

ISSN 0235-2990

# АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Том 60



5-6'2015

Научно-практический журнал



## Учредители:

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

Государственный научный  
центр по антибиотикам

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

«Antibiotics and Chemotherapy»  
Published 12 times a year  
Since 1956

## АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а,  
ГНЦА  
Тел.: 8-499-611-20-77  
Факс: 8-499-611-42-38  
E-mail: journalgnca@yandex.ru  
Зав. редакцией Л. Б. Смирнова  
Корректор: А. Н. Лобусева

## ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: 8-499-611-20-77  
Факс: 8-499-611-42-38  
E-mail: gncajournal@yandex.ru  
Л. И. Гусак

## ИЗДАТЕЛЬ:

Издательство «ОКИ»



Подписка по каталогу Роспечать:

- индекс **71404** — для индивидуальных подписчиков
- индекс **71405** — для предприятий и организаций

Подписка через объединённый каталог  
«Пресса России»:

- индекс **10659** — для индивидуальных подписчиков
- индекс **10660** — для предприятий и организаций

Журнал зарегистрирован  
в Комитете РФ по печати  
Рег. свид. № 01110694 от 25 мая 1993 г.

Установочный тираж 5000 экз.

© ГНЦА 2015

Типография:

ООО «Новелла»

Дата выхода: 17.08.2015

Свободная цена

# АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY

Том 60

5—6'2015

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
MONTHLY JOURNAL

Главный редактор  
профессор, д. м. н. Сидоренко С. В.

Зам. главного редактора — к. м. н. Буданов С. В.  
Отв. секретарь — к. м. н. Гучев И. А.  
Отв. за выпуск — Белоусов Д. Ю.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Член-корр РАМН, проф., д. м. н. Белоусов Ю. Б.  
Проф., д. м. н. Белобородов В. А.  
Проф. Говорун В. М.  
Проф. Гомберг М. А.  
д. б. н. Даниленко В. Н.  
Проф. Клишко Н. Н.  
Акад. РАМН, проф., д. м. н. Лобзин Ю. В.  
Проф., д. м. н. Никитин А. В.  
Проф., д. х. н. Преображенская М. Н.  
Проф. Руднов В. А.  
Проф. Тишков В. Н.  
Проф., д. б. н. Фирсов А. А.  
Проф., д. м. н. Яковлев С. В.  
Проф. Яроцкий С. В.

## Научные редакторы

к.м.н. Кузнецова С. М.  
к.б.н. Беаявская И. В.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беседнова Н. Н.	Клясова Г. А.
Бибикова М. В.	Ленёва И. А.
Васильев А. Н.	Митрохин С. Д.
Волжанин В. М.	Романцов М. Г.
Дмитриева Н. В.	Сычев Д. А.
Долгова Г. В.	Тец В. В.
Захарова Ю. А.	Цыбанев А. А.
Зуева Л. П.	Ших Е. В.
Ильина Е. Н.	

*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)*

### Оригинальные статьи

*Смолина Т. П., Запорожец Т. С., Беседнова Н. Н.*  
Изменение уровня экспрессии молекул адгезии клеток врождённого иммунитета человека гликополимерами морских бактерий

*Логина С. Я., Борисевич С. В., Русин В. Л., Уломский У. Н., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Сорokin П. В.*  
Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей

### В помощь практикующему врачу

*Власов А. П., Муратова Т. А., Рубцов О. Ю., Власов П. А., Потянова И. В., Турыгина С. А., Тингаев С. В.*  
Ремаксол в коррекции функциональных расстройств печени при остром билиарном панкреатите

*Хрянин А. А., Решетников О. В., Кувшинова И. Н.*  
Токсоплазмоз: эпидемиология, диагностика и лечение

*Бабарина М. Б., Фадеева М. И., Савельева Л. В., Халлаева А. Э.*  
Клинический случай синдрома Иценко-Кушинга у пациентки с морбидным ожирением, перенёсшей бариатрическую операцию

