандемии COVID-19 и после пандемии. **Методы.** В исследование включена случайная популяционная выборка жителей Архангельска, предоставивших парные образцы кала, взятые с интервалом в пять лет. Процедура исследования включала опрос и выявление генов антибиотикорезистентности в образцах кала методом полимеразной цепной реакции. Обработка полученных данных проводилась на языке R. **Результаты.** В образцах практически всех участников присутствовали гены, обуславливающие резистентность к макролидам: *mefA* и *ermB*. Частота встречаемости генов резистентности к гликопептидам (*vanA* и *vanB*) в постпандемических образцах значительно снизилась. Среди госпитализированных по поводу COVID-19 наблюдается тенденция к увеличению количества генов антибиотикорезистентности в сравнении с амбулаторными пациентами. Соотношение генов резистентности к макролидам изменилось в сторону увеличения относительной представленности *mefA* в постпандемических образцах. **Заключение.** Резистом участников исследования за время пандемии COVID-19 не претерпел значительных изменений за исключением снижения распространённости генов резистентности к гликопептидам и изменения соотношения генов резистентности к макролидам.

Ключевые слова: резистом; антибиотикорезистентность; гены устойчивости к антибиотикам; COVID-19

Для цитирования: Павленко А. В., Манолов А. И., Есин Ю. И., Архипова А. Л., Введенский А. В., Кудрявцев А. В., Кригер Е. А., Шагров Л. Л., Белова Н. И., Ильина Е. Н. Временная динамика резистома микробиоты кишечника здоровой популяции на фоне COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (7–8): 17–24. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-17-24>. EDN: JFFMWU.

Temporal Dynamics of the Resistome of the Intestinal Microbiota of a Healthy Population against the Background of COVID-19

*ALEXANDER V. PAVLENKO¹, ALEXANDER I. MANOLOV¹, YURIY I. ESIN¹,
ANNA L. ARKHIPOVA¹, ANDREY V. VVEDENSKIY¹, ALEXANDER V. KUDRYAVTSEV²,
EKATERINA A. KRIEGER², LEONID L. SHAGROV², NATAL'YA I. BELOVA², ELENA N. ILYINA¹

¹ Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

² Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia

Abstract

Background. Antibiotics were widely used during the COVID-19 pandemic, which may have led to an increase in the number and diversity of antibiotic resistance genes. Most studies assessing the human resistome during this period were conducted over a short period of time and on different cohorts of people. In this case, the most informative approach is to study the composition of the resistome in people who have and have not recovered from COVID-19, using paired stool samples obtained before and after the pandemic. **The aim of the study** was to assess the prevalence of antibiotic resistance genes in the intestinal microbiota of the adult population of Arkhangelsk city before and after the COVID-19 pandemic. **Material and Methods.** The study included a random population sample of residents of Arkhangelsk who provided paired stool samples at intervals of five years. The study procedure included surveying and identification of antibiotic resistance genes in stool samples using polymerase chain reaction. Processing of the obtained data was carried out in the R language. **Results.** The samples of almost all participants contained genes that cause resistance to macrolides: *mefA* and *ermB*. The frequency

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: pavav@mail.ru



EDN: JFFMWU

*Correspondence to:
E-mail: pavav@mail.ru



of glycopeptide resistance genes (*vanA* and *vanB*) in post-pandemic samples decreased significantly. There is a trend towards an increase in the number of antibiotic resistance genes among patients hospitalized for COVID-19 compared to outpatients. The proportion of macrolide resistance genes shifted toward an increased relative representation of *mefA* in post-pandemic samples. **Conclusion.** The resistome of study participants did not undergo significant changes during the COVID-19 pandemic, except for a decrease in the prevalence of glycopeptide resistance genes and a change in the ratio of macrolide resistance genes.

Keywords: resistome; antibiotic resistance; antibiotic resistance genes; COVID-19

For citation: Pavlenko A. V., Manolov A. I., Esin Yu. I., Arkhipova A. L., Vvedenskiy A. V., Kudryavtsev A. V., Krieger E. A., Shagrov L. L., Belova N. L., Ilyina E. N. Temporal dynamics of the resistome of the intestinal microbiota of a healthy population against the background of COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 17–24. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-17-24>. EDN: JFFMWU.

Введение

Микробиота кишечника человека является значимым резервуаром генов антибиотикорезистентности (АР). Количество и состав генов АР в микробном сообществе организма человека (резистом) зависит от факторов, влияющих на качественный и количественный состав микробиоты (характер питания, вредные привычки, наличие хронических заболеваний) [1]. Также он может изменяться в результате контакта с устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами, например, при нахождении в стационаре [2]. Основной вклад в изменение резистома вносит антибиотикотерапия. Предыдущие исследования показали, что применение антимикробных препаратов приводит к увеличению количества генов АР в микробиоте кишечника [3]. Тенденция к увеличению количества генов АР также отмечалась во время пандемии COVID-19 [4]. Одновременно с этим могло происходить снижение разнообразия и элиминация определённых генов АР. Данный феномен может быть обусловлен неселективным действием антибиотиков, приводящим к исчезновению ряда микроорганизмов — носителей генов АР.

Воздействие антибиотика на микробиоту и резистом человека определяется лечебным спектром и механизмом действия препарата, путём его введения в организм, дозой, длительностью его применения. Пол, возраст человека, состав микробиоты кишечника до приёма антибиотика, особенности диеты, наличие заболеваний, влияющих на метаболизм препарата, также являются немаловажными факторами [5].

Пандемия COVID-19 оказала влияние на частоту назначения антимикробных препаратов населению. В первый год пандемии антибиотики, в частности защищённые пенициллины (амоксциллин с клавулановой кислотой), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины 3 и 4 поколения, карбапенемы, линезолид), входили в перечень препаратов, рекомендуемых для лечения больных COVID-19, госпитализированных в стационар [6]. Помимо этого, пациентам, находящимся на амбулаторном лечении часто назначались макролиды (азитромицин), которые использовались для

этиотропного лечения COVID-19 в течение первого года пандемии. Цефалоспорины были препаратом выбора для лечения пневмонии при COVID-19 на амбулаторном этапе [7]. Потенциально использование различных антибактериальных препаратов для лечения COVID-19 могло привести к увеличению количества и разнообразия генов АР в составе кишечного резистома.

Исследования, посвящённые изучению резистома кишечника, обычно проводятся путём формирования независимых выборок, получающих разные схемы антибиотикотерапии или различающихся в зависимости от дозы и продолжительности приёма препаратов. При проведении обзора зарубежных и российских источников литературы нам не удалось найти публикаций, описывающих изменение резистома кишечника у одних и тех же здоровых людей на протяжении длительного промежутка времени.

Цель исследования — оценка распространённости генов антибиотикорезистентности в микробиоте кишечника взрослого населения Архангельска до пандемии COVID-19 (2015–2017 гг.) и в конце пандемии (2022 г.).

Материал и методы

Процедура исследования и участники. Проведено когортное исследование с участием представителей взрослого населения Архангельска ($n=201$), предоставивших парные образцы кала с интервалом в 5 лет. Первый образец (2015–2017 гг.) был собран в рамках популяционного исследования сердечно-сосудистых заболеваний «Узнай своё сердце», второй образец — осенью 2022 г. Процедура исследования также включала опрос участников о наличии хронических заболеваний, частоте заболевания ОРВИ, приёме антибиотиков в течении полугода до включения в исследование, вредных привычках. Информация о перенесённом COVID-19 и вакцинации против SARS-CoV-2 была получена из Федерального регистра переболевших COVID-19 и Федерального регистра вакцинированных против COVID-19.

Все участники предоставили информированное добровольное согласие на участие в исследованиях и доступ к их медицинским данным. Протоколы исследований одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (Архангельск) Минздрава России (СГМУ) (№01/01-15 от 27.01.2015 г., № 07/09-2022 от 28.09.2022 г.).

Биообразцы и лабораторные исследования. В анализ было включено 402 образца кала, собранных у 201 участника исследования в 2015–2017 гг. (допандемические образцы) и в 2022 г. (постпандемические образцы тех же участников).

Участники исследования получили подробную инструкцию, согласно которой перед забором образца кала не принимались сорбенты или слабительные средства, ферменты и другие препараты, влияющие на процессы переваривания и всасывания; образец кала доставлялся в лабораторию в течение 24 часов после дефекации. Собранные образцы хранились в лабораторном биобанке при температуре -80°C .

Выделение тотальной ДНК из кала проводилось с использованием набора «НК-магнит» (ООО НПФ «Литех», Россия) на автоматической выделительной станции KingFisher Flex (Thermo Fisher Scientific, США). Концентрация выделенной ДНК определялась с помощью спектрофотометра UV-Vis NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Определение AP генов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием набора реактивов «РЕЗИСТОМ КОМПЛЕКС ESKAPE-V» производства ООО НПФ «Литех», Россия. Набор позволяет определять наличие 15 генов устойчивости к антибиотикам: *bla*_{CTX-M-типа}, *bla*_{DHA}, *bla*_{GES}, *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-10}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-40}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{VIM}, *mecA*, *ermB*, *vanA*, *vanB*, *mefA*. В соответствии с предыдущими исследованиями было обнаружено, что гены устойчивости к тетрациклину доминируют в микрофлоре кишечника [8] и присутствуют практически у каждого человека, поэтому они были исключены из рассмотрения в данном исследовании.

Обработка данных. Обработка данных включала в себя визуализацию и статистический анализ и проводилась на языке R [9]. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался критерий Манна-Уитни (функция *wilcox.test* с параметром *paired=False*), для сравнения зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона (функция *wilcox.test* с параметром *paired=True*), для построения линейных моделей и оценки значимости посредством *t*-статистики использовалась функция *lm*. Для сравнения значений категориальных переменных между группами использовался точный тест Фишера (функция *fisher.test*). Значимыми считались различия с *p-value* < 0,05, различия с уровнем значимости между 0,05 и 0,1 считались тенденций.

Результаты

В исследование включено 128 женщин и 73 мужчины. Возраст участников на момент сбора допандемических образцов составил 37–70 лет, медиана — 56 лет, при сборе постпандемических образцов — 43–75 лет, медиана — 61 год.

Более трети участников исследования переболели COVID-19 (*n*=71, 35,3%), из них 16 человек были госпитализированы во время болезни.

Допандемические и постпандемические образцы кала участников исследования были проанализированы на наличие 15 генов AP, из них *bla*_{GES}, *bla*_{OXA-40}, *bla*_{NDM} отсутствовали во всех образ-

цах. Распределение остальных генов представлено в табл. 1. Статистически значимое изменение представленности генов AP в допандемических и постпандемических образцах наблюдалось для генов *vanA* и *vanB* (точный тест Фишера, значение *p-value* для *vanA* составило 0,0006, для *vanB* — 0,001, после поправки на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга).

Различий в представленности данных генов в разных группах участников, в частности у переболевших и не переболевших COVID-19, госпитализированных и не госпитализированных, не было выявлено. Мы также не выявили различий в группах, разделённых по возрасту: до 65 лет и старше 65 лет на момент исследования в 2022 г. Разделение основывалось на наблюдении, что микробиота кишечника лиц моложе 60 лет является стабильной, а после 60 лет происходит значимое изменение качественного и количественного состава [10].

У всех участников исследования, как в допандемических, так и постпандемических образцах были выявлены гены, обуславливающие резистентность к макролидам — *mefA* и *ermB*. При этом ген *mefA* присутствовал у 100% участников в обоих временных точках. Ген *ermB* присутствовал в 99,0% образцов 2017 г. и в 95,5% образцов 2022 г.

Если рассмотреть общее изменение состава генов AP между 2017 г. и 2022 г., то можно увидеть тенденцию уменьшения количества генов антибиотикорезистентности со временем (изменение количества AP генов, усреднённое по испытуемым составило — 0,25) (рис. 1). Это может быть связано с элиминацией определённых родов бактерий — носителей генов AP вследствие антибиотикотерапии. Можно отметить, что тенденция к уменьшению не наблюдается, если исключить из анализа гены *vanA* и *vanB*.

Влияние госпитализации по поводу COVID-19 на распространённость генов антибиотикорезистентности. Было проведено сравнение изменения количества генов AP в составе резистома кишечника в допандемических и постпандемических образцах участников, получавших лечение по поводу COVID-19 амбула-

Гены антибиотикорезистентности, выявленные в допандемических и постпандемических образцах кала, *n*=201
Antibiotic resistance genes identified in pre-pandemic and post-pandemic stool samples, *N*=201

Год исследования/ген AP	<i>mefA</i> <i>n</i> (%)	<i>bla</i> _{CTX-M-типа} <i>n</i> (%)	<i>bla</i> _{OXA-10} <i>n</i> (%)	<i>bla</i> _{DHA} <i>n</i> (%)	<i>bla</i> _{OXA-23} <i>n</i> (%)	<i>vanB</i> * <i>n</i> (%)	<i>ermB</i> <i>n</i> (%)	<i>bla</i> _{NDM} <i>n</i> (%)	<i>vanA</i> * <i>n</i> (%)	<i>bla</i> _{OXA-48} <i>n</i> (%)	<i>bla</i> _{KPC} <i>n</i> (%)	<i>mecA</i> <i>n</i> (%)
2015–2017 гг.	201 (100,0)	36 (17,9)	9 (4,5)	9 (4,5)	1 (0,5)	66 (32,8)	199 (99,0)	0 (0,0)	18 (9,0)	5 (2,5)	1 (0,5)	2 (1,0)
2022 г.	201 (100,0)	41 (20,4)	15 (7,5)	13 (6,5)	1 (0,5)	32 (15,9)	192 (95,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание. * — статистически значимые различия в представленности генов AP в препандемическом и постпандемическом образцах.

Note. * — statistically significant differences in AR gene representation in pre-pandemic and post-pandemic samples.

торно ($n=55$) и в стационаре ($n=16$). Статистически значимых различий в изменении количества генов АР выявлено не было, однако наблюдается тенденция к увеличению количества генов в группе переболевших COVID-19 в стационаре (рис. 2, p -value = 0,1, непараметрический U -критерий Манна–Уитни).

Влияние антибиотикотерапии на изменение представленности генов антибиотикорезистентности в резистоме кишечника. По результатам опроса участники исследования были разделены на две группы. В первую группу вошли люди, получавшие антибиотикотерапию в течение полугода до включения в исследование ($n=9$), во вторую группу — не употреблявшие антибиотики в течение полугода ($n=190$). В образцах кала участников, принимавших антибиотики в течение полугода, было выявлено увеличение количества генов АР (прирост составил 0,78 в среднем на образец, прирост количества генов наблюдался в 66,6% образцов) по сравнению с образцами кала участников, не принимавших антибиотики в указанный период времени (снижение — 0,29 в среднем на образец, прирост количества генов наблюдался в 22,6% образцов), $p=0,017$ (см. рис. 2).

Взаимосвязей между представленностью отдельных генов АР и получением антибиотикотерапии не выявлено (для всех генов значение p -value в точном тесте Фишера с поправкой на множественное сравнение Бенджамини–Хохберга было выше порогового, минимальное значение adjusted p -value составило 0,6).

Сравнение состава генов АР в допандемических и постпандемических образцах. За прошедшие пять лет у большей части исследуемой группы ($n=129$, 64,2%) произошло изменение состава генов АР (рис. 3) как вследствие потери некоторых генов АР, так и в результате их приобретения. Почти у трети участников ($n=71$) состав генов АР остался без изменений. Данные группы (с наличием изменений и без) не различались по полу и возрасту, однако между ними наблюдалось статистически значимое различие в отношении факта заболевания COVID-19 ($p=0,03$, тест Фишера). В группе участников с изменением состава генов АР 69 человек (53,5%) переболели COVID-19. В группе без изменений состава генов АР доля переболевших COVID-19 составила 69,0% (49/71). У одного человека из выборки отсутствовала информация о заболевании COVID-19.

Сравнение соотношения генов АР в допандемических и постпандемических образцах. Практически у всех участников исследования были выявлены гены *tefA* и *ermB*. Для дополнительной оценки стабильности резистома не только на уровне наличия генов, но и по их относительной представленности было проведено сравнение величин порогового цикла (C_t) коли-

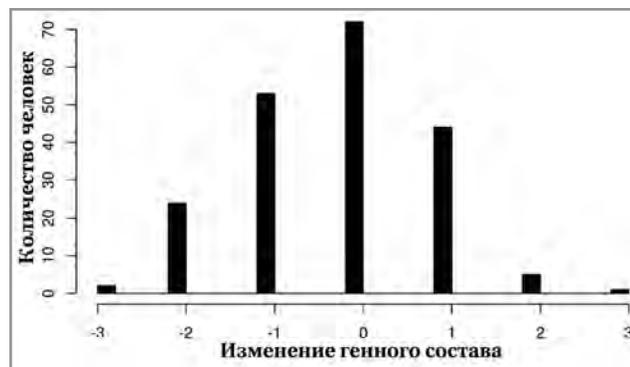


Рис. 1. Гистограмма изменений в составе генов.

По оси ординат показано сколько человек потеряли или приобрели количество генов, заданное по оси абсцисс. Положительные значения по оси абсцисс соответствуют приобретению гена, отрицательные — потере.

Fig. 1. Histogram of changes in the composition of genes. The y axis shows how many people have lost or acquired the number of genes specified by the x axis. Positive values on the x axis correspond to the acquisition of a gene, negative values — to its loss.

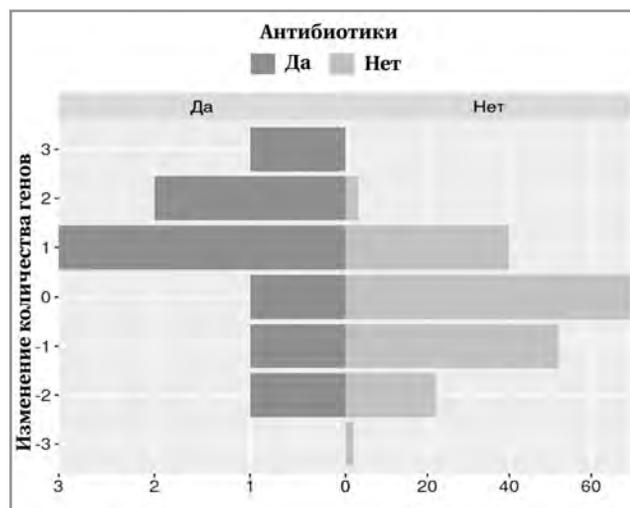


Рис. 2. Изменение количества генов антибиотикорезистентности в составе резистома кишечника участников, получавших и не получавших антибиотикотерапию в течение полугода до включения в исследование.

По вертикали отложено количество генов, по горизонтали в левую и правую стороны относительно 0 — количество человек с таким изменением генов.

Fig. 2. Change in the number of antibiotic resistance genes in the intestinal resistome of participants who received and did not receive antibiotic therapy for six months before inclusion in the study.

The number of genes is plotted vertically, and the number of people with such a gene change is plotted horizontally to the left and right relative to 0.

чественной ПЦР, измеренных в допандемических и постпандемических образцах. Соотношение представленности данных генов определялось разностью значений C_t для допандемических и постпандемических, принадлежащих одному че-

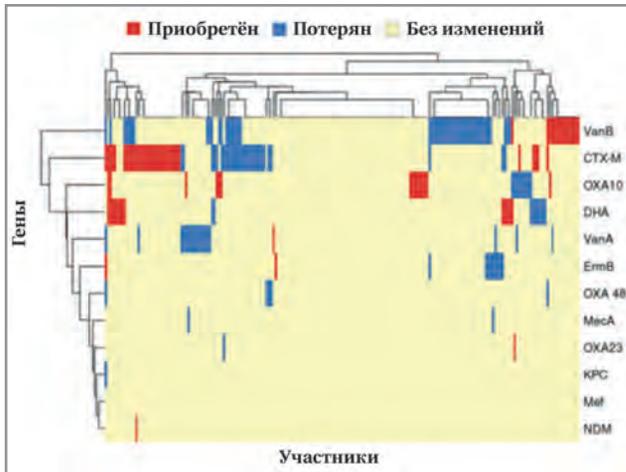


Рис. 3. Тепловая карта, показывающая изменение генов АР в допандемических и постпандемических образцах.

По горизонтали указаны участники, по вертикали — гены, по обеим осям данные сгруппированы методом иерархической кластеризации.

Fig. 3. Heat map showing the change in AR genes in pre-pandemic and post-pandemic samples.

Participants are indicated horizontally, genes are indicated vertically, and data are grouped on both axes using hierarchical clustering.

ловеку (рис. 4). Мы использовали разницу в Ct ввиду логарифмической зависимости между Ct и концентрацией ДНК в образце.

Была выявлена статистически значимая линейная связь между соотношением генов *mefA* и *ermB*, измеренным в 2017 г. и в 2022 г. ($p < 0,001$,

t-тест реализованный в функции *lm* языка R). При этом мы наблюдали низкое значение объяснённой дисперсии, $R^2 = 0,08$ (см. рис. 4, *a*). Таким образом, хотя тренд к сохранению значения соотношений имеется и статистически значим, также наблюдается и значительный уровень вариабельности. Также мы наблюдали, что соотношение этих генов сместилось в сторону более высокой относительной представленности *mefA* в 2022 г. ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона).

Обсуждение

В ходе анализа образцов кала, полученных у случайной выборки жителей Архангельска в 2017 г. и в 2022 г., было выявлено статистически значимое снижение представленности генов *vanA* и *vanB*. Гены *vanA* и *vanB* обеспечивают устойчивость к гликопептидным антибиотикам. В микрофлоре кишечника основными носителями этих генов являются представители рода *Enterococcus* [11]. Существует несколько возможных вариантов исчезновения генов антибиотикорезистентности у бактерий. Иногда, в процессе деления бактерий, плазмиды могут быть потеряны, и при этом бактерия теряет резистентность к антибиотикам. В некоторых случаях, гены АР могут быть удалены из генома бактерий путём рекомбинации с ДНК других бактерий. Гены АР также могут исчезать из-за мутаций внутри самих генов. Мутации могут привести к изменению структуры гена таким образом, что бактерия больше не будет резистентной к определённым антибиотикам.

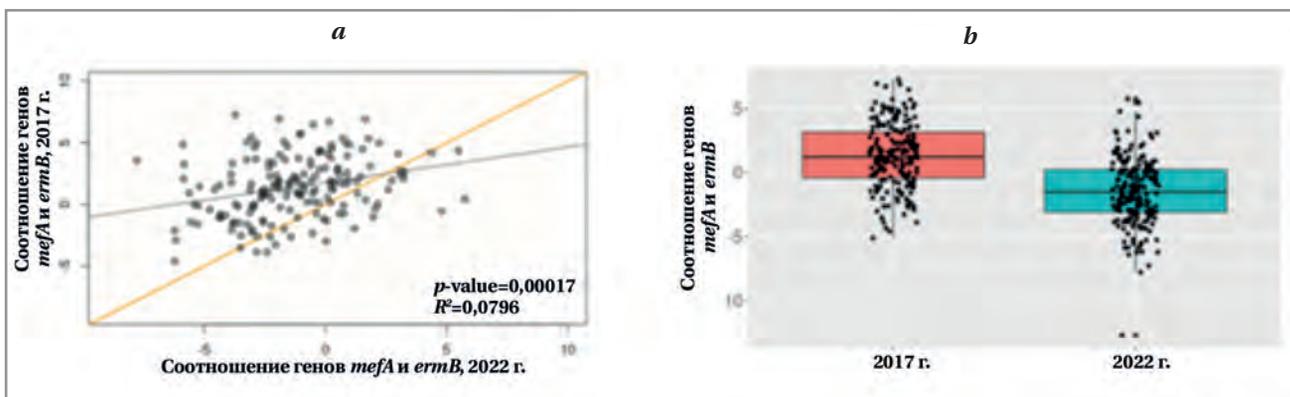


Рис. 4. Соотношение представлений генов *mefA* и *ermB*, рассчитанное как разность значений Ct гена *mefA* и гена *ermB* в допандемических и постпандемических образцах участников.

a — сравнение для каждого отдельного человека, по горизонтали показано значение для 2022 г., по вертикали — 2017 г., серая линия показывает линейный тренд, оранжевая линия показывает теоретическое соотношение 1:1 между генами и приведена для сравнения; *b* — сравнение соотношения представлений генов *mefA* и *ermB* в допандемических и постпандемических образцах.

Fig. 4. The ratio of *mefA* and *ermB* gene representations, calculated as the difference between the Ct values of *mefA* and *ermB* genes in pre-pandemic and post-pandemic samples of participants.

a — comparison for each individual; the horizontal axis shows the value for 2022, the vertical axis — for 2017; the gray line shows the linear trend, the orange line shows the theoretical 1:1 ratio between the genes and is given for comparison; *b* — comparison of the ratio of *mefA* and *ermB* gene representations in pre-pandemic and post-pandemic samples.

Если уровень антибиотиков в окружающей среде снижается, то наличие гена AP может стать невыгодным для бактерии, и преимущество получают клетки, лишённые данного гена.

В условиях конкуренции за питательные ресурсы, наличие у бактерий дополнительных систем защиты, которые синтезируются, но не используются, может замедлять рост и развитие данных микроорганизмов по сравнению с другими видами.

Можно предположить, что исчезновение генов *vanA* и *vanB* связано с редким назначением гликопептидных антибиотиков и отсутствием необходимости защиты от них.

В результате проведённого анализа нами не было выявлено различий в представленности данных генов в разных группах участников, в частности: 1) у переболевших и не переболевших COVID-19; 2) госпитализированных и не госпитализированных; 3) в группах разделённых по возрасту (до 65 лет и старше 65 лет).

Пандемия COVID-19 не оказала существенного влияния на присутствие генов *mefA* и *ermB* в резистоме кишечника. В нашем исследовании данные гены присутствовали практически во всех допандемических и постпандемических образцах. Гены *mefA* и *ermB* обеспечивают устойчивость к макролидам и линкозамидам. Ген *ermB* часто присутствует у бактерий родов *Enterococcus* и *Streptococcus* и является наиболее распространённым геном устойчивости к эритромицину [12]. Ген *mefA* характерен для рода *Streptococcus* [13]. Оба рода бактерий широко представлены в микробиоте кишечника человека и, соответственно, могут иметь данные гены AP. В частности в исследовании по определению генов AP, проведённом с участием здоровой японской популяции в возрасте 21–22 года до наступления пандемии COVID-19, эти гены были обнаружены в кале всех добровольцев ($n=32$) [14].

Во время пандемии COVID-19 широко использовались макролиды, в частности азитромицин [6], что могло дать преимущество для бактерий-носителей данных генов, и привести к увеличению их относительной представленности в резистоме.

В ходе исследования было выявлено увеличение количества генов AP в группе участников, получавших антибиотикотерапию в течение полугода до включения в исследование в 2022 г. При этом анализ по каждому отдельному гену статистически значимых различий не выявил. Вероятно, это является следствием того, что у разных пациентов увеличивалась представленность разных генов AP (что ожидаемо, поскольку они принимали различные препараты). Также возможно, что небольшой размер выборки не позволил выявить существующие различия.

Выявлена статистически незначимая тенденция к увеличению генов AP у людей, проходивших лечение по поводу COVID-19 в стационаре. Отсутствие различий может быть обусловлено давностью пребывания в стационаре и свидетельствовать в пользу способности к восстановлению и устойчивости резистома кишечника.

Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет оценить относительную представленность исследуемой ДНК. Есть данные, что при воздействии антибиотиков количество генов AP может остаться прежним, но при этом может поменяться их соотношение [8]. Нами было проанализировано соотношение представленности генов AP, которые встречались практически у всех участников исследования (*mefA* и *ermB*) в образцах 2017 г. и 2022 г. Данное соотношение имеет слабую, но статистически значимую корреляцию. Это может свидетельствовать о том, что существует оптимальное для данного человека соотношение данных генов или же оптимальное соотношение микробов-носителей данного гена. Также мы наблюдали, что соотношение этих генов сместилось в сторону более высокой относительной представленности *mefA* в 2022 г.

Заключение

Анализ резистома кишечника одних и тех же участников с интервалом в пять лет показал, что набор генов AP в организме относительно здорового человека незначительно изменился во время эпидемии COVID-19 за исключением снижения распространённости генов резистентности к гликопептидам (*vanA* и *vanB*). При этом наблюдалось увеличение количества генов AP при приёме антибиотиков в течение полугода до включения в исследование. При исследовании соотношения генов AP к макролидам было выявлено увеличение относительной представленности *mefA* в постпандемических образцах.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена при поддержке государственного задания № 122030900064-9 Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Участие авторов. Павленко Александр Владимирович — анализ данных, написание текста статьи; Манолов Александр Иванович — анализ данных, написание текста статьи; Есин Юрий Игоревич — пробоподготовка биообразцов; Архипова Анна Леонидовна — пробоподготовка биообразцов, постановка ПЦР; Введенский Андрей Владимирович — пробоподготовка биообразцов, постановка ПЦР; Кудрявцев Александр Валерьевич —

набор группы участников, организация сбора биоматериала, редактирование текста статьи; *Кригер Екатерина Анатольевна* — набор группы участников, организация сбора биоматериала, редактирование текста статьи; *Шагров Леонид Леонидович* — набор группы участников, органи-

зация сбора биоматериала; *Белова Наталья Игоревна* — набор группы участников, организация сбора биоматериала; *Ильина Елена Николаевна* — руководство исследованием, написание текста статьи, финальное утверждение рукописи.

Литература/References

1. Sekirov I., Shannon L., Russell L., Caetano M., Antunes, and Finlay, B. B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:859–904 doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
2. León-Sampedro R., DelaFuente J., Díaz-Agero C., Crellen T., Musicha P., Rodríguez-Beltrán J., San Millán Á. Pervasive transmission of a carbapenem resistance plasmid in the gut microbiota of hospitalized patients. *Nat Microbiol.* 2021; 6 (5): 606–616. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00879-y>.
3. Konstantinidis T., Tsigalou C., Karvelas A., Stavropoulou E., Voidarou C., Bezirozoglou E. Effects of Antibiotics upon the Gut Microbiome: A Review of the Literature. *Biomedicines.* 2020; 8 (11): 502. doi: 10.3390/biomedicines8110502.
4. Su Q., Liu Q., Zhang L., Xu Z., Liu C., Lu W., Ching J.Y., Li A., Mak J.W.Y., Lui G.C.Y., Ng S.S.S., Chow K.M., Hui D.S., Chan P.K., Chan F.K.L., Ng S.C. Antibiotics and probiotics impact gut antimicrobial resistance gene reservoir in COVID-19 patients. *Gut Microbes.* 2022; 14: 2128603. doi: 10.1080/19490976.2022.2128603.
5. Fishbein S.R.S., Mahmud B., Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21: 772–788. doi: 10.1038/s41579-023-00933-y.
6. Краевой и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV), версия 2 (03.02.2020). [Краевой и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV), версия 2 (03.02.2020). (in Russian)]
7. Кароли Н. А., Апаркина А. В., Григорьева Е. В., Магдеева Н. А., Никитина Н. М., Смирнова Н. Д., Ребров А. П. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах. Антибиотики и химиотер. 2022; 67 (1–2): 24–31. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31>. [Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigoryeva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M., Smirnova

- N.D., Rebrov A.P. Antibacterial Therapy of Patients With COVID-19 During The Outpatient and Hospital Stages. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67 (1–2): 24–31. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31>.
8. Kang Y., Chen S., Chen Y., Tian L., Wu Q., Zheng M., Li Z. Alterations of fecal antibiotic resistome in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure. *Int J Hyg Environmental Health.* 2021; 240: 113882. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113882.
9. The R Project for Statistical Computing [Internet] [updated 2023 Oct 31; cited 2023 Nov 23] Available from: <https://www.r-project.org/>
10. Zhu Q., Jiang S., Du G. Effects of exercise frequency on the gut microbiota in elderly individuals. *Microbiologyopen.* 2020; 9 (8): e1053. doi: 10.1002/mbo3.1053.
11. Moosavian M., Ghadri H., Samli Z. Molecular detection of vanA and vanB genes among vancomycin-resistant enterococci in ICU-hospitalized patients in Ahvaz in southwest of Iran. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 2269–2275. doi: 10.2147/IDR.S177886.
12. Seville L.A., Patterson A.J., Scott K.P., Mullany P., Quail M.A., Parkhill J., Ready D., Wilson M., Spratt D., Roberts A.P. Distribution of tetracycline and erythromycin resistance genes among human oral and fecal metagenomic DNA. *Microb Drug Resist.* 2009; 15: 159–166. doi: 10.1089/mdr.2009.0916.
13. Klaassen C.H.W., Mouton J.W. Molecular detection of the macrolide efflux gene: to discriminate or not to discriminate between mef(A) and mef(E). *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 1271–1278. doi: 10.1128/AAC.49.4.1271-1278.2005.
14. Ohashi Y., Fujisawa T. Detection of antibiotic resistance genes in the feces of young adult Japanese. *Biosci Microbiota Food Health.* 2017; 36: 151–154. doi: 10.12938/bmfh.17-004.

Поступила / Received 22.12.2023
Принята в печать / Accepted 01.02.2024

Информация об авторах

Павленко Александр Владимирович — научный сотрудник НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9549-0289

Манолов Александр Иванович — к. б. н., научный сотрудник НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3912-429X

Есин Юрий Игоревич — студент, НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия

Архипова Анна Леонидовна — младший научный сотрудник НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия

Введенский Андрей Владимирович — младший научный сотрудник НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва, Россия

Кудрявцев Александр Валерьевич — заведующий международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета, Архангельск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8902-8947

Кригер Екатерина Анатольевна — к. м. н., доцент, научный сотрудник международного центра научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, Архангельск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5179-5737

About the authors

Alexander V. Pavlenko — Researcher of Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9549-0289

Aleksandr I. Manolov — Researcher of Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3912-429X

Yuriy I. Esin — Student, Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

Anna L. Arkhipova — Junior researcher of Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

Andrey V. Vvedenskiy — Junior researcher of Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

Alexander V. Kudryavtsev — Head of the International Research Competence Centre, Central Scientific Research Laboratory, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8902-8947

Ekaterina A. Krieger — candidate of medical science, associate professor, research fellow of the International Research Competence Centre, Central Scientific Research Laboratory, associate professor of the department of infectious diseases, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5179-5737

Шагров Леонид Леонидович — младший научный сотрудник центра коллективного пользования лабораторным оборудованием центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета, Архангельск, Россия

Белова Наталья Игоревна — младший научный сотрудник центра коллективного пользования лабораторным оборудованием центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета, Архангельск, Россия

Ильина Елена Николаевна — д.б.н., член-корр РАН, главный научный сотрудник НИИ Системной биологии и медицины Роспотребнадзора; заведующий лабораторией математической биологии и биоинформатики. Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0130-5079

Leonid L. Shagrov — Junior Researcher, Central Research Laboratory, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Natal'ya I. Belova — Junior Researcher, Central Research Laboratory, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Elena N. Iliina — doctor of biology science, corresponding member of RAS, chief scientist of Research Institute for Systems Biology and Medicine; Head of laboratory for mathematical biology and bioinformatics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0130-5079

Панель культур опухолевых и нормальных клеток лёгкого с охарактеризованной экспрессией белка PD-L1 для поиска и изучения модификаторов этой мишени иммунотерапии

*Т. А. БОГУШ¹, А. Н. ГРИШАНИНА¹, А. М. ЩЕРБАКОВ^{1,2}, Д. А. ХОЧЕНКОВ¹,
Р. Ю. ЮНУСОВА¹, С. А. КАЛЮЖНЫЙ¹, В. С. КОСОРУКОВ¹

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Поиск эффективных комбинаций ингибиторов контрольных точек иммунитета с классическими цитостатиками, таргетными препаратами и другими воздействиями — современный тренд повышения эффективности иммунотерапии. **Цель исследования.** Формирование панели клеточных культур рака лёгкого и клеток нормальной ткани органа с охарактеризованным молекулярным фенотипом по экспрессии одной из мишеней иммунотерапии — лиганда белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1). **Методы.** Количественный анализ показателей экспрессии PD-L1 проведён иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. **Результаты.** Сформирована панель клеточных культур рака лёгкого разных гистотипов и клеток нормальной ткани органа с охарактеризованным молекулярным фенотипом по экспрессии мишени иммунотерапии PD-L1. По интенсивности экспрессии PD-L1 культуры можно расположить в ряд: Calu-1 ≈ HFL-1 > Calu-6 ≈ Wi-26 > A-549 ≈ H-596 > H-211 при различии показателя между Calu-1 и H-211 в 7 раз. **Заключение.** Панель культур опухолевых и нормальных клеток лёгкого рекомендована для поиска и изучения эффективных модификаторов мишени иммунотерапии — PD-L1.

Ключевые слова: PD-L1; иммунотерапия; панель культур клеток; рак лёгкого; фибробласты нормального лёгкого

Для цитирования: Богущ Т. А., Гришанина А. Н., Щербаков А. М., Хоченков Д. А., Юнусова Р. Ю., Калюжный С. А., Косоруков В. С. Панель культур опухолевых и нормальных клеток лёгкого с охарактеризованной экспрессией белка PD-L1 для поиска и изучения модификаторов этой мишени иммунотерапии. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (7–8): 25–29. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-25-29>. EDN: MVHXRK.

A Panel of Cultures of Cancer and Normal Lung Cells with a Characterized Expression of PD-L1 to Search and Development of the Target Modifiers of Immunotherapy

*TATIANA A. BOGUSH¹, ANNA N. GRISHANINA¹, ALEXANDER M. SCHERBAKOV^{1,2},
DMITRY A. KHOCHENKOV¹, RAISAT YU. YUNUSOVA¹, SERGEY A. KALYUZHNY¹,
VYACHESLAV S. KOSORUKOV¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Abstract

Background. The search for effective combinations of immune checkpoint inhibitors with common cytostatics, targeted cancer drugs and other treatments is a modern trend to improve the effectiveness of immunotherapy. **Purpose.** Development of a panel of lung cancer cell cultures and cells of normal lung tissue with a characterized molecular phenotype by expression of one of the targets of immunotherapy — programmed cell death ligand 1 (PD-L1). **Methods.** PD-L1 expression was quantitatively analyzed by immunofluorescence method associated with flow cytometry. **Results.** A panel of lung cancer cell cultures of different histotypes and cells of normal lung tissue with characterized molecular phenotype was formed according to the expression of the immunotherapy target PD-L1. In terms of PD-L1 expression intensity, cell cultures can be arranged in a series: Calu-1 ≈ HFL-1 > Calu-6 ≈ Wi-26 > A-549 ≈ H-596 > H-211, with a 7-fold difference in the index between Calu-1 and H-211. **Conclusion.** The panel of cultures of cancer and normal lung cells is recommended for the search and development of effective modifiers of the immunotherapy target PD-L1.

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



EDN: MVHXRK

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



Keywords: PD-L1; immunotherapy; tumor cell panel; lung cancer; normal lung fibroblasts

For citation: Bogush T. A., Grishanina A. N., Scherbakov A. M., Khochenkov D. A., Yunusova R. Yu., Kalyuzhny S. A., Kosorukov V. S. A panel of cultures of cancer and normal lung cells with a characterized expression of PD-L1 to search and development of the target modifiers of immunotherapy. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 25–29. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-25-29>. EDN: MVHXRK.

Введение

Ингибиторы контрольных точек иммунитета продолжают демонстрировать эффективность при лечении опухолей разных локализаций, при этом немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ), наряду с меланомой и опухолями урогенитального тракта, является одним из примеров наиболее выразительных результатов [1]. В частности, при метаанализе эффективности иммунотерапии НМРЛ в рандомизированных исследованиях у больных с III стадией метастатической болезни показано, что стойкие ответы (число долгожителей) более чем в 2 раза были более частыми у пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек иммунитета, по сравнению со стандартными режимами химиотерапии [2]. Однако в целом, такой эффект иммунотерапии реализуется не у всех больных и не превышает 20%, что нельзя признать удовлетворительным [3].

Один из подходов, который интенсивно разрабатывается в последние годы — это поиск эффективных комбинаций ингибиторов контрольных точек иммунитета с классическими цитостатиками, таргетными препаратами и с лучевой терапией [4–6]. Успехи есть, но новые данные ставят и новые вопросы. Почему разные иммунопрепараты у больных с одинаковыми гистотипом опухоли и стадией болезни по-разному отвечают или вовсе не отвечают на один и тот же препарат? Почему уровень экспрессии мишени таргетного ингибитора этой мишени (PD-L1) не коррелирует с эффективностью иммунотерапии, за исключением случаев гиперэкспрессии (>50%) этого опухолевого маркера? И, наконец, важный вопрос — почему цитостатики и другие потенциальные модификаторы экспрессии PD-L1 по-разному влияют на эффективность иммунотерапии, и какие комбинации могут быть оптимальными? Ответы на эти вопросы ждут своего разрешения в фундаментальных исследованиях на адекватных экспериментальных моделях рака лёгкого.

Сказанное выше послужило основанием для формирования панели клеточных культур рака лёгкого разных гистотипов и клеток нормальной ткани органа, в которых молекулярный фенотип охарактеризован по количественным показателям экспрессии одной из мишеней иммунотерапии — лиганда белка программируемой клеточной гибели 1 PD-L1. Исследование проведено с использованием иммунофлуоресцентного метода, ассоциированного с прецизионной проточной цитометрией.

Материал и методы

Исследование проведено на культурах клеток человека, полученных из опухолей лёгкого разного гистотипа: плоскоклеточный рак Calu-1; аденокарцинома Calu-6 и A-549; аденоквамозная карцинома H-596, мелкоклеточный рак лёгкого H-211. Кроме того, исследованы культуры эмбриональных фибробластов нормальной ткани лёгкого Wi-26 и HFL-1. Все клеточные культуры депонированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России и доступны для проведения научных исследований.

Клеточные линии культивировали в инкубаторе NueAir, следуя рекомендациям с сайтов немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Leibniz Institute DSMZ) и Американской коллекции типовых культур (ATCC). В экспериментах использовали клетки в экспоненциальной фазе роста, не допускали формирования прикрепленными культурами плотного монослоя. 2 млн клеток рассеивали на чашки Петри с диаметром 100 мм (Corning), образцы фиксировали через 24 ч, как описано ранее [7].

Количественная оценка показателей экспрессии PD-L1 в культурах клеток проведена ранее разработанным иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией [7, 8]. В работе использованы первичные моноклональные антитела к PD-L1 (Arigo, клон SQab1716) в конечном разведении 1:400; вторичные антикроличьи антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight®650 (Abcam, ab98510), в конечном разведении 1:500. Условия инкубации первичных антител — 1,5 ч при комнатной температуре, а для вторичных — 1,5 ч при +4°C в темноте.

Интенсивность флуоресценции клеток оценена на проточном цитометре Beckman Coulter Navios. Специфическая флуоресценция клеток рассчитана в программе FlowJo 10.0.8 с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Гистограммы распределения клеток в зависимости от специфической флуоресценции визуализированы с помощью программы WinMDI 2.9. Для оценки экспрессии PD-L1 использованы следующие расчётные показатели. Уровень экспрессии PD-L1 (%) — количество специфически флуоресцирующих клеток, относительно контроля (инкубация клеток только с вторичными антителами). Интенсивность экспрессии PD-L1 (усл. ед.) — отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном образце к контролю (инкубация клеток только с вторичными антителами).

Результаты

Показатели экспрессии PD-L1 в культурах клеток рака лёгкого и нормальной ткани органа суммированы в таблице. Представлены результаты фенотипирования четырёх клеточных линий немелкоклеточного рака лёгкого разного гистогенеза, культуры клеток мелкоклеточного рака и двух культур нормальной ткани лёгкого.

Прежде всего необходимо отметить, что во всех исследованных культурах выявлен высокий уровень экспрессии PD-L1 — от 79 до 95% клеток экспрессируют этот маркер, при этом по интенсивности экспрессии маркера клетки различались значительно — от 2,6 до 18,1 усл. ед., то есть в 7 раз.

Результаты количественной оценки показателей экспрессии PD-L1 в клеточных культурах рака лёгкого и нормальной ткани органа

Quantitative assessment results of PD-L1 expression indicators in cancer and normal lung tissue cell cultures

Название культуры клеток	Гистотип клеток лёгкого	Показатели экспрессии PD-L1		
		уровень, %	интенсивность, усл. ед.	
Calu-1	Немелкоклеточный рак лёгкого	Плоскоклеточный рак	95	18,1
Calu-6		Аденокарцинома	83	8,0
A-549		Аденокарцинома	82	5,5
H-596		Аденосквамозная карцинома	79	5,6
H-211	Мелкоклеточный рак		80	2,6
Wi-26	Эмбриональные фибробласты		92	9,1
HFL-1	нормальной ткани лёгкого		88	14,2

В группе культур немелкоклеточного рака лёгкого максимальная интенсивность экспрессии PD-L1 отмечена в клетках плоскоклеточного рака линии Calu-1 — 18 усл. ед. В клетках аденокарциномы показатель был существенно ниже — 8,0 и 5,5 усл. ед. в клетках Calu-6 и A-549, соответственно. Уровень экспрессии PD-L1 в клетках аденосквамозного рака лёгкого линии H-596, который включает компоненты плоскоклеточного рака и аденокарциномы, оказался идентичным клеткам A-549.

Таким образом, в ряду культур клеток немелкоклеточного рака лёгкого можно выделить следующие группы, интересные с точки зрения проведения сравнительных исследований при поиске и изучении воздействий, модифицирующих экспрессию PD-L1.

1. Культуры разных гистотипов, отличающиеся по уровню экспрессии PD-L1 — Calu-1 vs Calu-6, A-549 и H-596.

2. Культуры одного гистотипа, отличающиеся по уровню экспрессии PD-L1 — Calu-6 vs A-549 и H-596.

3. Культуры разных гистотипов, сходные по уровню экспрессии PD-L1 — A-549 vs H-596.

Интенсивность экспрессии PD-L1 в клетках наиболее агрессивной опухоли — в культуре мелкоклеточного рака лёгкого линии H-211, оказалась существенно ниже по сравнению со всеми исследованными гистотипами немелкоклеточного рака и составила лишь 2,6 усл. ед. Это делает возможным проведение сравнительной оценки эффективности разных воздействий, модифицирующих экспрессию PD-L1, в опухолевых клетках лёгкого разного гистогенеза. Кроме того, культура мелкоклеточного рака линии H-211 представляет самостоятельный интерес для поиска регуляторов экспрессии PD-L1, так как иммунотерапия этой опухоли до настоящего времени наименее эффективна.

Интересны результаты фенотипирования культур клеток нормальной ткани лёгкого линий Wi-26 и HFL-1. Эти культуры, которые по интенсивности экспрессии PD-L1 различаются в 1,5 раза, представляют интерес для поиска и из-

учения модификаторов экспрессии PD-L1 в следующих группах сравнения:

1. Эмбриональные фибробласты нормальной ткани лёгкого, различающиеся по уровню экспрессии PD-L1 — Wi-26 vs HFL-1.