### Обзоры

*Виноградова К. А., Булгакова В. Г., Полин А. Н., Козhevин П. А.*  
О биоплёнках стрептомицетов. II. Применение в биотехнологии

*Евдокимова А. Г., Рыжова Ю. В.*  
Современные аспекты антигипертензивной терапии с позиции кардио- и нефропротективного воздействия: фокус на олмаесартан

**По страницам журналов 41**

### Original Papers

- 3** *Smolina T. P., Zaporozhec T. S., Besednova N. N.*  
Modification of Levels of Adhesion Molecule Expression of Human Innate Immune Cells by Glycopolymers of Marine Bacteria
- 8** *Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Rusinov V. L., Ulomsky U. N., Charushin V. N., Chupakhin O. N., Sorokin P. V.*  
Investigation of Prophylactic Efficacy of Triazavirin Against Experimental Forest-Spring Encephalitis on Albino Mice

### Guidelines For Practitioners

- 12** *Vlasov A. P., Muratova T. A., Rubtsov O. Yu., Vlasov P. A., Potyanova I. V., Turygina S. A., Tingaev S. V.*  
Remaxol in Correction of Functional Hepatic Failure in Patients with Acute Biliary Pancreatitis
- 16** *Khryanin A. A., Reshetnikov O. V., Kuvshinova I. N.*  
Toxoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment
- 22** *Babarina M. B., Fadeeva M. I., Savelyeva L. V., Khallaeva A. E.*  
A clinical Case of Icenko-Cushing Syndrome in a Female Patient with Morbit Obesity after Bariatric Surgery

### Reviews

- 27** *Vinogradova K. A., Bulgakova V. G., Polin A. N., Kozhevina P. A.*  
On Biofilms of Streptomyces. II. Use in Biotechnology
- 34** *Evdokimova A. G., Ryzhova Yu. V.*  
Up-to-Date Aspects of Antihypertensive Therapy from the Viewpoint of Cardio- and Nephroprotective Action: Olmesartan

**Abstracts**

\* 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.

# Изменение уровня экспрессии молекул адгезии клеток врождённого иммунитета человека гликополимерами морских бактерий

Т. П. СМОЛИНА, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ, Н. Н. БЕСЕДНОВА

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

## Modification of Levels of Adhesion Molecule Expression of Human Innate Immune Cells by Glycopolymers of Marine Bacteria

T. P. SMOLINA, T. S. ZAPOROZHETS, N. N. BESEDNOVA

G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok

С помощью цитометрического метода показано, что липополисахарид и экзополисахарид морских бактерий *Pseudoalteromonas nigrifaciens* изменяют экспрессию молекул адгезии на нейтрофилах и моноцитах человека, снижая уровень экспрессии молекул CD62L и увеличивая экспрессию CD11b, CD11c и CD54.

**Ключевые слова:** морские бактерии, липополисахарид, экзополисахарид, молекулы адгезии.

By flow cytometry it was demonstrated that lipopolysaccharide and exopolysaccharide of marine proteobacteria *Pseudoalteromonas nigrifaciens* alter the expression of adhesion molecules on human neutrophils and monocytes, reducing the expression level of molecules CD62L and increasing the expression of CD11b, CD11c and CD54.

**Key words:** marine bacteria, lipopolysaccharide, exopolysaccharide, adhesion molecules.

### Введение

Врождённый иммунитет является первой линией защиты организма от патогенов и реализуется с помощью клеток-эффекторов. Движение лейкоцитов — одних из главных эффекторных клеток врождённого иммунитета — в очаг воспаления начинается с серии адгезионных событий, каждое из которых связано с изменением экспрессии определённого типа поверхностных молекул [1]. В связи с этим актуален поиск препаратов, активирующих процессы адгезии эффекторов врождённого иммунитета. Наиболее изученными и эффективными индукторами активации иммунной системы организма являются бактериальные липополисахариды (ЛПС), однако они содержат токсический компонент липид А, что ограничивает использование ЛПС в качестве основы для получения лекарственных препаратов [2]. Другими перспективными для биомедицины гликополимерами являются экзополисахариды (ЭПС) бактерий, которые характеризуются сложной химической структурой, большим количеством функциональных групп и проявляют биологическую активность [3].