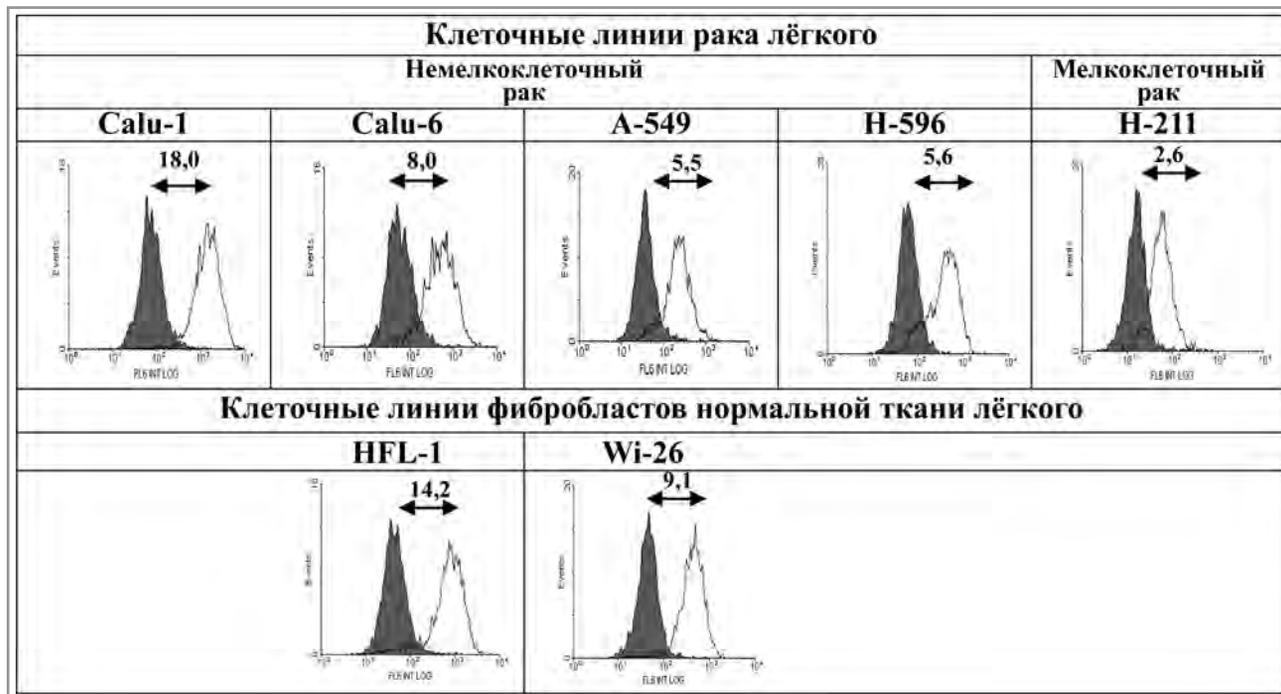
2. Эмбриональные фибробласты нормальной ткани лёгкого клетки vs опухоли лёгкого разного гистогенеза, сходные по уровню экспрессии PD-L1: HFL-1 vs Calu-1 и Wi-26 vs Calu-6.

3. Эмбриональные фибробласты нормальной ткани лёгкого клетки vs опухоли лёгкого разного гистогенеза, различающиеся по уровню экспрессии PD-L1: HFL-1 vs Calu-6, A-549, H-596 и H-211; Wi-26 vs A-549, H-596 и H-211.

На рисунке представлены реальные гистограммы, полученные при количественной оценке уровня и интенсивности экспрессии PD-L1 иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. Видны сходство и различия в экспрессии маркера как в ряду исследованных опухолевых и нормальных клеток лёгкого, так и между нормальными и опухолевыми клеточными культурами. По интенсивности экспрессии PD-L1 культуры можно расположить в ряд: Calu-1 ≈ HFL-1 > Calu-6 ≈ Wi-26 > A-549 ≈ H-596 > H-211 при различии показателя между Calu-1 и H-211 в 7 раз.

Заключение

Сформированная панель культур клеток рака лёгкого и фибробластов нормальной ткани органа с разной экспрессией PD-L1 может рассматриваться как экспериментальная модель для поиска и изучения эффективных модификаторов белка программируемой клеточной гибели 1, который является мишенью действия противоопухолевых ингибиторов контрольных точек иммунитета. Модель позволяет провести сравнительную оценку эффективности разных модификаторов для опухолевых клеток сходного гистогенеза с одинаковыми или различными показателями экспрессии PD-L1, а также в клетках разного гистогенеза со сходной экспрессией этого маркера. Кроме того, на сформированной панели культур клеток возможно



Гистограммы распределения клеток по интенсивности флуоресценции при количественной оценке экспрессии PD-L1.

Цифры на рисунке над стрелками — интенсивность флуоресценции в усл. ед.

Histograms of cell distribution by fluorescence intensity related to quantitative assessment of PD-L1 expression.

Numbers in the figure above the arrows indicate fluorescence intensity in conventional units.

оценить выраженность и направленность разных воздействий на экспрессию PD-L1 в опухолевых и нормальных клетках лёгкого, а также определить уровень модификатора, при котором может реализоваться специфичность его воздействия именно на опухолевые, но не на нормальные клетки.

Заключая, необходимо подчеркнуть значимость сформированной клеточной модели *in vitro* для поиска и изучения новых комбинаций и режимов применения ингибиторов контрольных точек иммунитета с классическими цитостатиками и противоопухолевыми препаратами разных механизмов действия [9–11], с лучевой терапией [12, 13] и с препаратами другого назначения [14, 15]. Этот новый тренд в повышении эффективности иммунотерапии позволит не

только улучшить её результаты, но и избавит пациентов от дорогостоящего, бесполезного и высокотоксичного лечения.

Дополнительная информация

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

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу.

Литература/References

1. Benelli N.D., Brandon L., Hew K.E. Immune checkpoint inhibitors: narrative review on PD-1/PD-L1 blockade mechanism, efficacy, and safety profile in treating malignancy. *Cureus*. 2024; 16 (4): e58138. doi: 10.7759/cureus.58138.
2. Pons-Tostivint E., Latouche A., Vaflard P. et al. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol*. 2019; 3: 1–10. doi: 10.1200/PO.18.00114.
3. Haslam A., Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (5): e192535. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2535.
4. Heinhuis K.M., Ros W., Kok M. et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol*. 2019; 30: 219–235. doi: 10.1093/annonc/mdy551.
5. Melosky B., Juergens R., Hirsh V. et al. Amplifying outcomes: checkpoint inhibitor combinations in first-line non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2020; 25 (1): 64–77. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0027.
6. Igata F., Inoue H., Ikeda T. et al. Comparison of real-world efficacy and safety of atezolizumab and durvalumab in combination with chemotherapy for first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2024; 44 (7): 3175–3183. doi: 10.21873/anticancer.17132.
7. 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.
8. Bogush T.A., Basharina A.A., Bogush E.A. et al. The expression and clinical significance of ERβ/ERα in ovarian cancer: can we predict the effectiveness of platinum plus taxane therapy? *Ir J MedSci*. 2022; 191 (5): 2047–2053. doi: 10.1007/s11845-021-02842-6.

9. Jannin A., Penel N., Ladsous M. et al. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 141: 23–35. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.015.
10. Rassy E., Flippot R., Albiges L. Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920907504. doi: 10.1177/1758835920907504.
11. Zhang T., George D.J. Immunotherapy and targeted-therapy combinations mark a new era of kidney cancer treatment. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 586–588. doi: 10.1038/s41591-021-01320-x.
12. Wang Y., Deng W., Li N. et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: current challenges and future directions. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 185. doi: 10.3389/fphar.2018.00185.
13. Dua D., Kelly C., Kovarik J., Iqbal M.S. The role of combining immunotherapy with primary (chemo)radiotherapy in curative treatment settings of the head and neck cancer. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2022; 18 (2): e3–e10. doi: 10.1111/ajco.13583.
14. Afzal M.Z., Mercado R.R., Shirai K. Efficacy of metformin in combination with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in metastatic malignant melanoma. *J Immunother Cancer*. 2018; 6 (1): 64. doi: 10.1186/s40425-018-0375-1.
15. Sun L., Morikawa K., Sogo Y., Sugiura Y. MHY1485 potentiates immunogenic cell death induction and anti-cancer immunity following irradiation. *J Radiat Res*. 2024; 65 (2): 205–214. doi: 10.1093/jrr/rrad107.

Поступила / Received 04.08.2024
Принята в печать / Accepted 14.08.2024

Информация об авторах

Богущ Татьяна Анатольевна — д. б. н., профессор, руководитель группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, 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, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9450-2019. eLIBRARY SPIN-код: 3646-5600. Scopus Author ID: 6506498692

Щербakov Александр Михайлович — к. б. н., исполняющий обязанности заведующего лабораторией 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

Хоченков Дмитрий Александрович — к. б. н., заведующий лабораторией биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5694-3492. ResearcherID: N-4137-2019. eLIBRARY SPIN-код: 9588-1183. Scopus Author ID: 25930436100

Юнусова Раисат Юнусовна — старший научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6023-3522. eLIBRARY SPIN-код: 2570-2671. Scopus Author ID: 36082031800

Калюжный Сергей Андреевич — младший научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8701-7707. ResearcherID: K-8488-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2509-3378. Scopus Author ID: 57193509054

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

About the authors

Tatiana A. Bogush — D. Sc. in Biology, Professor, Head of the Molecular Tumor Prognosis Group 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 : 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Anna N. Grishanina — Researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group 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: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9450-2019. eLIBRARY SPIN-код: 3646-5600. Scopus Author ID: 6506498692

Alexander M. Scherbakov — Ph. D. in Biology, 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-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Dmitry A. Khochenkov — Ph. D. in Biology, Head of the Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumour Angiogenesis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5694-3492. ResearcherID: N-4137-2019. eLIBRARY SPIN-код: 9588-1183. Scopus Author ID: 25930436100

Raisat Yu. Yunusova — Senior researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group 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: 0000-0002-6023-3522. eLIBRARY SPIN-код: 2570-2671. Scopus Author ID: 36082031800

Sergey A. Kalyuzhny — Junior researcher of the Molecular Tumor Prognosis Group 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: 0000-0002-8701-7707. ResearcherID: K-8488-2018. eLIBRARY SPIN-код: 2509-3378. Scopus Author ID: 57193509054

Vyacheslav S. Kosorukov — Ph. D. in Biology, Director of the Research Institute for Experimental Diagnosis 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: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

Динамика уровня матриксной металлопротеиназы-9 при новой коронавирусной инфекции COVID-19

А. У. САБИТОВ¹, Ю. Б. ХАМАНОВА^{1,2}, *Ю. Н. МОСКАЛЁВА^{1,2},
Е. Ю. КАМАЕВ³, П. Л. КУЗНЕЦОВ¹, М. Д. МЕДВЕДЕВА¹

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

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Россия

³ ФГБУ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Резюме

Введение. Установлено, что металлопротеиназа-9 (далее ММП-9) является наиболее индуцируемым ферментом семейства металлопротеиназ и регулирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, участвует в стимуляции про- и противовоспалительных реакций и тем самым, может выступать доступным биомаркером поражения лёгочного матрикса. **Цель исследования.** Оценить уровень ММП-9 и их взаимосвязь с показателями системного иммунитета при новой коронавирусной инфекции COVID-19 при лечении различными противовирусными препаратами. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились пациенты в возрасте 35–69 лет ($n=25$) с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40», г. Екатеринбург, которые были разделены на две группы в зависимости от противовирусной терапии: больные первой группы ($n=15$) получали фавипиравир (группа 1), второй ($n=10$) (группа 2) — риамиловир (торговое наименование «Триазавирин®»). **Результаты.** Среди пациентов, получавших риамиловир, отмечено сокращение длительности одышки в 2 раза ($p<0,05$), катаральных симптомов в 2,7 раза, лихорадки в 1,3 раза ($p<0,05$) в сравнении с больными, получавшими фавипиравир. На фоне терапии риамиловиром в динамике наблюдалось увеличение уровня лейкоцитов и CD 3+ лимфоцитов в 1,9 раза ($p<0,05$), увеличение уровня ММП-9 в 3 раза ($p<0,05$) по сравнению с исходным показателем. Выявлены корреляционные связи между уровнем ММП-9 и сокращением длительности клинических проявлений: одышки ($r=0,5$, $p<0,001$), дыхательной недостаточности ($r=0,4$, $p<0,001$), лихорадки ($r=0,4$, $p<0,001$), а также уровнем лимфоцитов ($r=0,6$, $p<0,001$), CD 4+ и CD 3+ лимфоцитов ($r=0,6$ ($p<0,001$) и $r=0,7$ ($p<0,001$, соответственно). **Выводы.** Установлена прямая взаимосвязь ММП-9 с клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции COVID-19 и с показателями системного иммунитета.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; матриксные металлопротеиназы; ММП-9; тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; РНК-полимераза; фавипиравир; риамиловир (Триазавирин)

Для цитирования: Сабитов А. У., Хаманова Ю. Б., Москалёва Ю. Н., Камаев Е. Ю., Кузнецов П. Л., Медведева М. Д. Динамика уровня матриксной металлопротеиназы-9 при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Антибиотики и химиотерапия. 2024; 69 (7–8): 30–36. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-30-36>. EDN: JCHBPO.

Dynamics of Matrix Metalloproteinase-9 Levels in the Novel Coronavirus Infection COVID-19

ALEBAY U. SABITOV¹, YULIA B. KHAMANOVA^{1,2}, *YULIA N. MOSKALEVA^{1,2},
EVGENIY YU. KAMAIEV³, PAVEL L. KUZNETSOV¹, MARIA D. MEDVEDEVA¹

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

² City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Russia

³ Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. It has been established that metalloproteinase-9 (hereinafter MMP-9) is the most inducible enzyme of the metalloproteinase family. It regulates the migration of leukocytes to the site of inflammation, participates in the stimulation of pro- and anti-inflammatory reactions and, thus, can act as an accessible biomarker of pulmonary matrix damage. The aim of the study was to evaluate MMP-9 levels and their relationship with systemic immunity indicators in the novel coronavirus infection COVID-19 during treatment with various antiviral drugs. **Materials and methods.** The study included patients aged 35–69 years ($N=25$) diagnosed with novel coronavirus infection COVID-19, hospitalized in the Infectious Diseases Inpatient Department of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, who were divided into two groups depending on antiviral therapy:

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: juliya-m@bk.ru



*Correspondence to:
E-mail: juliya-m@bk.ru



EDN: JCHBPO

group 1 ($N=15$) received favipiravir, group 2 ($N=10$) received riamilovir (trade name Triazavirin®). **Results.** There was a 2-fold reduction in the duration of dyspnea ($P<0.05$), catarrhal symptoms — by 2.7 times, fever — by 1.3 times ($P<0.05$) among patients receiving riamilovir compared to patients receiving favipiravir. Against the background of riamilovir therapy, there was a dynamic increase in the level of leukocytes and CD 3+ lymphocytes by 1.9 times ($P<0.05$) and an increase in the level of MMP-9 by 3 times ($P<0.05$) compared to the initial indicators. Correlations were found between the level of MMP-9 and a reduction in the duration of the following clinical manifestations: dyspnea ($R=0.5$, $P<0.001$), respiratory failure ($R=0.4$, $P<0.001$), fever ($R=0.4$, $P<0.001$), as well as the level of lymphocytes ($R=0.6$, $P<0.001$), CD 4+ and CD 3+ lymphocytes ($R=0.6$ ($P<0.001$) and $R=0.7$ ($P<0.001$), respectively). **Conclusions.** A direct relationship between MMP-9 and clinical manifestations of the novel coronavirus infection COVID-19, as well as indicators of systemic immunity, has been established.

Keywords: SARS-CoV-2; matrix metalloproteinases; MMP-9; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1; RNA polymerase; favipiravir; riamilovir (triazavirin)

For citation: Sabitov A. U., Khamanova Yu. B., Moskaleva Yu. N., Kamaev E. Yu., Kuznetsov P. L., Medvedeva M. D. Dynamics of matrix metalloproteinase-9 levels in the novel coronavirus infection COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 30–36. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-30-36>. EDN: JCHBPO.

Актуальность

В настоящее время для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 продолжается поиск лекарственных средств, обладающих высоким уровнем доказательности их эффективности и безопасности [1–4]. На сегодняшний день хорошим противовирусным действием обладают такие этиотропные (с прямым противовирусным действием) препараты, как фавипиравир и риамиловир (Торговое наименование «Триазавирин®»). Многочисленные исследования демонстрируют, что применение препарата риамиловир эффективно как на начальных, так и на поздних стадиях заболевания, в связи с чем препарат может быть использован при стартовой терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии [5–8]. Проведённые метаанализы рандомизированных многоцентровых клинических исследований показали, что применение препарата риамиловир безопасно и статистически достоверно влияет на выраженность и длительность клинических симптомов у пациентов с ОРВИ [5] и гриппом [6]. Кроме того, риамиловир в рамках многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований показал безопасность и эффективность не только в отношении лечения пациентов с COVID-19 [7], но и как профилактическое средство [8].

Одним из первых противовирусных химиопрепаратов в России, включённых во «Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», стал фавипиравир. При этом в некоторых двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показано, что фавипиравир не влиял на исход у не госпитализированных пациентов с НКВИ [9]. Что касается госпитализированных пациентов, то в ряде нерандомизированных РКИ сообщалось, что фавипиравир превосходит лопинавир/ритонавир в отношении клиренса вируса и визуализации органов грудной клетки ($p<0,01$) [10, 11]. По данным ряда РКИ, при лечении фавипиравиром отмечено сокращение продолжительности

лихорадки и кашля по сравнению с умифеновиром ($p<0,01$) [12, 13]. По данным перекрёстного исследования, в группе фавипиравира уровень смертности был значительно ниже по сравнению с группой ремдесивира ($p<0,01$) [14, 15].

В настоящее время мало изучена роль ряда металлопротеиназ (ММП-1, ММП-8, ММП-9) в патогенезе воспалительных заболеваний лёгких и системного воспалительного ответа, в том числе при НКВИ [16]. Данные ферменты продуцируются мононуклеарными фагоцитами, которые во взаимодействии с нейтрофилами играют ключевую роль в воспалении у больных с обострением хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [17–19]. Таким образом, при бронхолёгочной патологии отмечается активация системы протеолиза, которая наступает при нарушении равновесия в системе протеазы/антипротеазы, и семейство ММП активно вступает в процессы ремоделирования структуры лёгочной ткани [20]. В одном из исследований уровни ММП-7 и ММП-9 были значительно выше в сыворотке пациентов с ожирением и сахарным диабетом при болезни COVID-19, чем в группе без ожирения и без сахарного диабета при COVID-19. Оба маркера также были значительно повышены у пациентов с ожирением и сахарным диабетом, у которых развился острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), по сравнению с теми, у кого ОРДС не развился в течение всего периода наблюдения [21]. ММП-9, которая секретируется широким спектром клеток, включая кардиомиоциты, фибробласты, макрофаги, тесно коррелирует с концентрацией ИЛ-6, С-реактивного белка и фибриногена. Недавно было показано, что экспрессия гена ММП-9 повышается у пациентов с COVID-19 [22], и уровни ММП-9, измеренные с помощью иммуноанализа, прямо пропорциональны риску дыхательной недостаточности [23]. При этом показано, что уровни ММП-9 значительно повышаются у больных с тяжёлым течением COVID-19 и связаны с высоким риском смертности у этих пациентов [24].

Цель исследования — оценить динамику уровня ММП-9 при лечении новой коронавирус-

ной инфекции COVID-19 различными противовирусными препаратами, выявить взаимосвязь с показателями системного иммунитета.

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое рандомизированное проспективное исследование.

Под наблюдением находились пациенты с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированные в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40», г. Екатеринбург.

Критерии включения в исследование: возраст 35–69 лет, среднетяжёлая форма инфекции COVID-19, подтверждённая выявлением РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, наличие информированного согласия на обработку персональных данных, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: возраст старше 70 лет, сопутствующая патология: заболевания органов ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек, беременность, ВИЧ-инфекция, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания, кишечная и клостридиальная инфекции.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., № 61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств», № 223 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Правилами клинической практики в Российской Федерации. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и сведений, составляющих врачебную тайну. Исследование было одобрено на совместном заседании учёного совета и ЛЭК ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России от 11 декабря 2020 г.

Пациенты были разделены методом конвертов на две группы в зависимости от получаемой противовирусной химиотерапии: в первой группе ($n=15$) пациенты принимали фавипиравир (группа 1) по схеме для пациентов массой тела 75 кг и более — таблетки по 1800 мг 2 раза/день в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/день со 2-го по 10-й день, во второй ($n=10$) — риамилловир (группа 2) по схеме — по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день. Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациентов первой группы составил $52,8 \pm 9,4$ лет; во второй — $51,8 \pm 4,6$ лет ($p > 0,05$). Коморбидный фон в обеих группах был одинаков: на первом месте преобладали пациенты с артериальной гипертензией (АГ) — 80%, на втором — пациенты с ожирением 45%, на третьем — с сахарным диабетом — 20% и меньшую группу составили пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) — 10%, ($p > 0,05$).

При поступлении в стационар пациентам обеих групп был проведён комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11–14. Тяжесть поражения лёгких у всех больных оценивалась как КТ 2. Исследование

уровня МПП-9 проводилось с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) парных сывороток крови (Имуноферментный набор для количественного определения человеческой активности (82кД) и про-(92кД) матриксной металлопротеиназы 9 (общая МПП-9) в образцах супернатантов клеточных культур сыворотки, бедной тромбоцитами плазмы, слюны и мочи (Quantikine™ ELISA Human MMP-9 (total) Immunoassay, Россия). Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты клинических наблюдений и оценка иммунограммы. Помимо противовирусной, базисная терапия COVID-19 включала назначение иммуносупрессивной, гормональной, антикоагулянтной терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «AtteStat», версия 12.5, описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро–Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием классического или модифицированного критерия Стьюдента. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью U -критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости p был принят равным 0,05. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения M и ошибки среднего значения m ; при ненормальном распределении в виде $Me [Q25–Q75]$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ — нижний (25,0%) и верхний (75,0%) квартили, соответственно.

Результаты

Длительность клинических проявлений НКВИ на фоне применения различных противовирусных препаратов отражена в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что в группе пациентов, получавших риамилловир, в сравнении с получавшими фавипиравир, лихорадка была короче в 1,3 раза ($p < 0,05$), длительность одышки — в 2 раза меньше ($p < 0,05$), дыхательной недостаточности — в 2,5 раза, а кашель проходил быстрее в 2,7 раза ($p < 0,05$).

В стартовых показателях иммунограммы (табл. 2) в период разгара заболевания отмечалась Т-лимфопения ($p < 0,05$) по сравнению с нормальными значениями. В динамике на фоне лечения в группе 1 сохранялась CD3+ лимфопения ($p < 0,05$), в то же время в группе 2 на фоне лечения риамилловиром уровень CD3+ лимфоцитов уве-

Таблица 1. Длительность клинических симптомов НКВИ (в днях)

Table 1. Duration of clinical symptoms of COVID-19 (in days)

Клинические симптомы	Группа 1 (фавипиравир)	Группа 2 (риамилловир)	p
	$M [Q25–Q75]$	$M [Q25–Q75]$	
Фебрильная лихорадка	10,5 [9,25–14]	8 [7,25–9]	$< 0,05$
Одышка	11,5 [9,25–14,75]	5,5 [4,25–7,75]	$< 0,05$
Дыхательная недостаточность	10 [9–12]	4 [3,25–5]	$< 0,05$
Кашель	11 [10–12]	4 [4–5]	$< 0,05$
Диарея	8 [6,25–10]	4 [3–5]	$< 0,05$
Абдоминальный синдром	6 [5–7]	3,5 [2–4]	$< 0,05$

Таблица 2. Показатели иммунного статуса при НКВИ в острый период и период реконвалесценции
Table 2. Immune status indicators in COVID-19 patients in the acute period and in the recovery period

Параметры	Острый период	Период реконвалесценции		p
		фавипиравир М [Q25–Q75]	риамиловир	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,10 [4,00–8,42]	4,40 [3,45–4,85]	9,17 [6,92–9,83]	<0,05*
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	48,90 [44,80–64,00]	56,50 [46,05–66,30]	61,80 [57,23–70,15]	>0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,57 [0,92–2,05]	1,92 [0,65–2,07]	2,29 [1,64–2,74]	>0,05
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,55 [0,47–0,69]	0,53 [0,40–0,85]	0,46 [0,43–0,67]	>0,05
CD 3+, $\times 10^9/\text{л}$	0,96 [0,84–1,42]	1,03 [0,88–1,41]	1,79 [1,21–1,84]	<0,05*
CD 4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,69 [0,42–1,00]	0,69 [0,62–0,96]	0,99 [0,74–1,25]	>0,05
CD 8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,36 [0,22–0,53]	0,39 [0,24–0,55]	0,55 [0,38–0,75]	>0,05
NK, CD 56+, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 [0,08–0,25]	0,18 [0,11–0,21]	0,18 [0,09–0,36]	>0,05
IgA, г/л	2,75 [1,99–3,59]	2,75 [1,98–3,57]	2,44 [1,93–3,40]	>0,05
IgG, г/л	11,51 [10,33–12,29]	11,54 [9,76–11,96]	11,15 [10,15–13,36]	>0,05
IgM, г/л	1,13 [0,79–1,41]	0,93 [0,80–1,42]	1,41 [1,14–1,58]	>0,05

Таблица 3. Показатели биохимических маркеров при НКВИ в острый период и период выздоровления
Table 3. Biochemical markers in COVID-19 in the acute period and in the recovery period

Параметры	Острый период, n=25	Период выздоровления		p
		фавипиравир М [Q25–Q75]	риамиловир	
ММП-9	339,00 [152,00–578,00]	120,00 [97,00–204,50]	364,00 [196,50–674,00]	<0,05*
КФК	110,00 [76,00–181,00]	106,00 [53,50–168,50]	131,00 [75,50–285,25]	>0,05
ЛДГ	249,00 [220,00–271,00]	223,00 [174–238,50]	242,00 [161,75–253,00]	>0,05
СРБ	43,30 [26,80–53,70]	27,50 [20,15–40,35]	29,30 [24,15–35,60]	>0,05

личился в 1,9 раза и был выше, чем в группе с фавипиравиром в 1,7 раза ($p < 0,05$), приходя к нормальным значениям.

В период разгара заболевания НКВИ отмечалось повышение уровня ММП-9 до 339,00 [152,00–578,00] (табл. 3). В период реконвалесценции уровень ММП-9 увеличился в группе с риамиловиром и был выше в 3 раза, чем в группе пациентов, получающих фавипиравир ($p < 0,05$).

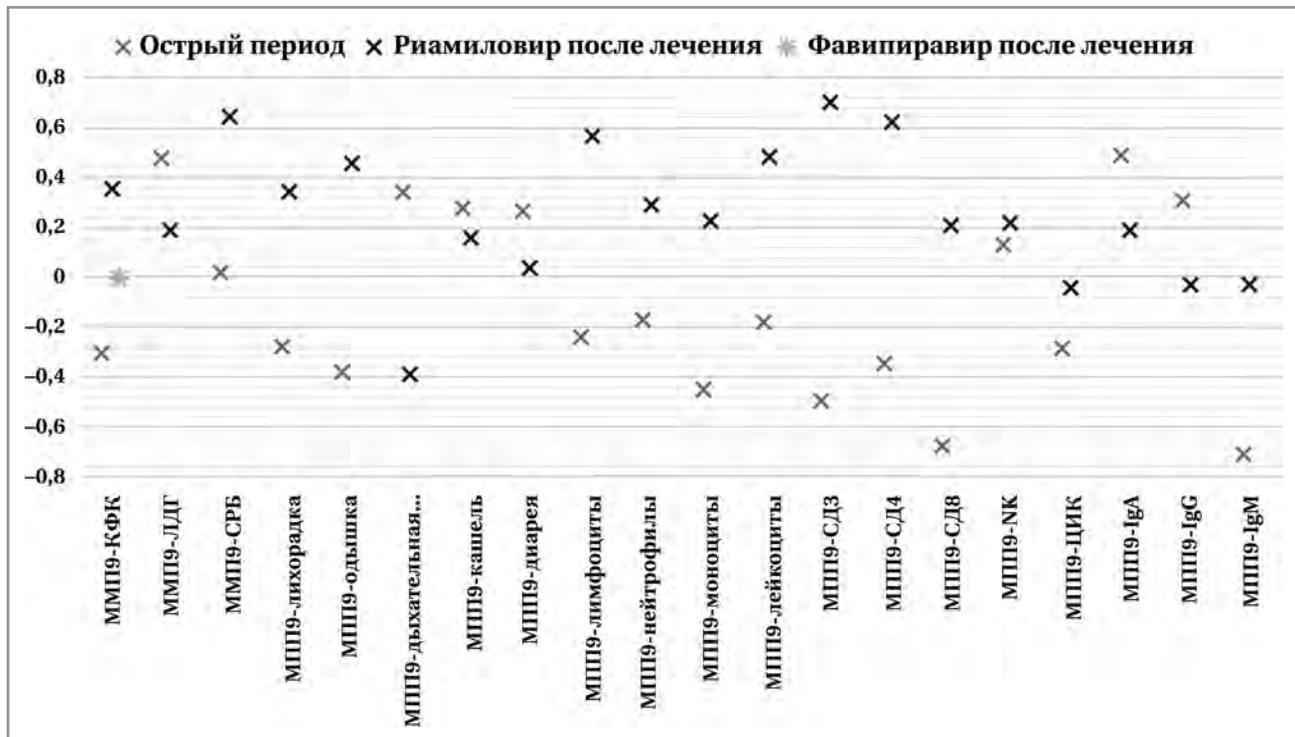
Анализ корреляционных связей выявил значимую корреляцию во 2-ой группе пациентов с риамиловиром между ММП-9 и длительностью клинических симптомов: одышкой ($r = 0,5$, $p < 0,001$), дыхательной недостаточностью ($r = 0,4$, $p < 0,001$), лихорадкой ($r = 0,4$, $p < 0,001$).

Также в период выздоровления наблюдались корреляции в группе с риамиловиром (рисунок): ММП-9 ($r = 0,7$, $p < 0,001$) и уровнем СРБ, ММП-9 ($r = 0,4$, $p < 0,001$) и уровнем КФК, ММП-9 и уровнем лейкоцитов ($r = 0,5$, $p < 0,001$), ММП-9 и уровнем лимфоцитов ($r = 0,6$, $p < 0,001$), ММП-9 и уровнем CD 4+ и CD 3+ ($r = 0,6$, $p < 0,001$) и ($r = 0,7$, $p < 0,001$).

Обсуждение

Согласно полученным результатам в остром периоде НКВИ было отмечено повышение уровня ММП-9 в сочетании лимфопенией, CD 3+ лимфопенией. Уровни биомаркеров, таких как матрикс-

ные металлопротеиназы, цитокины и хемокины могут значительно варьировать при течении COVID-19 инфекции в разные сроки заболевания, на фоне приёма иммуномодулирующих препаратов или при наличии коморбидной патологии у пациента [22–24]. Сокращение длительности симптомов НКВИ у больных, получавших риамиловир, сопровождалось повышением уровня CD 3+ лимфоцитов и ММП-9. Поскольку одним из факторов, приводящих к лимфопении на фоне COVID-19, является вирус-индуцированный апоптоз, то не исключено, что риамиловир, подавляя вирус, снижает и процесс вирус-индуцированного апоптоза. На фоне применения риамиловира выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем ММП-9 и выраженностью одышки ($r = 0,5$, $p < 0,001$), дыхательной недостаточностью ($r = 0,4$, $p < 0,001$), лихорадкой ($r = 0,4$, $p < 0,001$), а также уровнем лимфоцитов ($r = 0,6$, $p < 0,001$), CD 4+ и CD 3+ лимфоцитов, соответственно, $r = 0,6$ ($p < 0,001$) и $r = 0,7$ ($p < 0,001$). Не исключается, что активация Т-клеточного звена иммунной системы влияет на смену интерлейкинов, активацию провоспалительных факторов крови, что в свою очередь приводит к увеличению экспрессии ММП-9 и позволяет ограничивать воспалительный процесс в лёгочной ткани. Имеется мнение, что данный фермент является наиболее индуцируемым ферментом се-



Корреляционная диаграмма
Correlation diagram

мейства металлопротеиназ и регулирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, выход лейкоцитов из сосудистого русла в локус воспаления через эндотелиальный монослой сосудистой базальной мембраны, участвует в стимуляции про- и противовоспалительных реакций [25, 26].

Выводы

1. На фоне лечения риамилловиром отмечалось укорочение длительности симптомов НКВИ, в том числе одышки в 2 раза ($p < 0,05$), катаральных симптомов в 2,7 раза, лихорадки в 1,3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с фавипиравиром;
2. Период реконвалесценции в группе пациентов, пролеченных риамилловиром, сопровождался увеличением уровня лейкоцитов и CD 3+ лимфоцитов в 1,9 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой с фавипиравиром, что отражало активацию клеточного иммунитета.
3. На фоне лечения риамилловиром, в динамике уровень MMP-9 был выше в 3 раза, чем в группе с фавипиравиром ($p < 0,05$), была вы-

явлена корреляционная связь между уровнем MMP-9 и длительностью клинических проявлений, уровнем MMP-9 и CD 4+ и CD 3+ лимфоцитами, отражающая кооперацию Т-клеточного звена с экспрессией MMP-9.

Заключение

В результате проведенного исследования установлена безопасность и эффективность препарата риамилловир в отношении COVID-19, в части сокращения выраженности и длительности симптомов. Более быстрая элиминация вируса из организма, благодаря противовирусному действию препарата риамилловир, позволяет быстрее купировать развитие инфекции (ограничить/снизить выраженность воспалительный процесс в лёгких) и, как следствие, восстановить нормальное функционирование систем организма.

Литература/References

1. Баранова Н.И., Ашчина Л.А., Болгова А.И., Лесина О.Н. Влияние фармакотерапии на иммунный ответ у пациентов с COVID-19. Казанский медицинский журнал. 2023; 104 (6): 805–812. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ322842>. EDN DRVDBS. [Baranova N. I., Ashchina L. A., Bolgova A. I., Lesina O. N. Vliyanie farmakoterapii na immunnyj otvet u patientsov s COVID-19. Kazanskij meditsinskij zhurnal. 2023; 104 (6): 805–812. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ322842>. EDN DRVDBS. (in Russian)]
2. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W-C. et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell. 2020; 181 (5): 1036–1045.e9. doi: [10.1016/j.cell.2020.04.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026).
3. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020; 17 (5): 541–543. doi: [10.1038/s41423-020-0401-3](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3).

4. Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. 6 (1): 40–47. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.1.6>. [Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. Osobennosti gematologicheskikh i gemostaziologicheskikh pokazatelej pri koronavirusnoj infektsii COVID-19 i vnebol'nicnoj pnevmonii. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. 6 (1): 40–47. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.1.6>. (in Russian)]
5. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Мальцев О.В., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинин Ю.С., Сорокин П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамилловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотер.* 2021; 66 (5–6): 48–57. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57>. [Sabitov A. U., Kovtun O. P., Batskalevich N. A., Maltsev O. V., Zhdanov K. V., Esaulenko E. V., Tikhonova E. P., Kalinina Yu. S., Sorokin P. V., Chepur S. V., Stepanov A. V. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 5–6: 48–57. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57>. (in Russian)]
6. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Львов Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинин Ю.С., Сорокин П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамилловир в этиотропной терапии гриппа. *Антибиотики и химиотер.* 2021, 66; 5–6: 58–71. doi: <https://doi.org/110.24411/0235-2990-2021-66-6-6-58-71>. [Sabitov A. U., Kovtun O. P., Batskalevich N. A., Lvov N. I., Zhdanov K. V., Esaulenko E. V., Tikhonova E. P., Kalinina Yu. S., Sorokin P. V., Chepur S. V., Stepanov A. V. Meta-analysis of randomized clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of influenza. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 5–6: 58–71. <https://doi.org/110.24411/0235-2990-2021-66-6-6-58-71>. (in Russian)]
7. Сабитов А.У., Лioзнов Д.А., Жданов К.В., Тихонова Е.П., Эсауленко Е.В., Ковтун О.П., Кузнецов П.Л. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата риамилловира в терапии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (5): 515–520. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202770>. [Sabitov A. U., Lioznov D. A., Zhdanov K. V., Tikhonova E. P., Esaulenko E. V., Kovtun O. P., Kuznetsov P. L. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti preparata riamilovira v terapii COVID-19. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2024; 96 (5): 515–520. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202770>. (in Russian)]
8. Сабитов А.У., Лioзнов Д.А., Жданов К.В., Тихонова Е.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамилловир для профилактики COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (3): 229–234. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202652>. [Sabitov A. U., Lioznov D. A., Zhdanov K. V., Tikhonova E. P., Esaulenko E. V., Sorokin P. V. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti primeneniya preparata riamilovir dlya profilaktiki COVID-19. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2024; 96 (3): 229–234. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202652>. (in Russian)]
9. Холубар М., Субраманиан А., Пурингтон Н., Хедлин Х., Баннинг Б., Уолтер К.С. и др. Фавипиравир для лечения амбулаторных пациентов с бессимптомным или неосложненным COVID-19: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2. *Клин Инфекционный Дис.* 2021. 22.11.21266690. 2022. [Kholubar M., Subramanian A., Purington N., Khdlin Kh., Banning B., Ulter K. S. i dr. Favipiravir dlya lecheniya ambulatornykh patsientov s bes-simptomnym ili neoslozhnennym COVID-19: dvoynoe slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruемое issledovanie fazy 2. *Klin Infektsionnyj Dis*. 2021. 22.11.21266690. 2022. (in Russian)]
10. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S., Wang Z., Zhang Z., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020-6 (10): 1192–1198. doi: [10.1016/j.eng.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007). Epub 2020 Mar 18. PMID: 32346491- PMCID: PMC7185795.
11. Ара Первин Р, Насир М., Мурид М.М., Назрин Р, Ахмед С.Н. Ремдесивир и фавипиравир изменяют печёночно-почечный профиль у пациентов с COVID-19: перекрестное наблюдение в Бангладеш. *ijmsci*. 2021; 8: 5196–5201. [Ara Pervin R., Nasir M., Murshed M.M., Nazrin R., Akhmed S.N. Remdesivir i favipiravir izmenyayut pechenochno-pochechnyj profil' u patsientov s COVID-19: perekrestnoe nabljudenie v Bangladesh. *ijmsci*. 2021; 8: 5196–5201. (in Russian)]
12. Chen C., Zhang Y., Huang J., Yin P., Cheng Z., Wu J., Chen S., Zhang Y., Chen B., Lu M., Luo Y., Ju L., Zhang J. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol*. doi: [10.3389/fphar.2021.683296](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683296).
13. Лу Ю., Лю Л., Яо Х., Ху Х., Су Дж., Сюй К. и др. Клинические результаты и концентрации балоксавира марбоксила и фавипиравира в плазме у пациентов с COVID-19: исследовательское рандомизированное контролируемое исследование. *Eur J Pharm Sci*. 2021; 157. [Lu Jyu., Ljyu L., Yao Kh., Khu Kh., Su Dzh., Sfyuj K. i dr. Klinicheskie rezul'taty i kontsentratsii baloksavira marbokсила i favipiravira v plazme u patsientov s COVID-19: issledovatel'skoe randomizirovannoe kontroliruемое issledovanie. *Eur J Pharm Sci*. 2021; 157. (in Russian)]
14. Fomina D.S., Poteshkina N.G., Beloglazova I.P., Mutovina Z.Yu., Samsonova I.V., Kovalevskaya E.A., Zagrebneva A.I., Frolova N.F., Krlikova D.S., Kruglova T.S., Bobrikova E.N., Serdotetskova S.A., Manchenko O.V., Markova T.N., Chernov A.A., Lysenko M.A. Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups. *PULMONOLOGIYA*. 2020; 30 (2): 164–172. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172>.
15. Чжао Х, Чжэ Ц, Чжан С, Ли Джэ, Вэй М, Цинь Ю. и др. Тоцилизумаб в сочетании с фавипиравиром при лечении COVID-19: многоцентровое исследование с небольшой выборкой. *Биомед фармакотер.* 2021; 133. [Chzhao Kh., Chzhu Ts., Chzhan S., Li Dzh., Vej M., Tsin' Jyu. i dr. Totsilizumab v sochetanii s favipiraviroм pri lechenii COVID-19: mnogotsentrovое issledovanie s nebol'shoj vyborkoj. *Biomed farmakoter*. 2021; 133. (in Russian)]
16. Potapnev M.P. Cytokine storm. Causes and consequences. *Immunologiya*. 2021; 42 (2): 175–188. doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188>.
17. Nevzorova V.A., Tilik T.V., Gilifanov E.A., Vakhrusheva S.E., Panchenko E.A., Kudryavtseva V.A., Lukyanov P.A. Concentration of free metalloproteinase MMP9 and complex MMP9/TIMP1 in blood serum in patients with coexisting stable chronic obstructive lung disease and ischemic heart disease. *Pulmonologiya*. 2011; 2: 75–80. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-75-80>.
18. Willeford A., Suetomi T., Nickle A., Hoffman H.M., Miyamoto S., Heller Brown J. CaMKII δ -mediated inflammatory gene expression and inflammatory activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis. *JCI Insight*. 2018 Jun 21; 3 (12). doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97054>. PMID: 29925681- PMCID: PMC6124412.
19. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Carolina D' Avila-Mesquita*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112067>.
20. Volchkova E.V., Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Potential predictors of severe course and outcome of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*. 2023-33 (2): 225–232. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-225-232/>.
21. Nasr El-Din A., Ata K.A.E., Abdel-Gawad A.R., Fahmy N.F. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese-Diabetic Patients. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 4015–4025. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S329004>. PMID: 34611417- PMCID: PMC8487291.
22. Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K., Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based metaanalysis. *Life Sci*. 2020; 257: 118096. doi: [10.1016/j.lfs.2020.118096](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118096).
23. Ueland T., Holter J., Holten A. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *J Infect*. 2020; 81: 41–43. doi: [10.1016/j.jinf.2020.06.061](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.061).
24. Liu L., Wang P., Nair M.S. et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*. 2020- 450–456. doi: [10.1038/s41586-020-2571-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2571-7).
25. Василькова Т.В., Тимофеев А.Ю., Данович П.Ю., Барбачев К.И., Абакунчик Н.С. Матриксные металлопротеиназы как медиатор патогенетических процессов. *Интернаука*. 2017; 27: 10–11. [Vasil'kova T.V., Timofeev A.Jyu., Danovich P.Jyu., Barbachev K.I., Abakunchik N.S. Matriksnyye metalloproteinazy kak mediator patogeneticheskikh protsessov. *Internauka*. 2017; 27: 10–11. (in Russian)]

26. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. 2016 Mar 15–44 (3): 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015. PMID: 26982353- PMCID: PMC4794754.

Поступила / Received 04.08.2024
Принята в печать / Accepted 14.08.2024

Информация об авторах

Сабитов Алебай Усманович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0858-9529

Москалёва Юлия Николаевна — аспирант кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета; заведующая приёмным отделением инфекционной службы «Городской клинической больницы № 40», Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6281-4654

Хаманова Юлия Борисовна — д. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета; врач-иммунолог «Городской клинической больницы № 40», Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9929-6531

Камаев Евгений Юрьевич — к. м. н., заведующий отделением лабораторной диагностики Областного клинического медицинского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 009-009-4742-4875

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

Медведева Мария Дмитриевна — студентка 6-го курса Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0009-0001-8107-2801.

About the authors

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

Yulia N. Moskaleva — postgraduate student, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Admissions Department of the Infectious Diseases Service, City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6281-4654

Yulia B. Khamanova — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Immunologist, City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9929-6531

Evgeny Yu. Kamaev — Ph. D. in Medicine, Head of the Laboratory Diagnostics Department of the Regional Clinical Medical Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 009-009-4742-4875

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

Maria D. Medvedeva — 6th year student of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0009-0001-8107-2801.

Анемия при язвенном колите: факторы риска и оптимизация терапии

Т. Е. ЧЕРНЫШОВА¹, *С. Н. СТЯЖКИНА¹, А. А. ВАЛИНУРОВ², В. В. СОКОЛОВА¹

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Городская клиническая больница № 7 Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Россия

Резюме

Введение. Дефицит железа или железодефицитная анемия (ЖДА) являются одними из наиболее распространенных системных осложнений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Такие симптомы, как усталость, снижение способности концентрироваться и снижение толерантности к физической нагрузке, могут имитировать общие симптомы ВЗК и поэтому могут легко игнорироваться. Многочисленные исследования показали, что анемия является основным фактором снижения качества жизни у пациентов с ВЗК. Однако коррекция анемии может значительно улучшить качество жизни пациентов с ВЗК. Поэтому рекомендуется, чтобы каждый пациент с ВЗК регулярно проходил скрининг на дефицит железа и анемию. При обнаружении следует начать соответствующее обследование и лечение. **Цель исследования** — проанализировать причины развития железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии хронических заболеваний у пациентов язвенным колитом в Удмуртии. **Материал и методы.** Проведен анализ клинических протоколов, лабораторных и инструментальных данных 101 пациента с язвенным колитом в возрасте от 18 до 82 лет, включенных в «Республиканский регистр больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника» Удмуртии. **Заключение.** Анемия является наиболее распространенным системным осложнением у пациентов с ВЗК, к которым относится язвенный колит, в связи с чем ведутся поиски новых улучшенных методов диагностики и лечения анемии при язвенном колите.

Ключевые слова: язвенный колит; воспалительное заболевание кишечника; дефицит железа, железодефицитная анемия; коррекция анемии

Для цитирования: Чернышова Т. Е., Стяжкина С. Н., Валинуров А. А., Соколова В. В. Анемия при язвенном колите: факторы риска и оптимизация терапии. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (7–8): 37–43. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-37-43>. EDN: PVTJVM.

Anaemia in Patients with Ulcerative Colitis: Risk Factors and Therapy Optimization

TATYANA YE. CHERNYSHOVA¹, *SVETLANA N. STYAZHINA¹,
ARTUR A. VALINUROV², VARVARA V. SOKOLOVA¹

¹ Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

² City Clinical Hospital No. 7 of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

Abstract

Background. Iron deficiency or iron-deficiency anaemia (IDA) are some of the most common systemic complications of inflammatory bowel diseases (IBD). Symptoms such as fatigue, reduced ability to concentrate, as well as decreased exercise tolerance can mimic common symptoms of IBD and therefore can be easily ignored. Numerous studies have shown that anaemia is a major contributor to reduced quality of life in patients with IBD. However, the correction of anaemia can significantly improve the quality of life of patients with IBD. Therefore, it is recommended that every patient with IBD undergo regular screening for iron deficiency and anaemia. If they are detected, appropriate examination and treatment should be initiated. **The aim of the study** was to analyse the causes of IDA and anaemia for chronic conditions in ulcerative colitis patients in Udmurtia. **Material and methods.** Clinical protocols, laboratory and instrumental data of 101 patients with ulcerative colitis aged from 18 to 82 years included in the «Republican register of patients with chronic inflammatory bowel diseases» of Udmurtia were analysed. **Results of discussion.** Anaemia is the most widespread systemic complication in patients with IBD, which includes ulcerative colitis. In this regard, new and improved methods of diagnosing and treating anaemia in ulcerative colitis are being searched for.

Keywords: ulcerative colitis; inflammatory bowel disease; iron deficiency, iron-deficiency anaemia; anaemia correction

For citation: Chernyshova T. Ye., Styazhina S. N., Valinurov A. A., Sokolova V. V. Anaemia in patients with ulcerative colitis: risk factors and therapy optimization. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (7–8): 37–43. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-37-43>. EDN: PVTJVM.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: sstazkina064@gmail.com



EDN: PVTJVM

*Correspondence to:
E-mail: sstazkina064@gmail.com



Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), объединяющие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), относятся к хроническим прогрессирующим аутоиммунным заболеваниям, поражающим преимущественно подвздошную и толстую кишку с развитием разнообразных кишечных и внекишечных проявлений [1–4].