В последнее десятилетие наблюдается повышенный научный интерес к морской микробиологии. Специфические особенности морской среды обитания приводят к разнообразию физиологических возможностей морских микроорганизмов. Многие соединения, изолированные из морских гетеротрофных бактерий, оказались уникальными по своей структуре и/или физиологическому действию [4, 5]. Морские аэробные бактерии рода *Pseudoalteromonas* — важная в фундаментальном и практическом отношении группа микроорганизмов. Бактерии этой группы продуцируют широкий набор биологически активных соединений, перспективных для биотехнологии, обнаруживаются во всех районах Мирового Океана на поверхности биотических и абиотических объектов, в морской воде, а также могут культивироваться в искусственных условиях [6]. ЛПС морских бактерий *Pseudoalteromonas nigrifaciens* содержат необычные структурные варианты липида А с низким эндотоксическим потенциалом [7] и оказывают активирующее действие на клетки крови человека [8].

Цель работы — изучение влияния ЛПС и экзополисахарида (ЭПС) *P. nigrifaciens* (штамм КММ 156) на миграционный потенциал клеток врождённого иммунитета, от которого существ-

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 690087 Владивосток, ул. Сельская, 1. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова

**Уровень экспрессии молекул адгезии на поверхности лейкоцитов после инкубации с гликополимерами *P.nigrifaciens***

Маркёры	Сроки инкубации	Моноциты			Гранулоциты		
		Контроль	ЛПС	ЭПС	Контроль	ЛПС	ЭПС
Средняя интенсивность флуоресценции (MFI), Me [Min—max]							
CD62L	1 ч	70,6 (62,3—77,2)	52,6* (45,8—56,2)	2,9* (2,1—3,7)	171 (152—179)	167 (148—173)	15* (10—21)
	24 ч	10 (8,5—12,8)	15 (12,4—16,6)	21* (18,4—23,3)	100 (87—121)	55* (44—61)	21* (15—31)
CD11b	1 ч	1506 (1465—1598)	1855* (1714—1975)	3347* (3117—3512)	1010 (917—1092)	1207* (1153—1261)	3788* (3590—3936)
	24 ч	701 (655—767)	1842* (1726—1908)	1823* (1711—1931)	739 (682—784)	1338* (1295—1374)	1254* (1178—1281)
CD11c	1 ч	448 (401—473)	537* (512—597)	973* (854—1021)	101 (71—123)	98 (72—118)	327* (279—363)
	24 ч	387 (305—435)	1247* (1168—1284)	1253* (1195—1347)	105 (75—128)	189* (165—201)	186* (160—195)
CD54	1 ч	91 (55—111)	113 (84—123)	292* (256—342)	16,6 (11,2—18,4)	17,4 (13,7—19,4)	28,9* (24,6—33,7)
	24 ч	143 (127—178)	1267* (1093—1322)	2507* (2237—2614)	45 (36—49)	120* (109—137)	235* (211—254)

**Примечание.** Me — медиана; (Min—max) — минимальное и максимальное значение; \* — различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к контролю.

венно зависит эффективность элиминации патогенных микроорганизмов. Для этого исследовали динамику экспрессии молекул адгезии трёх семейств: селектинов (CD62L), интегринов (CD11b и CD11c) и иммуноглобулинов (CD54) — на мембранах моноцитов и гранулоцитов человека.