Это одна из наиболее серьёзных и нерешённых проблем в современной гастроэнтерологии, что обусловлено высоким и постоянно растущим уровнем заболеваемости, недостаточно изученными факторами риска, непрогнозируемым течением и сложностями в выборе лечебной тактики.

Социальная значимость язвенного колита обусловлена преобладанием заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста, снижением качества жизни, высоким выходом пациентов на инвалидность [1, 4, 5].

К наиболее распространённым осложнениям ЯК относится анемия. Частота встречаемости анемии колеблется от 13 до 60% [6–8]. Известно, что анемия во многом определяет прогноз любого заболевания, в том числе язвенного колита, затрагивая качество жизни и трудоспособность пациентов, является частой причиной госпитализации, как в терапевтические, так и в хирургические отделения. Основной тип анемии у пациентов ЯК — железодефицитная анемия. Значительно реже регистрируется В₁₂-дефицитная анемия [6–11].

В последние годы в литературе активно обсуждается проблема анемии хронических заболеваний (АХЗ), которая считается 2-й по частоте причиной развития анемии во всём мире [7, 12, 13].

В соответствии с пунктами 2.2.1. European Crohn's and Colitis Organisation Anaemia Consensus (2015) скрининг диагностики анемии включает: клинический анализ крови, определение уровня ферритина, процента насыщения трансферрина, подсчёт ретикулоцитов, сидероцитов, определение общего белка и белковых фракций, мочевины, креатинина, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки. В сложных случаях проводится исследование пункта костного мозга и определение уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в крови.

В табл. 1 приведены критерии дифференциальной диагностики основных вариантов анемии

по показателям общего анализа крови, характерных для пациентов ЯК.

Железодефицитная анемия (ЖДА) у пациентов ЯК выявляется с частотой от 18 до 52% [13]. Этиология ЖДА связана с потерями железа из язвенных дефектов желудочно-кишечного тракта, проблемами питания, возможным нарушением абсорбции железа и эритропоэза с формированием микроцитарной гипохромной анемии [6, 10, 14].

Распространёнными симптомами ЖДА являются синдром беспокойных ног, глоссит, хейлоз и койлонихии, извращение вкуса с влечением к употреблению непищевых субстанций (например, льда, почвы, краски, крахмала, золы).

Лабораторные признаки ЖДА хорошо известны: микроцитоз, гипохромия, сниженный или нормальный уровень ретикулоцитов, снижение уровня сывороточного железа, ферритина и процента насыщения трансферрина с увеличением общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС).

При анализе причин ЖДА важно учесть особенности питания пациентов. Известно, что в продуктах животного происхождения железо двухвалентное, которое легко растворяется в щелочной среде тонкой кишки и хорошо всасывается. Железо из растительных продуктов трёхвалентное и для его поступления в кровоток необходимо, прежде всего, достаточное количество соляной кислоты в желудке, т. к. только в этом случае оно может стать двухвалентным и начать всасываться в тонком кишечнике.

У пациентов ЯК имеются особенности интерпретации значений уровня ферритина. При отсутствии клинических, эндоскопических или биохимических признаков активности болезни уровень ферритина ниже 30 мкг/л является достоверным признаком железодефицита, но при активности воспалительного процесса он может повышаться, несмотря на «пустые» запасы железа.

В₁₂-дефицитная анемия — заболевание, связанное с дефицитом кобаламина, цианокобаламина с характерным снижением количества эритроцитов и гемоглобина. У пациентов ЯК недостаток витамина В₁₂ связан не только с патологией кишечника, но и сам вызывает его поражение, как и сопутствующие неврологические расстройства *per se*.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика по показателям ОАК

Table 1. Differential diagnosis according to FBC indicators

Показатель	ЦП	Лейкоциты	Тромбоциты	Ретикулоциты	Билирубин	Сывороточное железо
Железодефицитная анемия	Снижен	Норма	Норма	Норма	Норма	Снижен
Мегалобластные анемии	Повышен	Норма или ↓	Снижен	Норма или снижен	Норма или повышен	Норма
Анемия хронического заболевания	Норма	Повышен или снижен	Норма или повышен	Норма или снижен	Норма	Норма или снижен

Витамин В₁₂ не синтезируется в организме, его запасы пополняются только за счёт пищи и, прежде всего, продуктов животного происхождения, таких как: мясо, субпродукты и морепродукты, а поступление в организм витамина В₁₂ возможно только в присутствии внутреннего фактора Кастла, который синтезируется клетками слизистой оболочки желудка. Образовавшийся комплекс взаимодействует с рецепторами клеток слизистой оболочки подвздошной кишки, позволяя кобаламину попасть в кровь, связаться с транспортным белком — транскобаламином и поступить в костный мозг, где он участвует в процессе кроветворения.

Снижение кислотности желудочного сока — вторая важная причина нарушения всасывания витамина В₁₂, как и длительный приём лекарственных средств, снижающих секрецию соляной кислоты, а также формирование синдрома мальабсорбции.

Третья причина — возможный аутоиммунный характер В₁₂-дефицитной анемии, т. к. учитывая аутоиммунный генез ЯК, организм может продуцировать антитела не только против клеток желудка и кишечника, но и внутреннего фактора Кастла.

Для мегалобластной анемии характерен макроцитоз. Однако при сочетании ЖДА с дефицитом витамина В₁₂ размеры эритроцитов могут быть нормальными. Характерна гиперхромия. ОЖСС, отражающая количество железа, способного связаться с трансферрином, может быть нормальной или сниженной, как и уровень ретикулоцитов, но при этом уровень железа и ферритин в сыворотке крови регистрируется как нормальный или повышенный. Наиболее информативным методом доказательства дефицита витамина В₁₂ является определение их концентрации в крови методом ИФА.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) — анемия, которая может быть обусловлена любой хронически протекающей инфекцией. Характерной чертой этого типа анемии является сочетание гипохромии с достаточными его запасами в ретикулоэритроцитарной системе. В патогенезе АХЗ чаще всего сочетается несколько факторов, ведущих к снижению срока жизни эритроцитов с формированием блокады перехода железа из ретикулоэритроцитарных клеток в эритроциты и угнетением эритропоэза.

АХЗ характерна для заболеваний, связанных с активацией клеточного иммунитета, к которым относится ЯК. Новое в патогенезе АХЗ при ЯК — раскрытие роли провоспалительных цитокинов (IL1a, IL1b, TNFa) в экспрессии гепсидина печени. Гепсидин — железорегуляторный гормон печени, способствующий повышению естественной резистентности организма к инфекции, что

связано с его прямым бактерицидным действием и снижением доступности железа для микроорганизмов [13, 15–17].

Цель исследования — оценить факторы риска развития анемии при язвенном колите и перспективы её коррекции препаратами гемового железа.

Материал и методы

Проанализированы амбулаторные карты и карты диспансерного наблюдения 101 пациента язвенным колитом в возрасте от 18 до 82 лет, включённых в «Республиканский регистр больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника» Удмуртской Республики.

Лабораторное исследование проведено на оборудовании Abbott (Германия). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек проводилось на аппарате «Esaote MyLab». Анализировался характер диеты, режим питания, тип нарушения пищевого поведения по опроснику «Оценка пищевого поведения» — DQEB (Dutch Questionnaire of Eating Behaviour). Всем пациентам проведена фиброгастроудоденоскопия (ФГДС) с оценкой pH желудочного сока и морфологии слизистой, а также колоноскопия с забором не менее 4 биоптатов из отделов толстой и подвздошной кишки (как поражённых, так и интактных) с последующим гистологическим исследованием.

Статистическая обработка проведена с применением программы обработки электронных таблиц Microsoft Excel. Полученные в результате исследования данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрических методов статистики (критерий Стьюдента). Разницу средних величин считали достоверной при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости). С целью определения значимости различий применяли непараметрические критерий Вилкоксона (T) для связанных совокупностей и критерий Вилкоксона–Манна–Уитни (U) для независимых совокупностей.

Результаты и обсуждение

При изучении историй болезни и амбулаторных карт пациентов ЯК на этапе формирования группы наблюдения выявлена высокая частота системной внекишечной патологии (табл. 2).

У всех пациентов на фоне язвенного колита наиболее часто регистрировалась патология отделов желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреатобилиарной системы. У каждого второго пациента регистрировалась патология костно-мышечной системы и анемия.

Современные рекомендации по диагностике и лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника «European Crohn's and Colitis Organisation Anaemia Consensus, 2015» отмечают важность ранней диагностики, профилактики и лечения анемии у пациентов ЯК [6].

Оценена корреляционная взаимосвязь анемии с проводимой терапией. Зарегистрирована значимая взаимосвязь частоты анемии и терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5 АСК), которую получали 68 (67,3%) больных ($r = 0,65$; $p < 0,01$), как и при проведении сочетанной тера-

Таблица 2. Системные проявления язвенного колита
Table 2. Systemic manifestations of ulcerative colitis

Заболевание	Число	
	абс.	%
Анемия	51	50,5
Заболеваний кожи и слизистой полости рта	25	24,8
Глазные болезни	3	2,9
Хроническая патология лёгких и бронхов	15	14,9
Гастроэнтерологические заболевания	101	100
Патология гепатобилиарной системы	34	33,7
Патология поджелудочной железы	25	24,8
Патология суставов и позвоночника	52	51,5
Эндокринные заболевания	23	22,8
Сердечнососудистая патология	19	18,8

пии препаратами 5 АСК с системными глюкокортикоидными (ГКС) и/или иммуносупрессорами, которую получали 33 (32,7%) пациента ($r=0,42$; $p<0,01$). Подключение в 9 случаях дополнительной биологической терапии ремикейдом в стандартных дозировках (5 мг/кг массы тела) не оказывало дополнительного влияния на показатели анемии.

При анализе особенностей клинических проявлений анемии во всех случаях регистрировались общие симптомы, обусловленные развивающейся гипоксией: бледность кожных покровов и слизистых оболочек, общая слабость, головные боли, периодически ортостатическое головокружение, одышка. Были характерны жалобы, отражающие сидеропенический синдром, обусловленный тканевым дефицитом железа: сухость во рту — 12 (29,3%), ломкость и выпадение волос — 29 (70,7%), ломкость ногтей — 21 (51,2%).

Признаки возможной V_{12} -дефицитной анемии в виде фуникулярного миелоза (онемение, чувство покалывания) отмечены только в 5 (12,2%) случаях в виде признаков симметричной нейропатии нижних конечностей с изолированными нарушениями вибрационной чувствительности, атаксией.

В полном анализе крови в 23 (56%) случаях отмечен нормальный, в 9 (22%) — средний и в 9 (22%) — низкий объём эритроцитов. Концентрация эритроцитов была достоверно ниже у больных, получавших сульфасалазин ($p<0,05$). Число ретикулоцитов у 26 (63,4%) пациентов было снижено, у 15 (36,6%) — нормальное.

Анализ критериев анемии у 51 пациента по классификации EORTC (Европейское общество диагностики и лечения рака), основанных на показателе уровня гемоглобина выявил лёгкую анемию (Hb 120–100 г/л) у 21 (41,2%), средней тяжести (Hb 100–80 г/л) — у 24 (47,0%), тяжёлую анемию (Hb 80–65 г/л) — у 6 (11,8%).

Все пациенты с уровнем Hb менее 80 г/л получали терапию ГКС в комбинации с иммуносу-

прессором. Во всех случаях процент насыщения трансферрина был менее 20%, что отражало отношение уровня железа в крови пациента к показателю общей железосвязывающей способности и являлось характерным признаком ЖДА. Насыщение трансферина железом было более низким у больных, получавших ГКС ($p<0,05$) и ГКС в сочетании с иммуносупрессорами ($p<0,01$).

Учитывая, что у ряда пациентов при проведении ФГДС зарегистрированы маркеры субатрофического гастрита — 24 (23,8%) пациента и атрофического гастрита — 21 (20,8%) пациент, а при оценке особенностей диеты выявлен крайне редкий приём морепродуктов и блюд, приготовленных из печени, была проведена оценка уровня витамина V_{12} иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе IMMULITE 2000/2000 XPI. Только в 3 случаях зарегистрировано снижение уровня витамина V_{12} , составив 106–158–180 пг/мл (референсные значения 197–771 пг/мл).

Особый интерес у пациентов ЯК представил анализ возможного формирования АХЗ. Известно, что диагностическими критериями изолированной АХЗ является уровень ферритина более 100 мкг/л. Между тем из 51 пациента с анемией у 32 (62,7%) концентрация ферритина была менее 100 мкг/л ($73,0\pm 3,9$ мкг/л), что расценено как сочетание АХЗ с ЖДА.

Анализ факторов риска анемии выявил высокую частоту нарушений режима питания, её полноценности и особенностей пищевого поведения (рис. 1).

Для оценки роли полноценности рациона питания (соотношение белков–жиров–углеводов) было сформировано 2 группы у пациентов: 1-я группа — пациенты с ЯК и отсутствием на момент исследования диагностированной анемии и 2-я группа — пациенты с ЯК и анемией. У пациентов 2-й группы практически не зарегистрировано случаев полноценного пищевого рациона. Проблемы питания объяснялись частыми рецидивами заболевания и, соответственно, с частым диспепсическим и болевым синдромами, когда больные ограничивали себя в употреблении свежих овощей и фруктов (см. рис. 1).

Для пациентов с уровнем гемоглобина более 100 г/л было характерно приближение диеты к оптимальному сочетанию белков, жиров и углеводов с регулярным включением в пищевой рацион свежих овощей и фруктов.

Вторым важным фактором, способствующим формированию анемии, явилась высокая полиморбидность этой группы пациентов, связанная, прежде всего, с патологией панкреатогепатобилиарной системы, формированием синдромов мальабсорбции и мальдигестии: нарушениями энтерального переваривания и всасывания.

Третьим патогенетически значимым фактором развития анемии и низкой эффективности

проводимой терапии могло явиться снижение кислотности желудочного сока.

Всем пациентам с анемией, по данным амбулаторных карт и выписок из историй болезни, неоднократно проводилась её коррекция. Однако у 13 человек терапия препаратами железа была низкая и крайне непродолжительная, что потребовало анализа её причин и оптимизации терапии.

Коррекция ЖДА и восполнение недостатка железа возможно как внутривенным, так и пероральным путём. Фонды здравоохранения более склонны к пероральной терапии у пациентов из-за простоты дозирования, сохранения венозных сосудов для будущих сосудистых подходов и стоимости лечения. Согласно положениям ЕССО «Anaemia 2E, EL1 (2015)», лечение препаратами железа показано пациентам ЯК при диагностированной ЖДА.

В настоящее время спектр препаратов перорального железа существенно расширился, что связано с необходимостью повышения их эффективности и улучшения переносимости.

Всем пациентам при регистрации анемии были назначены препараты двухвалентного железа. У 28 из 51 пациента с диагностированной анемией была достигнута её коррекция, но во всех случаях регистрировались побочные эффекты, которые сопровождались низкой приверженностью пациентов к лечению и были связаны с раздражающим влиянием неабсорбированного высокоактивного двухвалентного железа на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (рис. 2).

Приём препаратов 2-валентного железа сопровождался симптомами желудочной — 13 (25,5%) и кишечной — 19 (37,3%) диспепсии, абдоминальным болевым синдромом — 9 (17,6%).

Как указывалось выше, у 23 человек терапия препаратами железа была непродолжительна в связи с низкой и/или непродолжительной эффективностью терапии. В этой группе пациентов мы оценили перспективы применения препарата гемового железа (Глибифер® форте, Бельгия), который относится к поколению новых составов для перорального приёма препаратов железа.

Существенным преимуществом препарата является повышенное всасывание гемового железа по сравнению с обычными препаратами железа благодаря специфическим механизмам всасывания в желудочно-кишечном тракте. Фиксированная комбинация гемоглобина и сульфата железа позволяла препарату не только лучше усваиваться, но и облегчала абсорбцию сульфата железа, позволяя снизить побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Гемовое железо имеет природное происхождение, высокую биодоступность, удобство дозирования, независимо от приёма пищи и лекарств, снижение раздражения слизистой оболочки пи-

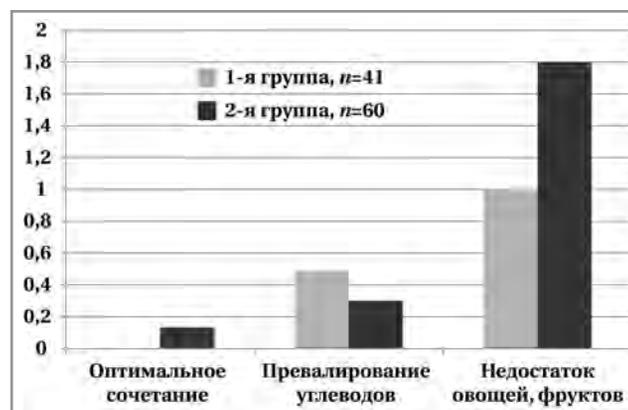


Рис. 1. Факторы риска анемии.

Fig. 1. Risk factors for anemia.

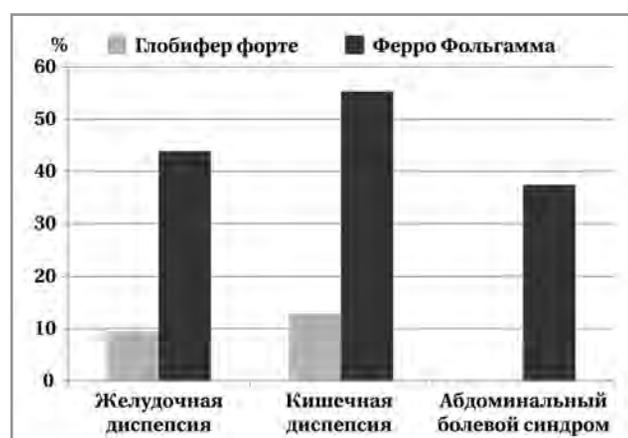


Рис. 2. Побочные эффекты продолжительной коррекции анемии пациентов ЯК.

Fig. 2. Side effects of long-term correction of anemia in UC patients.

щеварительного тракта, хорошую переносимость и высокую комплаентность пациента.

В процессе терапии отслеживалось снижение и ликвидация не только лабораторно-клинических проявлений анемии, но и улучшение качества жизни: повышение жизненных сил, бодрости и физического состояния пациентов. Важно, что препарат имеет двойной механизм абсорбции из пищеварительного тракта: эндоцитоз, опосредованный специфическими рецепторами на микроворсинках энтероцитов; прямой транспорт через гем-специфические транспортёры гемового железа способствует поглощению негемового железа и не зависит от диетических факторов.

Анализ отдалённых результатов терапии в течение шести месяцев, показали, что полипептид гемового железа имеет высокую эффективность и безопасность, что позволило избежать внутривенного введения железа, основным недостатком которого является повреждение сосудов и возникновение побочных эффектов, включая окислительный стресс, вторичный гемохроматоз.

Применение полипептида гемового железа *per os* является оптимальной терапевтической стратегией восстановления железа у больных ЯК. Динамика показателей представлена на рис. 3.

Важно учесть, что для пациентов с ЯК характерна высокая частота вовлечения в патологический процесс всех или большинства отделов желудочно-кишечного тракта, что затрудняет поступление железа, а в этом случае неиспользованное железо оказывает токсическое воздействие.

Заключение

В большинстве случаев анемия, ассоциированная с ЯК, является сочетанием нескольких патофизиологических вариантов анемии. Наиболее значимой, несомненно, является железодефицитная анемия, обусловленная периодической потерей крови в связи с основной патологией, а также проблемами пищеварения и особенностями диеты пациентов.

Зарегистрирован незначительный вклад витамина В₁₂, что можно также связать с дефектами диеты пациентов и формированием субатрофического и атрофического процесса в желудочно-кишечном тракте со снижением уровня внутреннего фактора Кастла.

Важно, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника анемия является не только лабораторным маркером хронической кровопотери, но и осложнением заболевания *per se*, что требует рациональных диагностических и терапевтических подходов.

Можно выделить несколько патофизиологических механизмов развития анемии у пациентов ЯК:

- хроническая кровопотеря;
- увеличение синтеза гепсидина в ответ на хронический воспалительный процесс в кишечнике с нарушением всасывания и рециркуляции железа, делая его недоступным для участия в синтезе гемоглобина;
- нарушение иммунитета с активацией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1-бета, фактор некроза опухолей-альфа, интерферон-бета) и гемофагоцитоза, ухудшая доступность железа;

Литература/References

1. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali W.A., Ferris M., Chernoff G. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142 (1): 46–e30. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
2. Gasche C., Lomer M.C., Cavill I., Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004; 53 (8): 1190–1197. doi: 10.1136/gut.2003.035758.
3. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Ведута О.И. Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский алфавит*. 2021; 20: 29–34. [Uspenskij Jyu.P., Fominykh Jyu.A., Nadzhafova K.N., Veduta O.I. Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya anemicheskogo sindroma u patsientov s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. *Meditinskij Alfavit*. 2021; 20: 29–34. (in Russian)]

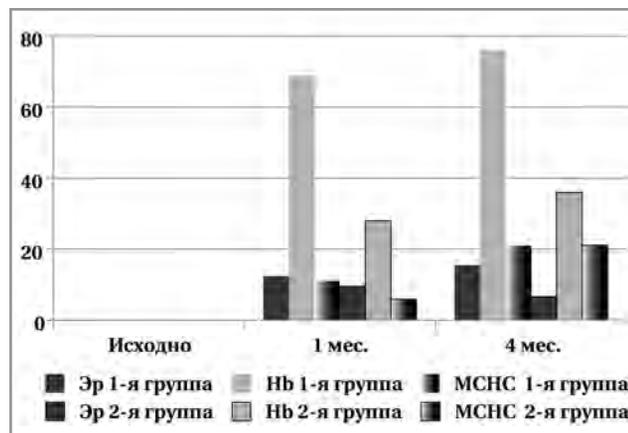


Рис. 3. Динамика прироста уровня эритроцитов, гемоглобина и средней концентрации гемоглобина в эритроците (%) на этапах реабилитации.

Fig. 3. Dynamics of the increase in the level of erythrocytes, hemoglobin, and average concentration of hemoglobin in erythrocytes (%) at the different stages of rehabilitation.

• проводимая терапия заболевания и, прежде всего, приём препаратов 5 АСК может также стать причиной развития ЖДА, спровоцировать развитие гемолитической анемии и миелодиспластического синдрома. Анемия у пациентов ЯК является частью гематологического стресс-синдрома на фоне эндогенной интоксикации, метаболических нарушений, касающихся гомеостаза железа, нарушений фагоцитоза и иммунной системы.

Применение биологически активной добавки ГлобиФер форте, представленное в электронном издании справочника Видаль 2024 г., является перспективной терапевтической стратегией патогенетической терапии анемии у больных ЯК за счёт двойного механизма абсорбции: эндоцитоз и прямой транспорт через гем-специфические транспортёры.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

4. Oustamanolakis P., Koutroubakis I.E., Kouroumalis E.A. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis*. 2011; 5: 381–391. doi: 10.1016/j.crohns.2011.03.010.
5. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Диагностика и лечение взрослых пациентов с болезнью Крона (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 3: 45–51. [Ivashkin V.T., Shelygin Jyu.A., Abdulganieva D.I. i dr. Diagnostika i lechenie vzroslykh patsientov s bolezn'ju Krona (Rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoy assotsiatsii po lecheniyu bolezni Krona u vzroslykh). *Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2012; 3: 45–51. (in Russian)]
6. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1011–1023. doi: 10.1056/nejmra041809.

7. Dignass A. U., Gasche C., Bettenworth D., Birgegård G., Danese S., Gisbert J. P., Gomollon F. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015; 9 (3): 211–222. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
8. Суржикова Г.С., Клочкова-Абельянц С.А. Белки-регуляторы метаболизма железа в дифференциальной диагностике железодефицитных анемий. *Медицина в Кузбассе*. 2022; 21 (3): 36–40. [Surzhikova G.S., Klochkova-Abel'yants S.A. Belki-regulyatory metabolizma zheleza v differentsial'noj diagnostike zhelezodefitsitnykh anemij. *Meditsina v Kuzbasse*. 2022; 21 (3): 36–40. (in Russian)]
9. Ershler W., Chen K., Reyes E., Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health*. 2005; 8: 629–638. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.00058.
10. Губонина И.В., Щукина О.Б., Стуклов Н.И., Гапонова Т.В., Абдулганиева Д.И., Князев О.В., Губонина Н.С. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Альманах Клинической Медицины*. 2019; 47 (8): 721–732. [Gubonina I.V., Shchukina O.B., Stuklov N.I., Gaponova T.V., Abdulganieva D.I., Knyazev O.V., Gubonina N.S. Anemiya pri vospalitel'nykh zabolovaniyakh kishechnika: podkhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2019; 47 (8): 721–732. (in Russian)]
11. Revel-Vilk S., Tamary H., Broide E., Zoldan M., Dinari G., Zahavi I., Yaniv I., Shamir R. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 585–589. doi: 10.1007/s004310000491.
12. Gisbert J.P., Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 May; 103 (5): 1299–307. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x. PMID: 18477354.
13. Галютдинова Г.Р., Бакиров Б.А., Хисматуллина Г.Я., Гайсина Ю.И. Железодефицитная анемия как один из ведущих синдромов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019; 14: 1 (79): 8–11. [Galyautdinova G.R., Bakirov B.A., Khismatullina G.Ya., Gajgina Yu.I. Zhelezodefitsitnaya anemiya kak odin iz vedushchikh sindromov u patsientov s vospalitel'nyimi zabolovaniyami kishechnika. *Meditsinskij Vestnik Bashkortostana*. 2019; 14: 1 (79): 8–11. (in Russian)]
14. Осипян Е.Э., Дроздов В.Н., Сереброва С.Ю., Шулятьева Н.В., Шух Е.В. Роль гепсидина в арзвитии дефицита железа при хронических заболеваниях и методы фармакологической коррекции анемии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020; 83 (9): 13–19. [Osipyanyan E.E., Drozdov V.N., Serebrova S.Yu., Shulyat'yeva N.V., Shikh E.V. Rol' gepSIDina v arzvitiy defitsita zheleza pri khronicheskikh zabolovaniyakh i metody farmakologicheskoy korreksii anemii. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020; 83 (9): 13–19. (in Russian)]
15. Болезнь Крона и язвенный колит. Под ред. Г. Адлер. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001; 527. [Bolezn' Krona i yazvennyj kolit. G. Adler (red.). Moscow: GEOTAR-Med, 2001; 527.]
16. Dignass A. U., Gasche C., Bettenworth D., Birgegård G., Danese S., Gisbert J. P., Gomollon F. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015; 9 (3): 211–222. doi:10.1093/ecco-jcc/jju009.
17. Stein J., Hartmann F., Dignas A. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7 (11): 599–610. doi: 10.1038/nrgastro.2010.151.

Поступила / Received 30.07.2024

Принята в печать / Accepted 10.08.2024

Информация об авторах

Чернышова Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор
ФГБОУ ВО ИГМА, Ижевск, Россия

Стяжкина Светлана Николаевна — д. м. н., профессор
ФГБОУ ВО ИГМА, Ижевск, Россия

Валинуров Артур Азатович — заместитель главного
врача по клинико-экспертной работе, Бюджетное учреж-
дение здравоохранения Удмуртской Республики «Город-
ская Клиническая Больница № 7 Министерства Здраво-
охранения Удмуртской Республики», Ижевск, Россия

Соколова Варвара Витальевна — студент, ФГБОУ ВО
ИГМА, Ижевск, Россия

About the authors

Chernyshova Tatyana Evgenievna — D. Sc. in Medicine, Head
of the department, Professor, Izhevsk State Medical Academy
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk,
Russia

Styazhina Svetlana Nikolaevna — D. Sc. in Medicine, Head
of the department, Professor, Izhevsk State Medical Academy
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk,
Russia

Valinurov Artur Azatovich — Deputy Chief Physician for
Clinical and Expert Work of the Budgetary Institution of Pub-
lic Health of the Udmurt Republic «City Clinical Hospital
No. 7 of the Ministry of Health of the Udmurt Republic», Iz-
hevsk, Russia

Sokolova Varvara Vitalievna — student, Izhevsk State Med-
ical Academy of the Ministry of Health of the Russian Feder-
ation, Izhevsk, Russia

Эффективность, иммуногенность и безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных ревматическими заболеваниями

А. Н. КУЛИКОВ, Н. В. МУРАВЬЕВА, *Б. С. БЕЛОВ, Г. И. ГРИДНЕВА,
Е. С. АРОНОВА, Ж. Г. ВЕРИЖНИКОВА, Е. Ю. САМАРКИНА

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

Резюме

Цель исследования — оценка эффективности, иммуногенности и безопасности комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак и определение факторов риска развития нежелательных явлений (НЯ) у больных ревматическими заболеваниями (РЗ). **Пациенты и методы.** Настоящее исследование состояло из ретроспективной и проспективной части, в которые вошли 295 и 42 больных РЗ, 113 и 57 лиц без этих заболеваний, соответственно. Информация об эффективности, которую оценивали по частоте подтвержденных методом полимеразной цепной реакции случаев COVID-19 в период от 31 до 365 день после вакцинации, получена от 291 пациента с РЗ и 146 участников контрольной группы. Концентрацию антител к SARS-CoV-2 оценивали методом иммуноферментного анализа у проспективной когорты через 1, 3, 6 и 12 мес. после введения второго компонента вакцины. Безопасность изучали у всех участников по частоте НЯ и обострения основного РЗ. **Результаты.** После вакцинации зафиксировано 29 (9,97%) случаев COVID-19 у больных РЗ, в 27 из них отмечено лёгкое течение, а в 2 — потребовалась госпитализация, все случаи закончились выздоровлением. Предшествующая иммунизации терапия ритуксимабом увеличивала риск развития COVID-19 в 2,3 раза. У пациентов с РЗ отмечено значимое нарастание концентрации поствакцинальных антител через 1, 3 и 12 мес. после полной иммунизации ($p < 0,006$ для всех точек). НЯ отсутствовали у 40,72% больных РЗ и 24,71% лиц контрольной группы, соответственно, $p < 0,001$. Частота поствакцинальных обострений РЗ составила 0,6%. Риск развития местных и системных НЯ (в зависимости от вводимого компонента) повышен у женщин, пациентов моложе 60 лет, при длительности РЗ менее 10 лет и на фоне терапии метотрексатом ($p < 0,016$ для всех случаев). **Заключение.** Согласно полученным данным, применение Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ характеризуется хорошей эффективностью, достаточной иммуногенностью и безопасностью.

Ключевые слова: ревматические заболевания; вакцинация; COVID-19; Гам-КОВИД-Вак; эффективность; иммуногенность; безопасность; нежелательные явления

Для цитирования: Куликов А. Н., Муравьева Н. В., Белов Б. С., Гриднева Г. И., Аронова Е. С., Верижникова Ж. Г., Самаркина Е. Ю. Эффективность, иммуногенность и безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных ревматическими заболеваниями. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (7–8): 44–52. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-44-52>. EDN: IFHEYG.

Efficacy, Immunogenicity, and Safety of the Combined Vector Vaccine Gam-COVID-Vac in Patients with Rheumatic Diseases

ALEKSANDR N. KULIKOV, NATALIA V. MURAVYEVA, *BORIS S. BELOV,
GALINA I. GRIDNEVA, EVGENIYA S. ARONOVA, ZHANNA G. VERIZHNIKOVA,
SAMARKINA ELENA YURIEVNA

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

Abstract

The aim of the study is to assess the efficacy, immunogenicity, and safety of the combined vector vaccine Gam-COVID-Vac and to determine the risk factors for the development of adverse events (AEs) in patients with rheumatic diseases (RD). **Patients and methods.** The present study consisted of a retrospective and prospective parts, which included 295 and 42 patients with RD, as well as 113 and 57 healthy controls, respectively. Information about efficacy was obtained from 291 patients with RD and 146 controls, which was assessed by the incidence of PCR-confirmed COVID-19 cases from 31 to 365 days after vaccination. The concentration of antibodies to SARS-CoV-2 was assessed by enzyme immunoassay in a prospective cohort at 1, 3, 6, and 12 months after administration of the second component of the vaccine. Safety was studied in all participants based on the incidence of AEs and exacerbation of underlying RD. **Results.** After vaccination, 29 (9.97%) cases of COVID-19 were recorded in patients with RD, 27 of them were mild, and 2 required hospitalization, all cases ended in recovery. Treatment with rituximab before vaccination increased the risk of developing COVID-19 by 2.3 times. A sig-

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



*Correspondence to:
E-mail: belovbor@yandex.ru



EDN: IFHEYG

nificant increase in antibody titers was observed after 1, 3, and 12 months after full immunization in patients with RD ($P < 0.006$ for all points). AEs were absent in 40.72% of patients with RD and 24.71% healthy controls, $P < 0.001$. Exacerbations of RD were registered in 2 (0.6%) cases. The risk of developing local and systemic AEs (depending on the administered component) was increased in women, patients under the age of 60 year, with a duration of RD less than 10 years, and methotrexate therapy ($P < 0.016$ for all cases). **Conclusions.** According to the data obtained, the use of Gam-COVID-Vac in patients with RD is characterized by good efficacy, sufficient immunogenicity, and safety.

Keywords: rheumatic diseases; vaccination; COVID-19; Gam-COVID-Vac; effectiveness; immunogenicity; safety; adverse events

For citation: Kulikov A. N., Muravyeva N. V., Belov B. S., Gridneva G. I., Aronova E. S., Verizhnikova Z. G., Samarkina E. Yu. Efficacy, immunogenicity, and safety of the combined vector vaccine Gam-COVID-Vac in patients with rheumatic diseases. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 44–52. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-44-52>. EDN: IFHEYG.

Инфекционная патология по-прежнему остаётся актуальной и значимой проблемой для мирового здравоохранения, что подтвердила возникшая в 2020 г. пандемия COVID-19, течение которого варьирует от бессимптомного или лёгкого до тяжёлого с развитием летального исхода [1]. Помимо этого, COVID-19 характеризуется как органоспецифическими, так и системными осложнениями. К первым относятся осложнения со стороны нервной (менингит, энцефалит), дыхательной (бактериальная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, эмпиема и пневмоторакс), сердечно-сосудистой (острая сердечная недостаточность, миокардит, эндокардит, аритмия) систем, желудочно-кишечного тракта (острое повреждение печени, панкреатит и желудочно-кишечные кровотечения) и почек. Системные осложнения включают в себя коагулопатию, артериальные и венозные тромбозы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и сепсис [2, 3]. Таким образом, COVID-19 может представлять серьёзную угрозу для общей популяции в целом. Это подтверждается тем обстоятельством, что указанное инфекционное заболевание стало причиной летального исхода более 20 млн человек в течение 3 лет с начала пандемии [4].

Иммунокомпрометированные пациенты в целом и больные ревматическими заболеваниями (РЗ) в частности являются наиболее уязвимой группой в отношении инфекционных осложнений, что объясняется фоновой патологией, а также негативным действием применяемых иммуносупрессивных препаратов [5]. К настоящему времени накоплен большой массив зарубежных публикаций, подтверждающих более тяжёлое течение COVID-19 у больных РЗ [6]. Схожие данные получены на российской популяции пациентов с этими заболеваниями [7–9].

Одним из самых эффективных способов предотвращения инфекционной патологии является вакцинопрофилактика. Однако широкое применение иммунизации против SARS-CoV-2, в том числе у пациентов с РЗ, было лимитировано необходимостью разработки вакцин в сжатые сроки, что могло повлечь за собой возникновение различных неблагоприятных последствий. Так,

применение вакцин против COVID-19 у больных РЗ вызывало определённые опасения, поскольку имелось мало информации о возможных нежелательных явлениях (НЯ) и воздействии иммунизации на активность РЗ [10]. Кроме этого, вакцинопрофилактика у больных РЗ ставит важные вопросы в отношении её эффективности и иммуногенности в контексте применяемой терапии и других характеристик (нозологическая форма РЗ, пол, возраст, сопутствующие заболевания и др.), а безопасность включает в себя не только анализ НЯ, но и поствакцинальных обострений, дифференцировка которых между собой иногда является непростой задачей в силу того, что их проявления могут быть схожи.

Таким образом, изучение вакцинопрофилактики COVID-19 при РЗ остаётся актуальной проблемой современной ревматологии.

Цель исследования — оценка эффективности, иммуногенности и безопасности комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак и определение факторов риска развития НЯ у больных РЗ.

Материал и методы

Исследование эффективности и безопасности вакцины Гам-КОВИД-Вак выполнено в рамках про- и ретроспективного исследований, иммуногенности — только проспективного.

Набор участников в ретроспективное исследование проводился с 12 октября 2021 г. по 20 декабря 2022 г. В эту когорту вошли 295 больных РЗ (223 женщины, 72 мужчины, средний возраст — $48,96 \pm 15,28$ лет, длительность заболевания — $10,6 \pm 8,99$ лет), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. В группу контроля вошли 113 лиц без каких-либо РЗ (85 женщин, 28 мужчин, средний возраст — $37,41 \pm 15,67$ лет). Все участники ретроспективной когорты получили оба компонента вакцины.

В проспективное исследование включены 42 больных РЗ (31 женщина, 11 мужчин, средний возраст составил $50,1 \pm 15,3$ лет, длительность заболевания — $12,5 \pm 10$ лет) и 57 лиц без этих заболеваний (37 женщин, 20 мужчин, средний возраст — $43,3 \pm 14,4$ лет). Полную иммунизацию Гам-КОВИД-Вак прошли 39 пациентов с РЗ и все лица контрольной группы. Через 1, 3 и 6 мес. после введения второго компонента вакцины выполнялось взятие крови из вены для определения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) на Her2 клетках и антител к SARS-CoV-2, которые также определяли через 12 мес.

Эффективность вакцинации изучали на объединённой когорте участников ретроспективного и проспективного исследований (рис. 1).

В объединённую когорту вошёл 291 пациент РЗ (221 женщина, 70 мужчин, средний возраст — 49,3±15,07 лет, длительность заболевания — 10,7±9,2 лет). 154 больных страдали ревматоидным артритом (РА), 47 — анкилозирующим спондилитом (АС), по 22 — болезнью Шегрена (БШ) или псориатическим артритом (ПсА), 12 — недифференцированным спондилоартритом, 11 — системной красной волчанкой (СКВ), 7 — микрокристаллическим артритом, 5 — системным васкулитом, 4 — системной склеродермией, 3 — ревматической полимиалгией, по 2 — недифференцированным заболеванием соединительной ткани (нЗСТ) или болезнью Стилла взрослых. 98 больных получали глюкокортикоиды (ГК), 89 — метотрексат (МТ), 34 — лефлуномид (ЛЕФ), 29 — гидроксихлорохин (ГХЛ), 21 — сульфасалазин, по 3 — микрофенолата мофетил (ММФ) и азатиоприн (АЗТ). Лечение генно-инженерными биологическими препаратами или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами осуществлялось у 94 больных, монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) — у 24, лечение не осуществлялось у 48 пациентов. Среди коморбидной патологии в этой группе чаще встречалась гипертоническая болезнь (ГБ) — 99 пациентов, ожирение (ОЖ) — 45, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 14 и сахарный диабет (СД) — 13, реже регистрировались хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или заболевания лёгких (ЗЛ) — 6, туберкулёз лёгких или онкологические заболевания — 5, а также другие сопутствующие заболевания. У 36 пациентов период наблюдения составил от 31 дня до 6 мес., у 255 — от 6 до 12 мес.

В контрольной группе эффективность вакцинации прослежена у 146 участников (104 женщины, 42 мужчины, средний возраст — 38,97±15,88 лет). Среди коморбидной патологии чаще фиксировались ГБ — 24, ОЖ — 6, СД — 4 и другие хронические заболевания. У 17 лиц период наблюдения составил от 31 дня до 6 месяцев, у 129 — 6–12 мес.

До включения в исследование 65 (22,34%) больных РЗ и 31 (21,23%) участник контрольной группы перенесли COVID-19.

Эффективность иммунизации оценивали по числу случаев COVID-19, верифицированных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в период с 31-го по 365-й день после вакцинации вторым компонентом. Иммунизация расценивалась как эффективная при отсутствии зарегистрированного случая прорывной инфекции (ПИ) в течение указанного срока наблюдения.

Иммуногенность вакцины оценивали с применением иммуноферментного анализа для количественного определения иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 в сыворотке крови (производство АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Согласно инструкции к набору, результат выражался в ВАУ/мл — binding antibody units (единицы связывающих антител). Поскольку в настоящее время общепринятый подход к оценке динамики нарастания антител отсутствует, мы расценивали пациентов с увеличением концентрации ≥ 15 ВАУ/мл как «ответчиков», а 0–14 ВАУ/мл как «неответчиков». Эта методика использовалась V. Fureg и O. Elkayam [11], которые являются членами экспертной группы EULAR (European League Against Rheumatism), подготовившей рекомендации по вакцинации у больных РЗ в целом и против COVID-19 в частности [12, 13].

Безопасность иммунизации изучена на объединённой группе, включавшей 337 пациентов с РЗ и 170 лиц контрольной группы. Анализировали частоту НЯ, информация о которых от каждого участника была получена врачом-ревматологом с заполнением стандартизированной анкеты. Также



Рис. 1. Методика формирования объединённой когорты пациентов с РЗ и лиц контрольной группы для изучения эффективности вакцинации.

Fig. 1. Methodology for forming a combined cohort of patients with RD and control group to study the effectiveness of vaccination.

учитывали случаи обострения основного РЗ, каждое сообщение было рассмотрено индивидуально с изучением данных анамнеза и представленной медицинской документацией, проведением объективного осмотра больного.

Все полученные данные обрабатывались с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США) и применением описательной статистики, параметрических и непараметрических методов анализа. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В. А. Сононой.

Результаты

В отношении эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак получены следующие результаты. После введения второго компонента в течение анализируемого периода у 291 пациента было зафиксировано 29 случаев COVID-19, подтверждённых методом ПЦР, что составило 9,97%. Распределение случаев ПИ по месяцам отображено на рис. 2.

В течение 31–180 дней после вакцинации зарегистрировано 18 случаев коронавирусной инфекции, в период с 181-го по 365-й дни — 11. COVID-19 перенесли 24 женщины и 5 мужчин, средний возраст составил 47,57±14,97 лет, средний период времени между введением второго компонента и ПИ — 5,14±3 месяца. 20 больных страдали РА, 4 — АС, 2 — ПсА и по 1 — СКВ, БШ и нЗСТ. 9 больных принимали МТ, 5 — ЛЕФ, по 1 — ГХЛ, АЗТ. РТМ получали 11 пациентов, ингибиторы интерлейкина-17 — 1. Терапия ГК осуществлялась у 10 больных, монотерапия НПВП — 1. Лечение не проводилось у 4 больных. У 10 пациентов имела место ГБ, у 7 — ОЖ, у 2 — аутоиммунные заболевания печени, по 1 случаю — ИБС или ЗЛ.

У 27 больных отмечено лёгкое течение COVID-19, требовавшее симптоматического лечения, которое проводилось амбулаторно. Кроме того, у двух пациенток с РА 65 и 67 лет отмечено

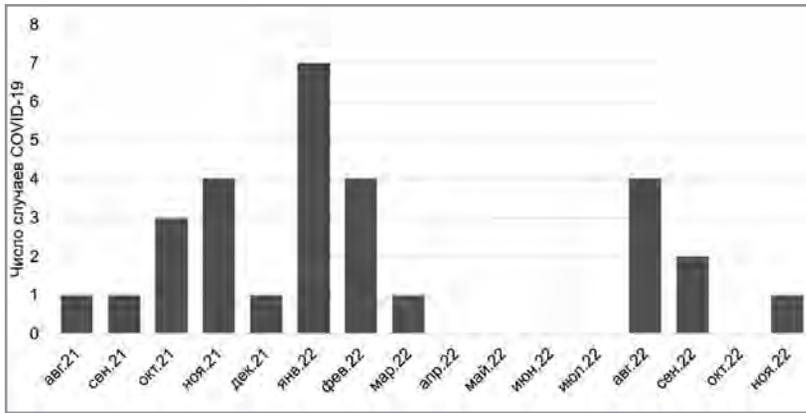


Рис. 2. Распределение поствакцинальных случаев COVID-19 по месяцам.

Fig. 2. Distribution of post-vaccination cases of COVID-19 by month.

развитие пневмонии и дыхательной недостаточности, что потребовало госпитализации в инфекционный стационар и проведения неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Из сопутствующих заболеваний у обоих имелось ОЖ, у одной — ГБ. До зафиксированного случая COVID-19 двое больных получали РТМ.

При сравнении пациентов с РЗ, перенёсших коронавирусную инфекцию после иммунизации ($n=29$), и тех, у кого не было зарегистрировано развитие ПИ ($n=262$), установлено, что COVID-19 чаще регистрировался у больных РЗ, находящихся на терапии РТМ (37,93 и 20,99%, $p=0,039$). Кроме этого, ни у одного пациента, получавшего терапию ингибиторами фактора некроза опухоли- α , не было зафиксировано случаев ПИ, однако эти различия были статистически не значимыми (0 и 6,11%, $p>0,05$). Предшествующая вакцинации терапия РТМ увеличивает риск развития COVID-19 более, чем в два раза — отношение шансов (ОШ) 2,3; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 1,026–5,154. Для остальных исследуемых характеристик значимых различий не получено.

В контрольной группе на протяжении изучаемого периода после полной вакцинации Гам-КОВИД-Вак было отмечено 7 случаев коронавирусной инфекции, подтверждённых методом ПЦР, что составило 4,79%. В период с 31-го по 180-й день после иммунизации задокументировано 4 случая ПИ, в период с 181-го по 365-й день — 3 случая. Среди заболевших коронавирусной инфекцией было 5 женщин и 2 мужчины, средний возраст составил $41,7 \pm 20,53$ лет, средний интервал времени между введением второго компонента и ПИ — $5,06 \pm 3,13$ мес. У двоих участников имели место ГБ и ОЖ, у одного — ХСН, СД и фибрилляции предсердий (ФП). У 5 лиц отмечено лёгкое течение коронавирусной инфекции, требовавшее симптоматического лечения. Кроме этого,

женщина 61 года и мужчина 65 лет нуждались в госпитализации в инфекционный стационар и неинвазивной ИВЛ из-за развития тромбоэмболии лёгочной артерии в первом случае и пневмонии в обоих. Женщина страдала ГБ, ОЖ, ФП и СД, мужчина — ОЖ. В контрольной группе при сравнении лиц, перенёсших COVID-19 после вакцинации, и тех, у кого не была зафиксирована ПИ, установлено, что это инфекционное заболевание чаще возникало у участников исследования с ОЖ (28,57 и 2,88%, $p=0,02$) и ХСН или ФП (14,29 и 0%, $p=0,03$). Для остальных анализируемых характеристик значимых различий не выявлено.

В двух группах все поствакцинальные случаи COVID-19 закончилась выздоровлением. Между больными РЗ и участниками группы сравнения значимых различий в частоте ПИ не выявлено — 9,97 и 4,79%, $p>0,05$.

В группе пациентов с РЗ частота коронавирусной инфекции после иммунизации оказалась значимо меньше по сравнению с таковой до вакцинации — 22,34 и 9,97%, $p<0,001$. Тот же факт отмечен для лиц контрольной группы — 21,23 и 4,79%, $p<0,001$.

В отношении иммуногенности Гам-КОВИД-Вак получены следующие данные. У больных РЗ (рис. 3) медиана [25-й; 75-й перцентили] концентрации иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 до введения первого компонента Гам-КОВИД-Вак составила 470,64 BAU/ml [48,84; 595,85]. Через 1 и 3 мес. от момента полной иммунизации отмечено их значимое нарастание, которое после небольшого снижения имело место и на 12-месячной точке контроля.

У лиц контрольной группы (рис. 4) первоначально имела место аналогичная динамика концентрации иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2, однако через год значимых различий, по сравнению с исходными данными, не зафиксировано.

При сравнении концентраций иммуноглобулинов класса G на исследуемых точках (0, 1, 3, 6, 12 мес.) в основной и контрольной группах значимых отличий не выявлено.

У пациентов с РЗ титр антител, как минимум, один раз после вакцинации двумя компонентами прослежен у 37 участников. Нарастание концентрации антител ≥ 15 BAU/мл на протяжении 6 мес. отмечено у 32 пациентов (86,5%). 3 женщины и 2 мужчины с РЗ (средний возраст — $50,8 \pm 10,8$ лет) расценены как не ответившие на иммунизацию. Из них 3 пациента были вакцинированы против COVID-19 и 1 больной перенёс коронавирусную

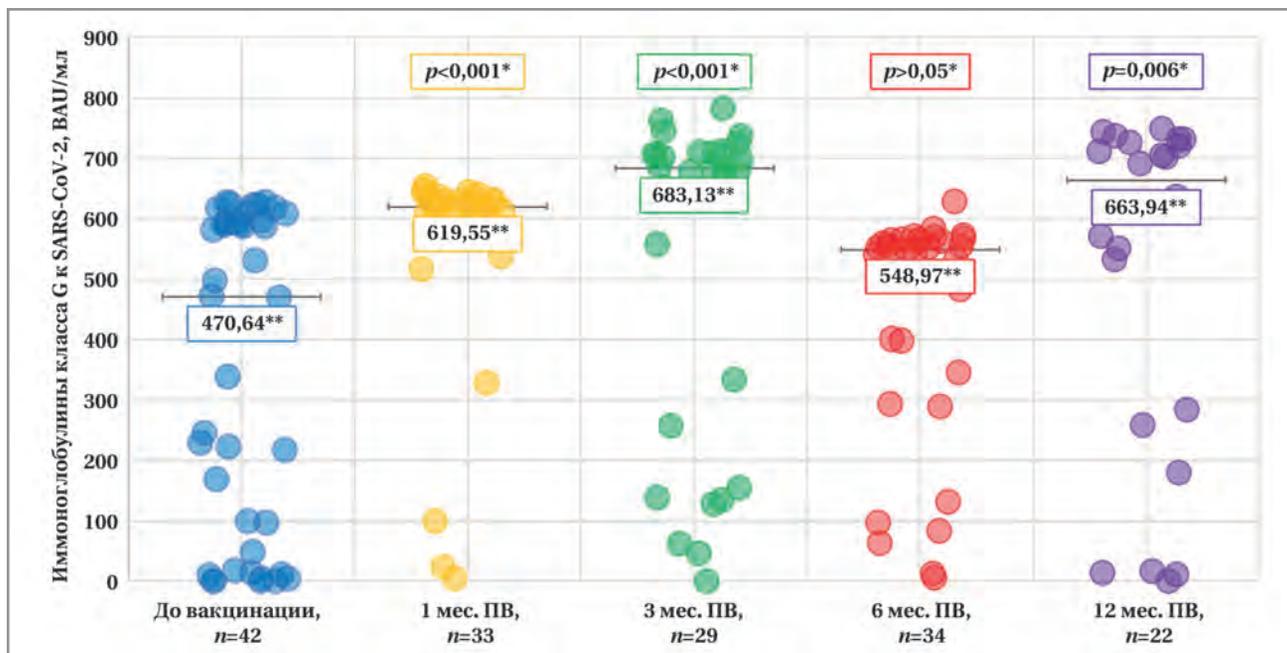


Рис. 3. Динамика титра антител у пациентов с РЗ.

Здесь и на рис. 4: * — по сравнению с периодом до вакцинации; ** — медиана; ПВ — после вакцинации.

Fig. 3. Dynamics of antibody titers in patients with RD.

Here and in Fig. 4: * — compared to the period before vaccination; ** — median; ПВ — after the vaccination.

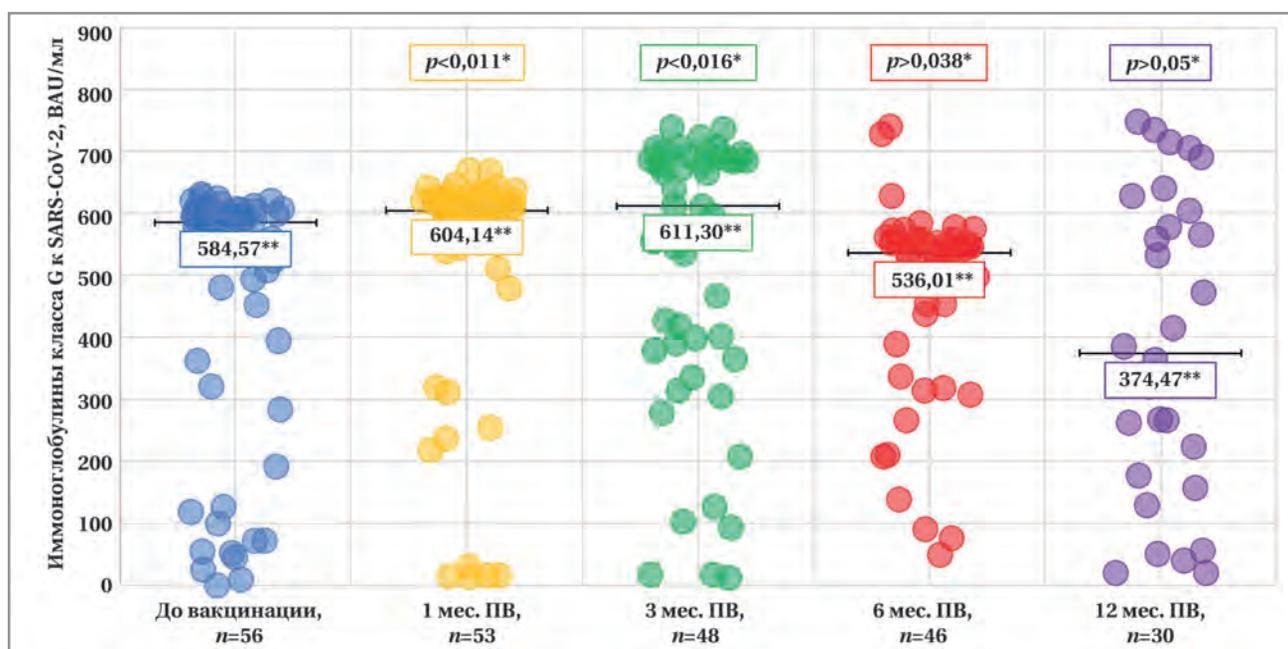


Рис. 4. Динамика титра антител у лиц без РЗ.

Fig. 4. Dynamics of antibody titers in individuals without RD.

инфекцию до включения в настоящее исследование. В качестве предикторов неэффективности вакцинации оценивали пол, возраст, отдельные нозологии, коморбидную патологию и проводимую терапию. Значимых различий между группами «ответчиков» и «неответчиков» по указанным параметрам не выявлено. Отмечена тенденция к более редкому применению РТМ в

группе «ответчиков» — 9,38 и 40%, $p=0,06$. При сравнении концентраций иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 до иммунизации в рамках настоящего исследования значимых различий между указанными группами не выявлено.

Динамика концентрации антител к SARS-CoV-2, как минимум, один раз после введения двух компонентов прослежена у 55 участников контрольной

ной группы. Увеличение концентрации антител ≥ 15 ВАУ/мл зарегистрировано у 35 лиц (63,6%). 16 женщин и 4 мужчины (средний возраст — $45,2 \pm 12,5$ лет) расценены как не ответившие на иммунизацию, из них 17 были вакцинированы против COVID-19 и 5 перенесли коронавирусную инфекцию за 6 мес. и более до включения в настоящее исследование. Предикторов отсутствия гуморального ответа на иммунизацию не выявлено.

Безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак была изучена у всех участников (337 больных РЗ и 170 лиц контрольной группы) исследования. Доля пациентов с РЗ, у которых было отмечено, как минимум, одно НЯ, оказалась значимо меньше при сравнении с контрольной группой после иммунизации первым (51,04 и 67,65%, соответственно, $p < 0,001$) и вторым (39,22 и 48,82%, соответственно, $p = 0,039$) компонентами. После полной вакцинации Гам-КОВИД-Вак какие-либо НЯ не зафиксированы у 40,72% больных РЗ и 24,71% лиц контрольной группы, $p < 0,001$. Серьёзных НЯ не было зарегистрировано ни у одного участника. Частота поствакцинальных обострений РЗ составила 0,6%.

При анализе изменений СОЭ, СРБ и АНФ в поствакцинальном периоде обнаружено, что большие их значения отмечались в группе пациентов с РЗ, по сравнению с контролем, однако в течение 6 мес. наблюдения упомянутые показатели не претерпели отрицательной динамики в обеих группах. Развитие новых аутоиммунных феноменов не зарегистрировано ни в одном случае.

Риск развития местных и системных НЯ на вакцинацию первым компонентом повышен у женщин (ОШ 2,899; 95%-й ДИ 1,323–6,353, $p = 0,006$), пациентов моложе 60 лет (ОШ 2,312; 95% ДИ 1,154–4,635, $p = 0,016$), при длительности РЗ менее 10 лет (ОШ 2,123; 95% ДИ 1,217–3,704, $p = 0,007$) и на фоне предшествующего приёма МТ (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,247–3,742, $p = 0,005$). Риску развития сочетания местных и системных НЯ после иммунизации вторым компонентом подвержены больные с анамнезом заболевания менее 10 лет (ОШ 2,431; 95% ДИ 1,19–4,963, $p = 0,013$), а при более длительном анамнезе РЗ этот риск уменьшается в 2,4 раза.

Обсуждение

Полученные результаты представляют большой научный и практический интерес, а преимуществами данной работы является изучение всех трёх основных принципов любой иммунизации — эффективности, иммуногенности и безопасности.

Согласно полученным нами данным, применение Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ является эффективным, частота ПИ составила 9,97%. Двоим пациентам (0,67%) потребовалась госпитализация в связи с тяжестью коронавирусной инфекции, у остальных заболевание протекало в лёгкой

форме. В литературе сообщается о несколько меньшей частоте (0,25–5,1%) COVID-19 после иммунизации указанной вакциной, что может быть связано с анализируемым постиммунизационным периодом [14–16]. Как видно на рис. 2, с января 2022 по ноябрь 2022 гг. зафиксировано 19 случаев COVID-19, что составляет 65,5% от общего числа ПИ. Вероятно, здесь определённую роль сыграл штамм Омикрон, который из-за более высокой скорости распространения и частого ухода от иммунного ответа являлся доминирующим на всей территории России с января 2022 г. [17]. Данное обстоятельство может объяснить более высокую частоту ПИ в нашем исследовании по сравнению с упомянутыми работами.

Согласно полученным результатам, предшествующая вакцинации терапия РТМ является единственным предиктором неэффективности иммунизации у больных РЗ, что нашло подтверждение в некоторых работах по изучению вакцин, изготовленных на иных технологических платформах [18, 19] и в крупном обзоре [6]. Объяснить это обстоятельство, вероятно, можно механизмом действия РТМ, применение которого может вызывать деплецию В-клеток, а снижение их концентрации является предиктором отсутствия гуморального ответа на вакцинацию против COVID-19 [20, 21]. Кроме того, на крупной когорте пациентов с РЗ было показано, что нарастающий риск развития ПИ (относительный риск 3,6; 95% ДИ 1,58–8,0, $p = 0,002$) характерен для тех, кто не ответил на вакцину [22].

В соответствии с полученными нами результатами, применение Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ характеризуется значимым увеличением концентрации антител через 1, 3 и 12 мес. после иммунизации вторым компонентом. Нарастание титра антител через год может объясняться повторным воздействием антигена SARS-CoV-2 (бессимптомное носительство вируса в отсутствие признаков инфекции). При этом доля «ответчиков» среди больных РЗ составила 86,5%, что сопоставимо с работами зарубежных исследователей и является достаточно хорошим показателем [11, 23, 24]. Также важно подчеркнуть, что в отношении концентрации антител на визитах 3, 4, 5 и 6 значимых отличий между больными РЗ и контрольной группой не отмечено, что также свидетельствует в пользу удовлетворительной иммуногенности Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РЗ.

Данные по иммуногенности Гам-КОВИД-Вак у российской популяции пациентов с РЗ отсутствуют, однако имеются единичные публикации о применении указанной вакцины у других иммунокомпрометированных больных. Так, E. Rashina и соавт. установили, что у ранее не болевших COVID-19 пациентов с терминальной стадией болезни почек и лиц с сохранной их функцией через

1 мес. после вакцинации Гам-КОВИД-Вак серопозитивность составила 68 и 100%, а через 6 мес. — 50 и 91%, соответственно [25]. В работе А. Komisarov и соавт. [26] было показано, что через 4 нед. после вакцинации вторым компонентом сероконверсия у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом и лиц контрольной группы составила 32,4 и 95,6%, соответственно. При этом установлена связь между сниженным гуморальным ответом и возрастом больных старше 70 лет, концентрацией иммуноглобулинов G менее 5 г/л и применением анти-В-клеточной терапии в течение шести месяцев до вакцинации. Помимо этого, иммунный ответ может быть снижен у больных РЗ, получавших МТ, ММФ и ГК в дозе >10 мг по преднизолону [6, 27].

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу удовлетворительной безопасности Гам-КОВИД-Вак, что подтверждается отсутствием серьёзных НЯ, формирования новых аутоиммунных феноменов и низкой частотой обострений основного РЗ. Помимо этого, частота НЯ у больных РЗ в целом сопоставима с таковой, полученной в общей популяции, а частота поствакцинальных обострений является достаточно низкой [28].

Необходимо подчеркнуть, что несмотря на возможное развитие НЯ и обострение РЗ, снижение частоты тяжёлого течения COVID-19 в результате иммунизации является первостепенным, а потенциальное снижение концентрации поствакцинальных антител не должно рассматриваться в качестве препятствия к иммунизации против

коронавирусной инфекции. Вакцинация против COVID-19 показана абсолютному большинству больных РЗ, что подтверждает позиция ведущих экспертов, получившая отражение в отечественных [29] и зарубежных рекомендациях [13, 30].

Заключение

Согласно полученным данным, применение Гам-КОВИД-Вак у больных РЗ характеризуется хорошей эффективностью, достаточной иммуногенностью и безопасностью. Несомненно, требуются дальнейшие научные исследования, в первую очередь, с целью изучения предикторов эффективности и иммуногенности указанной вакцины на различных когортах пациентов с РЗ.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Литература/References

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Drake T.M., Riad A.M., Fairfield C.J., Egan C., Knight S.R., Pius R., et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet*. 2021; 398 (10296): 223–237. doi: 10.1016/S0140-6736 (21)00799-6.
3. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (2): 123–132. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-123-132>. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58 (2): 123–132. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-123-132>.
4. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing--5-may-2023>. (Accessed: 25th June 2024).
5. Белов Б.С., Лиля А.М. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (1): 31–36. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-31-36>. [Belov B.S., Lila A.M. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59 (1): 31–36. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-31-36>. (in Russian)]
6. Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024; 62 (1): 32–54. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-32-54>. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic

diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024; 62 (1): 32–54. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-32-54>. (in Russian)]

7. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е., Чудинов А.Л., Октябрьская И.В., Башкинов Р.А., и др. Оценка влияния новой коронавирусной инфекции на клиническое течение ревматических заболеваний в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит*. 2023; (9): 7–16. doi: <https://doi.org/10.33667/20785631-2023-9-7-16>. [Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Sarantseva L.E., Chudinov A.L., Oktyabrskaya I.V., Bashkinov R.A., et al. Evaluation of impact of new coronavirus infection on clinical course of rheumatic diseases in real clinical practice. *Meditsinsky Alfavit=Medical Alphabet*. 2023; (9): 7–16. doi: <https://doi.org/10.33667/20785631-2023-9-7-16>. (in Russian)]
8. Мухамадиева В.Н., Шамсутдинова Н.Г., Абдулганиева Д.И., Адракпиев Р.З., Мухина Р.Г., Дьякова Е.В., и др. Особенности течения COVID-19 у пациентов с различными ревматическими заболеваниями. *Терапия*. 2023; 7 (69): 81–89. doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.7.81-88>. [Mukhamadieva V.N., Shamsutdinova N.G., Abdulganieva D.I., Adrakipov R.Z., Mukhina R.G., Dyakova E.V., et al. Peculiarities of COVID-19 clinical course in patients with various rheumatic diseases. *Terapiya=Therapy*. 2023; 7 (69): 81–89. doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.7.81-88>. (in Russian)]
9. Королев М.А., Лetyagina Е.А., Сизиков А.Э., Богодерова Л.А., Убшаева Ю.Б., Омельченко В.О., и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (5): 636–641. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201502>. [Korolev M.A., Letyagina E.A., Sizikov A.E., Bogoderova L.A., Ubshaeva Yu.B., Omelchenko V.O., et al. Immuno-inflammatory rheumatic diseases and COVID-19: analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk

- region receiving therapy with genetically engineered biological drugs. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022; 94 (5): 636–641. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201502>. (in Russian)]
10. Shaw Y.P., Hustek S., Nguyen N., Starlin M., Wipfler K., Wallace B.I., et al. Rheumatic disease patient decision-making about COVID-19 vaccination: a qualitative analysis. *BMC Rheumatol*. 2022; 6 (1): 76. doi: 10.1186/s41927-022-00307-6.
 11. Furer V., Eviatar T., Zisman D., Peleg H., Paran D., Levartovsky D., et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80 (10): 1330–1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647.
 12. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (1): 39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
 13. Landewé R.B.M., Kroon FPB., Alunno A., Najm A., Bijlsma J.W., Burmester G.R.R., et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81 (12): 1628–1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006.
 14. Буланов Н.М., Новиков П.И., Гуляев С.В., Смитиенко И.О., Мешков А.Д., Бородин О.О., и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Клиническая фармакология и терапия. 2021; 30 (4): 23–28. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-4-23-28>. [Bulanov N.M., Novikov P.I., Gulyaev S.V., Smitienko I.O., Meshkov A.D., Borodin O.O., et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021; 30 (4): 23–28. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-4-23-28>. (in Russian)]
 15. Мазуров В.И., Насонов Е.Л., Лила А.М., Гайдюкова И.З., Инамова О.В., Леонченкова Н.Ю. Проблемы вакцинации от новой коронавирусной инфекции при ревматических болезнях. Вестник Северо-Западного Государственного Медицинского Университета Им Ии Мечникова. 2022; 14 (3): 39–51. doi: <https://doi.org/10.17816/mechnikov108970>. [Mazurov V.I., Nasonov E.L., Lila A.M., Gaydukova I.Z., Inamova O.V., Leonchenkova N.Yu. Problems associated with new coronavirus infection vaccination in patients with rheumatic diseases. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2022; 14 (3): 39–51. doi: <https://doi.org/10.17816/mechnikov108970>. (in Russian)]
 16. Isnardi C.A., Schneeberger E.E., Kreimer J.L., Luna P.C., Echeverria C., Roberts K., et al. An Argentinean cohort of patients with rheumatic and immune-mediated diseases vaccinated for SARS-CoV-2: the SAR-CoVAC Registry-protocol and preliminary data. *Clin Rheumatol*. 2022; 41 (10): 3199–3209. doi: 10.1007/s10067-022-06253-5
 17. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В., Углева С.В., Семенов Т.А., и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022; 99 (4): 381–96. doi: <https://doi.org/10.1010.36233/0372-9311-295>. [Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov K.F., Dubodelov D.V., Ugleva S.V., Semenov T.A., et al. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022; 99 (4): 381–396. doi: <https://doi.org/10.1010.36233/0372-9311-295>. (in Russian)]
 18. Cook C., Patel N.J., D'Silva K.M., Hsu T.Y.T., DiIorio M., Prisco L., et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 breakthrough infections among vaccinated patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81 (2): 289–291. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221326.
 19. Liew J., Gianfrancesco M., Harrison C., Izadi Z., Rush S., Lawson-Tovey S., et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections among vaccinated individuals with rheumatic disease: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registry. *RMD Open*. 2022; 8 (1): e002187. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002187.
 20. Ammitzbøll C., Kragh Thomsen M., Bøgh Andersen J., Jensen J.M.B., From Hermansen M.L., Dahl Johannsen A. et al. Rituximab-treated rheumatic patients: B cells predict seroconversion after COVID-19 boost or revaccination in initial vaccine non-responders. *Rheumatology*. 2023; 62 (7): 2544–2549. doi: 10.1093/rheumatology/keac666.
 21. Jinich S., Schultz K., Jannat-Khah D., Spiera R. B Cell reconstitution is strongly associated with COVID-19 vaccine responsiveness in rheumatic disease patients who received treatment with rituximab. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74 (5): 776–782. doi: 10.1002/art.42034.
 22. Ahmed S., Mehta P., Paul A., Anu S., Cherian S., Shenoy V., et al. Postvaccination antibody titres predict protection against COVID-19 in patients with autoimmune diseases: survival analysis in a prospective cohort. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81 (6): 868–874. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221922.
 23. Deepak P., Kim W., Paley M.A., Yang M., Carvidi A.B., Demissie E.G., et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2021; 174 (11): 1572–1585. doi: 10.7326/M21-1757.
 24. Kashiwado Y., Kimoto Y., Sawabe T., Irino K., Nakano S., Hiura J., et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases in Japan: Interim analysis of a multicentre cohort study. *Mod Rheumatol*. 2023; 33 (2): 367–372. doi: 10.1093/mr/roac030.
 25. Parshina E., Tolkach A., Zulkarnaev A., Ivanov A., Kislyy P. WCN23-0034 A comparison of GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V) vaccine immunogenicity in hemodialysis patients and non-renal subjects. *Kidney Int Rep*. 2023; 8 (3): S455–S456. doi: 10.1016/j.ekir.2023.02.1023.
 26. Komissarov A.A., Kislova M., Molodtsov I.A., Petrenko A.A., Dmitrieva E., Okuneva M. et al. Coronavirus-specific antibody and t cell responses developed after Sputnik V vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Int J Mol Sci*. 2022; 24 (1): 416. doi: 10.3390/ijms24010416.
 27. Joudeh A.I., Lutf A.Q., Mahdi S., Tran G. Efficacy and safety of mRNA and AstraZeneca COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review. *Vaccine*. 2023; 41 (26): 3801–3812. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.05.048
 28. Белов Б.С., Лила А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (1): 21–31. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-21-31>. [Belov B.S., Lila A.M., Nasonov E.L. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60 (1): 21–31. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-21-31>. (in Russian)]
 29. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (3): 239–254. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>. [Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59 (3): 239–254. doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>. (in Russian)]
 30. Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.D., Arasaratnam R.J., Baden L.R., Bass A.R., et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75 (1): E1–E16. doi: 10.1002/art.42372.

Поступила / Received 05.07.2024

Принята в печать / Accepted 21.07.2024

Информация об авторах

Куликов Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1040-313X. Researcher ID: ACH-6623-2022. eLIBRARY SPIN-код: 1512-0204. Scopus Author ID: 57207452071

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций

About the authors

Aleksandr N. Kulikov — Junior Researcher, Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1040-313X. Researcher ID: ACH-6623-2022. eLIBRARY SPIN-code: 1512-0204. Scopus Author ID: 57207452071

Natalia V. Muravyeva — Ph. D, in Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention,

и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. Researcher ID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

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

Гриднева Галина Игоревна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID:0000-0002-0928-3911. ResearcherID: AFN-9929-2022. eLIBRARY SPIN-код: 2849-5029. Scopus Author ID: 56381565500.

Аронова Евгения Сергеевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, заведующий антицитокиновым центром с дневным стационаром, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID:0000-0002-1833-5357. Researcher ID AAD-1849-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8993-5795. Scopus Author ID 55913403200.

Верижникова Жанна Григорьевна — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4829-5210. ResearcherID: ACU-5575-2022. eLIBRARY SPIN-код: 7294-2697. Scopus Author ID: 57195267778.

Самаркина Елена Юрьевна — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7501-9185. ResearcherID: AAF-6946-2021. Scopus Author ID: 55913670900.

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720. Researcher ID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-code: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

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 ID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

Galina I. Gridneva — Ph. D, in Medicine, Researcher, Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0928-3911. ResearcherID: AFN-9929-2022. eLIBRARY SPIN-code: 2849-5029. Scopus Author ID: 56381565500.

Evgeniya S. Aronova — Ph. D, in Medicine, Researcher, Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Head of the Anti-Cytokine Center with Day Hospital, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1833-5357. Researcher ID AAD-1849-2019. eLIBRARY SPIN-code: 8993-5795. Scopus Author ID 55913403200.

Zhanna G. Verizhnikova — Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4829-5210. ResearcherID: ACU-5575-2022. eLIBRARY SPIN-code: 7294-2697. Scopus Author ID: 57195267778.

Samarkina Elena Yurievna — Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7501-9185. ResearcherID: AAF-6946-2021. Scopus Author ID: 55913670900.

Возможности антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми *Acinetobacter baumannii*

А. Р. ГОНЧАРОВА^{1,2,3}, *В. В. ГОСТЕВ^{1,2}, Н. Е. ГОНЧАРОВ^{2,3},
О. С. КАЛИНОГОРСКАЯ², Н. С. ГЛАДЫШЕВ⁴

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

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

³ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁴ НИИ морфологии человека им. академика А. П. Авцына ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

Резюме

В обзоре представлены актуальные схемы терапии инфекций, ассоциированных с карбапенем-устойчивыми *Acinetobacter baumannii*, являющимися ведущими нозокомиальными патогенами, проявляющими множественную лекарственную устойчивость к доступным антибактериальным препаратам. На сегодняшний день широко используемые бета-лактамы антибиотики, в том числе карбапенемы, утратили свою эффективность в борьбе с ацинетобактерными инфекциями, а новые антибиотики остаются малодоступными для пациентов. В связи с чем единственной мерой борьбы с антибиотикорезистентностью карбапенем-устойчивых *A. baumannii* является оценка активности комбинированной терапии *in vitro* и *in vivo*, что представляет особый интерес для отечественных и зарубежных исследователей.

Ключевые слова: карбапенемоустойчивые *A. baumannii*; комбинированная терапия; множественная устойчивость к антибактериальным препаратам

Для цитирования: Гончарова А. Р., Гостев В. В., Гончаров Н. Е., Калиногорская О. С., Гладышев Н. С. Возможности антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми *Acinetobacter baumannii*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (7–8): 53–66. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-53-66>. EDN: XAXTDX.

Antibacterial Therapy Options for Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

ALINA R. GONCHAROVA^{1,2,3}, *VLADIMIR V. GOSTEV^{1,2},
NIKITA E. GONCHAROV^{2,3}, OLGA S. KALINOGORSKAYA², NIKITA S. GLADYSHEV⁴

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

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

³ Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

Abstract

The review presents current treatment regimens for infections associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, which are leading nosocomial pathogens exhibiting multidrug resistance to available antibacterial drugs. To date, widely used beta-lactam antibiotics, including carbapenems, have lost their effectiveness in combating acinetobacter infections, while new antibiotics remain poorly available to patients. Therefore, the only measure to combat the antibiotic resistance of carbapenem-resistant *A. baumannii* is to evaluate the efficiency of combination therapy *in vitro* and *in vivo*, which is of particular interest to Russian and foreign researchers.

Keywords: carbapenem-resistant *A. baumannii*; combination therapy; multidrug resistance

For citation: Goncharova A. R., Gostev V. V., Goncharov N. E., Kalinogorskaya O. S., Gladyshev N. S. Antibacterial therapy options for infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 53–66. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-53-66>. EDN: XAXTDX.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: guestvv11@gmail.com



EDN: XAXTDX

*Correspondence to:
E-mail: guestvv11@gmail.com



Введение

Спектр возбудителей госпитальных инфекций за последние годы отметился тенденцией к повышенному распространению грамотрицательных возбудителей, проявляющих множественную лекарственную устойчивость. Бактерии рода *Acinetobacter*, в частности *Acinetobacter baumannii*, занимают лидирующие позиции в ряду патогенов, являющихся этиологическим фактором инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1–3]. Вопрос о природных резервуарах *A. baumannii* остаётся не решённым. В недавнем исследовании коллектива авторов из Германии и Польши, выбравших белых аистов в качестве модельного объекта, были получены интересные данные о динамике распространения и разнообразии *Acinetobacter* spp. в естественной среде обитания. На основе анализа пищевых цепей было продемонстрировано, что аисты колонизируются почвенными штаммами посредством пищи. На основе филогенетического анализа геномов выделенных штаммов были показаны многочисленные связи между изолятами из дикой природы и госпитальными ацинетобактерами. Кроме того, используя метод «молекулярных часов», авторы высказали предположение о широком распространении *Acinetobacter* spp. в человеческой популяции в позднем голоцене — раннем неолите, что предположительно связано с вырубкой лесов и переходом к земледелию.

Авторы отмечают, что вероятно естественная резистентность к антибиотикам, как и способность к её приобретению, обусловлены длительной коэволюцией с различными почвенными грибами [4]. С целью ранжирования угроз микроорганизмов здравоохранению Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 и 2024 гг. отнесла карбапенемоустойчивые *A. baumannii* (CRAB — carbapenem-resistant *A. baumannii*) к группе патогенов критически высокого уровня приоритетности в области создания новых антибиотиков [5]. Клиническое значение возбудителя обусловлено проявлением множественной лекарственной устойчивости, что значительно ограничивает выбор эффективной антимикробной терапии. Чаще всего ацинетобактерным инфекциям подвержены иммунокомпрометированные пациенты, длительно пребывающие в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Преимущественной клинической манифестацией являются вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) и другие инфекции нижних дыхательных путей, характеризующиеся тяжёлым течением.

Ацинетобактеры природно устойчивы к большому количеству антимикробных препаратов, в числе которых ампициллин, амоксициллин, амоксициллин-клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон, азтреонам, эртапенем, триметоприм и фос-

фомицин [6]. Согласно рекомендациям EUCAST для лечения ацинетобактерных инфекций можно применять карбапенемы, фторхинолоны, колистин, ко-тримоксазол, аминогликозиды (гентамицин, амикацин и тобрамицин — для системных инфекций только в комбинации с другими антибиотиками). Для обоснования применения цефидерокола, тетрациклинов (тигециклина, миноциклина и эрававциклина), а также нетилмицина, по мнению EUCAST, данных недостаточно.

Применение в клинической практике карбапенемов, ранее считавшихся препаратами резерва, зачастую не приносит ожидаемого результата, поскольку с каждым годом в популяции ацинетобактеров растёт процент карбапенемоустойчивых *A. baumannii*. На сегодняшний день схемы эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии практически всегда включают комбинации препаратов разных классов [7–10]. В настоящее время описано порядка 15–20 комбинаций антибиотиков, которые возможно использовать в лечении CRAB-ассоциированных инфекций, а также 3 новых антимикробных препарата, разрешённых для использования в последние несколько лет (табл. 1). Параллельно с этим разрабатываются новые соединения, активные в отношении CRAB [11–13]. Настоящий обзор посвящён анализу эффективных и безопасных схем лечения инфекций, ассоциированных с экстремально- и панрезистентными *A. baumannii*.

Сульбактам

Сульбактам — ингибитор бета-лактамаз класса А по классификации Ambler, с конца 80-х гг. использующийся для лечения большого количества бактериальных инфекций. Несмотря на то, что в клинике он применяется в роли ингибитора ферментов, гидролизующих бета-лактамы антибиотиков, он проявляет антибактериальную активность в отношении *A. baumannii*, и это свойство играет ключевую роль в лечении CRAB-ассоциированных инфекций [13]. Механизм действия сульбактама на ацинетобактеры связан с ингибированием пенициллин-связывающих белков 1 и 3 типов (PBP1 и PBP3), что необратимо ведёт к нарушению синтеза бактериальной клеточной стенки и, как следствие, к гибели клетки [14]. Долгое время сульбактам был доступен исключительно в комбинации с бета-лактамами (ампициллином, цефоперазоном и цефепимом), однако в исследованиях *in vitro* было показано, что в отношении CRAB наличие в составе комбинации ампициллина не приводило к повышению её активности. Более того, было подтверждено, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) «чистого» сульбактама, по сравнению с комбинацией ампициллин-сульбак-

Таблица 1. Антибактериальные препараты, применяемые для терапии CRAB-инфекций
Table 1. Antibacterial drugs used for the treatment of CRAB infections

Природная устойчивость	«Старые» АБП и комбинации	«Новые» АБП и комбинации	Экспериментальные АБП
Ампициллин	Сульбактам–колистин	Сульбактам/дурлобактам–цефтазидим/авибактам	Апрамицин
Амоксициллин	Сульбактам–фосфомицин	Сульбактам/дурлобактам–амикацин	MRX-8
Амоксициллин/ клавуланат	Сульбактам–авибактам	Сульбактам/дурлобактам–цефепим	Зифаноциклин
Цефотаксим	Цефоперазон–сульбактам 1:1	Сульбактам/дурлобактам–миноциклин	Зосурабальпин
Цефтриаксон	Миноциклин–рифампицин	Сульбактам/дурлобактам–рифампицин	
Азтреонам	Миноциклин–имипенем	Сульбактам/дурлобактам–меропенем	
Эртапенем	Миноциклин–сульбактам	Цефидерокол–тигециклин	
Триметоприм	Миноциклин–колистин	Цефидерокол–фосфомицин	
Фосфомицин	Миноциклин–полимиксин В	Цефидерокол–эртапенем	
Тетрациклин	Миноциклин–сульбактам	Цефидерокол–ампициллин/сульбактам	
	Колистин–меропенем	Цефидерокол–фосфомицин	
	Колистин–ампициллин/ сульбактам–меропенем	Цефидерокол–цефтазидим/авибактам	
	Колистин–фосфомицин	Эравациклин–колистин	
	Колистин–рифампицин	Эравациклин–цефтазидим	
	Колистин–имипенем	Эравациклин–имипенем	
	Колистин–левофлоксацин	Эравациклин–полимиксин В	

там (2:1), была ниже вдвое, а наиболее эффективным *in vitro* оказалось сочетание ампициллина, цефоперазона или имипенема с сульбактамом в соотношении 1:3 [15, 16]. Официальные статистические данные о распространении устойчивых к сульбактаму ацинетобактеров, на данный момент отсутствуют, поскольку ни CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), ни EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) в своих рекомендациях не представляют критерии интерпретации, а результаты определения чувствительности выражаются в МПК, в то же время уровень устойчивости *A. baumannii* к ампициллин–сульбактаму достаточно высок и, по разным данным, колеблется от 80 до 95%. Развитие устойчивости к сульбактаму связано с несколькими молекулярными механизмами. L. Krizova и соавт. [17] в *in vitro* исследовании показали, что экспрессия бета-лактамазы TEM-1 является эффективной защитой от сульбактама, поскольку для подавления активности фермента необходимо достаточно высокие концентрации сульбактама. Показано, что для подавления активности фермента на 50% концентрация сульбактама должна составлять 900 нМ, а для клавуланата и тазобактама соответственно 60 и 97 нМ, рассчитано, что для ингибции одной молекулы TEM-1 необходимо 10 000 молекул сульбактама [18].

W. F. Penwell и соавт. [14] в экспериментальном исследовании на сульбактамоустойчивых мутантных изолятах показали, что мутации в RBP3 могут приводить к 32- и 64-кратному увеличению МПК антибиотика. Отдельно стоит отметить возможное влияние на повышение МПК к сульбактаму гиперэкспрессии бета-лактамазы ADC-30 и

продукции карбапенемаз класса D [19, 20]. Стандартные режимы дозирования, основанные на подборе концентраций ампициллин–сульбактама для лечения CRAB-ассоциированных инфекций, не имеют должного клинического и микробиологического ответа, что обосновывает корректировку схем лечения в сторону увеличения концентрации сульбактама, рекомендуя в качестве нагрузочного компонента «чистый» сульбактам [21]. L. Wang и соавт. [15] в своей работе *in vitro*, определив оптимальные соотношения сульбактама с другими бета-лактамами, пришли к выводу о том, что наиболее результативно сочетать сульбактам с цефоперазоном в соотношении 1:3, при этом практически все тестируемые ими изоляты были чувствительны к этой комбинации. X. Bian и соавт. [22] в исследовании сочетания колистина с сульбактамом показали, что комбинация препаратов в стандартных дозировках оказала хороший бактерицидный синергидный эффект, данные были подтверждены использованием моделирования фармакокинетики и фармакодинамики *in vitro*. S. Srisakul и соавт. [23] также показали высокий уровень активности сульбактама в комбинации с колистином *in vitro* и *in vivo* в модели перитонеальной инфекции на мышах, но также предложили альтернативное сочетание с фосфомицином, которое незначительно уступало предыдущему.

Ещё одна потенциально успешная стратегия преодоления устойчивости к сульбактаму — одномоментное его использование с другими ингибиторами бета-лактамаз, преимущественно класса диазобикклооктанов: авибактамом, зидебактамом и дурлобактамом [24]. Добавление

авибактама в соотношении 1:1, по данным С. Н. Rodriguez и соавт. [25], привело к снижению МПК сульбактама до 4 мг/л, что соответствует крайней точке чувствительности ацинетобактеров к ампициллину–сульбактаму по критериям CLSI. Высокая активность комбинации авибактама–сульбактаму была также показана в работе F. Pasteran и соавт. [26], по результатам которой МПК сульбактама в присутствии авибактама снижалась в 2 раза и более. Также в рамках этого исследования было уделено внимание синергизму сульбактама в сочетании с релебактамом, однако эта комбинация была гораздо менее эффективна на клинических изолятах.

Несмотря на потенциальный синергидный эффект, E. Dudoignon и соавт. [27] не рекомендуют применение этой комбинации в отношении CRAB, поскольку их опыт применения показал высокую частоту неблагоприятных клинических исходов. Однако стоит отметить, что в литературе данных о практике применения сочетания авибактама и сульбактама крайне мало, чтобы сделать вывод об активности *in vivo*. J. Cedano и соавт. [28] изучали активность другого не бета-лактаминового ингибитора — зидебактама, который способен связывать PBP2 и обладает синергидной активностью с цефепимом в отношении грамотрицательных патогенов. Оказалось, что зидебактама восстанавливает активность сульбактама активнее авибактама, МПК сульбактама при этом снижалась в среднем в 3–4 раза и более. Также было показано, что зидебактама повышал чувствительность к сульбактаму у ацинетобактеров, проявивших устойчивость к комбинации сульбактама и авибактама.

В мае 2023 г. FDA одобрила для лечения ацинетобактер-ассоциированных пневмоний ещё одну потенциально успешную комбинацию — сульбактама–дурлобактама [29]. Дурлобактама — не бета-лактаминный ингибитор бета-лактамаз класса диазобикарбонатов, проявляющий активность в отношении ферментов классов А, С и D по Ambler [30]. Активность этого препарата показала научная группа K. S. Kaue и соавт. [31] в рамках исследования АТТАСК в 2023 г. Авторы пришли к выводу, что у пациентов, получавших новую комбинацию, наблюдались более высокие показатели клинического излечения и микробиологической эрадикации, а также более низкая частота нефротоксичности, чем у пациентов в группе сравнения, принимающих колистин. S. Giuliano и соавт. [32] в своём замечании к этой работе заострили внимание на том, что пациенты, включённые в АТТАСК, получали фоновую терапию имипенемом–циластатинном, что могло оказать синергидный эффект и потенцировать микробиологический и клинический ответ. С появлением сульбактама–дурлобактама с заявленной

активностью против CRAB, многие научные группы поставили задачу на коллекциях клинических штаммов ретроспективно оценить уровень чувствительности ацинетобактеров.

Так, H. Seifert и соавт. [33] на изолятах *A. baumannii*, полученных с 2012 по 2016 гг. показали сопоставимую с колистином активность сульбактама–дурлобактама, значения МПК₅₀ и МПК₉₀ у препаратов отличалась на 1 разведение. J. A. Karlowsky и соавт. [34] в анализе коллекции ацинетобактеров, собранных в период с 2016 по 2021 гг., выявили, что доля устойчивых ацинетобактеров не превышает 2%. Данные систематического обзора L. Principe и соавт. [35], задачей которого также было оценить распространение устойчивых к сульбактаму–дурлобактаму *A. baumannii*, были сопоставимы с предыдущим исследованием, однако авторы добавили, что среди ацинетобактеров, резистентных к колистину, процент устойчивости к исследуемой комбинации был выше и составил 3,7%.

В работе S. M. McLeod и соавт. [36] были протестированы различные комбинации с сульбактамом–дурлобактамом, в результате чего было показано, что с большинством антибиотиков абсолютного синергидного эффекта не было, лишь у трети изолятов совокупное действие цефтазидима–авибактама, имипенема, амикацина, цефепима, миноциклина, меропенема и рифампицина оказалось более продуктивным. Молекулярные механизмы резистентности к сульбактаму–дурлобактаму ещё не изучены, однако среди потенциальных детерминант выделяют наличие карбапенемазы NDM-1 и формирование мутаций в PBP3 [37]. Стоит подчеркнуть, что в отношении CRAB-ассоциированных инфекций сульбактама–дурлобактама, вероятно, наиболее предпочтительная комбинация.

Тетрациклины и их производные

Тетрациклины — бактериостатические антибиотики, действие которых направлено на подавление синтеза белка в бактериальной клетке за счёт обратимого связывания с 30S-субъединицей рибосом. Препараты этой группы активно использовались в борьбе с широким спектром бактериальных инфекций с 1950-х гг., однако позднее, в связи с появлением в арсенале у клиницистов менее токсичных бета-лактаминных антибиотиков, их применение существенно снизилось. Классификация тетрациклинов, на сегодняшний день, включает 3 поколения: I (природные) — тетрациклин, II (полусинтетические) — доксициклин и миноциклин, III (синтетические) — тигециклин, омадациклин и эравациклин. В клинической практике лечения CRAB-ассоциированных инфек-

ций, чаще всего, применяют тигециклин и миноциклин, доступные как в пероральной, так и в форме для внутривенного введения. Эравациклин, появившийся на рынке в 2018 г., показал оптимальную активность исключительно в виде внутривенной формы [38, 39].

Тигециклин

Тигециклин — первый и единственный представитель класса глицилциклинов, имеющих структурное родство с препаратами тетрациклинового ряда. На сегодняшний день тигециклин активно применяется в отношении CRAB-ассоциированных инфекций в составе комбинированной терапии. По данным *in vitro* исследований, МПК₅₀/МПК₉₀ тигециклина в отношении *A. baumannii* составляет 1–4/2–8 мг/л, соответственно. Необходимо подчеркнуть, что критерии чувствительности *A. baumannii* к тигециклину не разработаны, в связи с чем при интерпретации результатов необходимо руководствоваться рекомендациями EUCAST (When there are no breakpoints in breakpoint tables? <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments>). Прежде всего, необходимо выяснить, принадлежит ли изолят к «дикому» или микробиологически устойчивому типу, для чего необходимо сопоставить полученные данные с распределением МПК антибиотика в базе данных EUCAST.

Механизмы формирования резистентности к препарату разнообразны и до конца не изучены, однако С. Sun и соавт. [40] среди наиболее значимых выделяют гиперэкспрессию эффлюксных помп семейств RND и MFS и продукцию фермента TetX, инактивирующих тигециклин. Монотерапия CRAB-ассоциированных инфекций часто связана с более высокой смертностью, в особенности при использовании в лечении ВАП и бактериемии [41, 42]. Это может быть связано с тем, что в отношении тигециклина у ацинетобактеров формируется гетерорезистентность, что нашло подтверждение в работе J. Jo и соавт. [43], вследствие чего в условиях работы рутинной микробиологической лаборатории возможна некорректная интерпретация чувствительности к антибиотикам. Также нередко сообщалось о недостаточной эффективности стандартных доз антибиотика, в связи с чем R. K. Shields и соавт. [13], руководствуясь результатами изучения фармакокинетики и фармакодинамики тигециклина G. De Pascale и соавт. [44] и J. Xie и соавт. [45], рекомендовали использование в составе комбинированной терапии высоких доз тигециклина. По данным авторов, такие режимы терапии были чаще ассоциированы с высоким уровнем клинического излечения, а наиболее успешными сочетаниями были двойные и тройные комбинации с колистином и сульбактамом [46–48].

Миноциклин

В 2015 г. в США была зарегистрирована новая форма миноциклина для внутривенного введения, но, согласно данным государственного реестра лекарственных средств, в России миноциклин зарегистрирован пока только в форме для перорального применения [49]. Устойчивость к препарату чаще всего связана с эффлюксными помпами Tet (B), обеспечивающими активное выведение из клетки, и продукцией фермента TetX, инактивирующего миноциклин [50, 51]. Данные о резистентности к миноциклину в России практически отсутствуют. По данным M. D. Zilberberg и соавт. [52], в США среди клинических изолятов, выделенных от пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и кровотока, уровень устойчивости к препарату снизился почти вдвое в связи с выводом в 2005 г. инъекционной формы препарата с рынка. M. Tarnberg и соавт. [53] суммируя данные масштабного исследования T.E.S.T. (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) 2010–2014 гг., обозначили, что уровень устойчивости к миноциклину был гораздо ниже, нежели у других тестируемых препаратов. В исследовании SENTRY 2007–2011 гг. уровень чувствительности к миноциклину в отношении изолятов *A. baumannii* был в 1,5 раза выше, чем к доксициклину и более чем в два раза выше, чем к тетрациклину [51].

R. K. Flamm и соавт. [54], анализируя данные SENTRY 2014–2018 гг., также показали высокий уровень активности в отношении *A. baumannii* к миноциклину, среди общего числа изолятов чувствительность сохранялась у 85,7%, среди мультирезистентных — у 71,2%, что значительно превосходило уровень чувствительности ацинетобактеров к тетрациклину. Чаще всего миноциклин применяется в комбинациях с другими антибактериальными препаратами (АБП), нежели чем в монотерапии, хотя в ряде исследований показано, что уровень микробиологической эрадикации и доля благоприятных клинических исходов в группе монотерапии выше. P. C. Fragkou и соавт. [55], в опубликованном в 2019 г. систематическом обзоре показали, что доля успешных исходов среди пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *A. baumannii*, примерно в 1,2 раза выше в группе монотерапии, чем у пациентов, получавших комбинированное лечение. В ряде исследований сообщается о синергидном эффекте миноциклина в сочетании с другими АБП, такими как рифампицин, имипенем, сульбактам и колистин, в экспериментах *in vitro* [56–59]. Миноциклин в комбинации с полимиксином В также показывает хорошую синергидную активность, D. R. Bowers и соавт., X. Qu и соавт. [60, 61] связывают это с тем, что полимиксин В оказывает деструктивное влияние на функциональность эффлюксных помп, что в значи-

тельной степени снижает МПК миноциклина. Данные экспериментального исследования на фармакодинамической модели *in vitro* показывают, что высокие дозы миноциклина могут быть более эффективными, чем стандартные дозы миноциклина для лечения CRAB-инфекций, особенно в сочетании с высокими дозами ампициллина–сульбактама и полимиксина В [62].