## Материал и методы

ЛПС и ЭПС получены из штамма *Pseudoalteromonas nigrifaciens* КММ 156, выделенного из ткани желудка дальневосточного двусторчатого моллюска *Crenomytilus grayanus*. ЭПС состоит из тетрасахаридных повторяющихся звеньев, содержащих два остатка L-рамнозы, один остаток 2-ацетамидо-2-дезоксид-Д-глюкозы и один остаток 3-O-[(R)-1-карбокситил]-D-глюкозы (глюколактоиловой кислоты) [9]. Гликополимеры выделены и любезно предоставлены нам для исследования сотрудниками Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г. Б. Елякова.

Материалом для исследования служила периферическая кровь с гепарином (25 ЕД/мл), полученная от здоровых доноров. Использование цельной крови не требует выделения и подготовки клеток к культивированию, устраняет неспецифическую активацию клеток на этапах сепарации, и при этом сохраняется существующий *in vivo* баланс различных типов клеток крови [10].

Исследуемые гликополимеры растворяли в физиологическом растворе (NaCl 0,9 %) и вносили в кровь в конечной концентрации 10 мкг/мл. В контрольные пробы вносили физиологический раствор в объёме, равном объёму раствора гликополимеров. Уровень экспрессии молекул определяли методом цитометрического анализа в программе «CellQuest Pro» на проточном цитометре «FACSCalibur» («Becton Dickinson») с использованием моноклональных антител к молекулам CD45-FITC/ CD14-PE, CD62L-FITC, CD11b-PE, CD11c-PE, CD54-PE, CD14-FITC («Beckman Coulter») и соответствующих изотипических контролей. Гейтирование субпопуляций гранулоцитов, основную часть которых составляют нейтрофилы, осуществляли по прямому (FSC) и боковому (SSC) светорассеянию. Моноциты дифференцировали от других клеток по параметрам FSC и SSC, а также по экспрессии клетками молекул CD14. В каждой пробе анализировали не

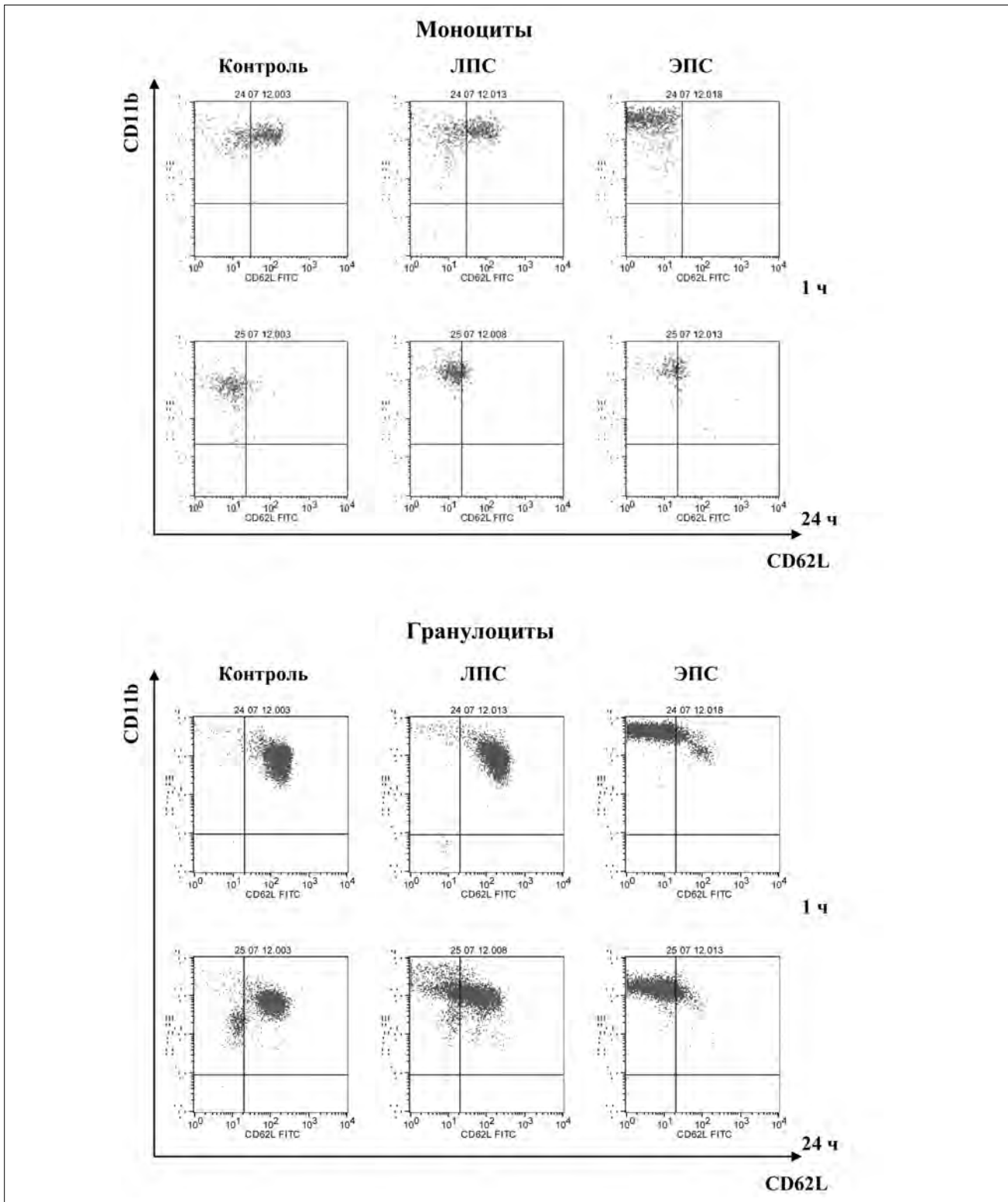
менее  $10^4$  клеток. Экспрессию молекул адгезии на поверхности клеток определяли через 1 и 24 ч.