Однако для практической рекомендации применения высокодозной терапии миноциклином необходимо провести оценку безопасности такого режима дозирования. В условиях недостаточности крупных клинических исследований сложно сделать вывод о сопоставимости относительно невысокого уровня распространения устойчивых к миноциклину *A. baumannii* и успешностью клинических исходов, большинство наблюдательных исследований содержат лимитированные данные о динамическом наблюдении за развитием клинических проявлений у пациентов, равно как и отсутствуют сопоставимые контролируемые группы сравнения монотерапии и применения в составе комбинаций. Стоит подчеркнуть, что на данный момент миноциклин не включён в отечественные клинические рекомендации в качестве препарата выбора, однако был предложен IDSA (Infectious Diseases Society of America) как доступная альтернатива карбапенемам и полимиксинам. P. D. Tamma и соавт. [10] считают эквивалентным применение высоких доз миноциклина или тигециклина в составе комбинированных схем терапии CRAB-ассоциированных инфекций.

Эравациклин

Эравациклин представляет собой галогенированное производное тетрациклина (фторциклин), такая химическая модификация помогает преодолевать специфичные для этой группы препаратов механизмы приобретённой устойчивости [63]. В 2018 г. после завершения III фазы двух клинических исследований IGNITE1 и IGNITE4 эравациклин был одобрен FDA для лечения осложнённых интраабдоминальных инфекций у взрослых [63–66]. По данным ряда исследований, эравациклин демонстрирует более низкие значения МПК, чем миноциклин и тигециклин в отношении ацинетобактеров, относящихся к различным генетическим линиям [67, 68]. В двойных слепых многоцентровых клинических исследованиях было доказано, что эравациклин не уступает по клинической эффективности эртапенему и меропенему, а развитие нежелательных побочных эффектов крайне маловероятно [65, 69, 70]. Исследование эффективности действия комбинации колистина и эравациклина на CRAB *in vitro* продемонстрировало синергидный эффект [71]. Также синергизм был показан в работе Y. Li и соавт. [72]

в комбинации с цефтазидимом, имипенемом и полимиксином В. В сравнительном анализе эравациклина и альтернативных схем лечения в отношении CRAB-ассоциированных пневмоний, C. J. Scott и соавт. [73] получили противоречивые данные о преимуществах эравациклина, которые выражались в более низком уровне клинического излечения и высокой вероятности развития бактериемии. Необходимо отметить, что количество исследований, включающих группы сравнения монотерапии эравациклином без фоновой терапии карбапенемами, полимиксинами и другими АБП, крайне ограничены, прогнозировать потенциальный успех терапии CRAB-ассоциированных инфекций представляется возможным, опираясь исключительно на данные исследований *in vitro*.

Полимиксины

Полимиксины — бактерицидные антибиотики группы циклических полипептидов, которые были внедрены в клиническую практику в конце 1950-х гг. прошлого века. С середины 1980-х гг. их применение стало снижаться и к 2000-х гг. достигло минимума в связи с выраженной нефротоксичностью и доступностью антибиотиков с более высоким профилем безопасности. Однако с появлением и быстрым распространением экстремально- и панустойчивых грамотрицательных патогенов, полимиксины были реабилитированы и вновь включены в схемы терапии тяжёлых нозокомиальных инфекций и на данный момент являются «антибиотиками последней линии». В России, по данным Государственного реестра лекарственных средств, доступны два препарата этой группы — колистин (полимиксин Е) и полимиксин В, которые из других известных полимиксинов (А–F, М, Р, S, Т) наименее токсичны *in vivo* [74, 75]. Химическая структура препаратов схожа, принципиальным различием является лишь одна аминокислота, расположенная в шестом положении декапептида, у колистина — это лейцин, у полимиксина В — фенилаланин. Эффективность и безопасность полимиксина В сопоставима с колистином, однако в ряде исследований сообщалось о менее выраженной нефротоксичности, что является важным свойством при выборе препарата для коморбидных пациентов [76]. Основным механизмом действия полимиксинов является взаимодействие с липидом А — главным компонентом липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий, вследствие чего происходит нарушение целостности наружной и внутренней мембран и гибель клетки [77].

Развитие устойчивости к препаратам этой группы, чаще всего, связано с химической модификацией липополисахарида клеточной стенки в результате присоединения фосфоэтаноламина

(pEtN) или 4-амино-4-деокси-L-арабинозы, которые способствуют приобретению липидом А слабopоложительного заряда и снижению его афинности к колистину [23, 78]. Также у *A. baumannii* описан механизм экзогенного присоединения pEtN, опосредованный плазмидными генами семейства *mcr* (mobilized colistin resistance) — *mcr-4,3*, что может послужить серьёзным фактором распространения колистиноустойчивых ацинетобактеров [79].

По данным интернет-ресурса AMR.map, в 2022 г. доля колистиноустойчивых (COL-R) *A. baumannii* в России составляла порядка 0,3%, что не согласуется с данными других многоцентровых исследований [80]. Диапазон варьирования COL-R *A. baumannii* в мире, согласно исследованию ATLAS, составляет 0,5-55,8% (ATLAS Surveillance Program. Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance, <https://www.atlas-surveillance.com>; 2021). Несмотря на тенденцию к распространению резистентных изолятов, колистин является доступной альтернативой карбапенемам в отношении ацинетобактерных инфекций (табл. 2).

Важно упомянуть, что реальный уровень распространённости COL-R *A. baumannii* в России не определён, поскольку в большинстве рутинных микробиологических лабораторий чувствительность к полимиксинам не определяется ввиду необходимости применения трудоёмкого метода серийных микроразведений или использования дорогостоящих коммерческих тест-систем. Применение привычного скринингового метода дисковой диффузии было ограничено Международ-

ными консенсусными рекомендациями по оптимальному использованию полимиксинов, разработанными совместно с CLSI и EUCAST, из-за высокого уровня ошибок в сравнении с методом серийных разведений в бульоне. Также эти рекомендации регламентируют выбор конкретного полимиксина в соответствии с формой инфекции. Авторы призывают отдать предпочтение полимиксину В в случае инвазивных инфекций в связи с более быстрым достижением эффективной концентрации антибиотика в плазме крови при внутривенном введении, поскольку он поступает в организм человека в виде активной формы, а не пролекарства как колистин.

Стоит подчеркнуть, что применение полимиксина В у пациентов со сниженной функцией почек снижает вероятность полимиксин-опосредованного острого почечного повреждения. Оптимальным для лечения инфекций мочевыводящих путей В. Т. Tsuji и соавт. [81] считают колистин, обосновывая это почечным клиренсом пролекарства — колистиметата натрия, которое превращается в «активный» колистин в мочевыводящих путях. В случае развития инфекций нижних дыхательных путей рекомендуется в дополнение к внутривенной форме полимиксинов использовать аэрозоли, такой вариант комбинированной терапии, по данным авторов, существенно повышает выживаемость даже у тяжёлых коморбидных пациентов.

Однако зачастую выбор между колистином и полимиксином В обусловлен наличием того или иного препарата в стационаре, исходя из чего под-

Таблица 2. Наиболее клинически значимые комбинации для терапии CRAB-инфекций
Table 2. The most clinically significant combinations for the treatment of CRAB infections

Комбинация	Методы	Результаты	Подтверждено данными	Источник
Колистин+ сульбактам	Метод шахматной доски, динамика отмирания бактериальных клеток, ФК/ФД модель, модель инфекции на мышах	Синергизм, значительное увеличение скорости отмирания бактериальных клеток, высокий уровень выживаемости в сравнении с группами монотерапии	МА	J. Liu и соавт. [21, 22]
Колистин+ фосфомицин	Метод шахматной доски, динамика отмирания бактериальных клеток, модель инфекции на мышах	Синергизм, увеличение скорости отмирания бактериальных клеток, снижение бактериальной нагрузки в лёгких	КС	N. S. Ku и соавт. [59]
Колистин+ тигециклин	Метод шахматной доски	Синергизм	МА	H. Wu и соавт. [47]
Колистин+ миноциклин	Метод шахматной доски, динамика отмирания бактериальных клеток, модель инфекции на мышах	Синергизм, увеличение скорости отмирания бактериальных клеток	КС	N. S. Ku и соавт. [59]
Сульбактам+ миноциклин	Метод шахматной доски, динамика отмирания бактериальных клеток	Синергизм, значительное увеличение скорости отмирания бактериальных клеток	КС	S. Chandran и соавт. [56]

Примечание. МА — метаанализ; КС — клинический случай.

Note. MA — meta-analysis; KC — clinical case.

бирается режим дозирования. В России колистин зарегистрирован в форме колестиметата натрия для внутривенных инфузий и ингаляций, полимиксин В — исключительно в инъекционной форме. В ряде случаев применение монотерапии полимиксинами в стандартных дозировках не приносит желаемых результатов. Существует несколько способов повышения их активности: увеличение нагрузочной дозы, высокая поддерживающая доза и комбинированная терапия с другими антибиотиками [81].

Механизм синергидного действия с препаратами других классов зачастую связывают с дестабилизирующим действием на внешнюю мембрану, что упрощает проникновение крупных гидрофобных молекул в клетку. Стоит подчеркнуть, что синергидный эффект препаратов *in vitro* не всегда оправдывается успешностью применения в клинике, что подтверждается исследованиями в отношении часто используемой комбинации колистина и меропенема [77].

Так, M. Paul с соавт. [9] не выявили статистически значимой разницы между применением монотерапии колистином и в комбинации с меропенемом, что получило подтверждение в итогах крупного исследования OVERCOME (Colistin Monotherapy versus Combination Therapy), где K. S. Kaue и соавт. [82] обосновали, что применение колистина в комбинации с меропенемом для лечения инфекций кровотока и ВАП не повлияло на клинические и микробиологические исходы. S. Srisakul с соавт. [23] и W. Wei с соавт. [83] предложили один из вариантов преодоления устойчивости к колистину — комбинация с сульбактамом, активность которой подтверждена *in vitro* и *in vivo* в модели перитонеальной инфекции на мышцах.

Небольшое клиническое исследование Z. A. Qureshi и соавт. [84] показало хорошую активность тройной комбинации колистина, ампициллина–сульбактама и меропенема, однако клинические данные по применению этой схемы лимитированы для рекомендации использования в лечении CRAB-инфекций. Помимо комбинации с сульбактамом в работе W. Wei с соавт. [83] были оценены комбинации колистина с фосфомицином, рифампицином, имипенемом и левофлоксацином. По данным N. S. Ku и соавт. [59] показало бактерицидный синергидный эффект и значительное снижение бактериальной нагрузки в лёгких в сравнении с монотерапией колистином. Так, наиболее активным *in vitro* оказалось сочетание колистина с рифампицином, однако в литературе недостаточно данных для сопоставления с клиническими исходами *in vivo*, но в исследовании J. Zhang и соавт. [85] и H. J. Park и соавт. [86], где суммированы данные *in vitro* исследований, была обоснована возможность применения комбина-

ции в лечении инфекций кровотока, кожи и мягких тканей. Необходимо отметить, что применение колистина ограничено развитием побочных явлений, самым частым из которых является выраженная нефротоксичность. J. Liu и соавт. [21] в сравнительном анализе эффективности и безопасности комбинированной терапии схем, включающих колистин показали, что в сочетании с высокими дозами сульбактама и карбапенемами он продемонстрировал значительно меньшую нефротоксичность, чем с левофлоксацином и тигециклином.

Цефидерокол

В 2019 г. FDA зарегистрировала принципиально новый антибактериальный препарат, рекомендованный для лечения инфекций, ассоциированных с множественноустойчивыми бактериями, цефидерокол представляет собой конъюгат сидерофора и цефалоспорина, сходного по структуре с цефтазидимом и цефепимом. Уникальность цефидерокола связана со своеобразным механизмом его транспорта в бактериальную клетку. В организме человека сидерофор, входящий в состав конъюгата, связывается с молекулой железа, этот комплекс распознаётся TonB-зависимыми рецепторами бактерий и транспортируется в периплазматическое пространство, где цефалоспориновый компонент проявляет свою активность связываясь с пенициллин-связывающим белком 3 типа, таким образом, ингибируя синтез клеточной стенки. Важно отметить, что цефалоспорин, входящий в состав цефидерокола, устойчив к гидролизу большинством распространённых бета-лактамаз [87, 88]. В многочисленных наблюдательных исследованиях было показано, что нежелательные явления при терапии цефидероколом развиваются значительно реже, чем при выборе схем на основе полимиксинов и тетрациклинов. Данных о распространении резистентных к цефидероколу ацинетобактеров немного, при этом результаты исследований разнятся, и диапазон варьирования достаточно большой — от 1,5 до 50% [68, 89].

Такое различие может быть обусловлено трудностями в определении чувствительности к антибиотикам. На сегодняшний день существуют две противоположные точки зрения в отношении методов для скрининговых исследований, EUCAST предлагает рутинное использование диско-диффузионного метода (ДДМ), CLSI же напротив считает его малоинформативным и рекомендует верифицировать результаты ДДМ определением минимальной подавляющей концентрации.

Однако применение метода серийных разведений для определения чувствительности к цефидероколу ограничено высокой стоимостью и сложностью протокола подготовки питательной

среды, которая заключается в удалении ионов железа, а также малодоступностью субстанции антибиотика. Механизмы устойчивости к цефидероколу на данный момент до конца не изучены. Так, возможные молекулярные механизмы связаны с делециями и мутациями в генах TonB-зависимых рецепторов PirA и PiuA, мутациями двухкомпонентной системы BaeS (D89V) и BaeR (S104N), а также мутациями в PBP3 [87, 90, 91].

В исследовании SIDERO-WT, охватывающем изоляты *A. baumannii* из Северной Америки и Европы, было показано, что в отношении CRAB цефидерокол активен в 94,2%, что является многообещающим показателем [92]. Однако работы по изучению активности *in vitro*, в которых демонстрируется высокая эффективность против CRAB, не всегда находят подтверждение в клинической практике. Так, результаты многоцентрового исследования CREDIBLE-CR, в котором было проведено сравнение цефидерокола и лучшей доступной терапии для лечения тяжёлых нозокомиальных инфекций, показали, что клиническая и микробиологическая эффективность цефидерокола была сопоставима с группой сравнения, а смертность среди пациентов с CRAB-ассоциированными инфекциями оказалась практически вдвое выше.

Подобные расхождения в исходах авторы связывают с тем, что на момент включения в исследование пациенты в группе цефидерокола имели проявления сепсиса и септического шока [93]. Результаты третьей фазы клинических испытаний антибиотика в отношении пациентов с CRAB-ассоциированной внутрибольничной пневмонией суммированы в исследовании APEKS-NP. Так, R. G. Wunderink и соавт. [94] в сопоставлении клинических и микробиологических исходов не выявили статистически значимой разницы использования цефидерокола и высокодозной пролонгированной инфузии меропенема. M. Falcone и соавт. [95] в 2022 г. опубликовали результаты масштабного исследования по сравнению схем на основе колистина и цефидерокола для терапии инфекций кровотока, ВАП и других тяжёлых госпитальных инфекций. Было показано, что тридцатидневная смертность была практически вдвое ниже в группе пациентов с ВАП, получавших схемы на основе цефидерокола (монотерапия, комбинация с тигециклином, фосфомицином, эртапенеом и ампициллином-сульбактамом), чем среди пациентов в группе колистина.

Авторы заостряют внимание на том, что гипотеза предпочтительного использования цефидерокола в комбинации с другими препаратами нашла своё подтверждение в рамках их работы, поскольку применение антибиотика в монотерапии повлекло высокий процент микробиологических неудач, в том числе, развития резистентности в процессе лечения. A. Russo и соавт. [96] в рамках одноцент-

рового наблюдательного исследования также сравнивали применения схем на основе колистина и цефидерокола, где выделили комбинацию цефидерокола с фосфомицином, которая оказалась высокоэффективна в отношении пациентов с ВАП, сопровождающейся бактериемией.

В то же время L. Onorato и соавт. [97] в метаанализе, посвящённом сравнению цефидерокола в режиме монотерапии и терапии в различных комбинациях показали, что применение его в сочетании с другими препаратами не давало микробиологических и клинических преимуществ, а более низкий уровень смертности наблюдался в группе монотерапии. Негативный опыт применения монотерапии цефидероколом был описан в работе S. M. Smoke и соавт. [90], где были выявлены рецидивирующие формы инфекций после первичного клинического улучшения более чем у половины пациентов с инвазивными CRAB-инфекциями, а частота микробиологических неудач составила 88%. С. M. Gill и соавт. [98] были предложены комбинации цефидерокола с цефтазидимом-авибактамом и ампициллином-сульбактамом, которые *in vitro* и *in vivo* на модели инфекции бедра у мышей показали синергидный эффект в отношении CRAB, в том числе, нечувствительных *in vitro* к цефидероколу. В связи с тем, что цефидерокол — принципиально новый препарат, и число крупных клинических и микробиологических исследований ограничено, сформировать определённую рекомендацию по схеме дозирования и комбинирования препарата пока затруднительно, но уже сейчас возможность его применения в терапии пациентов с тяжёлыми госпитальными инфекциями весьма многообещающе.

Препараты, находящиеся на I–II фазах клинических испытаний

Апрамицин. Апрамицин (EBL-1003) — известный аминогликозидный антибиотик, ранее применявшийся исключительно в ветеринарии [99]. Апрамицин не подвержен инактивации широко распространёнными аминогликозид-модифицирующими ферментами, резистентность к нему развивается при продукции бактерией лишь одного белка — AAC(3)-IV, который крайне редко встречается у *A. baumannii* [100]. В ряде источников сообщается, что апрамицин, в сравнении с другими аминогликозидами, имеет более высокий профиль безопасности, что является преимуществом при использовании препаратов этого класса. В исследовании M. Juhas и соавт. [101] не было выявлено устойчивых к апрамицину ацинетобактеров в соответствии с предложенным значением эпидемиологической точки отсечения, равным 16 мг/л, МПК₅₀/МПК₉₀ при этом составляла 4/8 мг/л, в то время как МПК₅₀/МПК₉₀ аминогли-

козидов сравнения гентамицина и амикацина была в 4–8 раз выше. I. Galani и соавт. [102] *in vitro* изучали динамику отмирания экстремально- и пан-устойчивых изолятов *A. baumannii*, выделенных из крови, и показали, что апрамицин обладает бактерицидной активностью против трети клинических ацинетобактеров при использовании дозы, в 2 раза превышающей МПК, в течение первых 24 ч после применения. Также ими была продемонстрирована превосходная синергидная активность апрамицина в сочетании с колистином, сульбактамом и меропенемом, бактерицидная активность комбинаций составила 100% в течение 3–24 ч. Учитывая уникальность антибактериального действия и редкие случаи развития нежелательных явлений, апрамицин является крайне перспективным препаратом в борьбе с CRAB.

MRX-8. В 2022 г. из исследования L. R. Duncan и соавт. [103] стало известно о начале первой фазы клинических испытаний полимиксина нового поколения — MRX-8, который в результате тестирования *in vitro* показал сопоставимую с полимиксином В активность в отношении основных грамотрицательных патогенов, МПК₅₀/МПК₉₀ MRX-8 в отношении CRAB составила 0,5/1 мг/л, однако для колистинорезистентных изолятов МПК₅₀ оказалась 16 мг/л. Из очевидных преимуществ нового препарата — сниженная токсичность *in vivo*, которая достигнута благодаря стратегии его разработки «soft drug design», или «мягкие лекарства» — новый подход в производстве терапевтических препаратов, которые после оказания терапевтического эффекта подвергаются предсказуемому метаболизму до неактивных метаболитов [104]. MRX-8 также был предметом изучения S. Wu и соавт. [105], которые в сравнительном анализе нового полимиксина и доступных аналогов показали равные значения МПК₅₀ и МПК₉₀, что говорит о возможной взаимозаменяемости препаратов, однако в группе колистиноустойчивых ацинетобактеров не отмечалось различий в значениях МПК. В 2024 г. X. Qu и соавт. [106] в эксперименте моделирования повреждения почек у крыс показали минимальную нефротоксичность в сопоставимой с полимиксином В дозе и продолжительности введения, что в значительной мере может расширить круг пациентов для применения этого класса препаратов.

Зифаноциклин (Zifanocycline). Зифаноциклин (KBP-7072) — полусинтетический аминотетрациклиновый антибактериальный препарат, обладающий широким спектром антибактериальной активности, включая CRAB [107]. Его преимущество состоит в способности преодолевать основные механизмы устойчивости ацинетобактеров к тетрациклинам — повышенному эффлюксу и защите рибосом. R. Nap и соавт. [108] и M. D. Huband и соавт. [109] в тестировании зифа-

ноциклина на клинических изолятах, в том числе, устойчивых к колистину, показали его абсолютное превосходство *in vitro* над доступными на рынке тетрациклинами — тетрациклином, миноциклином, доксициклином, а также тигециклином, МПК₅₀/МПК₉₀ зифаноциклина составила 0,25/1 мг/л в диапазоне от £ 0,015 до 4 мг/л, что оказалось ниже МПК препаратов сравнения в среднем в 2–4 раза, что говорит о его потенциальном применении для терапии CRAB-ассоциированных инфекций.

Зосурабальпин (Zosurabalpin). Зосурабальпин (RG6006) — экспериментальный антибактериальный препарат класса макроциклических пептидов, который направлен на ингибирование комплекса LptB2FGC у *A. baumannii*, принимающего участие в транспорте липополисахарида от цитоплазматической мембраны к внешней мембране [110]. Количество опубликованных работ, демонстрирующих активность и эффективность препарата ограничено. S. Hawser и соавт. [111] определили, что в отношении множественноустойчивых ацинетобактеров МПК₅₀/МПК₉₀ составила 0,25–0,5 мг/л, максимальная МПК 1 мг/л. В работе C. Zampaloni и соавт. [110] МПК зосурабальпина в отношении CRAB в среднем составляла 0,25 мг/л, диапазон варьирования 0,12–1 мг/л. Также авторы на различных моделях инфекций, включая сепсис, инфекции бедра и лёгких у мышей показали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности зосурабальпина. Разрабатываемый препарат в настоящее время находится на первой фазе клинических испытаний, и, в случае одобрения, станет первым антибиотиком нового класса за более чем 50 лет непрерывного поиска активных соединений.

Заключение

Подводя итог данного обзора, стоит отметить, что поиск эффективных и безопасных вариантов терапии инфекций, ассоциированных с множественноустойчивыми *A. baumannii* является крайне приоритетной задачей как для клиницистов, так и микробиологов в связи со способностью этих бактерий молниеносно приобретать устойчивость к широкому спектру антибактериальных препаратов. На данный момент не существует чётко сформулированных схем лечения, обладающих абсолютным бактерицидным эффектом, сопровождающимся должным уровнем безопасности для пациента. Разработка и внедрение в практику новых антибиотиков вкупе с постоянным микробиологическим мониторингом — единственная потенциально эффективная стратегия борьбы при лечении инфекций, связанных с полирезистентными нозокомиальными патогенами.

Литература/References

1. Antimicrobial Resistance, Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399 (10325): 629–655. doi: 10.1136/ebnurs-2022-103540. Online ahead of print.
2. Collaborators, G.B.D.A.R., Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022; 400 (10369): 2221–2248. doi: 10.1016/S0140-6736 (22)02185-7.
3. Mea H.J., Yong P.V.C., Wong E.H. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. *Microbiol Res*. 2021; 247: 126722. doi: 10.1016/j.micres.2021.126722.
4. Willharm G., Skiebe E., Lopinska A. et al. On the ecology of *Acinetobacter baumannii* — jet stream rider and opportunist by nature. *bioRxiv*. 2024; 2024.01.15.572815.
5. Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. *Pathogens*, 2021. 10 (10): 1310. doi: 10.3390/pathogens10101310.
6. EUCAST. Expected Resistant Phenotypes. 2023; Available from: https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes.
7. Butler M.S., Gigante V., Sati H. et al. Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug-resistant bacterial infections: despite progress, more action is needed. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022. 66 (3): e0199121. doi: 10.1128/AAC.01991-21. Epub 2022 Jan 10.
8. Jung S.Y., Lee S.H., Lee S.Y. et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care* 2017; 21 (1): 319. doi: 10.1186/s13054-017-1916-6.
9. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28 (4): 521–547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025. Epub 2021 Dec 16.
10. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2023; ciad4228. doi: 10.1093/cid/ciad428.
11. Kanj S.S., Bassetti M., Kiratisin P. et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 60 (3): 106633. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106633.
12. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 7): S565–S575. doi: 10.1093/cid/ciz830.
13. Shields R.K., Paterson D.L., Tamma P.D. Navigating available treatment options for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex infections. *Clin Infect Dis*. 2023; 76 (Suppl 2): S179–S193. doi: 10.1093/cid/ciad094.
14. Penwell W.E., Shapiro A.B., Giacobbe R.A. et al. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (3): 1680–9. doi: 10.1128/AAC.04808-14.
15. Wang L., Chen Y., Han R., Huang Z., Zhang X., Hu F., Yang F. Sulbactam enhances in vitro activity of beta-lactam antibiotics against *Acinetobacter baumannii*. *Infect Drug Resist*, 2021. 14: p. 3971–3977. doi: 10.2147/IDR.S332160.
16. Chen H., Liu Q., Chen Z., Li C. Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother*. 2017; 23 (5): 278–285. doi: 10.1016/j.jiac.2017.01.005.
17. Krizova L., Poirel L., Nordmann P., Nemeč A. TEM-1 beta-lactamase as a source of resistance to sulbactam in clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 2013; 68 (12): 2786–91. doi: 10.1093/jac/dkt275.
18. Drawz S.M., Bonomo R.A. Three Decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin. Microbiol. Rev*. 2010; 23 (1): 160–201. doi: 10.1128/CMR.00037-09.
19. Kuo S.C., Lee Y.-T., Lauderdale T.-L., et al. Contribution of Acinetobacter-derived cephalosporinase-30 to sulbactam resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2015; 6: 231. doi: 10.3389/fmicb.2015.00231.
20. Yang Y., Xu Q., Li T., et al. OXA-23 is a prevalent mechanism contributing to sulbactam resistance in diverse *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (1). e01676–18. doi: 10.1128/AAC.01676-18.
21. Liu J., Shu Y., Zhu F., Feng B., Zhang Z., Liu L., Wang G. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021; 24: 136–147. doi: 10.1016/j.jgar.2020.08.021.
22. Bian X., Liu X., Feng M. et al. Enhanced bacterial killing with colistin/sulbactam combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2021; 57 (2): 106271. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106271.
23. Srisakul S., Wannigama D.L., Higgins P.G. et al. Overcoming addition of phosphoethanolamine to lipid A mediated colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates with colistin-sulbactam combination therapy. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 11390. doi: 10.1038/s41598-022-15386-1.
24. Yahav D., Giske C., Gramatniece A., Abodakpi H., Tam V.H., Leibovici L. New beta-Lactam-beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020; 34 (1): e00115. doi: 10.1128/CMR.00115-20.
25. Rodriguez C.H., Brune A., Nastro M., Vay C., Famiglietti A. In vitro synergistic activity of the sulbactam/avibactam combination against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Med Microbiol*. 2020; 69 (7): 928–931. doi: 10.1099/jmm.0.001211.
26. Pasteran F., Cedano J., Baez M., et al. A new twist: the combination of sulbactam/avibactam enhances sulbactam activity against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) Isolates. *Antibiotics (Basel)*, 2021; 10 (5): 577. doi: 10.3390/antibiotics10050577.
27. Dudoignon E., Camelena F., Lafaurie M., et al. Evolution, control and success of combination therapy with Ampicillin-sulbactam/Ceftazidime-Avibactam during a Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in burn Intensive Care Unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024; 43 (7): 1453–1459. doi: 10.1007/s10096-024-04840-9.
28. Cedano J., Baez M., Pasteran F. et al. Zidebactam restores sulbactam susceptibility against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 918868. doi: 10.3389/fcimb.2022.918868.
29. McLeod S.M., Donneli J.P., Narayanan N., Mills J.P., Kaye K.S. Sulbactam-durlobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination targeting *Acinetobacter baumannii*. *Future Microbiol*. 2024; 19 (7): 563–576. doi: 10.2217/fmb-2023-0248.
30. Shapiro A.B., Moussa S.H., McLeod S.M., Durand-Reville T., Miller A. Durlobactam, a new diazabicyclooctane beta-lactamase inhibitor for the treatment of acinetobacter infections in combination with sulbactam. *Front Microbiol*. 2021; 12: 709974. doi: 10.3389/fmicb.2021.709974.
31. Kaye K.S., Shorr A.E., Wunderink R.G. et al. Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *Lancet Infect Dis*. 2023; 23 (9): 1072–1084. doi: 10.1016/S1473-3099 (23)00184-6.
32. Giuliano S., Sbrana F., Tascini C. Sulbactam-durlobactam for infections caused by *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex. *Lancet Infect Dis*. 2023; 23 (8): e274. doi: 10.1016/S1473-3099 (23)00422-X.
33. Seifert H., Muller C., Stefanic D., Higgins P.G., Miller A., Kresken M. In vitro activity of sulbactam/durlobactam against global isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75 (9): 2616–621. doi: 10.1093/jac/dkaa208.
34. Karlowsky J.A., Hackel M., McLeod S.M., Miller A. In vitro activity of Sulbactam-Durlobactam against Global Isolates of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex Collected from 2016 to 2021. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (9): e0078122. doi: 10.1128/aac.00781-22.
35. Principe L., Bella S.D., Conti J., Perilli M., Piccirilli A., Mussini C., Decorti G. *Acinetobacter baumannii* resistance to sulbactam/durlobactam: a systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (12): 1793. doi: 10.3390/antibiotics11121793.
36. McLeod S.M., Carter N.M., Bradford P.A., Miller A.A. In vitro antibacterial activity of sulbactam-durlobactam in combination with other antimicrobial agents against *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024; 109 (3): 116344. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116344.
37. Moussa S.H., Shapiro A.H., McLeod S.M. et al. Molecular drivers of resistance to sulbactam-durlobactam in contemporary clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023; 67 (11): e0066523. doi: 10.1128/aac.00665-23.
38. Grossman T.H. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016; 6 (4): a025387. doi: 10.1101/cshperspect.a025387.
39. LaPlante K.L., Dhand A., Wright K., Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Ann Med*. 2022; 54 (1): 1686–1700. doi: 10.1080/07853890.2022.2085881.
40. Sun C., Yu Y., Hua X. Resistance mechanisms of tigecycline in *Acinetobacter baumannii*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1141490. doi: 10.3389/fcimb.2023.1141490.

41. Ni W, Han Y, Zhao J, Wei C, Cui J, Wang R, Liu Y. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 47 (2): 107–116. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011.
42. Sodeifan F, Zangiabadian M, Arabpour E. et al. Tigecycline-containing regimens and multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Microb Drug Resist*. 2023; 29 (8): 344–359. doi: 10.1089/mdr.2022.0248.
43. Jo J, Ko K.S. Tigecycline Heteroresistance and Resistance Mechanism in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Spectr*. 2021; 9 (2): e0101021. doi: 10.1128/Spectrum.01010-21.
44. De Pascale G, Lisi L, Ciotti G.M.P., Vallecocchia M.S. et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*. 2020; 10 (1): 94. doi: 10.1186/s13613-020-00715-2.
45. Xie J, Roberts J.A., Alobaid A.S. et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (8): e00345–17. doi: 10.1128/AAC.00345-17.
46. Kengkla K, Kongpakwattana R, Saokaew S., Apisarnthanarak A., Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (1): 22–32. doi: 10.1093/jac/dkx368.
47. Wu H, Feng H, He L, Zhang H., Xu P. *In vitro* activities of tigecycline in combination with amikacin or colistin against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Appl Biochem Biotechnol*. 2021; 193 (12): 3867–3876. doi: 10.1007/s12010-021-03664-z.
48. Deng Y, Chen L, Yue M., Huang X, Yang Y, Yu H. Sulbactam combined with tigecycline improves outcomes in patients with severe multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2022; 22 (1): 795. doi: 10.1186/s12879-022-07778-5.
49. Greig S.L., Scott L.J. Intravenous minocycline: a review in *Acinetobacter* infections. *Drugs*. 2016; 76 (15): 1467–1476. doi: 10.1007/s40265-016-0636-6.
50. Asadi A., Abdi M., Kouhsari E. et al. Minocycline, focus on mechanisms of resistance, antibacterial activity, and clinical effectiveness: Back to the future. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22: 161–174. doi: 10.1016/j.jgar.2020.01.022.
51. Castanheira M., Mendes R.E., Jones R.N. Update on *Acinetobacter* species: mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary *in vitro* activity of minocycline and other treatment options. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: Suppl 6: S367–373. doi: 10.1093/cid/ciu706.
52. Zilberberg M.D., Kollef M.H., Shorr A.F. Secular trends in *Acinetobacter baumannii* resistance in respiratory and blood stream specimens in the United States, 2003 to 2012: A survey study. *J Hosp Med*. 2016; 11 (1): 21–26. doi: 10.1002/jhm.2477.
53. Tarnberg M., Nilsson L.E., Dowzicky M.J. Antimicrobial activity against a global collection of skin and skin structure pathogens: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.), 2010–2014. *Int J Infect Dis*. 2016; 49: 141–148. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.016. Epub 2016 Jun 22.
54. Flamm R.K., Shortridge D., Castanheira M., Sader H.S., Pfaller M.A. *In vitro* activity of minocycline against U.S. isolates of *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* species complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia* complex: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2014 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (11): e01154. doi: 10.1128/AAC.01154-19.
55. Fragkou P.C., Poulakou G., Blizou A. et al. The role of minocycline in the treatment of nosocomial infections caused by multidrug, extensively drug and pandrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review of clinical evidence. *microorganisms*. 2019; 7 (6): 159. doi: 10.3390/microorganisms7060159.
56. Chandran S., Manokaran Y., Vijayakuma S. et al. Enhanced bacterial killing with a combination of sulbactam/minocycline against dual carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023; 42 (5): 645–651. doi: 10.1007/s10096-023-04583-z.
57. Rodriguez C.H., Nastro M., Vay C., Famiglietti A. *In vitro* activity of minocycline alone or in combination in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *J Med Microbiol*. 2015; 64 (10): 1196–1200. doi: 10.1099/jmm.0.000147.
58. Yang Y.S., Lee Y, Tsang K-C. et al. *In vivo* and *in vitro* efficacy of minocycline-based combination therapy for minocycline-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (7): 4047–54. doi: 10.1128/AAC.02994-15.
59. Ku N.S., Lee S-H., Lim Y-S. et al. *In vivo* efficacy of combination of colistin with fosfomycin or minocycline in a mouse model of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 17127. doi: 10.1038/s41598-019-53714-0.
60. Bowers D.R., Cao H., Zhou J. et al. Assessment of minocycline and polymyxin B combination against *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (5): 2720–5. doi: 10.1128/AAC.04110-14.
61. Qu X., et al. Polymyxin B combined with minocycline: a potentially effective combination against bla (OXA-23)-harboring CRAB in *in vitro* PK/PD model. *Molecules*. 2022; 27 (3): 1085. doi: 10.3390/molecules27031085.
62. Beganovic M., Daffinee K.E., Luther M., LaPlante K. Minocycline alone and in combination with polymyxin b, meropenem, and sulbactam against carbapenem-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii* in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65 (3): e01680–20. doi: 10.1128/AAC.01680-20.
63. Lee Y.R., Burton C.E. Eravacycline, a newly approved fluorocycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38 (10): 1787–1794. doi: 10.1007/s10096-019-03590-3.
64. Solomkin J., Evans D., Slepavicius A., Lee P. et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2017; 152 (3): 224–232. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4237.
65. Solomkin J.S., Gardouskis J., Laurence K. et al. IGNITE4: Results of a phase 3, randomized, multicenter, prospective trial of eravacycline vs meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (6): 921–929. doi: 10.1093/cid/ciy1029.
66. Alosaimy S., Morrisette T., Laghf A.M. et al. Clinical outcomes of eravacycline in patients treated predominately for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbiol Spectr*. 2022; 10 (5): e0047922. doi: 10.1128/spectrum.00479-22.
67. Seifert H., Stefanik D., Sutcliffe J.A., Higgins P.G. *In-vitro* activity of the novel fluorocycline eravacycline against carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 51 (1): 62–64. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.022
68. Galani I., Papoutsaki V., Karaikos N. et al. *In vitro* activities of omadacycline, eravacycline, cefiderocol, apramycin, and comparator antibiotics against *Acinetobacter baumannii* causing bloodstream infections in Greece, 2020–2021: a multicenter study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023; 42 (7): 843–852. doi: 10.1007/s10096-023-04616-7.
69. Morrissey I., Olesky M., Hawser S., Lob S.H., Karlowsky J.A., Corey G.R., Bassetti M., Fyfe C. *In vitro* activity of eravacycline against gram-negative bacilli isolated in clinical laboratories worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (3): e01699–19. doi: 10.1128/AAC.01699-19.
70. Kunz Coyne A.J., Alosaimy S., Lucas K. et al. Eravacycline, the first four years: health outcomes and tolerability data for 19 hospitals in 5 U.S. regions from 2018 to 2022. *Microbiol Spectr*. 2024; 12 (1): e0235123. doi: 10.1128/spectrum.02351-23.
71. Ozer H.S., Cuhadar T., Yildiz S.S., Gulmez Z.D., Dizbay M., Tunccan O.G., Kalkanci A., Simsek H., Unaldi O. *In vitro* activity of eravacycline in combination with colistin against carbapenem-resistant A. baumannii isolates. *J Antibiot (Tokyo)*. 2019; 72 (8): 600–604. doi: 10.1038/s41429-019-0188-6.
72. Li Y, Cui L., Xue F, Wang Q., Zheng B. Synergism of eravacycline combined with other antimicrobial agents against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022; 30: 56–59. doi: 10.1016/j.jgar.2022.05.020.
73. Scott C.J., Zhu E., Jayakumar R.A., Shan G., Visvesh V. Efficacy of eravacycline versus best previously available therapy for adults with pneumonia due to difficult-to-treat resistant (DTR) *Acinetobacter baumannii*. *Ann Pharmacother*. 2022; 56 (12): 1299–1307. doi: 10.1177/10600280221085551.
74. Dahesh S., Wong B., Nizet V., Sakolas G., Tran T.T., Aitken S.L. Treatment of multidrug-resistant vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* hardware-associated vertebral osteomyelitis with oritavancin plus ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (7): e02622–18. doi: 10.1128/AAC.02622-18.
75. Nang S.C., Azad M.A.K., Velkov T., Zhou Q.T., Li J. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges. *Pharmacol Rev*. 2021; 73 (2): 679–728. doi: 10.1124/pharmrev.120.000020.
76. Rafailidis P., Panagopoulos P., Koutserimpas C., Samonis G. Current therapeutic approaches for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antibiotics (Basel)*. 2024; 13 (3): 261. doi: 10.3390/antibiotics13030261.
77. Huang C., Chen I., Tang T. Colistin monotherapy versus colistin plus meropenem combination therapy for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection: a meta-analysis. *J Clin Med*. 2022; 11 (11): 3239. doi: 10.3390/jcm11113239.
78. Shahzad S., Willcox M.D.P., Rayamajhee B. A review of resistance to polymyxins and evolving mobile colistin resistance gene (mcr) among

- pathogens of clinical significance. *Antibiotics*. 2023; 12 (11): 1597. doi: 10.3390/antibiotics12111597.
79. Martins-Sorenson N., Snesrud E., Xavier D.E. et al. A novel plasmid-encoded mcr-4.3 gene in a colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75 (1): 60–64. doi: 10.1093/jac/dkz413.
 80. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRMAP — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23 (2): 198–204. [Kuz'menkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Ejdel'shtejn M.V., Avramenko A.A., Dekhnych A.V., Kozlov R.S. AMRMAP — sistema monitoringa antibiotikorezistentnosti v Rossii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2021; 23 (2): 198–204. (in Russian)]
 81. Tsuji B.T., Pogue J.M., Zavascki A.P. et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019; 39 (1): 10–39. doi: 10.1002/phar.2209.
 82. Kaye K.S., Marchaim D., Thamlikitkul V. et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. *NEJM Evid*. 2023; 2 (1): 10.1056/evidoa2200131. doi: 10.1056/evidoa2200131.
 83. Wei W., Yang H., Liu Y., Ye Y., Li J. *In vitro* synergy of colistin combinations against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase. *J Chemother*. 2016; 28 (3): 159–163. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000030.
 84. Qureshi Z.A., Hittle L., O'Hara J.A. et al. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 (9): 1295–1303. doi: 10.1093/cid/civ048.
 85. Zhang J., Song C., Wu M. et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to inform dosing regimens and routes of administration of rifampicin and colistin combination against *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci*. 2023; 185: 106443. doi: 10.1016/j.ejps.2023.106443.
 86. Park H.J., Cho J.H., Kim H.J., Han S.H., Jeong S.H., Byun M.K. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomised controlled trial. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 17: 66–71. doi: 10.1016/j.jgar.2018.11.016.
 87. Karruli A., Migliaccio A., Pournaras S., Durante-Mangoni E., Zarrilli R. Cefiderocol and sulbactam–durlibactam against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12 (12): 1729. doi: 10.3390/antibiotics12121729.
 88. Sato T., Yamawaki K. Cefiderocol: discovery, chemistry, and *in vivo* profiles of a novel siderophore cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 7): S538–S543. doi: 10.1093/cid/ciz826.
 89. Karakonstantis S., Rousaki M., Kritsotakis E.I. Cefiderocol: systematic review of mechanisms of resistance, heteroresistance and *in vivo* emergence of resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (6): 723. doi: 10.3390/antibiotics11060723.
 90. Smoke S.M., Brophy A., Reveron S. et al. Evolution and transmission of cefiderocol-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in the burn intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2023; 76 (3): e1261–e1265. doi: 10.1093/cid/ciac647.
 91. Malik S., Kaminski M., Landman D., Quale J. Cefiderocol resistance in *Acinetobacter baumannii*: roles of beta-lactamases, siderophore receptors, and penicillin binding protein 3. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (11): e01221–20. doi: 10.1128/AAC.01221-20.
 92. Karlowsky J.A., Hackel M.A., Takemura M., Yamano Y., Echols R., Sahn D.F. *In vitro* susceptibility of gram-negative pathogens to Cefiderocol in five consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies, 2014 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (2): e0199021. doi: 10.1128/AAC.01990-21.
 93. Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y. et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (2): 226–240. doi: 10.1016/S1473-3099 (20)30796-9.
 94. Wunderink R.G., Matsunaga Y., Ariyasu M. et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (2): 213–225. doi: 10.1016/S1473-3099 (20)30731-3.
 95. Falcone M., Tiseo G., Leonidi A., Sala L., Vecchione A., Barnini S., Farcomeni A., Menichetti F. Cefiderocol compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (5): e0214221. doi: 10.1128/aac.02142-21.
 96. Russo A., Bruni A., Borrazzo C. et al. Efficacy of cefiderocol — vs colistin-containing regimen for treatment of bacteraemic ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2023; 62 (1): 106825. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106825.
 97. Onorato L., de Luca I., Monari C., Coppola N. Cefiderocol either in monotherapy or combination versus best available therapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2024; 88 (3): 106113. doi: 10.1016/j.jinf.2024.01.012.
 98. Gill C.M., Santini D., Takemura M., Longshaw C., Yamano Y., Echols R., Nicolau D. *In vivo* efficacy & resistance prevention of cefiderocol in combination with ceftazidime/avibactam, ampicillin/sulbactam or meropenem using human-simulated regimens versus *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2023; 78 (4): 983–990. doi: 10.1093/jac/dkad032.
 99. Lim J.S., Chai Y-Y., Ser W-X. et al. Novel drug candidates against antibiotic-resistant microorganisms: A review. *Iran J Basic Med Sci*. 2024; 27 (2): 134–150. doi: 10.22038/IJBMS.2023.71672.15593.
 100. Platner M., Gysin M., Haldimann K., Becker K., Hobbie S. Epidemiologic, phenotypic, and structural characterization of aminoglycoside-resistance gene aac (3)-IV. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (17): 6133. doi: 10.3390/ijms21176133.
 101. Juhas M., Widlake E., Teo J., Huseby D. et al. *In vitro* activity of apramycin against multidrug-, carbapenem- and aminoglycoside-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74 (4): 944–952. doi: 10.1093/jac/dky546.
 102. Galani I., Souli M., Katsala D., Karaiskos I., Giamarellou H., Antoniadou A. *In vitro* activity of apramycin (EBL-1003) in combination with colistin, meropenem, minocycline or sulbactam against XDR/PDR *Acinetobacter baumannii* isolates from Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2024; 79 (5): 1101–1108. doi: 10.1093/jac/dkae077.
 103. Duncan L.R., Wang W., Sader H.S. *In vitro* potency and spectrum of the novel polymyxin MRX-8 tested against clinical isolates of gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*; 2022; 66 (5): e0013922. doi: 10.1128/aac.00139-22.
 104. Buchwald P. Soft drugs: design principles, success stories, and future perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020; 16 (8): 645–650. doi: 10.1080/17425255.2020.1777280.
 105. Wu S., Yin D., Zhi P., Guo Y., Yang Y., Zhu D., Hu F. *In vitro* activity of MRX-8 and comparators against clinical isolated gram-negative bacilli in China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 829592.
 106. Qu X., Guo C., Liu S., Li X., Liu X., Zhang J. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of polymyxin MRX-8 in rats: a novel agent against resistant gram-negative bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2024; 13 (4): 354. doi: 10.3390/antibiotics13040354.
 107. Li L., Tan X., Zhou T., Chi S., Zhu Y., Liu Q., Chen Y., Zhang J. *In vivo* efficacy and PK/PD analyses of zifanocycline (KBP-7072), an aminomethylcycline antibiotic, against *Acinetobacter baumannii* in a neutropenic murine thigh infection model. *J Infect Chemother*. 2024; 30 (1): 34–39. doi: 10.1016/j.jiac.2023.09.010.
 108. Han R., Ding L., Yang Y. et al. *In vitro* activity of KBP-7072 against 536 *Acinetobacter baumannii* complex isolates collected in China. *Microbiol Spectr* 2022; 10 (1): e0147121. doi: 10.1128/spectrum.01471-21.
 109. Huband M.D., Mendes R.E., Pfaller M.A. et al. *In vitro* activity of KBP-7072, a novel third-generation tetracycline, against 531 recent geographically diverse and molecularly characterized *Acinetobacter baumannii* species complex isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (5): e02375–19. doi: 10.1128/AAC.02375-19.
 110. Zampaloni C., Mattei P., Bleicher K. et al. A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature*. 2024; 625 (7995): 566–571. doi: 10.1038/s41586-023-06873-0.
 111. Hauser S., Kothari N., Valmont T., Louvel S. Activity of the novel antibiotic zosurabalpin (RG6006) against clinical acinetobacter isolates from China, in open forum infectious diseases. 2023; 5897–5898.

Поступила / Received 09.08.2024
Принята в печать / Accepted 15.08.2024

Информация об авторах

Гончарова Алина Рамилевна — лаборант-исследователь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; ассистент кафедры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; младший научный сотрудник, Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0009-6559-7892. WOS Researcher ID: JNR-9369-2023

Гостев Владимир Валерьевич — к. б. н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; доцент кафедры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Гончаров Никита Евгеньевич — младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6097-5091. WOS Researcher ID: IAQ-4804-2023. Scopus Author ID: 57225153032

Калиногорская Ольга Серафимовна — к. м. н., научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1419-9068. WOS Researcher ID: AAW-3832-2020. Scopus Author ID: 56525317800

Гладышев Никита Сергеевич — научный сотрудник, «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А. П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2732-5676. WOS Researcher ID: S-9158-2018. Scopus Author ID: 57392981200

About the authors

Alina R. Goncharova — laboratory assistant-researcher, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; department assistant, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; junior researcher, Saint-Petersburg Pasteur Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0009-6559-7892. WOS Researcher ID: JNR-9369-2023

Vladimir V. Gostev — Ph. D. in Biology, Senior Researcher, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Associate Professor of the Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Nikita E. Goncharov — Junior Researcher, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Saint-Petersburg Pasteur Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6097-5091. WOS Researcher ID: IAQ-4804-2023. Scopus Author ID: 57225153032

Olga S. Kalinogorskaya — Ph. D. in Medicine, Researcher, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1419-9068. WOS Researcher ID: AAW-3832-2020. Scopus Author ID: 56525317800

Nikita S. Gladyshev — researcher, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2732-5676. WOS Researcher ID: S-9158-2018. Scopus Author ID: 57392981200

Патогенетические мишени полисахаридов морских водорослей при неалкогольной жировой болезни печени

С. П. КРЫЖАНОВСКИЙ¹, Л. Г. ГУСЕВА¹, Е. Ю. ДОБРЯКОВ¹,
*Л. Н. ФЕДЯНИНА², Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ³

¹ Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия

² Школа медицины и наук о жизни Дальневосточного Федерального университета, Владивосток, Россия

³ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

Резюме

К настоящему времени в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, а также в клинических исследованиях выявлено антигиперлипидемическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиоксидантное, противодиабетическое, гастро- и гепатопротекторное действие полисахаридов из различных видов водорослей, которые используются в медицинских целях как биологически активные вещества, активные добавки (БАД) к пище, благодаря биосовместимости, малой токсичности (чаще всего токсичности нет), а также способности действовать одновременно на многие патогенетические мишени при соматических и инфекционных заболеваниях. В обзоре представлены новейшие материалы о перспективах использования полисахаридов морских гидробионтов для профилактики и лечения неалкогольной жировой болезни печени, наиболее распространённого хронического заболевания этого органа. Обобщены экспериментальные данные о способности полисахаридов водорослей модулировать чувствительность к инсулину, увеличивать активность β -окисления жирных кислот, снижая липидную нагрузку в печени. Значительную роль в защите печени при НАЖБП играют антиоксидантные и противовоспалительные потенции полисахаридов, а также их действие на микробиоту кишечника. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизма действия полисахаридов бурых водорослей на клетки печени, определения состава и клинической доступности этих соединений в форме продуктов для водорослей, пищевых добавок и регулируемых терапевтических средств.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; патогенез; гепатопротекторное действие; терапия; полисахариды морских гидробионтов

Для цитирования: Крыжановский С. П., Гусева Л. Г., Добряков Е. Ю., Федянина Л. Н., Запорожец Т. С. Патогенетические мишени полисахаридов морских водорослей при неалкогольной жировой болезни печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (7–8): 67–79. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-67-79>. EDN: ESCBXU.

Pathogenetic Targets of Sea Algae Polysaccharides in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

SERGEY P. KRYZHANOVSKY¹, LYUDMILA G. GUSEVA¹, EVGENY YU. DOBRYAKOV¹,
*LYUDMILA N. FEDYANINA², TATYANA S. ZAPOROZHETS³

¹ Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

² School of Medicine and Life Sciences of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

³ Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov of Rosпотребнадзор, Vladivostok, Russia

Abstract

To date, *in vivo* and *in vitro* experiments, as well as clinical studies, have identified antihyperlipidemic, anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, antidiabetic, gastro- and hepatoprotective effects of polysaccharides from various types of algae, which are used for medical purposes as biologically active additives (BAA) to food, due to their biocompatibility, low toxicity (most of them are completely nontoxic), as well as the ability to act simultaneously on many pathogenetic targets in somatic and infectious diseases. The review presents the latest materials on the prospects of using marine polysaccharides for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the most common chronic disease of this organ. Experimental data on the ability of algae polysaccharides to modulate insulin sensitivity, increase the activity of β -oxidation of fatty acids, reducing the lipid load in the liver, are summarized. The antioxidant and anti-inflammatory potencies of polysaccharides, as well as their effect on the intestinal microbiota, play a significant role in protecting the liver in NAFLD. Further studies are required to clarify the mechanism of action of brown algae polysaccharides on liver

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: fedyanina52@mail.ru



EDN: ESCBXU

*Correspondence to:
E-mail: fedyanina52@mail.ru



cells, to determine the composition and clinical availability of these compounds in the form of algae products, nutritional supplements, and regulated therapeutics.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; pathogenesis, hepatoprotective effect; therapy; polysaccharides of marine hydrobionts

For citation: Kryzhanovsky S. P., Guseva L. G., Dobryakov E. Yu., Fedyanina L. N., Zaporozhets T. S. Pathogenetic targets of sea algae polysaccharides in non-alcoholic fatty liver disease. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 67–79. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-67-79>. EDN: ESCBXU.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым частым хроническим заболеванием этого органа, при котором более 5% гепатоцитов аккумулируют липиды в цитозоле в виде липидных капель, содержащих в основном триглицериды (ТГ) [1]. Болезнь достаточно быстро прогрессирует и переходит в более тяжёлые формы — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз или гепатоцеллюлярную карциному [2].

В настоящее время сложный патогенез НАЖБП суммирует гипотеза множественных попаданий, объединяющая все экологические и генетические факторы, которые действуют одновременно или последовательно и включают в себя неправильный характер питания и образа жизни, дислипидемию, резистентность к инсулину (ИР), липотоксичность, стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и воспаление [3, 4]. Кроме того, в патогенезе болезни значительную роль играют нарушения со стороны микробиоты кишечника [5].

Липотоксичность развивается в результате избыточного поступления жирных кислот (ЖК) в гепатоциты, когда способность этих клеток экспортировать их в виде ТГ подавлена. Значительную роль в этом процессе играет транслоказа и CD36/FAT, которая увеличивает поглощение ЖК и приводит к возникновению гепатостеатоза, способствуя его прогрессированию до НАСГ [6]. В связи с этим нацеливание различных препаратов на CD36, по-видимому, может быть одним из многообещающих терапевтических подходов к профилактике и лечению НАЖБП.

Потенциальной мишенью для разработки лекарственных препаратов при НАЖБП являются сиртуины (SIRT), семейство белков из 7 членов с различной клеточной локализацией, участвующие во множестве клеточных процессов в организме, и защищающие гепатоциты от липотоксичности [7]. SIRT1 и SIRT3 повышаются при голодании, ограничении калорийности пищи, физических нагрузках и снижаются при перегрузке организма питательными веществами. У пациентов с НАЖБП они снижены, что связано с повышением экспрессии липогенных белков SREBP1, ACC и FAS [7].

Накопление жира может быть связано с интенсивным липогенезом *de novo* из нелипидных

источников (например, углеводов), с повышенным уровнем свободных жирных кислот (из-за избыточного липолиза или неумеренного потребления жира с пищей), а также со снижением секреции ТГ [7].

При НАЖБП обнаруживаются функциональные и структурные изменения митохондрий: потеря крист, набухание, паракристаллические включения [8]. Перегрузка свободными жирными кислотами (СЖК) усиливает митохондриальное β -окисление, что увеличивает утечку электронов, тем самым снижая активность АТФ-синтазы и обуславливая в конечном итоге перепроизводство активных форм кислорода (АФК). Кроме того, перекисное окисление липидов приводит к образованию реакционно способных альдегидов — малонового диальдегида (МДА) и 4-гидрокси-2-ноненаля, имеющих более длительный период полураспада, чем АФК, которые могут воздействовать на отдалённые клетки организма, усиливая эффекты окислительного стресса.

Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) активирует специфический сигнальный ответ, известный как «реакция развёрнутого белка», который в свою очередь индуцирует экспрессию провоспалительных и подавление экспрессии противовоспалительных генов, ингибирование антиоксидантных ферментов. При этом пероксисомы, участвующие в окислении длинноцепочечных СЖК, производят перекись водорода, тем самым создавая дополнительный источник радикалов [9]. Липиды и их метаболиты, а также молекулы, связанные с окислительным стрессом, активируют клетки Купфера и резидентные макрофаги, в результате чего высвобождаются провоспалительные цитокины и возникает вялотекущий воспалительный процесс, способствующий дальнейшему развитию ожирения [8].

Согласно другой концепции [10], решающую роль в возникновении и прогрессировании НАЖБП играет взаимодействие между печенью и кишечником, так называемая ось «кишечник–печень». При этом несбалансированная пища, богатая жирами и фруктозой, нарушает микробиоту кишечника и функции кишечного барьера, способствуя развитию метаболической эндотоксемии и далее вялотекущего системного воспаления [11].

На сегодняшний день не существует признанного эффективного специфического лече-

ния для пациентов с НАЖБП, в связи с чем современные стратегии направлены на улучшение аспектов метаболического синдрома. В последние годы многими исследователями показан положительный эффект полисахаридов морских водорослей в профилактике и лечении метаболического синдрома. Морские полисахариды богаты сульфатами и обладают более сильной биологической активностью по сравнению с наземными полисахаридами, могут регулировать метаболизм глюкозы и липидный обмен, разлагаются кишечными микробами с образованием метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и свободный сульфат, и влияют на состав кишечной микробиоты.

Цель работы — обобщение и анализ литературы последних лет, касающейся потенциальной возможности и эффективности использования полисахаридов морских гидробионтов для профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени.

Общая характеристика полисахаридов морских водорослей

Морские водоросли известны как продуценты различных биологически активных макромолекул (полифенолов, тритерпенов, белков и особенно полисахаридов) с различными структурными и физико-химическими функциональными характеристиками. Эти гидробионты считаются наиболее богатым источником полисахаридов (сульфатированных и несulfатированных).

К настоящему времени в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, а также в клинических работах доказаны антигиперлипидемические, противовоспалительные, иммуномодулирующие, антиоксидантные, противодиабетические, гастро- и гепатопротекторные эффекты полисахаридов из различных видов водорослей, которые применяются в медицинских целях в качестве биологически активных добавок (БАД) к пище, благодаря биосовместимости, слабой токсичности (чаще токсичность отсутствует вообще), а также способности действовать одновременно на многие патогенетические мишени при соматических и инфекционных заболеваниях [12, 13].

Полисахариды в морских водорослях находятся как в сульфатированной (фукоиданы, каррагинаны, ульваны), так и несulfатированной формах, что влияет на их биологическую активность. Сульфатированные полисахариды (СПС) бурых, красных и зелёных водорослей морских водорослей являются природными миметиками гепарансульфатов, могут имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции

систем макроорганизма через ключевые рецепторы клеток и ферментов [12, 14].

Ранее считали, что СПС не расщепляются и не всасываются в кишечнике, а их защитное действие проявляется опосредованно (например, задерживая обратное всасывание желчных кислот, или улучшая состав кишечной микрофлоры). С использованием моноклональных антител против СПС бурых водорослей фукоидана было установлено системное действие, документировано его присутствие в сыворотке крови и моче добровольцев после перорального употребления цельных морских водорослей [15]. Гистологические исследования с использованием моноклональных антител к фукоидану обнаружили его в тонком кишечнике, эпителиальных клетках тощей кишки, в мононуклеарных клетках *lamina propria*, в синусоидальных непаренхиматозных клетках печени [16]. Поступающие с пищей высокомолекулярные полисахариды поглощаются макрофагами в слизистой желудка и кишечника, где расщепляются на малые растворимые фрагменты с м.м. около 3 кДа и секретируются во внеклеточное пространство [16].

В России и других странах клиническое применение фукоидана и каррагинанов (СПС красных водорослей) доступно в виде биологически активных добавок к пище и косметических средств [17–19]. Из лекарственных препаратов на их основе известны капсулы Naikun Shenxi, получившие сертификат средства традиционной медицины от Китайского управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 2003 г. [20]. В России сульфатированные полисахариды в качестве фармацевтических субстанций пока не заявлены, что связано с проблемами получения стандартизованных структурно охарактеризованных и однородных образцов или их олигомерных фракций, сохраняющих высокую биологическую активность. Препятствием к получению таких образцов является высокая молекулярная масса СПС и их сложная и нерегулярная структура. Для установления структуры полисахаридов наиболее перспективным является подход, основанный на использовании ферментов. Ферментативная трансформация полисахаридов может быть чрезвычайно полезна не только для установления структурных особенностей, но и для доступа к биологически активным фрагментам [20].

Вместе с тем, клиническая эффективность фукоидана и каррагинанов, используемых перорально, позволяет предполагать, что области применения их будут значительно расширяться в будущем [19]. Обнадеживают в этом плане и сведения о первом клиническом испытании внутривенной доставки меченного радиоактивным изотопом фукоидана для визуализации тромбов [21].

Экспериментально доказано гепатопротекторное действие фукоиданов при различных токсических воздействиях [22], что позволяет надеяться на создание на их основе в будущем эффективных лекарственных препаратов. В настоящее время в комплексе лечения заболеваний печени в качестве дополнительных средств можно использовать биологически активные добавки к пище на основе фукоидана, а также создавать новые диетические продукты функционального питания с включением в них этого полисахарида.

Экспериментальные модели НАЖБП

Ключевую роль в изучении этиологии и патогенеза НАЖБП играют адекватные экспериментальные модели [23]. С этой целью широко применяются диет-индуцированные модели НАЖБП, чаще с повышенным импортом или синтезом липидов в печени (диеты с высоким содержанием жиров, с высоким содержанием фруктозы/сахарозы, комбинированные диеты) и модели со сниженным экспортом липидов или катаболизмом (диета с дефицитом метионина и холина, диета с дефицитом холина, содержащая L-аминокислоты). При экспериментальной модели, индуцированной кормлением животных эмульсией с высоким содержанием растительных жиров, уже на 21-е сутки формируется стеатоз и воспалительная инфильтрация печени на фоне окислительного стресса и инсулинорезистентности [24, 25]. Использование метионин-холин-дефицитной диеты позволяет моделировать тяжёлую степень стеатоза печени и некротические изменения с воспалительным ответом уже на 2-й неделе эксперимента с дальнейшим прогрессированием до септального и препортального фиброза. При содержании животных на диете, включающей 70% фруктозы, на 5-й неделе эксперимента у них развиваются макро-везикулярный стеатоз и внутридольковое воспаление, увеличивается масса печени [26]. Однако тканевое расположение включений жиров при этой модели отличается от того, что встречается при НАЖБП человека.

В целом, закономерности динамики метаболических показателей у лабораторных животных в процессе моделирования НАЖБП могут быть использованы для доклинической оценки специфических механизмов профилактического или лечебного действия лекарственных средств, влияющих на процессы печёночной липодистрофии.

Коррекция липидного обмена при НАЖБП полисахаридами водорослей

Наиболее распространённой формой дислипидемии у пациентов с НАЖБП является атерогенная

дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, низким уровнем ХС-ЛПВП и высоким уровнем ХС-ЛПНП, приводящая к накоплению жира в печени. Кроме того, в стеатозе участвуют циркулирующие адипокины и цитокины, а также связанная с ними липотоксичность, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума [27].

Экспериментальные и клинические наблюдения демонстрируют способность полисахаридов из морских водорослей нормализовать липидный обмен [17, 28]. Значительная часть исследований антидислипидемического действия водорослевых полисахаридов посвящена фукоиданам. Q. Zhang и соавт. [29] на мышинной модели НАЖБП, вызванной кормлением животных диетой с высоким содержанием жира, показали антигиперлипидемическую эффективность сульфатированного полисахарида из *L. japonica* М.м. около 200 кДа и содержанием сульфатов в количестве 13,7%. Пероральное введение фукоидана вызвало снижение уровня ТГ, глюкозы, ОХ и ХС ЛПНП, АЛТ и АСТ, а также уровня мРНК связывающего белка-1с (SREBP-1с), синтазы жирных кислот в сыворотке крови и накопления жира в печени.

Используя в качестве модели гиперлипидемии мышей с дефицитом ApoE в течение 12 нед. получавших диету с повышенным содержанием жира и добавлением 1 или 5% фукоидана, T. Yokota и соавт. [30] показали снижение массы печени и белой жировой ткани, уровней ОХ, ТГ, ХС ЛПНП и глюкозы, повышение ХС ЛПВП в сыворотке крови. Фукоидан подавлял в печени экспрессию генов, участвующих в липогенезе (SREBP-1, цитохрома P-450 (Cyp7a1) и цитохрома P-450 (Cyp8b1), и активировал сигнальные пути, участвующие в транспорте и окислении жирных кислот, что приводило к снижению уровня липидов (PPAR α и белка-1, связывающего жирные кислоты (FABP-1).

Молекулярные механизмы изменения липидного метаболизма в настоящее время рассматриваются с учётом изменений функциональной активности макрофагов, трансформирующихся в пенистые клетки и включающей, по меньшей мере, два механизма. Один из них обусловлен связыванием модифицированных липопротеинов рецепторами, доминирующими среди которых являются сквенджер-рецепторы, другой — с действием провоспалительных цитокинов с участием ядерных гормональных рецепторов: PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors — ядерных рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом), LXR, RAR и др.) и транскрипционных факторов — ядерного каппа-B и AP-1 [31].

Гиполипидемическое действие фукоидана может быть также связано с влиянием на адипо-

циты — клетки, участвующие в жировом обмене и обладающие способностью накапливать жиры. В работе М. J. Kim и соавт. [32] установлена способность фукоидана подавлять дифференцировку адипоцитов, опосредованную уменьшением экспрессии генов PPAR γ , а также генов белка, связывающего жирные кислоты (AP2ацетил-КоА-карбоксилазы). Показана способность фукоидана повышать активность и лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ) — фермента, превращающего свободный холестерин ЛПВП в эфиры холестерина, являющиеся его более гидрофобной формой и способные, в силу высокой гидрофобности, перемещаться с поверхности липопротеина в ядро, освобождая место на поверхности частицы для захвата нового свободного холестерина. Эта реакция является чрезвычайно важной для процесса очищения периферических тканей от холестерина (обратного транспорта холестерина). Действие фукоидана связано с индукцией экспрессии мРНК липопротеинлипазы, а также индукцией секреции аполипопротеина С-II — кофактора, ответственного за активацию липопротеинлипазы в капиллярах. Приведённые данные объясняют способность фукоидана регулировать дислипидемию, ограничивая абсорбцию липидов (ОХС и желчных кислот), активируя метаболические ферменты (ЛП, HL, ЛХАТ) и повышая экспрессию рецепторов ЛПНП на клетках печени [33].

Регулирующее липидный метаболизм действие фукоидана при пероральном введении может быть также обусловлено его способностью ингибировать гидролиз жира липазой поджелудочной железы при пероральном введении, а также снижать уровень печёночной триацилглицерол-липазы в плазме крови и замедлять всасывание пищевых жиров в кишечнике [34]. Кроме того, полисахариды, связываясь в просвете кишечника с желчными кислотами, способны прерывать рециркуляцию богатого холестерином пула желчных кислот и усиливать их экскрецию с фекалиями [32]. В результате в печёночных клетках развивается дефицит холестерина, для компенсации которого увеличивается количество мембранных рецепторов к ЛПНП, обеспечивающих дополнительный клиренс ХС ЛПНП из плазмы, что, в свою очередь, ведёт к снижению уровня ХС в плазме крови. Фукоидан способствует аутофагии в пенистых клетках, тем самым уменьшая накопление в них липидов. Об этом свидетельствует экспрессия p62/SQSTM1 и белка лёгкой цепи 3(LC3)II, связанного с микротрубочками, которые могут быть заблокированы ингибиторами аутофагии 3-МА и А1. Кроме того, лечение фукоиданом повышает экспрессию фактора транскрипции EB(TFEB), главного регулятора аутофагии и функции лизосом. Учитывая роль

пенистых клеток при атеросклерозе, фукоидан может быть ценным средством для лечения атеросклероза, который, как правило, сопровождается НАЖБП [35]. Значение имеет также продукция короткоцепочечных жирных кислот (пропионовой, уксусной и масляной) при бактериальной ферментации полисахаридов. Экспериментально показано, что эти кислоты ингибируют синтез холестерина в печени [36].

Важную роль в регуляции накопления жира в печени играет липофагия — процесс распада липидных капель в лизосомах. М. Cai и соавт. [37] используя в качестве модели НАЖБП печёночные клетки мыши AML12, обработанные олеиновой кислотой, протестировали 11 сульфатированных глюкоуроманнанов с различными мономерными соотношениями и разной степенью сульфатирования. Среди них был наиболее активный образец — сильно сульфатированный глюкоуроманновый гексамер активировал PPAR α , подавляя накопление липидных капель в клетках за счёт усиления липолиза и липофагии.

На культуре клеток HepG2 показана эффективность сульфатированного полисахарида из водоросли *S. fusiforme*, ингибирующего накопление жира, индуцированного глюкозой и снижающего высокий уровень экспрессии Fas и SREBP [38].

Нами на модели алиментарной гиперлипидемии у мышей была экспериментально обоснована возможность коррекции нарушений липидного обмена, системы перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты и анатомо-топографического состояния печени фукоиданом из бурой водоросли *Fucus evanescens* [39]. В клинических исследованиях антидислипидемического действия БАД Фуколам, содержащей 100 мг фукоидана и 400 мг альгиновой кислоты из бурой водоросли *Fucus evanescens* [17] у пациентов с дислипидемией (наблюдение за пациентами и приём БАД проводилось в течение 6 мес.) регистрировалось снижение до целевых уровней ХС, ХС ЛПНП и ТГ. Эффективность биопрепарата была сопоставима с таковой аторвастатина в точной дозе 10 мг.

Таким образом, использование сульфатированных полисахаридов для нормализации липидного обмена может способствовать разработке дополнительных стратегий терапии НАЖБП, что позволит повысить эффективность профилактики и лечения и улучшить прогноз этого заболевания.

Полисахариды водорослей и окислительный стресс при НАЖБП

Окислительный стресс (ОС) играет важную роль в патогенезе и тяжести НАЖБП. Последние

достижения в изучении этого вопроса исчерпывающе изложены в работах С. Smirne и соавт. [40] и Т. С. Салль и др. [41]. Для оценки окислительно-восстановительного потенциала организма при НАЖБП наиболее достоверными маркерами являются малоновый диальдегид, изоформы цитохрома P-450 и 8 изопростан [42].

В работах ряда авторов убедительно показано, что СПС водорослей, особенно бурых, играют важную роль в предупреждении развития окислительного стресса живых организмов благодаря способности перехватывать супероксидные радикалы, а также ингибировать взаимодействие между металлами и липидами через образование нерастворимых комплексов с ионами железа и/или генерацией стерических препятствий [43–46].

Введение низкомолекулярного фукоидана мышам db/db с ожирением с диабетом подавляло продукцию супероксида и перекисное окисление липидов, увеличивало активность каталазы и супероксиддисмутазы в печени [47]. Эти изменения сопровождались активацией передачи сигналов SIRT1/AMPK/PGC1 α , который предотвращает окислительный стресс и воспаление, связанные с липотоксичностью.

Использование коммерческого фукоидана (*Fucus vesiculosus*, Sigma, 100 мг/кг, орально) снижало интенсивность развития НАЖБП и ингибировало инсулинорезистентность, вызванные диетой с высоким содержанием жиров [48]. Фукоидан не только уменьшал концентрацию МДА и NO в печени и повышал уровень GSH, но также снижал экспрессию мРНК TNF α , IL-1 β и MMP-2, что ингибировало выработку АФК в печени и облегчало тем самым течение НАЖБП. Фукоидан из *F. vesiculosus* ослаблял окислительный стресс в клеточной культуре HaCaT путём регуляции экспрессии генов SOD-1 и HO-1 через сигнальный путь Nrf2/внеклеточной киназы [49].

Таким образом, материалы литературы свидетельствуют о том, что СПС, полученные из водорослей, обладают значительной антиоксидантной активностью и могут модулировать тяжесть течения заболеваний, опосредованных окислительным стрессом, в том числе НАЖБП, регулируя системы антиоксидантной защиты и сигнальные пути, связанные с окислительным стрессом.

СПС водорослей и системное воспаление при НАЖБП

В патогенезе НАЖБП важное место отводится системному воспалению, определяющему развитие метаболических и клинических проявлений заболевания и его прогрессирование до НАСГ, фиброза, цирроза и гепатокарциномы.

Ключевым триггером для развития воспаления и прогрессирования стеатоза при НАЖБП является повреждение печёночной ткани, а пусковыми факторами — избыточное образование свободных радикалов при дисфункции митохондрий, накопление липотоксичных соединений, эндоплазматический стресс, воздействие TNF- α , синтезируемого макрофагами висцеральной жировой ткани, купферовскими клетками печени и самими гепатоцитами под влиянием внутренних и внешних факторов [50]. Системное воспаление проявляется накоплением в крови провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, растворимых рецепторов цитокинов, маркеров апоптоза, молекул адгезии и др.), активацией тромбоцитов и клеточных элементов иммунной системы. В отличие от локального, системное воспаление более демонстративно и доступно для исследования в условиях клиники.

Понимание роли воспаления в развитии НАЖБП определило поиск эффективных и безопасных лекарственных средств, влияющих на молекулярные механизмы.

Сульфатированные полисахариды из бурых водорослей и их синтетические аналоги, стратегия использования которых для управления воспалением основывается на способности имитировать действие эндогенных факторов, а также регулировать активность ключевых молекул, участвующих в воспалительном процессе, являются перспективными кандидатами на роль соединений, влияющих на течение и исход как острых, так и хронических воспалительных процессов. Считают, что отдельные участки полисульфатированных цепей фукоиданов способны выступать в качестве миметиков природных лигандов белковых рецепторов, обуславливая тем самым, например, противовоспалительную активность, антикоагулянтное и антиангиогенное действие [51].

Плейотропное противовоспалительное действие СПС включает ингибирование селективных [52], комплемента и ферментов, участвующих в разрушении тканей при воспалении, таких как гепараназы и эластазы, металлопротеазы [53]. Противовоспалительные эффекты фукоидана, связанные с ингибированием NF- κ B, MAPK, Akt, активатора белка-1 (AT-1), документированы в работе [54]. X. Du и соавт. [55] показали, что сульфатированный полисахарид MS80 взаимодействует с внутриклеточным адаптерным белком RIP2, ингибируя CD40 сигнальный путь активации NF- κ carra β и последующую секрецию воспалительных цитокинов, синтез коллагена и чрезмерную пролиферацию фибробластов.

Поскольку противовоспалительное действие сульфатированных полисахаридов из морских водорослей представлено в многочисленных работах и обзорах, мы приводим пример противовоспалительного действия фукоидана.

палительного эффекта коммерческого фукоидана из бурых водорослей при экспериментальной НАЖБП, которую вызывали у крыс путём кормления в течение 12 нед. пищей с высоким содержанием жира. В последние 4 нед. крысы получали фукоидан (100 мг/кг) перорально. Результаты показали значительное снижение экспрессии мРНК TNF α , IL-1 β и MMP-2 — маркеров системного воспаления АЛТ и АСТ, показателей окислительного стресса [48]. Эти положительные изменения, по крайней мере, частично связаны с противовоспалительным, антиоксидантным и антидислипидемическим действием полисахарида. Т. Miyazaki и соавт. [56] на мышках, получавших диету с высоким содержанием жира, исследовали эффективность 5% раствора альгината, который вводили животным внутривенно. Такой раствор используется в клинической практике. В печени мышей с экспериментальным стеатозом, получавших альгинат, значительно снижались уровни экспрессии мРНК медиаторов воспаления — TNF α , IL-1 β , и IL-6 в жировой ткани, АЛТ и АСТ в сыворотках крови. Кроме того, лечение альгинатом заметно ингибировало экспрессию мРНК F4/80 и CCL2, играющих роль в рекрутировании макрофагов в жировую ткань животных с ожирением.

Комбинация СПС с другими препаратами

Для усиления лечебного эффекта полисахаридов делаются попытки комбинации их с другими природными соединениями. Так, например, комбинированное действие фукоидана и фукоксантина — каротиноида, присутствующего в хлоропластах бурых водорослей, обладающего сильным противовоспалительным и антиоксидантным действием, исследовали в качестве терапевтического подхода против НАЖБП у 42 пациентов в течение 24 нед. [57]. Пациенты получали перорально два раза в день 825 мг фукоидана и 825 мг фукоксантина, контролем служил порошок целлюлозы (1650 мг). Результаты анализировали через 6 мес. Комбинация препаратов обеспечивала снижение уровней АЛТ, АСТ, ОХ, ТГ, глюкозы, провоспалительных цитокинов IL-6 и IFN γ , резистентности к инсулину, увеличение экспрессии адипонектина и лептина и уменьшение фиброза печени у пациентов с НАЖБП и снижала уровни, особенно значительно на 3-м и 6-м месяце наблюдения, ослабляла липотоксичность печени и модулировала адипогенез.

В наших исследованиях [17] при гиперлипидемии у пациентов использовали БАД («Фуколам» из сульфатированных полисахаридов бурых водорослей и хиноидные пигменты из панцирей и игл морских ежей (Тимарин»). Комплексное применение двух биопрепаратов приводило к нор-

мализации распределения ОХС между атерогенными ХС (ХС ЛПНП, ЧС ЛПОНП и ТГ) и антиатерогенной (ХС ЛПВП) фракциями липопротеидов. При этом липотропное действие комплекса био-препаратов было более выраженным, чем у каждого из них в отдельности. К концу срока наблюдения (через 6 мес.) снижение составило: ХС и ХС ЛПНП — на 20,4 и 33,7%, соответственно, АроВ — на 19,4%, КА — на 22,7%. Эффективность комплекса био-препаратов была сопоставима с действием аторвастатина в дозе 20 мг. Таким образом, комплекс, по-видимому, может быть эффективным и у пациентов с НАЖБП.

Интересное исследование было проведено S. He и соавт. [58], изучавших совместное действие фукоидана и глубоководной морской воды, синергически подавляющих выработку глюкозы в печени и повышающих уровень гликогена в клетках IR-NepG2. Механизм действия комплекса был связан с увеличением уровня фосфорилирования компонентов сигнального пути рецептора инсулина, включая фосфорилирование тирозина IRS-1 и серина Akt и GSK-3 β . Увеличение фосфорилирования AMPK и ACC приводило к снижению уровня внутриклеточных триглицеридов. Эти результаты показали, что совместное лечение морской глубоководной водой и фукоиданом могут быть полезными при лечении метаболических заболеваний, в том числе НАЖБП.

Влияние сульфатированных полисахаридов на кишечную микробиоту

Микробиота кишечника включает несколько триллионов бактерий с объединённым бактериальным геномом, в 100 раз превышающим геном человека [59]. Доказано, что кишечная микробиота вырабатывает множество биологически активных веществ, которые взаимодействуют с клетками печени хозяина через воротную вену. Эти вещества включают компоненты, полученные из бактерий, такие как липополисахариды, пептидогликаны, ДНК и внеклеточные везикулы, а также метаболиты, начиная от короткоцепочечных жирных кислот, индола и его производных, триметиламина, вторичных желчных кислот до каротиноидов и фенольных соединений. Механизмы, лежащие в основе реакции печени на биоактивные вещества из кишечных бактерий, связаны с регуляцией метаболизма гликолипидов, иммунной сигнальной реакцией и окислительно-восстановительным гомеостазом [60].

Недавние исследования выявили связь между микробиотой кишечника и НАЖБП, особенно в отношении НАЖБП, связанной с ожирением и диетой с высоким содержанием жиров. Дисбактериоз кишечной микробиоты способ-

ствует развитию НАЖБП за счёт изменения гомеостаза кишечника и печени, включая нарушение кишечного барьера, порталный транспорт бактериального эндотоксина (липополисахарида) в печень, изменение профилей желчных кислот и снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот [61].

Бактерии толстого кишечника могут повреждать плотные соединения кишечника путём эндогенной выработки алкоголя и ацетальдегида [40]. Продукт этанола — ацетат — является субстратом для синтеза ЖК, а их повышенный уровень и продукция АФК, вызванная митохондриальной дисфункцией, приводят к увеличению количества провоспалительных цитокинов и, в конечном итоге, к повреждению печёночной ткани [62]. Повышенная проницаемость кишечника позволяет эндотоксинам, вырабатываемым кишечными бактериями, попадать в порталный кровоток и активировать передачу сигналов TLR4 в клетках Купфера, что в последующем приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов. TLR4 может запускать MyD88-зависимый или MyD88-независимый путь, что вызывает активацию ядерного фактора NF- κ B с дальнейшей активацией провоспалительных цитокинов (характерных для MyD88-зависимой передачи сигналов) и индукции IFN I типа (характерной для MyD88-независимой передачи сигналов) [63].

Микробиота кишечника, ассоциированная с НАЖБП, обычно демонстрирует снижение α -разнообразия (богатства и равномерности), значительное изменение β -разнообразия и различия в численности бактерий на уровне типа, класса, семейства или рода по сравнению с микробиотой соответствующих контрольных субъектов [64]. Повышенное соотношение *Bacteroidetes*: *Firmicutes* (B: F) — из-за увеличения численности типа *Bacteroidetes* и снижения численности *Firmicutes* иногда рассматривают как дисбиотический маркер, характеризующий НАЖБП, но эти изменения на уровне типа непоследовательны и вопрос о том, следует ли принимать повышенное соотношение B:F в качестве признака дисбактериоза, вызванного НАЖБП, остаётся спорным.

Понимание важности гомеостаза, опосредованного микробиотой кишечника, в профилактике НАЖБП свидетельствует о потенциальной эффективности профилактических и терапевтических стратегий, ориентированных на микробиоту кишечника.

Привлекательными с точки зрения модуляции микробиоты кишечника и её метаболитов являются растительные лекарственные средства и функциональные продукты питания.

W. Shen и соавт. [65] исследовали эффективность фукоиданов из водорослей *L. japonica* и *Ascophyllum nodosum* в коррекции показателей ме-

таболического синдрома, вызванного жиросодержащей диетой. Оба фукоидана (200 мг/кг) значительно снижали массу тела мышцей, уровень глюкозы в крови натощак, стеатоз печени и системное воспаление. Чтобы расшифровать механизм, лежащий в основе этого терапевтического эффекта, была проанализирована кишечная микробиота. Было обнаружено, что под действием фукоиданов увеличивалось количество полезной микрофлоры, в частности, *Akkermansia muciniphila* и уровень продуцентов короткоцепочечных жирных кислот — ацетата, пропионата и бутирата, образующихся в результате ферментации кишечными бактериями пищевых волокон в устойчивый крахмал, снижающих активность синтазы жирных кислот и синтез липидов в печени [66], уменьшающих воспаление и поддерживающих метаболизм [67]. Авторы позиционируют результаты своей работы как доказательство возможности применения фукоиданов в качестве функционального продукта для коррекции нарушений, связанных с метаболическим синдромом. Аналогичные результаты получили Q. Zhang и соавт. [29], исследовавшие действие полисахарида из *Laminaria japonica* (М.м. около 200 кДа, содержание сульфатов 13,7%) на микробиоту кишечника мышцей, находившихся на высокожировой диете. Кормление мышцей полисахаридом регулировало бактериальный состав кишечной микрофлоры — значительно снижало отношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes*, связанное с ожирением, одновременно способствуя росту *Verrucomicrobia* на уровне типа. На уровне рода пропионат-продуцирующие бактерии *Bacteroides* и *Akkermansia* увеличивались, повышая концентрацию фекального пропионата. Пропионат, метаболизируясь в печени, снижает скорость синтеза холестерина, уменьшая 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуцтабы, катализирующий синтез мевалоновой кислоты, которая, в свою очередь, лимитирует стадию метаболического пути синтеза холестерина. Род *Akkermansia*, относящийся к типу *Verrucomicrobia* колонизирует слизистый слой кишечника, который разрушает муцин и поддерживает целостность кишечного барьера. Кроме того, *L. japonica* обладает слабительным действием, что может дополнительно способствовать регуляции биоты.

Таким образом, полисахарид может модулировать дисбиоз, вызванный ожирением и изменять продукты ферментации, уменьшая уровень дислипидемии, вызванной высокожировой диетой.

Результаты положительного влияния ульвана — высокосульфатированного полисахарида из зелёной водоросли *Ulva pertusa* — на микробиоту кишечника при лечении НАЖБП представлены в работе Y. Wan и соавт. [68].

Нами показана эффективность синбиотического продукта (кисломолочный бифидумбакте-

рин с фукоиданом и альгиновой кислотой) у мышей с экспериментальным лекарственным дисбактериозом (восстановление содержания нормальной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий, типичной кишечной палочки, снижение условно-патогенной микрофлоры — элиминация *Staphylococcus saprophyticus* и бактерий рода *Proteus*) и восстановление микробиоценоза кишечника у пациентов с заболеваниями ЖКТ с сопутствующим дисбактериозом, выражающееся в нормализации содержания бифидобактерий, повышении уровня лактобактерий, снижении титра гемолитических *E. coli* [69].

НАСГ является следующей, более тяжёлой стадией НАЖБП, при которой наблюдается избыточный рост бактерий в тонкой кишке и высокая проницаемость кишечной стенки. Воспалительная реакция при НАСГ индуцируется эндотоксинами кишечных бактерий и/или провоспалительными цитокинами, попадающими в печень через воротную вену. В работе S. Kawachi и соавт. [70], исследовавших влияние альгината натрия — растворимого пищевого волокна, извлечённого из бурых водорослей — на стеатогепатит, вызванный диетой с дефицитом метионина и холина у мышей (наиболее широко используемая модель НАСГ). У мышей, получавших такую диету в течение 4 и 8 нед. обнаруживались следующие нарушения: увеличение уровня липидов, воспалительный процесс, экспрессия мРНК TNF α и мРНК коллагена 1 α 1 в печени; инфильтрация печени макрофагами; укорочение ворсинок, нарушение локализации zonula occludens-1 и истощение выработки слизи в тонкой кишке. Введение альгината предотвращало воспаление печени и жировую дегенерацию, уменьшало нарушение барьерной функции тонкой кишки

S. G. Nguyen и соавт. [71] исследовали эффекты ламинарина низкомолекулярного полисахарида (примерно 5 кДа) у мышей при ожирении. В период кормления ламинарином мыши показали более медленный прирост массы, чем мыши, которых кормили пищей с высоким содержанием жира, однако скорость набора массы увеличилась после прекращения приёма ламинарина. Приём ламинарина приводил к более высокому содержанию углеводно-активных ферментов, с особенно заметным увеличением гликозидгидролазы и полисахаридных лиаз, значительно уменьшению *Firmicutes* и увеличению типа *Bacteroidetes*, особенно рода *Bacteroides*. Таким образом, добавление ламинарина может уменьшить неблагоприятные последствия диеты с высоким содержанием жиров за счёт смещения кишечной микробиоты в сторону более высокого энергетического метаболизма. Ламинин используют для разработки функциональных продуктов и БАД к пище против ожирения [72], сле-

довательно, такие биопрепараты будут полезны в комплексе лечения НАЖБП.

Эффект ламинарина против ожирения у мышей получавших высокожировую диету был подтверждён L. Yang и соавт. [73], которые показали, что внутрижелудочное введение 1 г/кг ламинарина каждые 2 дня в течение 4 нед. снижало индуцированное жировой диетой массу тела и отложение жира. Кроме того, гомеостаз глюкозы улучшался за счёт индукции секреции GLP-1 в кишечнике, что, в свою очередь, стимулировало секрецию инсулина и подавляло потребление пищи.

Влияние полисахаридов на толерантность к глюкозе при НАЖБП

Одним из механизмов, лежащих в основе НАЖБП, является инсулинорезистентность или толерантность к глюкозе — нарушение усвоения глюкозы клетками и тканями. Причинно-следственная связь между НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа (СД2) до сих пор остаётся предметом дискуссий, однако большинство исследователей и клиницистов указывают на НАЖБП как на метаболическую патологию, которая возникает первой и инициирует последовательность событий, приводящих к развитию СД2 [74].

Полисахариды водорослей обладают способностью модулировать толерантность к глюкозе [48, 75]. X. Chu и соавт. [76] показали, что сульфат арабиногалактана, выделенный из водоросли *Chaetomorpha linum* (содержание сахара — 77,7%, белка — 15,4%, сульфата — 1,6%), снижает толерантность к глюкозе у мышей C57BL/6 с НАЖБП, вызванной кормлением животных диетой с высоким содержанием жира. Эффект снижения толерантности к глюкозе, как и коррекцию липидного обмена у мышей, авторы связывают с усилением передачи сигналов PPAR α /CRT-1/MCAD. PPAR α , в основном, экспрессируется в печени и участвует в контроле деградации жирных кислот и гомеостаза глюкозы путём индуцирования генов CRT-1 и MCAD. Авторы полагают, что ПС из хлореллы может быть потенциальным средством для регулирования уровня глюкозы при НАЖБП, однако обращают внимание на то, что исследованный полисахарид содержит примеси, в связи с чем необходима более высокая степень очистки соединения для получения более качественных результатов.

Исследования X. Wang и соавт. [77] подтвердили свойство сульфатированных полисахаридов из водорослей уменьшать толерантность к глюкозе. Авторы, используя коммерческий фукоидан из *F. vesiculosus*, установили, что полисахарид может существенно снижать всасывание глюкозы в кровотоке, тем самым улучшая уровень глюкозы

в крови, и уменьшать резистентность к инсулину посредством регуляции сигнального пути ROS/JNK/Act.

Фукоидан из *Sargassum fusiforme* улучшал резистентность к инсулину, активируя путь Nrf2, регулируя структуру кишечной микробиоты и уменьшая воспаление кишечника [78]. В то же время экстракт фукоидана из *Fucus vesiculosus* не оказывал заметного влияния на инсулинорезистентность у пациентов с ожирением, что может быть связано с разной структурой фукоиданов из разных источников [79]. Фукозилированная хондроитинсульфатная полисахаридная фракция из *Cucumaria frondosa* улучшала резистентность к инсулину, активируя передачу сигналов IRS/PI3K/AKT и регулируя экспрессию гена GSK-3 β у крыс с СД2 [80].

Ряд исследований сосредоточен на влиянии СПС на активность ключевых ферментов, связанных с метаболическим синдромом. Например, показано, что фукоидан является ингибитором глюкозидазы α , снижающим постпрандиальную гипергликемию [81]. Высокомолекулярный фукоидан из *F. vesiculosus* также может косвенно снижать постпрандиальную гипергликемию за счёт ингибирования дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV) [82], фермента, участвующего в ингибировании быстрой деградации инкретиновых гормонов, что предотвращает постпрандиальную гипергликемию. Ингибирование DPP-IV пролонгирует действие инкретинов и приводит к снижению выработки глюкозы и увеличению выработки инсулина [83]. В некоторых исследованиях изучались изменения в сигнальных путях, связанных с метаболическим синдромом, и экспрессии генов после приёма СПС. Так, например, Н. Уе и соавт. [84] показали значительное влияние СПС из *Enteromorpha prolifera* на метаболизм глюкозы через активацию сигнального пути инсулинового рецептора/инсулинового рецептора-2/фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы В/гликогенсинтазы-киназы 3 β (IR/IRS-2/PI3K/PKB/GSK-3 β), который связан с синтезом гликогена.

Таким образом, различные СПС из разных источников обладают терапевтическим потенциалом против резистентности к инсулину.

Заключение

НАЖБП является основной причиной хронических патологических процессов и их прогрессирования в печени. Многочисленные исследования показали, что полисахариды водорослей и их производные могут играть значительную роль в снижении массы тела и лечении различных болезней, связанных с ожирением и метаболическим синдромом, что может облегчать или даже предотвращать НАЖБП. Полифункциональность

действия СПС связана с некоторым структурным сходством с компонентами внеклеточных тканей — гепарансульфатами, в том числе, жидких соединительных тканей — плазмы крови и лимфы, в связи с чем они могут имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции систем макроорганизма через важные ключевые рецепторы клеток и ферментов.

СПС соединения способны модулировать чувствительность к инсулину, снижать липогенез *de novo* (через SREBP-1c), увеличивать активность β -окисления жирных кислот, снижая липидную нагрузку в печени. Значительную роль в защите печени при этой болезни играют антиоксидантные и противовоспалительные потенциалы полисахаридов, а также их действие на микробиоту кишечника.

До настоящего времени число клинических исследований эффективности полисахаридов водорослей при НАЖБП ограничено. Как правило, эффект применения полисахаридов у пациентов менее выражен, чем у экспериментальных животных, в связи с чем необходимы дальнейшие клинические исследования с определением необходимых доз, времени и режимов использования или комбинаций этих соединений с лекарственными препаратами или другими биопрепаратами иной химической природы, например, с полифенолами. Возможно, что более эффективными у людей будут химические стандартизованные модификации водорослевых полисахаридов.

Следует отметить, что большинство исследований было проведено с целью возможности предотвращения развития НАЖБП (полисахариды использовали одновременно с высокожировой диетой). В дальнейших исследованиях следует активизировать работы по определению лечебного эффекта полисахаридов при стеатозе печени.

Необходимо также расширение исследований с целью определения значения генетического фона, позволяющих определить лица, способные наиболее эффективно ответить на лечение водорослевыми полисахаридами в рамках персонализированного лечения.

Таким образом, использование полисахаридов в качестве эффективных, безопасных и экономически доступных средств для профилактики и лечения НАЖБП может быть новым направлением в профилактике и терапии этой тяжёлой болезни, эффективной стратегией управления липидным и углеводным обменом. Однако пока остаётся ещё много нерешённых вопросов, которые требуют углублённых междисциплинарных исследований, включая серьёзные рандомизированные клинические испытания на достаточном материале. В дальнейшем эти соединения могут быть использованы в качестве функциональных ингредиентов в пищевой промышленности.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (4): 104–140. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A. *et al.* Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni, Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii gerontologov i geriatrov i Natsional'nogo obshchestva profilakticheskoi kardiologii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii. 2022; 32(4):104–140. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>. (in Russian)]
- Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (9): 40–49. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>. [Evsstifeeva S.E., Shal'nova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Balanova Yu.A., Imayeva A.E. *et al.* Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni sredi naseleniya trudospobnogo vozrasta: assotsiatsii s sotsial'no-demograficheskimi pokazatelyami i povedencheskimi faktorami riska (dannye ESSE-RF-2). Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2022; 21 (9): 40–49. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>. (in Russian)]
- Nassir F. AFLD: mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules*. 2022; 12(6):824; <https://doi.org/10.3390/biom12060824>.
- Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018; 24 (7): 908–922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
- Tokuhara D. Role of the gut microbiota in regulating non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Front Nutr*. 2021; 8: 700058. doi: 10.3389/fnut.2021.700058.
- Rada P, Gonzalez-Rodriguez A, Garcia-Monzon C, Valverde Á.M. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? *Cell Death Dis*. 2020; 11: 802. doi: 10.1038/s41419-020-03003-w.
- Ding R.-B., Bao J., Deng C.-X. Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases. *Int J Biol Sci*. 2017; 13 (7): 852–867. doi:10.7150/ijbs.19370.
- Kazankov K, Jørgensen S.M.D., Thomsen K.L., Møller J.H., Vilstrup H., George J. *et al.* The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 145–159. doi: 10.1038/s41575-018-0082-x.
- Masarone M., Rosato V, Dallio M., Gravina A.G., Aglitti A., Loguercio C. *et al.* Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 9547613. doi: 10.1155/2018/9547613.
- Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15518–15531. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15518.
- Kirpich I.A., Marsano L.S., McClain C.J. Gut-liver axis, nutrition, and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2015; 48: 923–930. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023.
- Besednova N.N., Saporozhets T.S., Andrukov B.G., Kryzhanovskiy S.P., Ermakova S.P., Kuznetsova T.A. *et al.* Antiparasitic effects of sulfated polysaccharides from marine hydrobionts. *Mar Drugs*. 2021; 19: 637. doi: 10.3390/md19110637.
- Fitton J.H., Stringer D.N., Park A.Y., Karpiniak S.S. Therapies from fucoidan: new developments. *Mar Drugs*. 2019; 17 (10): 571. doi: 10.3390/md17100571.
- Claus-Debonnet H., Nikly E., Nalbantova V., Karcheva-Bahchevanska D., Ivanova S., Pierre G. *et al.* Polysaccharides and their derivatives as potential antiviral molecules. *Viruses*. 2022; 14 (2): 426. doi: 10.3390/v14020426.
- Tokita Y, Hirayama M, Nakajima K, Tamaki K, Iha M, Nagamine T. Detection of fucoidan in urine after oral intake of traditional Japanese seaweed, Okinawa mozuku (*Cladophora okamuranus* Tokida). *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2017; 63:419–421. doi: 10.3177/jnsv.63.419.
- Nagamine T, Nakazato K, Tomioka S, Iha M, Nakajima K. Intestinal absorption of fucoidan extracted from the brown seaweed, *Cladophora okamuranus*. *Mar Drugs*. 2015; 13:48–64. doi: 10.3390/md13010048.
- Крыжановский С.П., Гельцер Б.И., Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н. Бурье водоросли Тихого океана в лечении и профилактике атеросклероза. Владивосток: Дальнаука; 2016. [Kryzhanovskiy S.P., Gel'tser B.I., Zaporozhets T.S., Ermakova S.P., Besednova N.N. Бурье водоросли Тихого океана в лечении и профилактике атеросклероза. Владивосток: Дальнаука; 2016. (in Russian)]
- Wang J., Geng L., Yue Y., Zhang Q. Use of fucoidan to treat renal diseases: a review of 15 years of clinic studies. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019; 163: 95–111. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.03.011.
- Lopez-Hortas L., Florez-Fernandez N., Torres M.L., Ferreira-Anta T., Casas M.P., Balboa E.M. *et al.* Applying seaweed compounds in cosmetics, cosmeceuticals and nutraceuticals. *Mar Drugs*. 2021; 19 (10): 552. doi: 10.3390/md19100552.
- Ermakova S., Kusaykin M., Trincone A., Zvyagintseva T. Are multifunctional marine polysaccharides a myth or reality? *Front Chem*. 2015; 3 (39): 39. doi: 10.3389/fchem.2015.00039.
- Alagarsamy K.N., Mathan S., Yan W., Rafieerad A., Sekaran S., Manego H. *et al.* Carbon nanomaterials for cardiovascular theranostics: promises and challenges. *Bioact Mater*. 2021; 6 (8): 2261–2280. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.12.030.
- Tsai M.-Y., Yang W.-C., Lin C.-F., Wang C.-M., Liu H.-Y., Lin C.-S. *et al.* The ameliorative effects of fucoidan in thioacetamid-induced liver injury in mice. *Molecules*. 2021; 26 (7): 1937. doi: 10.3390/molecules26071937.
- Flessa C.-M., Nasiri-Ansari N., Kyrou L., Leca B.M., Lianou M., Chatzigeorgiou A. *et al.* Genetic and diet-induced animal models for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) research. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (24): 15791; doi: 10.3390/ijms232415791.
- Fang T., Wang H., Pan X., Little P.J., Xu S., Weng J. *et al.* Mouse models of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): pathomechanisms and pharmacotherapies. *Int J Biol Sci*. 2022; 18 (15): 5681–5697. doi: 10.7150/ijbs.65044.
- Lieber C.S., Leo M.A., Mak K.M., Xu Y., Cao Q., Ren C., Ponomarenko A., DeCarli L.M. Model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (3): 502–509. doi: 10.1093/ajcn/79.3.502.
- Larter C., Yeh M. Animal models of NASH: getting both pathology and metabolic context right. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23 (11): 1635–1648. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05543.x.
- Маев Д.Н., Андреев Ю.А., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиции современной медицины. М.: Прима Принт; 2020. [Maev D.N., Andreev Yu.A., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Nealkogol'naya zhirovaia bolezni' pecheni s pozitsii sovremennoi meditsiny. Moscow: Prima Print; 2020. (in Russian)]
- Крыжановский С.П. Биологически активные вещества из морских гидробионтов в коррекции метаболических нарушений при дислипидемии (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... докт. мед. наук. Владивосток; 2016. [Kryzhanovskiy S.P. Biologicheski aktivnye veshchestva iz morskikh gidrobiontov v korrektsii metabolicheskikh narushenii pri dislipidemii (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie): Dis. ... dokt. med. nauk. Vladivostok; 2016. (in Russian)]
- Zhang Q., Fan X.Y., Guo W.L., Cao Y.J., Lin Y.C., Cheng W.J. *et al.* The protective mechanisms of macroalgae *Laminaria japonica* consumption against lipid metabolism disorders in high-fat diet-induced hyperlipidemic rats. *Food Funct*. 2020; 11: 3256–3270. doi: 10.1039/d0fo00065e.
- Yokota T., Nomura K., Nagashima M., Kamimura N. Fucoidan alleviates high-fat diet-induced dyslipidemia and atherosclerosis in apoE(shl) mice deficient in apolipoprotein E expression. *J Nutr Biochem*. 2016; 32: 46–54. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.01.011.
- Душкин М.И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты. Буллетень СО РАМН. 2006; 2: 47–55. [Dushkin M.I. Makrofagi i ateroskleroz: patofiziologicheskie i terapevticheskie aspekty. Byul SO RAMN. 2006; 2: 47–55. (in Russian)]
- Kim M.J., Chang U.J., Lee J.S. Inhibitory effects of fucoidan in 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Mar Biotechnol*. 2009; 11: 557–562. doi: 10.1007/s10126-008-9170-1.
- Han L.K., Kensaku G., Hiromichi O. Anti-obesity effects of fucoidan prepared from *Cladophora okamuranus* tokida (Okinawamozuku). *Japan J Constitution Med*. 2004; 66:55–60.
- Yokota T., Nagashima M., Ghazizadeh M., Kawanami O. Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes. *Life Sci*. 2009; 84: 523–529. doi: 10.1016/j.lfs.2009.01.020.
- Zhao J., Hu B., Xiao H., Yang Q., Cao Q., Li X. *et al.* Fucoidan reduces lipid accumulation by promoting foat cell autophagy via TFEB. *Carbohydr Polym*. 2021; 268: 118247. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118247.
- Ylitalo R., Lehtinen S., Wuolijoki E., Ylitalo P., Lehtimäki T. Cholesterol-lowering properties and safety of chitosan. *Drug Res*. 2002; 52 (1): 1–7. doi: 10.1055/s-0031-1299848.
- Cai M., Chen Y., Wang Y., Fang Q., He X., Wu W. *et al.* Sulfated glucuronomannan hexasaccharide G6S1 enhanced lipolysis and lipophagy via

- PPAR α pathway. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021; 139: 106067. doi: 10.1016/j.biocel.2021.106067.
38. He D., Yan L., Zhang J., Li E., Wu Y., Su L. et al. Sargassum fusiforme polysaccharide attenuates high-sugar-induced lipid accumulation in HepG2 cells and *Drosophila melanogaster* larvae. *Food Sci Nutr.* 2021; 9 (10): 5590–5599. doi: 10.1002/fsn3.2521.
 39. Кузнецова Т.А., Гельцер Б.И., Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н. Фукоидан из бурой водоросли *Fucus evanescens*: новые перспективы в лечении атеросклероза. *Российский биотерапевтический журнал.* 2017; 16(1): 83–87. doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-1-82-87>. [Kuznetsova T.A., Gel'tser B.I., Zaporozhets T.S., Ermakova S.P., Besednova N.N. Fukoidan iz buroi vodorosli *Fucus evanescens*: novye perspektivy v lechenii ateroskleroza. Rossiiskii Bioterapevticheskii Zhurnal. 2017; 16:83–87. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-1-82-87>. (in Russian)]
 40. Smirne C., Croce E., Benedetto D.D., Cantaluppi V., Comi C., Sainaghi P.P. et al. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. *Livers.* 2022; 2 (1): 30–76. doi: <https://doi.org/10.3390/livers2010003>.
 41. Салль Т.С., Щербаклова Е.С., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Бакулин И.Г., Демьянова Е.В. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина.* 2021; 24 (4): 120–131. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed2021124041120>. [Sall' T.S., Shcherbakova E.S., Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Bakulin I.G., Dem'yanova E.V. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni. Profilakticheskaya Meditsina. 2021; 24 (4): 120–131. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed2021124041120>. (in Russian)]
 42. Кравченко С.Д., Козлова Н.М., Тирикова О.В. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022; 8 (122). doi: <https://doi.org/10.23670/IRE.2022.122.86>. [Krauchenko S.D., Kozlova N.M., Tirikova O.V. Metody otsenki oksiditel'nogo stressa v kachestve potentsial'nykh biomarkerov pri NAZhBP. Mezhdunarodnyi Nauchno-Issledovatel'skii Zhurnal 2022; 8 (122). doi: <https://doi.org/10.23670/IRE.2022.122.86>. (in Russian)]
 43. Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Крыжановский С.П., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н. Функциональные пищевые продукты на основе полисахаридов из морских водорослей. *Владивосток: Дальнаука;* 2020. [Zaporozhets T.S., Kuznetsova T.A., Kryzhanovskii S.P., Ermakova S.P., Besednova N.N. Funktsional'nye pishchevye produkty na osnove polisakharidov iz morskikh vodoroslei. Vladivostok: Dal'nauka; 2020. (in Russian)]
 44. Pria R.R., Khora S.S. Chapter 33 — Antioxidant potentials of polysaccharides derived from marine brown algae. *Marine Antioxidants.* 2023; 433–448. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95086-2.00012-6>.
 45. Wang Q., Song Y., He Y., Ren D., Kow F., Qiao Z. et al. Structural characterization of algae *Costaria costata* fucoïdan and its effects on CCl₄ — induced liver injury. *Carbohydrate Polymers.* 2014; 107: 247–254. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.02.071.
 46. Begum R., Howlader S., Mamun-Or-Rashid A.N.M., Rafiquzzaman S.M., Ashraf G.M., Albadrani G.M., Sayed A.A. et al. Antioxidant and signal-modulating effects of brown seaweed-derived compounds against oxidative stress-associated pathology. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 1: 9974890. doi: 10.1155/2021/9974890.
 47. Yuan Z., Liu T., Wang Z., Xu Y., Zhang Q., Luo Di. Low molecular weight fucoïdan attenuates liver injury via SIRT1/AMPK/PGC1 α axis in db/db mice. *Int J Biol Macromol.* 2018; 112: 929–936. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.072.
 48. Heeba G.H., Morsy M.A. Fucoïdan ameliorates steatohepatitis and insulin resistance by suppressing oxidative stress and inflammatory cytokine in experimental non-alcoholic fatty liver disease. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015; 40 (3): 907–914. doi: 10.1016/j.etap.2015.10.003.
 49. Ryu M.J., Chung H.S. Fucoïdan reduces oxidative stress by regulating the gene expression of HO-1 and SOD-1 through the Nrf2/ERK signaling pathway in HaCaT cells. *Mol Med Rep.* 2016; 14 (4): 3255–3260. doi: 10.3892/mmr.2016.5623.
 50. Дуданова О.П., Шиповская А.А., Курбатова И.В. Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология печени.* 2017; 3: 16–20. [Dudanova O.P., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V. Markery pechenochno-kletochnogo povrezhdeniya i vospaleniya pri rannei forme nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni. Gastroenterologiya Pečeni. 2017; 3: 16–20. (in Russian)]
 51. Крылов В.Б., Устюжанина Н.Е., Нифантьев Н.Э. Синтез низкомолекулярных углеводных миметиков гепарина. *Биоорганическая химия.* 2011; 37 (6): 745–779. [Krylov V.B., Ustyuzhanina N.E., Nifant'ev N.E. Sintez nizkomolekulyarnykh uglevodnykh mimetikov geparina. Bioorganicheskaya Khimiya. 2011; 37 (6): 745–779. (in Russian)]
 52. Bachelet L., Bertholon I., Lavigne D., Vassy R., Jandrot-Perrus M., Chaubert F. et al. Affinity of low molecular weight fucoïdan for P-selectin triggers its binding to activated human platelets. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790 (2): 141–146. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.10.008.
 53. Senni K., Gueniche F., Foucault-Berthaud A., Igondjo-Tchen S., Fioretti F., Collic-Jouault S. et al. Fucoïdan a sulfated polysaccharide from brown algae is a potent modulator of connective tissue proteolysis. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 445 (1): 56–64. doi: 10.1016/j.abb.2005.11.001.
 54. Park H.Y., Han M.H., Park C., Jin C.Y., Kim G.Y., Choi I.W. et al. Anti-inflammatory effects of fucoïdan through inhibition of NF- κ B, MAPK and Akt activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49 (8): 1745. doi: 10.1016/j.fct.2011.04.020.
 55. Du X., Jiang S., Liu H., Xin X., Li J., Geng M. et al. MS80, a novel sulfated polysaccharide, inhibits CD40-NF-kappa B pathway via targeting RIP2. *Mol Cell Biochem.* 2010; 337 (1–2): 277–285. doi: 10.1007/s11010-009-0309-9.
 56. Miyazaki T., Shirakami Y., Kubota M., Ideta T., Kochi T., Tanaka H. et al. Sodium alginate prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and liver carcinogenesis in obese and diabetic mice. *Oncotarget.* 2016; 7: 10448–10458; doi: 10.18632/oncotarget.7249.
 57. Shih P.H., Shiue S.J., Chen C.N., Cheng S.W., Lin H.Y., Wu L.W. et al. Fucoïdan and fucoxanthin attenuate hepatic steatosis and inflammation of NAFLD through modulation of leptin/adiponectin axis. *Mar Drugs.* 2021; 19 (3):148. doi: 10.3390/md19030148.
 58. He S., Peng W.B., Zhou H.L. Combination treatment of deep sea water and fucoïdan attenuates high glucose-induced insulin-resistance in HepG2 hepatocytes. *Mar Drugs.* 2018 Feb 2; 16 (2): 48. doi: 10.3390/md16020048.
 59. Богомолов П.О., Мацевич М.В., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Патогенетическое обоснование подходов к лечению НАЖБП. *Клиническая медицина.* 2017; 95 (12): 1077–1086. doi: <https://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-12-1077-1085>. [Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Kokina K.Yu., Maiorov A.Yu., Mishina E.E. Patogeneticheskoe obosnovanie podkhodov k lecheniyu NAZhBP. Klinicheskaya Meditsina. 2017; 95 (12): 1077–1086. doi: <https://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-12-1077-1085>. (in Russian)]
 60. Ji Y., Yin Y., Li Z., Zhang W. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients.* 2019; 11 (8): 1712. doi: 10.3390/nu11081712.
 61. Tokuhara D. Role of the gut microbiota in regulating non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Front Nutr.* 2021; 8: 700058. doi: 10.3389/fnut.2021.700058.
 62. Nassir E., Ibdah J.A. Sirtuins and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (46): 10084–10092. doi: 10.3748/wjg.v22.i46.10084.
 63. Petrasek J., Iracheta-Vellve A., Csak T., Szabo G. STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110 (41): 16544–9. doi: 10.1073/pnas.1308331110.
 64. Yun Y., Kim H.N., Lee E.J., Ryu S., Chang Y., Shin H. et al. Fecal and blood microbiota profiles and presence of nonalcoholic fatty liver disease in obese versus lean subjects. *PLoS ONE.* 2019; 14 (3): e0213692. doi: 10.1371/journal.pone.0213692. eCollection 2019.
 65. Shen W., Shen M., Zhao X., Zhu H., Yang Y., Lu S. et al. Anti-obesity effect of capsaicin in mice fed with high-fat diet is associated with an increase in population of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol.* 2017; 8:272. doi: 10.3389/fmicb.2017.00272.
 66. Besten G., Bleeker A., Gerding A., van Eunen K., Havinga R., van Dijk T.H. et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes.* 2015; 64 (7): 2398–2408. doi: 10.2337/db14-1213.
 67. Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
 68. Wan Y., Liu L., Zhang B., Wang S., Wang X., Chen K. et al. Structural characterization and anti-non-alcoholic fatty liver effect of high-sulfated *Ulva pertusa* polysaccharide. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (1): 62. doi: 10.3390/ph16010062.
 69. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Макаренкова И.Д., Тимченко Н.Ф., Беседнова Н.Н., Звягинцева Т.Н. и др. Пребиотический потенциал полисахаридов из бурой водоросли *Fucus evanescens* и значение для клинического использования. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2012; 1 (47): 37–40. [Kuznetsova T.A., Zaporozhets T.S., Makarenkova I.D., Timchenko N.F., Besednova N.N., Zvyagintseva T.N. i dr. Prebioticheskii potentsial polisakharidov iz buroi vodorosli *Fucus evanescens* i znachenie dlya klinicheskogo ispol'zovaniya. Tikhookeanskii Zhurnal. 2012; 1 (47): 37–40. (in Russian)]
 70. Kawachi S., Horibe S., Sasaki N., Tanahashi T., Mizuno S., Hamaguchi T. et al. Inhibitory effects of sodium alginate on hepatic steatosis in

- mice induced by a methionine- and choline-deficient diet. *Mar Drugs*. 2019; 17 (2): 104. doi: 10.3390/md17020104.
71. *Nguyen S.G., Kim J., Guevarra R.B., Lee J.H., Kim E., Kim S.I. et al.* Laminarin favorably modulates gut microbiota in mice fed a high-fat diet. *Food Funct*. 2016; 7 (10): 4193–4201. doi: 10.1039/c6fo00929h.
 72. *Hentati F, Tounsi L., Djomdi D., Pierre G., Delattre C., Ursu A.V. et al.* Bioactive polysaccharides from seaweeds. *Molecules*. 2020; 25 (14): 3152. doi: 10.3390/molecules25143152.
 73. *Yang L., Wang L., Zhu C., Wu J., Yuan Y., Yu L. et al.* Laminarin counteracts diet-induced obesity associated with glucagon-like peptide-1 secretion. *Oncotarget*. 2017; 8 (59): 99470–99481. doi: 10.18632/oncotarget.19957.
 74. *Li Y., Qin J., Cheng Y., Lv D., Li M., Qi Y. et al.* Marine sulfated polysaccharides: preventive and therapeutic effects on metabolic syndrome: a review. *Mar Drugs*. 2021; 19 (11): 608. doi: 10.3390/md19110608.
 75. *Wang J., Hu S., Jiang W., Song W., Cai L., Wang J.* Fucooidan from sea cucumber may improve hepatic inflammatory response and insulin resistance in mice. *Int Immunopharmacol*. 2016; 3: 15–23. doi: 10.1016/j.intimp.2015.12.009.
 76. *Chu X., Zhou Y., Zhang S., Liu S., Li G., Xin Y. et al.* Chaetomorpha linum polysaccharides alleviate NAFLD in mice by enhancing the PPAR α /CPT-1/MCAD signaling. *Lipids Health Dis*. 2022; 21: 140. doi: 10.1186/s12944-022-01730-x.
 77. *Wang X., Shan X., Dun Y., Cai C., Hao J., Li G. et al.* Anti-metabolic syndrome effects of fucoidan from *Fucus vesiculosus* via reactive oxygen species-mediated regulation of JNK, Act, and AMPK signaling. *Molecules*. 2019; 24 (18): 3319. doi: 10.3390/molecules24183319.
 78. *Zhang Y., Zuo J., Yan L., Cheng Y., Li Q., Wu S. et al.* Sargassum fusiforme fucoidan alleviates high-fat diet-induced obesity and insulin resistance associated with the improvement of hepatic oxidative stress and gut microbiota profile. *J Agric Food Chem*. 2020; 68: 10626–10638. doi: 10.1021/acs.jafc.0c02555.
 79. *Wright C.M., Bezabhe W., Fitton J.H., Stringer D.N., Bereznicki L.R.E., Peterson G.M.* Effect of a fucoidan extract on insulin resistance and cardiometabolic markers in obese, nondiabetic subjects: A randomized, controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2019; 25: 346–352. doi: 10.1089/acm.2018.0189.
 80. *Zhu Q., Lin L., Zhao M.* Sulfated fucan/fucosylated chondroitin sulfate-dominated polysaccharide fraction from low-edible-value sea cucumber ameliorates type 2 diabetes in rats: New prospects for sea cucumber polysaccharide based-hypoglycemic functional food. *Int J Biol Macromol*. 2020; 159: 34–45. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.043.
 81. *Shan X., Liu X., Hao J., Cai C., Fan F., Dun Y. et al.* *In vitro* and *in vivo* hypoglycemic effects of brown algal fucoidans. *Int J Biol Macromol*. 2016; 82: 249–255. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.11.036.
 82. *Pozharitskaya O.N., Obluchinskaya E.D., Shikov A.N.* Mechanisms of bioactivities of fucoidan from the brown seaweed *Fucus vesiculosus* of the barents sea. *Mar Drugs*. 2020; 18: 275–278. doi: 10.3390/md18050275.
 83. *Hu T., Liu D., Chen Y., Wu J., Wang S.* Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from *U. pinnatifida* *in vitro*. *Int J Biol Macromol*. 2010; 46 (2): 193–198. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2009.12.004.
 84. *Ye H., Shen Z., Cui J., Zhu Y., Li Y., Chi Y. et al.* Hypoglycemic activity and mechanism of the sulfated rhamnose polysaccharides chromium(III) complex in type 2 diabetic mice. *Bioorg Chem*. 2019; 88: 102942. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.102942.

Поступила / Received 29.05.2023
 Доработана / Revised 10.03.2024
 Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Информация об авторах

Крыжановский Сергей Петрович — д. м. н., член-корреспондент РАН, научный руководитель Медицинского объединения Дальневосточного отделения Российской академии наук (МО ДВО РАН), Владивосток, Россия

Гусева Людмила Григорьевна — главный врач Медицинского объединения Дальневосточного отделения Российской академии наук (МО ДВО РАН), Владивосток, Россия

Добряков Евгений Юрьевич — к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением Медицинского объединения Дальневосточного отделения Российской академии наук (МО ДВО РАН), Владивосток, Россия

Федянина Людмила Николаевна — д. м. н., профессор Департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного Федерального университета, Владивосток, Россия

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., главный научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

About the authors

Sergey P. Kryzhanovskiy — D. Sc. in Medicine, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

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

Evgeniy Yu. Dobryakov — Ph. D. in Medicine, Head of the Endoscopy Department of the Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Lyudmila N. Fedyanina — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Tatyana S. Zaporozhets — D. Sc. in Medicine, Chief Researcher at the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov of Rospotrebnadzor (Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare), Vladivostok, Russia

Успехи сукцинатов и перспективы использования при критических состояниях

С. В. СВИРИДОВ¹, А. В. БУТРОВ², В. В. АФАНАСЬЕВ³, *Ю. П. ОРЛОВ⁴, А. Ю. ПЕТРОВ⁵

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», «Медицинский институт СПбГУ», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

На сегодняшний день препараты, содержащие янтарную кислоту (сукцинат) широко известны специалистам, работающим в области интенсивной терапии. Такие препараты, как Реамберин, раствор для инфузий — кристаллоидный препарат, содержащий 1,5% меглюмина натрия сукцината; Ремаксол, раствор для инфузий — комплексный инфузионный раствор, содержащий, кроме янтарной кислоты, никотинамид, инозин, а также алифатическую α -аминокислоту метионин, которая служит в организме донором метильных групп в составе S-аденозил-метионина при биосинтезе холина, адреналина и др., а также является источником серы при биосинтезе цистеина); Цитофлавин, раствор для внутривенного введения, содержащий комплекс из двух жизненно важных витаминов, необходимых для обеспечения пула коферментов — В2 в виде хорошо растворимой в воде форме рибофлавина мононуклеотида и РР в виде амида никотиновой кислоты), янтарной кислоты и инозина (рибоксина), а также сама янтарная кислота завоевали большое количество поклонников в среде анестезиологов и реаниматологов. Однако до сих пор остаются скептики и противники использования названных препаратов в структуре лечения критических состояний. Целью написания обзора явилось необходимость расширения взглядов на природную сущность сукцинатов, их биологическую роль в организме, освещение имеющегося опыта использования при критических состояниях и возможности их использования в дальнейшем.

Ключевые слова: янтарная кислота; сукцинат; критические состояния; реамберин цитофлавин; ремаксол

Для цитирования: Свиридов С. В., Бутров А. В., Афанасьев В. В., Орлов Ю. П., Петров А. Ю. Успехи сукцинатов и перспективы использования при критических состояниях. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (7–8): 80–91. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-80-91>. EDN: ESCBXU.

Success of Succinates and Prospects for Their Use in Critical Conditions

SERGEY V. SVIRIDOV¹, ANDREY V. BUTROV², VASILY V. AFANASYEV³, *YURII P. ORLOV⁴, ANDREY U. PETROV⁵

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁴ Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

⁵ Saint Petersburg State University, «Medical Institute of Saint Petersburg State University», Saint Petersburg, Russia

Abstract

To date, preparations containing succinic acid (succinate) are widely known to specialists working in intensive care. Several such preparations have gained wide acclaim among anesthesiologists and resuscitators, namely: Reamberin, infusion solution — a crystalloid preparation containing 1.5% meglumine sodium succinate; Remaxol, infusion solution — a complex infusional solution containing, in addition to succinic acid, nicotinamide, inosine, as well as the aliphatic α -amino acid methionine (which serves in the body as a donor of methyl groups in S-adenosyl-methionine during the biosynthesis of choline, adrenaline, etc., and is also a source of sulfur during the biosynthesis of cysteine); Cytoflavin, a solution for intravenous administration, containing a complex of two vital vitamins necessary to provide a pool of coenzymes — B2 in the form of a highly water-soluble form of riboflavin mononucleotide and PP in the form of nicotinic acid amide, succinic acid, and inosine (riboxin), as well as succinic acid itself. However, some skeptics have not been convinced yet, they oppose

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: orlov-up@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: orlov-up@mail.ru



EDN: ANLKEH

the use of these medications in the treatment of critical conditions. The purpose of this article is to expand our views on the natural essence of succinates, their biological role in the human body, highlighting the existing experience of their use in critical conditions, as well as the possibility of their use in the future.

Keywords: succinic acid; succinate; critical conditions; reamberin; cytoflavin; remaxol

For citation: Sviridov S. V., Butrov A. V., Afanasyev V. V., Orlov Yu. P., Petrov A. Yu. Success of succinates and prospects for their use in critical conditions. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 80–91. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-80-91>. EDN: ESCBXU.

Введение или исторический экскурс

*«То, что в одном веке считают мистикой,
в другом становится научным знанием»*

*Парацельс
(Филип Ауреол Теофраст Бомбаст
фон Гогенхайм)*

Учитывая то, что янтарь является ископаемым веществом, и его возраст исчисляется тысячелетиями сукцинат считается древнейшим в мире лекарством. Целители использовали янтарь как средство от всех болезней. Принято считать, что история его названия связана с Римской Империей, жители которой считали янтарь закаменевшим соком сосны. Отсюда трансформация слова «succus» (сок) в «succinum» (обозначение янтаря на латыни). Исторический экскурс по использованию сукцинатов в медицинской практике уходит своими корнями в глубокое прошлое, в эпоху Гиппократ и Авиценны, великих китайских врачей Бянь Цюэ (основоположника китайской традиционной медицины), Хуа То (первым использовал общую анестезию для проведения операций). О лечебных свойствах янтаря упоминают в своих сочинениях Плиний и Гален. В средневековье тоже не чурались сукцината, широко используя его при различной патологии. Впервые янтарную кислоту (ЯК, бутандиовая (HOOC-CH₂-CH₂-COOH) органическая двухосновная карбоновая кислота) получил в XVI в. немецкий ученый Георгиус Агрокола (Георг Павер) при перегонке природного янтаря без доступа воздуха (пиролиз). Так что свое название ЯК получила от янтаря, как самого первого своего источника. Летописи рассказывают, как для поддержания сил крестоносцы перетирали янтарь, смешивали порошок с вином и пили. Позже, в 1525 г., магистр ордена крестоносцев подарил известному церковному реформатору Мартину Лютеру, страдающему желчекаменной болезнью, ложку, выточенную из «белого янтаря». В средние века немецкий исследователь А. Аурифабер выпустил монографию о янтаре, в которой привел 46 рецептов его использования [1, 2].

Один из руководителей Калининградского института янтаря и региональных ресурсов Сергей Петров убежден, что ещё в XII в. средневеко-

вые врачи догадывались, что янтарь активизирует в организме обменные процессы с резким повышением выделения клеточной энергии, обладает бактерицидным действием. Надо думать, что тевтонские летописи в конце XIX века тщательно изучили немецкие врачи. Во всяком случае, еще до начала первой мировой войны в аптеках Германии бойко торговали напитком «Ламмервайн». Это целебное зелье, в котором особым образом была растворена янтарная кислота (сукцинат), считали чуть ли не эликсиром бессмертия. В средневековой Германии из вековой смолы (янтаря) получали разнообразные лаки и янтарную кислоту. Не случайно, что одно время в стране (Пруссия) действовал закон, по которому человека, уличённого в хищении янтаря из карьеров, надлежало казнить через повешение [3]. Уже в те давние времена было известно, что янтарная кислота усиливала окисление жирных кислот и углеводов, повышая устойчивость организма к стрессовым воздействиям: физическим, химическим, биологическим [3].

Некоторые филологи считают, что слово «янтарь» произошло от литовского «gintaris», что в переводе означает «защитник от болезней», а по-гречески его ещё называют «электрон». Конечно, скептики могут оспорить указанные исторические факты сославшись на отсутствие доказательств, но «дыма без огня не бывает». Этот «дым» стал рассеиваться в середине XX века, когда стало ясно, что янтарная кислота помогает организму усваивать кислород и налаживать клеточное дыхание — таким образом, поддерживает основные жизненные функции [4]. Ведь без кислорода невозможно развитие и функционирование ни одной клетки. Янтарная кислота — это внутриклеточный метаболит и участник энергетического обмена, который обеспечивает защиту от окислительных процессов, регулирует уровень медиаторов воспаления, улучшает микроциркуляцию в тканях и повышает устойчивость клеток к дефициту кислорода, даже в условиях клинической смерти [5]. Ведущую роль в понимании значения ЯК для организма человека принадлежит Бритону Чансу — американскому биофизику, изучавшему функции митохондрий. Имя Чанса — эпоха в биохимии и биофизике: именно он первым экспериментально подтвердил образование фермент-субстратного комплекса, где функционировала сукцинатдегидрогеназа, окисляя сукцинат.

Неслучайно, парусник, на котором Б. Чанс стал олимпийским чемпионом на летних Олимпийских играх 1952 г. в Хельсинки, был назван «Комплекс II» [6]. Мы должны быть ему благодарны и за его вклад в наши знания о клеточной и субклеточной физиологии, внесенный благодаря его работе над комплексами фермент-субстрат, над кинетикой действия ферментов, а также над механизмом и контролем переноса электронов, связанных с мембраной, во время клеточного дыхания [7, 8].

Новая волна интереса к ЯК связана с работами профессора М. Н. Кондрашовой. Будучи ученицей академика С. Е. Северина, Мария Николаевна доказала, что сукцинат является катализатором процессов обмена веществ и способен в экстремальных условиях дать клетке и человеческому организму новый жизненный импульс. С середины 70-х гг. под руководством М. Н. Кондрашовой был выполнен комплекс исследований, обосновавших то, что янтарная кислота является сигнальной молекулой — регулятором множества функций, «работающим» в чрезвычайно малых концентрациях [9–11]. У классических биохимиков эти представления зачастую вызывали неприятие и раздражение. В 1960-е годы она привнесла в биохимию кинетические методы биофизики — полярографическую регистрацию динамических характеристик митохондрий, регистрацию кинетики флуоресцентных и спектральных характеристик ферментативных процессов в неразрушенных тканевых и митохондриальных препаратах. Из новых методических подходов и физиологической методологии мир получил целостное представление об особой метаболической роли янтарной кислоты в энергетике митохондрий, жизни клеток и организма.

В 1970 г. она описала в терминах и понятиях митохондриальной энергетики «периодическую систему элементов состояний»: физиологический биоэнергетический цикл изменений характеристик митохондрий при переходе от покоя к активности и далее к восстановлению, суперкомпенсации или истощению. Более чем за четверть века до открытия регуляторной роли сукцината и рецептора янтарной кислоты, ещё в 1974–1978 гг., Мария Николаевна первая опубликовала работы «О прорастании митохондриальной регуляции до гормонального уровня» и описала серию исследований о янтарной кислоте, как сигнальной молекуле. Десятилетние исследования Кондрашовой и её сотрудников указали на исключительную роль в митохондриях ЯК, а докторская диссертация М. Н. Кондрашовой называлась «Регуляция янтарной кислотой энергетического обеспечения и функционального состояния ткани». Спустя 30 лет, уже в XXI в., на новом методическом и теоретическом уровне были подтверждены экспериментальные результаты и представления, описан-

ные профессором М. Н. Кондрашовой. Не случайно в 2005 г. она была приглашена на Европейский биоэнергетический конгресс в качестве организатора симпозиума, посвященного регуляторным функциям сукцината.

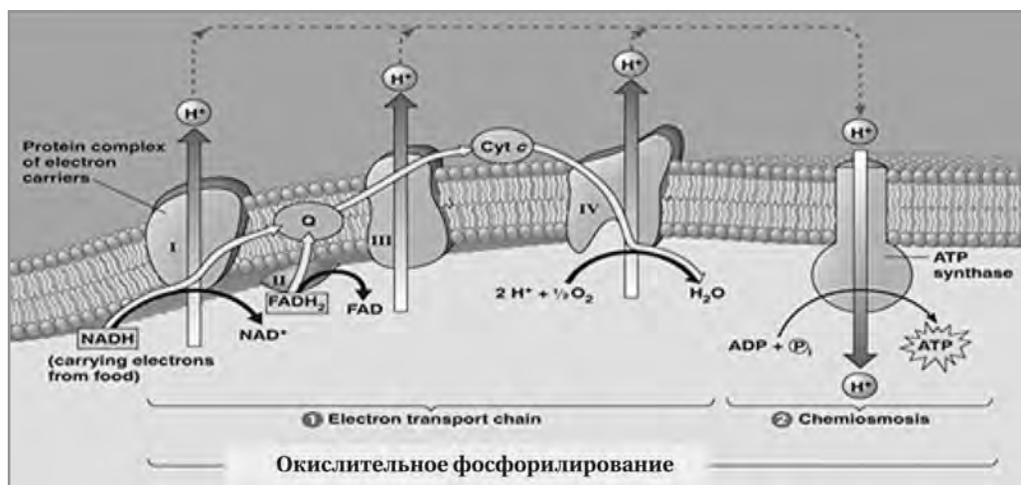
Вскоре были открыты рецепторы сукцината и показано взаимодействие сукцината с системой гипоксии-индуцируемого фактора [12]. А в 2019 г. Питер Рэтклифф и Грегг Семенза получили Нобелевскую премию за их открытие того, как клетки чувствуют и адаптируются к доступности кислорода [13]. Вот такая историческая справка, которая сегодня подтверждается рядом уже научных фактов.

Биохимия сукцинатов при критических состояниях

Для определения места и механизмов фармакокинетики и фармакодинамики сукцината при критических состояниях, а также для понимания их роли и масштабного влияния на процессы жизнеобеспечения, нужен еще один экскурс — биохимический. Именно с позиций биохимии целесообразно рассмотреть место и роль ЯК в процессе потребления кислорода на уровне митохондрий, так как именно там происходят «поломки» дыхательной цепи, вследствие гипоксии.

Митохондриальная дыхательная цепь (рис. 1) является ключевым преобразователем энергии в эукариотических клетках. Четыре комплекса дыхательной цепи взаимодействуют в передаче электронов, полученных различными метаболическими путями, молекулярному кислороду, тем самым устанавливая электрохимический градиент над внутренней митохондриальной мембраной, который стимулирует синтез АТФ. Этот перенос электронов основан на их мобильных переносчиках, которые функционально соединяют комплексы. Энергия этой реакции преобразуется в электрохимический градиент или митохондриальный мембранный потенциал ($\Delta\psi_m$) через внутреннюю митохондриальную мембрану. На следующем этапе протоны поступают из межмембранного пространства митохондрий обратно в матрикс, активируя АТФ-синтазу, которая конденсирует АДФ и фосфат с образованием АТФ [14].

Как наиболее универсальная форма химической энергии в клетках, АТФ синтезируется в больших количествах за счёт активности митохондрий. Биохимические реакции, многие из которых происходят в цитоплазме, преобразуют углеводы и липиды в митохондриальный ацетил-КоА. Этот центральный метаболит перерабатывается в матриксе митохондрий с помощью цикла трикарбоновых кислот. Электроны, образующиеся в результате этих реакций в цикле Кребса, передаются обычно четырём мультибел-



Дыхательная цепь митохондрий. Mitochondrial respiratory chain.

ковым комплексам (CI-CIV) цепи переноса электронов. В процессе, называемом окислительным фосфорилированием, электроны транспортируются по дыхательной цепи митохондрий, где они в итоге восстанавливают молекулярный кислород с образованием воды [15].

Деполяризация митохондрий является следствием гипоксии и ключевым событием как в апоптозе, так и в некрозе. Как при апоптотической, так и при некротической гибели клеток, набухание митохондрий происходит за счёт открытия переходной поры под влиянием различных химических ксенобиотиков и под воздействием микробных агентов [16], что приводит к разрыву мембраны и снижению мембранного потенциала. Но в отличие от всех других комплексов, где поток электронов строго организован, митохондриальный комплекс II (или сукцинатдегидрогеназа) может функционировать как независимый фермент, активность которого ограничена только доступностью субстрата [17]. То есть комплекс сукцинатдегидрогеназа может работать лабильно (туда-сюда), изменяя свою активность и передачу электронов для поддержания митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$). Сукцинатдегидрогеназа — комплекс II дыхательной цепи является единственным комплексом, который связан с циклом Кребса и встроена во внутреннюю мембрану митохондрий. Управляемый поток электронов II-комплекса является единственным средством, с помощью которого митохондриальная мембрана поляризуется (создает митохондриальный мембранный потенциал ($\Delta\Psi_m$) в условиях гипоксии), а $\Delta\Psi_m$ является ключевым показателем активности митохондрий, поскольку он отражает процесс переноса электронов и окислительного фосфорилирования, движущей силы производства АТФ [18]. Таким образом, метаболизм, опосредованный комплексом II, может ге-

нерировать функциональный Ψ_m у пациентов с митохондриальными заболеваниями, с различными вариантами гипоксии, протекающими с нарушением функции комплекса I при сниженном уровне кислорода, а срочная доставка субстрата комплекса II в виде сукцината может поддерживать уровни Ψ_m и АТФ в условиях гипоксии. Этот

факт констатирует, что управляемый комплексом II поток электронов является единственным основным механизмом, посредством которого устанавливается нормальный $\delta\Psi_m$ в условиях гипоксии. Стратегии, использующие зависящее от комплекса II сохранение функции митохондрий во время гипоксии, могут, таким образом, представлять собой многообещающий инструмент для лечения органной дисфункции, связанной с ишемией [16]. Именно такая стратегия реализована в препарате Цитофлавин, который за счёт сукцината использует комплекс II дыхательной цепи для получения энергии клеткой, а рибофлавина мононуклеотид в его составе, являясь предшественником FAD (флавинаденидинуклеотид), через который осуществляется перенос электронов в дыхательной цепи, пополняет пул FADH₂ [19].

При гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме янтарной кислоты, потому что это некий вариант детской игры «лего», где фермент к субстрату подходит «как ключ к замку» и никакие другие «отмычки» просто не помогут от слова «совсем». Ведь именно при её окислении водород поступает на значительно более близкий к кислороду участок дыхательной цепи [4, 20]. При этом на участке даже при глубокой гипоксии сохраняется способность принимать водород. В этом случае окисление янтарной кислоты в митохондриях остаётся одним из немногих источников АТФ. Дополнительное поступление янтарной кислоты может существенно помочь жизнедеятельности организма.

Как показали исследования профессора Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН М. Н. Кондрашовой, энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Именно по-

этому многие энергозависимые, то есть потребляющие энергию процессы, например аккумуляция ионов кальция и обеспечение биосинтеза водородом, даже в изолированных митохондриях, могут идти лишь при окислении янтарной кислоты. Работами школы М. Н. Кондрашовой показано, что в природе существуют и при необходимости активируются дополнительные пути образования янтарной кислоты. В частности, такое дополнительное «впрыскивание» ЯК у здорового человека происходит при интенсивной работе и в период восстановления после нагрузок, когда особенно высока потребность в быстром воспроизводстве АТФ [10].

Сущность биологической роли сукцината

Янтарная кислота — один из промежуточных продуктов в цикле Кребса. «Затерявшаяся» среди лимонной, яблочной и других кислот, янтарная кислота долго оставалась неприметной «золушкой биохимии». Это связано с тем, что термодинамически (по коэффициенту полезного действия) она уступает другим кислотам, а прежде это был главный показатель для реакции энергопродукции. Однако факты, накопленные многими исследователями, убедительно доказывают: при синтезе молекул АТФ янтарная кислота по скорости доминирует над другими кислотами, процессы с её участием оказываются вне конкуренции. Коротко и научно это называется «монополизацией дыхательной цепи янтарной кислотой». Последние два десятилетия наглядно показали эффективность использования сукцинатов в практике комплексной интенсивной терапии большого спектра патологии, как препаратов, решающих проблему гипоксии и энергообеспечения, что заключается в быстром ресинтезе АТФ клетками и повышении их антиоксидантной активности.

Открытый Б. Чансом механизм доминирования окисления ЯК, как энергетического субстрата в дыхательной цепи, является самым мощным, по сравнению со всеми другими субстратами и путями их окисления. Было установлено, что при стресс-реакциях и разного рода экстремальных состояниях, в организме возникают условия нейрохимической регуляции, которые позволяют янтарной кислоте «монополизовать» дыхательную цепь по отношению к другим НАД-зависимым субстратам окисления. При этом массивный выброс адренергических гормонов-медиаторов обеспечивает мощный «разгон» дыхательной цепи, но при значительно меньших потребностях в кислороде. Возникает своеобразная цепная реакция, при которой нейрональный и экстранейрональный выброс катехоламинов в органы и ткани сти-

мулирует процесс образования ЯК, а она, в свою очередь, стимулирует процесс образования адреналина и норадреналина [21–23].

Система окисления янтарной кислоты включает в себя 2-й, 3-й и 4-й комплексы, то есть, без её участия синтез АТФ невозможен [24]. В условиях гипоксии, когда развивается дефицит НАД-зависимых субстратов, что приводит к нарушению функционирования 1-го комплекса дыхательной цепи, только ЯК поставляет электроны непосредственно на 2-й комплекс, обеспечивая тем самым бесперебойную работу дыхательной цепи и адекватность энергетического обмена в целом. Ингибирование комплекса I приводит также к деполяризации внутренней мембраны митохондрии, что сопровождается тяжёлыми нарушениями трансмембранного транспорта и, в конечном счете, может явиться причиной гибели клетки [14].

Таким образом, активация сукцинатом комплекса II дыхательной цепи восстанавливает электрохимический градиент на митохондриальной мембране. Активацию сукцинатного окисления в этих условиях следует рассматривать как эволюционно сформированный, срочный, защитный, регуляторный и компенсаторный механизм, который встречается во всех тканях при любой форме недостатка кислорода и обеспечивает сохранение аэробного производства энергии во время ранних нарушений кислородного гомеостаза при гипоксии и в период реперфузии. В случае гипоксии тканей корректором является только сукцинатоксидазное окисление, которое достигается путём повышения активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки. Меглюмин является только вспомогательным веществом, обеспечивая трансмембранный массоперенос ингредиентов [25].

Реамберин — инфузионный раствор, включающий меглюмина натрия сукцинат (основное вещество) и хлориды натрия, калия, магния и гидроксид натрия с фармакодинамикой, похожей на другие сукцинатсодержащие препараты. Он обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Препарат показал эффективность в интенсивной терапии острых отравлений нейротропными ядами, способствуя уменьшению длительности коматозного состояния, снижению сроков пребывания больных в реанимационном отделении и уменьшению общей летальности. Ремберин применяется в анестезиологии: включение его в стандартные схемы инфузионной терапии снижает энтропии ЭЭГ на травматичном этапе операций и увеличивает перфузионный индекс во время операции, в после-

операционном периоде — способствует росту энтропии и снижению перфузионного индекса, потенцирует действие анестезиологических препаратов во время операции и активизирует пробуждение пациентов при снижении концентрации анестетиков после операции [26–28].

Что сегодня успешно решено с помощью сукцинатов?

Принципиально важно отметить, что сегодня в зарубежной фармации нет фармакопейных растворов, содержащих янтарную кислоту. Все работы зарубежных коллег носят чисто экспериментальный характер, который однако подтверждается отечественными клиническими исследованиями.

В первую очередь необходимо отметить наличие у сукцината противовирусного механизма, который включает сукцинат-зависимую посттрансляционную модификацию, т. е. сукцинирование вирусного нуклеопротеина. Сукцинирование вирусного нуклеопротеина изменяет его электростатические взаимодействия с вирусной РНК и дополнительно нарушает транспортировку вирусных рибонуклеопротеиновых комплексов [29, 30]. Исследование, проведённое в лаборатории сердечно-лёгочных исследований, отделениях пульмонологии и интенсивной терапии, педиатрической интенсивной терапии, факультета медицины и педиатрии (Университет Колорадо) показало, что сукцинат эффективно нарушает цикл репликации гриппа, открывает новые возможности для улучшения лечения гриппозной пневмонии [29].

Сукцинат не ингибирует секрецию медиаторов воспаления, индуцированную вирусом, зато блокирует размножение вируса гриппа в эпителиальных клетках лёгких. Авторы наблюдали заметное снижение вирусной нагрузки при лечении сукцинатом в отдельных эпителиальных клетках дыхательных путей человека, значительное уменьшение индуцированного вирусом утолщения альвеолярной стенки, гиалиновой мембраны и некроза эпителия у мышей, получавших сукцинат, по сравнению с контрольными инфицированными животными. Наконец, мыши, инфицированные вирусом в дозе LD₅₀, начали терять массу уже через 5 дней после заражения и, в конечном итоге, 40% экспериментальных животных умерли, а мыши, получавшие сукцинат, не теряли в массе и все выжили [29].

Французские исследователи оценивали метаболизм сукцината в альвеолярно-эпителиальном клеточном слое в условиях искусственной вентиляции лёгких с помощью масс-спектрометрии, а также окислительно-восстановительные изменения в общей оценке повреждения лёгких. У мышей, индуцированных механической вентиляцией,

вводимый сукцинат снижал активность сукцинатдегидрогеназы и увеличивал содержание сукцината в альвеолярно-эпителиальном слое. При этом *in vitro* сукцинат уменьшал воспаление эпителия во время вентиляции. Мыши, получившие сукцинат, показали уменьшение воспаления лёгких, улучшение функции альвеолярного барьера и ослабление гистологических повреждений. Эти подходы включают прямое использование проникаемых для клеток форм сукцината, в качестве средств повышения внутриклеточных уровней сукцината с противовоспалительной целью [30].

Это разве не перспектива для использования сукцинатов при широком спектре патологии лёгких, включая и острое повреждение? Многие исследования подтверждают, что углеводные метаболиты и промежуточные продукты цикла Кребса, в дополнение к их канонической функции энергетического субстрата, играют важную, если не ключевую роль, в регуляции конечных точек воспаления и могут разрешать воспаление лёгких [31–33].

Лечение пациентов с синдромом длительного сдавления и краш-синдромом всегда связано с большими проблемами и затратной терапией. В данном контексте целесообразно привести данные другого исследования, которое провели в университете Марселя и в отделении гематологии того же университета и которое иллюстрирует разностороннее действие сукцината [34].

Авторы показали, что инъекция сукцината после ишемии задних конечностей (перевязка и частичная резекция правой бедренной артерии) у мышей приводит к более раннему восстановлению перфузии крови и, что наиболее важно, к лучшему баллу функционального восстановления. Инъекции сукцината, отмечают авторы, могут представлять собой новый многообещающий подход к лечению острой ишемии конечностей. Кроме того, клиническое восстановление после ишемии было лучше в группе, получавшей сукцинат. В заключение утверждают авторы, инъекция сукцината способствует более раннему ангиогенезу после ишемии, что приводит к более эффективной реваскуляризации и, следовательно, лучшему функциональному восстановлению, что очень тесно согласуется с данными о роли сукцината в неоангиогенезе [34, 35].

По мнению авторов [34], за острой ишемией последовало увеличение экспрессии сукцинат-зависимого рецептора (GPR91) в ишемизированной мышце, что подтверждается с помощью лазерной доплерографии. Авторами показано, что лечение сукцинатом привело к более ранней и интенсивной реперфузии ишемизированной задней конечности по сравнению с контрольной группой ($p=0,0189$) за счёт ранней ангиогенной активации с пролонгированным эффектом. В ряде исследований показано, что сукцинат действует как медиатор роста

сосудов при нормальном развитии сетчатки и участвует в развитии пролиферативной ишемической ретинопатии через повышенную выработку ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [35].

После ряда исследований стало очевидно, что пищевые добавки с сукцинатом повышают способность к физическим нагрузкам на выносливость, за счёт экспрессии тяжёлой цепи I миозина, увеличивая активность аэробных ферментов, потребление кислорода и активируя митохондриальный биогенез в скелетных мышцах мышей. Напротив, сукцинат снижал активность лактатдегидрогеназы, выработку лактата и экспрессию тяжёлой цепи II миозина. Это открытие указывает на потенциальное применение сукцината в качестве инициатора физических упражнений для людей, прикованных к постели, или инвалидов для поддержания своей физической формы, и даже для спортсменов для улучшения своих результатов [36]. Разве это не место сукцината в интенсивной терапии пациентов с длительной гипокинезией в отделениях реанимации и интенсивной терапии?

Перспективы сукцината на будущее

Учитывая тот факт, что сукцинатдегидрогеназа — комплекс II дыхательной цепи является единственным комплексом, который связан с циклом Кребса и встроен во внутреннюю мембрану митохондрий, можно более широко рассмотреть перспективу его использования в интенсивной терапии критических состояний. Дело в том, что управляемый поток электронов II-комплекса является, опять же, единственным средством, с помощью которого митохондриальная мембрана поляризуется (создает митохондриальный мембранный потенциал ($\Delta\Psi_m$) в условиях гипоксии. А учитывая факт, что $\Delta\Psi_m$ является ключевым показателем активности митохондрий, поскольку он отражает процесс переноса электронов и окислительного фосфорилирования, его нужно рассматривать как основную движущую силу производства АТФ. Дополнение в клетки экзогенного сукцината может восстановить $\Delta\Psi_m$ даже при низкой напряжённости кислорода. Стратегии поддержания комплекса II для сохранения функции митохондрий при гипоксии являются перспективным средством для лечения ишемии-ассоциированной органной дисфункции [14, 37]. Это утверждение сегодня имеет ряд подтверждений.

Если сегодня сепсис рассматривается как метаболическая катастрофа, связанная с различными факторами, но всегда приводящая к митохондриальной дисфункции и иммуносупрессии, то место для сукцината в структуре лечения сепсиса

вполне оправдано. Сукцинат является высокоаккумулятивным метаболитом в макрофагах в ответ на стимуляцию ЛПС. Сукцинат, как метаболический переключатель, важен для выживания иммунных клеток в очагах воспаления, где уровень кислорода низкий. Сукцинат показал дозозависимое ингибирование медиаторов воспаления IL-6, TNF- α и NO. Это свидетельствует о роли внутриклеточного сукцината в ингибировании воспалительных реакций [38].

Введение сукцината, по мнению ряда авторов, усиливало митохондриальное окислительное фосфорилирование, ускоряло перенос электронов в митохондриальной окислительной дыхательной цепи и значительно увеличивало энергию и потребляло лактат [39], один из ключевых маркеров сепсиса. Как известно, при сепсисе увеличивается выработка активных форм кислорода (АФК). Этот процесс происходит в основном в цепи переноса электронов. Выработка АФК является частью патофизиологии полиорганной недостаточности при сепсисе. Сукцинат даёт дигидрофлавин-адениндинуклеотид (FADH₂), который попадает в цепь через комплекс II, минуя комплекс I, через который теряются электроны.

Авторы одного исследования задались целью определить, снижает ли парентеральное введение сукцината системную продукцию АФК и улучшает ли функцию почек [40]. Крыс с перевязкой слепой кишки и пункцией использовали в качестве модели сепсиса и разделили на 4 группы: контрольную группу; группу сукцината, которая получала только парентерально сукцинат; группу сепсиса; и группу сепсиса, которая получала парентерально сукцинат. Системные АФК измеряли через 24 ч после процедуры. У крыс, подвергшихся пункции слепой кишки, получавших сукцинат, системная АФК была гораздо ниже, чем у крыс без лечения сепсиса ($p=0,007$) [40]. В ряде гораздо ранних исследований уже было показано, что сукцинат улучшает время выживаемости у септических крыс при инфузии янтарной кислоты [41, 42]. Кроме того, митохондриальное дыхание было усилено у септических животных, что было показано восстановлением потребления кислорода [43]. В гепатоцитах крыс, которым вводили липополисахарид, инфузия сукцината увеличивала содержание АТФ в печени, скорость окисления D-глюкозы, а также уменьшало концентрацию лактата [42].

Особые перспективы связаны с клинической токсикологией, где с учётом тропности тканей к ядам и патогенезом отравления, катастрофа реализуется на клеточном уровне за счёт развития тканевой гипоксии и дисфункции митохондрий. Обширные исследования продемонстрировали, что индукция окислительного стресса и митохондриальной дисфункции являются централь-

ными в развитии вызванного ацетаминофеном повреждения печени. Известный антидот N-ацетилцистеин повышает антиоксидантную защиту клеток и защищает клетки печени от дальнейшего окислительного повреждения, вызванного ацетаминофеном. Однако N-ацетилцистеин в первую очередь защищает здоровые клетки печени, а не спасает уже повреждённые клетки, то в этом случае оправданы альтернативные стратегии лечения, нацеленные на последнюю клеточную популяцию.

Шведские авторы исследовали митохондрии как терапевтическую мишень для разработки новых стратегий лечения, вызванного ацетаминофеном повреждения печени. Характеристика митохондриальной токсичности, обусловленной острой передозировкой ацетаминофена, *in vitro* в клетках человека с использованием подробного респирометрического анализа показала, что ацетаминофен ингибирует митохондриальное дыхание, связанное с комплексом I (NADH-зависимый), но не связанное с комплексом II (сукцинат-зависимый). Оказалось, что лечение новым проницаемым для клеток пролекарством сукцината спасает митохондриальное дыхание, вызванное ацетаминофеном. Это позволило авторам предположить, что проницаемые для клеток пролекарства сукцината являются потенциальной альтернативной стратегией лечения для противодействия повреждению печени, вызванному ацетаминофеном [44].

Ремаксол — сбалансированный полиионный раствор, включающий янтарную кислоту, инозин, меглюмин, метионин и никотинамид и электролиты (натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин) является регулятором клеточного метаболизма и энергетического обмена что проявляется коррекцией гепатотоксических реакций, улучшением клинико-лабораторных параметров печени с редуцированием частоты и степени выраженности диспепсического, холестатического, цитолитического синдромов. Инфузии препарата хорошо переносятся больными, при использовании не выявлено побочных эффектов, требующих его отмены [45].

Амиодарон является мощным антиаритмическим препаратом, но проявляет значительную токсичность для печени у людей. Ранее было продемонстрировано, что препарат и его метаболит (дезэтиламиодарон, ДЭА) могут ингибировать функцию митохондрий, в частности комплексы I и II системы переноса электронов в различных тканях животных и типах клеток, уменьшая эффективность клеточного дыхания и уровни клеточного АТФ. Он быстро и экстенсивно накапливается во внесердечных тканях (главным образом, в жировой ткани) после введения, достигая концентраций, в 1000 раз превышающих

эквивалентные концентрации в плазме, и имеет длительный период полувыведения. Более того, амиодарон и его метаболит DEA могут вызывать несколько экстракардиальных побочных эффектов, в основном печёночную и лёгочную токсичность. Коллективом авторов Лундского университета (Швеция) было показано, что тоже пролекарство сукцината успешно устраняет дыхательный дефицит в тромбоцитах и клетках печени, остро подверженных воздействию амиодарона. В заключение авторы отмечают, что амиодарону, который серьёзно подавляет метаболизм в первичных митохондриях человека, можно противодействовать, усиливая функцию митохондрий с помощью внутриклеточной доставки сукцината [46].

Сегодня одним из спектров в интенсивной терапии является использование гипотермии при ряде патологических процессов вследствие черепно-мозговой травмы и различных вариантов инсульта, а также при посттравматической болезни. Однако гипотермия далеко не безобидный патологический процесс. В ряде экспериментальных исследований доказано, что фармакологическое повышение циркулирующего сукцината стимулирует термогенез коричневой жировой ткани, что в свою очередь, стимулирует надёжную защиту от гипотермии и улучшает толерантность к глюкозе.

Оказалось, что накопление промежуточного звена цикла трикарбоновых кислот сукцината является метаболическим признаком термогенеза жировой ткани при активации воздействием холода. Накопление сукцината происходит независимо от адренергической передачи сигналов и является достаточным для усиления термогенного дыхания в бурых адипоцитах. Избирательное накопление сукцината может быть обусловлено способностью коричневых адипоцитов поглощать повышенный уровень циркулирующего сукцината. Кроме того, термогенез коричневой жировой ткани может быть инициирован системным введением сукцината мышцам. Эти исследования раскрывают неожиданный механизм контроля термогенеза с использованием сукцината в качестве термогенной молекулы системного происхождения [47].

Нельзя не отметить и перспективу использования сукцината при сахарном диабете. В ряде исследований показано, что использование янтарной кислоты обладает инсулинотропным действием и антиоксидантными свойствами, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови, гликозилированного гемоглобина и улучшению окислительновосстановительного баланса. Кроме того, лечение экзогенной янтарной кислотой показало улучшение моторного поведения, улучшение когнитивного дефицита, а также смягчало дисфункцию

окислительного фосфорилирования митохондрий на животных моделях нейродегенеративных заболеваний, которые часто являются следствием осложнений сахарного диабета [48–50].

Так, по результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования (10 клинических центров РФ) оценки эффективности цитофлавина, включающего янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавин, в лечении диабетической нейропатии (ДН) эффект отмечался в начале курса лечения (11-е сутки после курса внутривенных инфузий) и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Достоверное уменьшение симптомов ДН достигалось вне зависимости от степени компенсации СД2. Наиболее значимые результаты были получены при терапии пациентов с лёгким и умеренным онемением, парестезиями и жжением, возникающими в результате ДН, что позволяет рассматривать препарат как дополнение к стандартной терапии ДН. Кроме того, были отмечены хорошая переносимость препарата и отсутствие эпизодов гипогликемии как при внутривенных инфузиях, так и при пероральном приеме [51].

Очень отрадно отметить, что отечественные исследования подтверждают на практике все результаты, что были получены в экспериментальных исследованиях зарубежных коллег. Можно привести много примеров использования сукцинатов и при шоке [52, 53], и при сепсисе [26, 27, 54,

55], и при COVID-19 [56–58], при острых отравлениях [28, 59] и при ряде других критических состояниях [60–62].

Заключение

Результаты, представленные в обзоре, предполагают общую модель того, как внутриклеточный энергетический статус может работать только через высвобождение сукцината. Это согласовывает природу сукцината как внутриклеточного метаболита с расширяющимся списком физиологических процессов, включая расход энергии, воспаление и ренин-ангиотензиновую систему, а в случаях физиологической или патологической гипоксии, или при ацидозе за счёт внутриклеточного подкисления; препараты сукцината всегда должны включаться в качестве общего механизма для инициирования внеклеточных автономных режимов регуляции адаптации к гипоксии при широком спектре критических состояний. По мере того, как мы движемся в будущее в практике интенсивной терапии, то клинический фокус должен измениться на оценку и лечение критически важной тканевой гипоксии, чтобы избежать ненужных и потенциально токсичных глобальных стратегий. Нам также необходимо сосредоточиться на понимании и лучшем использовании собственных адаптационных механизмов организма к гипоксии.

Литература/References

1. Чекман И. С., Сырцова А. О., Макаров В. А., Макаров В. В., Лапшин В. В. Янтарь, янтарная кислота, сукцинаты. Монография. Киев; Харьков: Планета-принт, 2017; 107. [Chekman I. S., Syrovaya A. O., Makarov V. A., Makarov V. V., Lapshin V. V. Yantar', yantarnaya kislota, suksinaty. Monografiya. Kiev; Khar'kov: Planeta-print, 2017; 107. (in Russian)]
2. Buranova D. D. The value of Avicenna's heritage in development of modern integrative medicine in Uzbekistan. *Integr Med Res.* 2015 Dec; 4 (4): 220–224. doi: 10.1016/j.imr.2015.06.002.
3. Трифонов Г.Б., Трифонова С.Д., Петров С.Г. Россия-наследница прусских знаний о янтаре. История. Наука. Практика. Будущее. Издательство LAP LAMBERT Academic Publishing. 2014. [Trifonov G.B., Trifonova S.D., Petrov S.G. Rossiya-naslednitsa prusskikh znaniy o yantare. Istoriya. Nauka. Praktika. Budushchee. Izdatel'stvo LAP LAMBERT Academic Publishing. 2014. (in Russian)]
4. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления — возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биомед журн.* 2000; 1: 32–36. [Maevskij E.I., Grishina E.V., Rozenfel'd A.S. i dr. Anaerobnoe obrazovanie suksinatata i oblegchenie ego okisleniya — vozmozhnye mekhanizmy adaptatsii kletki k kislородному golodaniyu. *Biomed zhurn.* 2000; 1: 32–36. (in Russian)]
5. Зарзешский Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. и др. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения. *Анестезиол и реаниматол.* 1994; 5: 96–103. [Zarzhetskij Yu.V., Mutuskina E.A., Trubina I.E. i dr. Vliyaniye suksinatata natriya na funktsional'nye, biokhimiicheskie i morfologicheskie pokazateli vosstanovleniya TsNS u kryс posle 10-minutnoj ostanovki krovoobrashcheniya. *Anesteziol i reanimatol.* 1994; 5: 96–103. (in Russian)]
6. Скулачев В.П. Бритон Чанс. *Биохимия.* 2011; 76: 3: 459–460. [Skulachev V.P. Briton Chans. *Biokhimiya.* 2011; 76: 3: 459–460. (in Russian)]
7. Chance B., Williams G. R. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. I. Kinetics of oxygen utilization. *J Biol Chem.* 1955; 217 (1): 383–393.
8. Chance B., Williams, G.R. The respiratory chain and oxidative phosphorylation. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem.* 1956;17: 65–134.
9. Анисимов В.Н., Кондрашова М.Н. Влияние янтарной кислоты на частоту спонтанных опухолей и продолжительность жизни мышей СЗН/Sn. *Докл. АН СССР.* 1979; 248 (5): 1242. [Anisimov V.N., Kondrashova M.N. Vliyaniye yantarnoy kisloty na chastotu spontannykh opukholej i prodolzhitel'nost' zhizni myshej SZN/Sn, *Dokl. AN SSSR.* 1979; 248 (5): 1242. (in Russian)]
10. Терапевтическое действие янтарной кислоты / Под ред. М. Н. Кондрашовой, Пушино, 1976. [Terapevticheskoe dejstvie yantarnoy kisloty. M. N. Kondrashova (ed.), Pushchino, 1976.
11. Kondrashova M.N., Gogvadze V.G., Medvedev B.I., Babsky A.M. Succinic acid oxidation as the only energy support of intensive Ca²⁺ uptake by mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982 Nov 30; 109 (2): 376–381. doi: 10.1016/0006-291x(82)91731-4.
12. He W., Miao E.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2004; 429: 188–193.
13. Prabhakar N.R. 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Physiology (Bethesda).* 2020 Mar 1; 35 (2): 81–83. doi: 10.1152/physiol.00001.2020. PMID: 32024429.
14. Briston T., Roberts M., Lewis S., Powney B., M. Staddon J., Szabadkai G., Duchon M.R. Mitochondrial permeability transition pore: sensitivity to opening and mechanistic dependence on substrate availability. *Sci Rep.* 2017 Sep 5; 7 (1):10492. doi: 10.1038/s41598-017-10673-8.
15. Kohler A., Barrientos A., Fontanesi F., Ott M. The functional significance of mitochondrial respiratory chain supercomplexes. *EMBO Rep.* 2023 Nov 6; 24 (11): e57092. doi: 10.15252/embr.202357092.
16. Hawkins B.J., Levin M.D., Doonan P.J., Petrenko N.B., Davis C.W., Patel V.V., Madesh M.P. Mitochondrial complex II prevents hypoxic but not calcium- and proapoptotic Bcl-2 protein-induced mitochondrial membrane

- potential loss. *J Biol Chem.* 2010 Aug 20; 285 (34): 26494–26505. doi: 10.1074/jbc.M110.143164.
17. *Lenaz G., Genova M.L.* Kinetics of integrated electron transfer in the mitochondrial respiratory chain: random collisions vs. solid state electron channeling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007 Apr; 292 (4): C1221–39. doi: 10.1152/ajpcell.00263.2006.
 18. *Andrienko T.N., Pasdois P., Pereira G.C., Ovens M.J., Halestrap A.P.* The role of succinate and ROS in reperfusion injury — A critical appraisal. *J Mol Cell Cardiol.* 2017 Sep; 110: 1–14. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.06.016.
 19. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. СПб.: 2005; -36: 9–30. [Afanas'ev V.V. Tsitoflavin v intensivnoj terapii: Posobie dlya vrachej. SPb.: 2005; -36: 9–30. (in Russian)]
 20. *Lukyanova L.D., Kirova Y.I.* Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Front Neurosci.* 2015 Oct 1; 9: 320. doi: 10.3389/fnins.2015.00320.
 21. *Krebs H.A., Eggleston L.V., D'Alessandro A.* The effect of succinate and amylnal on the reduction of acetoacetate in animal tissues. *Biochem J.* 1961; 79: 537–549.
 22. *Chance B., Hollunger G.* The interaction of energy and electron transfer reactions in mitochondria: 1. General properties and nature of the products of succinate-linked reduction of pyridine nucleotide. *J Biol Chem.* 1961; 236 (5): 1534–1543.
 23. *Dienel G.A., Cruz N.F.* Aerobic glycolysis during brain activation: adrenergic regulation and influence of norepinephrine on astrocytic metabolism. *J Neurochem.* 2016 Jul; 138 (1): 14–52. doi: 10.1111/jnc.13630.
 24. Мейес П. Окислительное фосфорилирование и транспортные системы митохондрий. В: Марри Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. Биохимия человека. Мир, М.: 2009; 1: 127–139. [Mejes P. Okislitel'noe fosforilirovanie i transportnye sistemy mitokhondrij. V: Marri R, Grenner D., Mejes P, Roduell V. Biokhimiya cheloveka. Mir, M.: 2009; 1: 127–139. (in Russian)]
 25. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019; 215. [Luk'yanova L.D. Signal'nye mekhanizmy gipoksii. M.: RAN, 2019; 215. (in Russian)]
 26. Толкач А.Б., Долгих В.Т. Влияние реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и лёгочную дисфункцию у пациентов с абдоминальным сепсисом. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 11(3): 69–75. doi: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-69-75. [Tolkach A.B., Dolgikh V.T. Vliyaniye reamberina na kislorodnyj balans, okislitel'nyj stress i legochnuju disfunktsiyu u patsientov s abdominal'nyum sepsisom. B'yulleten' sibirskoj meditsiny. 2012; 11(3): 69–75. doi: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-69-75. (in Russian)]
 27. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Глуценко А.В. Реамберин в программе интенсивной терапии у пациентов с распространённым перитонитом. Новости хирургии. 2013; 21 (5): 58–64. [Orlov Yu.P., Lukach V.N., Glushchenko A.V. Reamberin v programme intensivnoj terapii u patsientov s rasprostranennym peritonitom. Novosti khirurgii. 2013; 21 (5): 58–64. (in Russian)]
 28. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. Общая реаниматология. 2013; 9 (5): 18. doi: https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18. [Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasil'ev S.A., Andrianov A.Jyu., Baranov D.V., Nezhenstseva I.V. Okislitel'nyj distress i ego korrektsiya reamberinom u bol'nykh s ostrym otravleniem smes'yu psikhotropnykh veshchestv. Obshchaya reanimatologiya. 2013; 9 (5): 18. doi: https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18. (in Russian)]
 29. *Guillon A., Brea-Diakite D., Cezard A., Wacquiez A., Baranek T., Bourgeois J., Picou F., Vasseur V., Meyer L., Chevalier C., Auvet A., Carballido J.M., Nadal Desbarats L., Dingli F., Turtoi A., Le Gouellec A., Fauvelle F., Donchet A., Crépin T., Hiemstra P.S., Paget C., Loew D., Herault O., Naffakh N., Le Goffic R., Si-Tahar M.* Host succinate inhibits influenza virus infection through succinylation and nuclear retention of the viral nucleoprotein. *EMBO J.* 2022 Jun 14; 41 (12): e108306. doi: 10.15252/embj.2021108306.
 30. *Vohwinkel C.U., Coit E.J., Burns N., Elajaili H., Hernandez-Saavedra D., Yuan X., Eckle T., Nozik E., Tuder R.M., Eltzschig H.K.* Targeting alveolar-specific succinate dehydrogenase A attenuates pulmonary inflammation during acute lung injury. *FASEB J.* 2021 Apr; 35 (4): e21468. doi: 10.1096/fj.202002778R. PMID: 33687752.
 31. *Antonoli L., Blandizzi C., Pacher P., Haskó G.* Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat Rev Cancer.* 2013 Dec; 13 (12): 842–57. doi: 10.1038/nrc3613.
 32. *Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C.* Purinergic signaling during inflammation. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13; 367 (24): 2322–2333. doi: 10.1056/NEJMra1205750.
 33. *Serhan C.N., Chiang N., Dalli J., Levy B.D.* Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Oct 30; 7 (2): a016311. doi: 10.1101/cshperspect.a016311.
 34. *Moyon A., Garrigue P., Balasse L., Fernandez S., Brige P., Bouhrel A., Hache G., Dignat-George F., Taieb D., Guillet B.* Succinate Injection rescues vasculature and improves functional recovery following acute peripheral ischemia in rodents: a multimodal imaging study. *Cells.* 2021 Apr 2; 10 (4): 795. doi: 10.3390/cells10040795.
 35. *Sapieha P., Sirinyan M., Hamel D., Zaniolo K., Joyal J.-S., Cho J.-H., Honoré J.-C., Kermorvant-Duchemin E., Varma D.R., Tremblay S. et al.* The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2008; 14: 1067–1076. doi: 10.1038/nm.1873.
 36. *Wang T., Xu Y.Q., Yuan Y.X., Xu P.W., Zhang C., Li F., Wang L.N., Yin C., Zhang L., Cai X.C., Zhu C.J., Xu J.R., Liang B.Q., Schaul S., Xie P.P., Yue D., Liao Z.R., Yu L.L., Luo L., Zhou G., Yang J.P., He Z.H., Du M., Zhou Y.P., Deng B.C., Wang S.B., Gao P., Zhu X.T., Xi Q.Y., Zhang Y.L., Shu G., Jiang Q.Y.* Succinate induces skeletal muscle fiber remodeling via SUCNR1 signaling. *EMBO Rep.* 2020 May 6; 21 (5): e50461. doi: 10.15252/embr.202050461.
 37. *Germanova E., Khmil N., Pavlik L., Mikheeva I., Mironova G., Lukyanova L.* The role of mitochondrial enzymes, succinate-coupled signaling pathways and mitochondrial ultrastructure in the formation of urgent adaptation to acute hypoxia in the myocardium. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 17; 23(22):14248. doi: 10.3390/ijms232214248.
 38. *Choi I., Son H., Baek J.H.* Tricarboxylic Acid (TCA) Cycle Intermediates: Regulators of Immune Responses. *Life (Basel).* 2021 Jan 19; 11 (1): 69. doi: 10.3390/life11010069.
 39. *Xu G., Yuan Y., Luo P., Yang J., Zhou J., Zhu C., Jiang Q., Shu G.* Acute succinate administration increases oxidative phosphorylation and skeletal muscle explosive strength via SUCNR1. *Front Vet Sci.* 2022 Jan 14; 8:808863. doi: 10.3389/fvets.2021.808863.
 40. *Chapela S., Muscogiuri G., Barrea L., Frias-Toral E., Burgos H., Ricart M., Muryan A., Schiel A., Alonso M., Alberto Stella C.* Parenteral succinate reduces levels of reactive oxygen species without changing serum caspase-3 levels in septic rats. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2022; 54 (5): 357–364. doi: 10.5114/ait.2022.122549.
 41. *Ferreira F., Ladrière L., Vincent J. L., Malaisse W.* Prolongation of survival time by infusion of succinic acid dimethyl ester in a caecal ligation and perforation model of sepsis. *Hormone and Metabolic Research.* 2000; 32 (8): 335–336.
 42. *Malaisse W. J., Nadi A. B., Ladriere L., Zhang T. M.* Protective effects of succinic acid dimethyl ester infusion in experimental endotoxemia. *Nutrition.* 1997; 13 (4): 330–341.
 43. *Protti A., Carré J., Frost M. T. et al.* Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Critical Care Medicine.* 2007; 35 (9): 2150–2155.
 44. *Piel S., Chamkha I., Dehlin A.K., Ehinger J.K., Sjövall E., Elmér E., Hansson M.J.* Cell-permeable succinate prodrugs rescue mitochondrial respiration in cellular models of acute acetaminophen overdose. *PLoS One.* 2020 Apr 6; 15 (4): e0231173. doi: 10.1371/journal.pone.0231173.
 45. *Мазина Н.К., Мазин П.В.* Метааналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего препарата ремаксола при патологии печени разного генеза. Антибиотики и химиотерапия. 2015, 60; 11–12: 43–49. [Mazina N. K., Mazin P. V. Metaanalytic approach to evaluate clinical effectiveness of infusion succinate-containing Remaxol in liver pathologies of diverse genesis. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2015, 60; 11–12: 43–49. (in Russian)]
 46. *Bejiu A.M., Chamkha I., Gustafsson E., Meijer E., Avram V.E., Åsander Frostner E., Ehinger J.K., Petrescu L., Muntean D.M., Elmér E.* Cell-permeable succinate rescues mitochondrial respiration in cellular models of amiodarone toxicity. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 29; 22(21):11786. doi: 10.3390/ijms222111786.
 47. *Mills E.L., Pierce K.A., Jedrychowski M.P., Garrity R., Winther S., Vidoni S., Yoneshiro T., Spinelli J.B., Lu G.Z., Kazak L., Banks A.S., Haigis M.C., Kajimura S., Murphy M.P., Gygi S.P., Clish C.B., Chouchani E.T.* Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis. *Nature.* 2018 Aug; 560 (7716): 102–106. doi: 10.1038/s41586-018-0353-2.
 48. *Ferro A., Carbone E., Zhang J., Marzouk E., Villegas M., Siegel A., Nguyen D., Possidente T., Hartman J., Polley K., Ingram M.A., Berry G., Reynolds T.H., Possidente B., Frederick K., Ives S., Lagalwar S.* Short-term succinic acid treatment mitigates cerebellar mitochondrial OXPHOS dysfunction, neurodegeneration and ataxia in a Purkinje-specific spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) mouse model. *PLoS One.* 2017 Dec 6; 12 (12): e0188425. doi: 10.1371/journal.pone.0188425.
 49. *Ferro A. et al.* (2017). Treating SCA1 mice with water-soluble compounds to non-specifically boost mitochondrial function. *Journal of Visualized Experiments*, (119): 53758.

50. *Ives S.J., Zaleski K.S., Slocum C., Escudero D., Sheridan C., Legesse S., Vidal K., Lagalwar S., Reynolds T.H.* The effect of succinic acid on the metabolic profile in high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Physiol Rep.* 2020 Nov; 8 (21): e14630. doi: 10.14814/phy2.14630.
51. *Боголенова А.Н.* Возможности терапии неврологических осложнений сахарного диабета Нервные болезни. 2023; 1: 66–70. doi: <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-12848>. [*Bogolepova A.N.* Vozmozhnosti terapii neurologicheskikh oslozhenenij sakharnogo diabeta Nervnye Bolezni. 2023; 1: 66–70. doi: <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-12848>. (in Russian)]
52. *Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р.* Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология.* 2014; 10(1): 33–42. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. [*Shakh B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshv A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R.* Metabolicheskie efekty substratnogo antigipoksanta na osnove yantarnoj kisloty. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2014; 10(1): 33–42. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. (in Russian)]
53. *Климов А.Г., Бирюков А.Н., Тарасенко М.Ю., Грицай А.Н., Струков Е.Ю.* Использование реамберина при проведении протившоковой терапии у тяжело обожжённых. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020; 2: 95–99. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002195>. [*Klimov A.G., Biryukov A.N., Tarasenko M.Yu., Gritsaj A.N., Strukov E.Yu.* Ispol'zovanie reamberina pri provedenii protivshokovoj terapii u tyazhelo obozhzhenных. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2020; 2: 95–99. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002195>. (in Russian)]
54. *Павелкина В.Ф., Еровишников А.А., Пак С.Г.* Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии. *Журнал инфектологии.* 2012; 4 (3): 67–75. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00021>. [*Pavelkina V.F., Erovisnikov A.A., Pak S.G.* Sovershenstvovanie patogeneticheskoy terapii pri zabozevaniyah bakterial'noj etiologii. *Zhurnal Infektologii.* 2012; 4 (3): 67–75. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00021>. (in Russian)]
55. *Петухов В.А., Семенов Ж.С.* Перитонит и эндотелиальная дисфункция. Под ред. академика В.С.Савельева. «Макс Пресс», М.: 2011; 156. [*Petuhov V.A., Semenov Zh.S.* Peritonit i endotelial'naya disfunktsiya. V.S.Savel'eva (ed.). «Maks Press», Moscow: 2011; 156. (in Russian)]
56. *Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В.* Первый опыт применения мегломина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (3): 50–64. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-5>. [*Simutis I.S., Boyarinov G.A., Jyur'ev M.Yu., Petrovskij D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V.* Pervyj opyt primeneniya megljumina natriya suksinatata v korrektsii COVID-19-assotsirovannoj koagulopatii. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (3): 50–64. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-5>. (in Russian)]
57. *Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Дудорова М.В. и др.* Метаболическая терапия и её влияние на респираторную функцию лёгких у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. *Казанский медицинский журнал.* 2022; 103 (3): 364–372. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-364>. [*Yakovlev A. Yu., Pevnev A. A., Dudorova M. V. i dr.* Metabolicheskaya terapiya i ee vliyanie na respiratornuju funktsiju legkikh u patientsov s tyazhelym techeniem COVID-19. *Kazanskij Meditsinskij Zhurnal.* 2022; 103 (3): 364–372. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-364>. (in Russian)]
58. *Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Глушкова С.И., Коваленко А.Л.* Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений. *Клиническая медицина.* 2016; 94 (5): 339–346. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-339-346>. [*Livanov G.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Loladze A.T., Glushkova S.I., Kovalenko A.L.* Ispol'zovanie reamberina v komplekse intensivnoy terapii ostrыkh otravlenij. *Klinicheskaya Meditsina.* 2016; 94 (5): 339–346. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-339-346>. (in Russian)]
59. *Лхагвадорж Ч., Содном Ю.* Включение Реамберина в схему инфузионной терапии пациентов с алкогольной интоксикацией. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020; 6: 14–18. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-6-14-18>. [*Lkhagvadorzh Ch., Sodnom Yu.* Vkljyuchenie Reamberina v skhemu infuzionnoy terapii patientsov s alkogol'noj intoksikatsiej. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2020; 6: 14–18. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-6-14-18>. (in Russian)]
60. *Александрович Ю.С., Пиениснев К.В., Красносельский К.Ю. и др.* Влияние растворов на основе субстратов цикла трикарбонных кислот на показатели температуры у детей во время анестезии. *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62 (1): 28–32. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32>. [*Aleksandrovich Yu. S., Pshenishnov K. V., Krasnosel'skij K. Ju. i dr.* Vliyanie rastvorov na osnove substratov tsikla trikarbonovykh kislot na pokazateli temperatury u detej vo vremya anestezii. *Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2017; 62 (1): 28–32. doi: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32>. (in Russian)]
61. *Клюйко Д.А., Корик В.Е., Жидков С.А.* Применение цитофлавина в комплексном лечении острого панкреатита. *Новости хирургии.* 2012; 20 (3): 22–27. [*Kljuyko D.A., Korik V.E., Zhidkov S.A.* Primenenie tsitoflavina v kompleksnom lechenii ostrого pankreatita. *Novosti Khirurgii.* 2012; 20 (3): 22–27. (in Russian)]
62. *Салихова К.Ш., Рустамова М.Ш., Салимов Ш.Т., Абдусаматов Б.З.* Влияние цитофлавина на эффективность интенсивной терапии новорожденных с некротизирующим энтероколитом. *Вопросы практической педиатрии.* 2021; 16 (6): 63–67. doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-63-67>. [*Salikhova K.Sh., Rustamova M.Sh., Salimov Sh.T., Abdusamatov B.Z.* Vliyanie tsitoflavina na effektivnost' intensivnoy terapii novorozhdennykh s nekrotizirujushchim enterokolitom. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii.* 2021; 16 (6): 63–67. doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-63-67>. (in Russian)]

Поступила / Received 28.05.2024 2024
Принята в печать / Accepted 25.06.2024

Информация об авторах

Свиридов Сергей Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии имени профессора В. Д. Малышева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>

Бутров Андрей Валерьевич — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Лауреат Государственной премии СССР, председатель Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа, Москва, Россия ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-783X>

Афанасьев Василий Владимирович — д. м. н., профессор кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, главный клинический токсиколог Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия; член токсикологической секции ВОЗ (INTOX-

About the authors

Sergey V. Sviridov — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care named after Professor V. D. Malyshev, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9976-8903

Andrey V. Butrov — D. Sc. in Medicine, Laureate of the USSR State Prize, Chairman of the Association of Anesthesiologists and Resuscitators of the Central Federal District, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia ORCID ID: 0000-0002-0033-783X

Vasily V. Afanasyev — D. Sc. in Medicine, Member of the WHO Toxicology Section (INTOX project), Laureate of the Merck International Fellowship in Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology (University of Colorado, USA), member of the American Academy of Clinical Toxicology; Professor of the Department of Emergency Medical Care, North-Western State

project), лауреат именной стипендии Merck «Merck International Fellowship in Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology» (Университет Колорадо, США), член Американской академии клинической токсикологии. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Орлов Юрий Петрович — д. м. н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6747-998X>

Петров Андрей Юрьевич — к. ф. н., доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», «Медицинский институт СПбГУ», Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6204-0145>

Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Clinical Toxicologist of the Leningrad Region, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6504-8169

Yurii P. Orlov — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6747-998X

Andrey Yu. Petrov — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology, Saint Petersburg State University, «Medical Institute of Saint Petersburg State University», Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6204-0145

Рецензия на книгу академика РАН, профессора Ершова Ф. И., «Занимательная вирусология», Москва, 2023 г., «Геотар медиа», 157 стр. Научно-популярное издание

Review of the Entertaining Virology book by Professor F. I. Ershov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 2023, «Geotar Media», 157 p. Popular Science Publication

Академик Ершов Феликс Иванович, старейший и один из самых известных медицинских вирусологов как в России, так и за рубежом на девяносто втором году своей яркой жизни написал новую книгу «Занимательная вирусология». Мы с большим интересом читали изданную в 2020 г. Книгу Ершова Ф. И. «История вирусологии от Д. И. Ивановского до наших дней». Новая книга «Занимательная вирусология», написанная как прекрасное литературное произведение в жанре научно-популярных изданий, представляет значительный интерес для различных групп читателей как в нашей стране, так и за рубежом.

Сия книга, начиная с оглавления, возбуждает у читателей большой интерес к этому изданию. Вся тема повествования изложена чётко, в логической последовательности. Автор несомненно обоснованно указывает читателю, что вирусология превратилась в общечеловеческую комплексную проблему, а вирусы играют очень важную роль в жизни людей и вообще в живой природе. В результате раскрытия многих тайн вирусов мы чётко представляем себе так что же такое загадочное царство вирусов. А мастерски представленное популярное изложение учения о вирусах, прекрасно поданное автором любознательному читателю делает это издание интересно увлекательным.

Ершов Ф. И. обоснованно в соответствии с логикой изложения главной темы своей книги представляет нам Дмитрия Иосифовича Ивановского как бесспорного первооткрывателя вирусов и, мастерски используя приём изложения темы как «небольшое отступление», чётко представляет тему: как Дмитрий Иосифович Ивановский доказал существование фильтрующихся вирусов на примере мозаичной болезни табака, определив дату рождения вирусологии 14 февраля 1892 г. Важно, что результаты своих пионерских экспериментов Д. И. Ивановский опубликовал в известных в то время научных журналах. Ершов Ф. И. очень уместно приводит мнение выдающегося американского биохимика-вирусолога, лауреата Нобелевской премии Уэнделла Стенли о том, что открытие ви-

русов Д. И. Ивановским сопоставимо по значимости с открытиями Л. Пастера и Р. Коха в микробиологии. Отдавая дань истории вирусологии, автор книги обоснованно приводит хронологию открытия вирусов, начиная с открытия Д. И. Ивановского.

Автор представляет в доступной форме «портреты» вирусов и принципы их структурной организации, определяя вирусы в качестве совершенно уникальных образований в живых системах, биосфере. В великолепной образной форме и прекрасно поданной в чисто литературном плане автор представляет общепринятую поэтапную схему репродуцирования вирусов (стр. 49–50). С большим интересом читается «большое отступление» (стр. 58). В популярной, но адекватно точной форме излагается глава о хронических вирусных инфекциях. Глава «Вирусы — зло» наиболее объёмное в данном издании, и это естественно. В ней представляются самые опасные и респираторные вирусные инфекции на Земном шаре. Это натуральная оспа, бешенство, грипп как болезнь миллионов людей, острые респираторные вирусные инфекции, детские вирусные инфекции (корь, ветрянка, паротит), герпесвирусная инфекция, вирусные гепатиты, полиомиелит, вирус иммунодефицита человека — вирус СПИДа, вирусы, вызывающие геморрагические лихорадки. Чётко и ясно излагается проблема «вирусы и рак». Представляя тему о распространении вирусов в живой природе, автор знакомит читателя с вирусами и вирусными болезнями животных и растений.

В главе «Вирусы — добро» впервые в обобщённой форме приводятся результаты лечения злокачественных опухолей на основе онколитических свойств вирусов, например, вируса герпеса. Автор, и это очень актуально, представляет вакцины в качестве главного оружия в борьбе с глобальной коронавирусной инфекцией. Это высокоэффективные вакцины — отечественная Гам-Ковид-Вак (торговая марка «Спутник V») и зарубежные «Пфайзер» и «Модерна».

Очень уместен раздел, обобщающий эффективность борьбы с вирусными инфекциями

с помощью вакцин (стр. 117–123) в глобальном масштабе. Автор представляет эту страницу человеческой цивилизации, начиная с бессмертных заслуг двух гениев — Дженнера и Пастера. Продолжая в увлекательной форме излагать проблему защиты от вирусов и вирусных инфекций, автор чётко повествует о достижениях химиотерапии вирусных инфекций — противовирусных лекарствах для лечения гриппа, герпетических поражений и, что очень важно, ВИЧ/СПИД-инфекции. Естественно в этом контексте автор не обошел и интерферон, это «дита природы». Автор прекрасно представляет интерферон в качестве противовирусного белка и доводит до сведения читателя информацию о лечебных препаратах на основе интерферона, например, об известном отечественном лекарстве «Виферон». Академик Ершов Ф. И. и его школа внесли очень большой вклад в разработку проблемы интерферона.

Успешно раскрывая роль и значение вирусов в жизни живого мира, автор чётко пред-

ставляет, по нашему мнению, проблему происхождения вирусов и их роль в эволюции живых систем.

Завершая свою очень интересную и полезную книгу Ершов Ф. И. вводит в текст свои рассуждения, отвечая на вопрос о таком глобальном общечеловеческом понятии «так что же такое вирусы». Глубина рассуждений автора поразительна. Из этих рассуждений ясно следует, что вирусы — очень важный фактор жизни людей и всего живого. Наше высокое мнение о книге Ершова Ф. И. базируется как на глубоких и упорядоченных профессиональных знаниях автора, сочетающихся с его литературным талантом. Данное издание «Занимательная вирусология», как мы полагаем, будет интересно широкому кругу читателей и очень полезным в познавательном плане. Оно будет несомненно интересным и зарубежным читателям и заслуживает перевода на иностранные языки.

Авторы рецензии

Пронин А. В. — д. б. н., профессор

Галегов Г. А. — д. б. н., профессор

Андропова В. Л. — к. б. н.

About the authors

Pronin A. V. — D. Sc. in Biology, Professor

Galegov G. A. — D. Sc. in Biology, Professor

Andronova V. L. — Ph. D. in Biology

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Редакция обращает внимание авторов на следующие правила и форму представления рукописей для публикации в журнале «Антибиотики и химиотерапия».

1. Статьи направляются по адресу: journalgncsa@yandex.ru или размещаются ЧЕРЕЗ САЙТ журнала после регистрации в личном кабинете автора. Рукописи статей в 1 экз. направляются по адресу: Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия», ул. Нагатинская, д. 3а, 117105. Рукопись должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. Статья подписывается всеми авторами с указанием ответственного за переписку (Ф.И.О., адрес, телефон).

2. В выходных данных статьи указываются: название статьи, инициалы, фамилии авторов, наименования учреждений всех авторов.

3. Статья печатается на одной стороне стандартного листа через 1,5 интервала при ширине полей слева 3 см.

4. Объём оригинальной статьи (как правило) не должен превышать 12 страниц, включая таблицы и иллюстрации, общее количество иллюстраций — не более 5. Объём обзорной статьи не должен превышать 20 страниц, а список цитируемой литературы — не более 100 названий. Объём указанных статей устанавливается по договоренности.

5. Оригинальная статья должна включать (по порядку) следующие основные разделы: «Резюме» — не более 1 страницы; «Введение» с кратким обзором литературы и постановкой цели исследования; «Материал и методы» — с детальным описанием объектов исследований, методических приёмов и квалификаций использованных реагентов (фирм-изготовителей); «Результаты исследований» и «Обсуждение результатов» или «Результаты и обсуждение», «Заключение» или «Выводы» (по пунктам); «Литература» — с указанием цитируемых источников. В конце статьи приводятся «Сведения об авторах»: фамилия, имя и отчество полностью, учёная степень, звание, должность, место работы. Для автора, ответственного за переписку, указываются: почтовый адрес для корреспонденции, e-mail и телефон.

6. Таблицы должны быть пронумерованы, иметь названия, заголовки граф точно соответствовать их содержанию, а цифры в таблицах — цифрам в тексте. Необщепринятые сокращения в графах не допускаются. На каждую таблицу в тексте статьи должны быть сноски.

7. Иллюстрации (графики, диаграммы, формулы) должны быть чёткими, фотографии — контрастными. В рукописи на обороте каждого рисунка указывается фамилия первого автора статьи, номер рисунка, обозначается верх рисунка. В тексте статьи обязательны ссылки на рисунок. Рисунки и таблицы не должны дублировать друг друга. Для графиков и диаграмм отмечается, что дано по осям координат на приведённых кривых и т. п.

8. В формулах должны быть чётко размечены все элементы: строчные (м) и прописные (М) буквы, синим подчеркнуты латинские буквы, красным — греческие (с вынесением разметки на поля), чётко выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, О — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

9. Сокращения слов, названий (кроме общепринятых сокращений мер физических, химических, а также математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по Международной системе единиц (СИ) в русском обозначении, температура по шкале Цельсия.

10. Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией. При первом упоминании название микроорганизма даётся полностью — род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

11. Названия генетических элементов даются в трёхбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

12. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международным непатентованным названием.

13. Цитируемые источники литературы во всех видах публикаций нумеруются в порядке их упоминания в тексте статьи арабскими цифрами и заключаются в квадратные скобки. В пристатейном списке литературы каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Количество цитируемых работ в оригинальных статьях и лекциях допускается до 40 источников, в обзорах — до 100 источников. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Указываются фамилия, инициалы автора, название статьи, журнала, год, том, номер журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии — фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, издательство, год, количество страниц.

Недопустимо сокращать названия статей и названия отечественных журналов. Названия англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine, если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим, в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. То есть, библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и латиноязычной (по ряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — латиноязычную. Желательно вставлять doi статьи.

Таким образом, если статья написана на латинице, то она должна быть процитирована в оригинальном виде:

Lang P.O., Michel J.P., Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. Gerontology. 2009; 55 (5): 539–549.

Если статья написана на кириллице и у статьи есть официальный перевод названия, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Если нет официального перевода, то нужно привести транслитерацию всей ссылки сразу после ссылки в оригинальном исполнении. В конце ссылки в квадратных скобках вставляется in Russian, без точки в конце:

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017; 30 (2): 236–242. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. Validacija oprosnika dlja skringinga sindroma starcheskoj astenii v ambulatornoj praktike. Uspekhi Gerontologii 2017; 30 (2): 236–242. (in Russian)]

14. Статьи, ранее опубликованные или направленные в какой-либо другой журнал или сборник, не должны присылаться.

15. При несоблюдении указанных правил статьи редакцией не принимаются.

16. Статьи, принятые в журнал, проходят рецензирование. Рукописи отклонённых работ редакция не возвращает.

17. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Ремаксол



**Инфузионный
гепатотропный препарат**
с мультифакторным действием

Реамберин



**Сбалансированный
сукцинатсодержащий
кристаллоидный раствор**
с комплексным механизмом действия
для взрослых пациентов и детей с 1-го
года жизни при **неотложных состояниях**

Цитофлавин



**Оригинальный комбинированный
нейропротектор**
для комплексного лечения
цереброваскулярных заболеваний

Ремаксол рег. номер ЛП-№(002562)-(РГ-РУ)
Реамберин рег. номер ЛП-№(000801)-(РГ-РУ)-190522
Цитофлавин ампулы рег. номер ЛП-№(000973)-(РГ-РУ)
Цитофлавин таблетки рег. номер ЛП-№(000923)-(РГ-РУ)