Результаты отражают плотность (количество) молекул на поверхности клеток и представлены в виде условных единиц средних интенсивностей флуоресценции (MFI).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами непараметрической статистики с использованием пакета компьютерных программ GEOSTAT, которые включали расчёт медианы и квартильного размаха (разность значений 75-го и 25-го процентиля), а также оценку различий с использованием критерия Вилкоксона для связанных групп.

## Результаты и обсуждение

**Селектины.** Анализ экспрессии L-селектинов показал, что инкубация цельной крови с гликополимерами *P.nigrifaciens* приводила к статистически значимому снижению ( $p \leq 0,05$ ) уровня экспрессии молекул CD62L на мембранах моноцитов и гранулоцитов по сравнению с контролем (рисунок, таблица). ЭПС *P.nigrifaciens* оказывал на моноциты и гранулоциты более выраженный эффект, чем ЛПС, инициируя максимальное снижение количества молекул L-селектинов уже через 1 ч инкубации. К 24 ч инкубации шеддинг (слущивание) L-селектинов с поверхности моноцитов, инкубированных с ЭПС, прекращался, и начиналось восстановление экспрессии мембранных молекул CD62L. Снижение экспрессии CD62L под действием ЛПС продолжалось до окончания эксперимента (до 24 ч), но степень снижения плотности этих молекул была ниже, чем при использовании ЭПС. В ходе эксперимента количество мембранных молекул CD62L на моноцитах снижалось и в опытной, и в контрольной группах, так как клетки вне организма могут активироваться и без стимулирующего агента. В результате этого значимого различия между уровнями экспрессии L-селектинов



Уровень экспрессии L-селектинов и  $\beta$ -интегринов моноцитами и гранулоцитами после инкубации с гликополимерами *P.nigrifaciens*.

опытных (ЛПС) и контрольных моноцитов к 24 ч не наблюдалось.

Миграция иммунокомпетентных клеток к тканям-мишеням — сложный многоступенчатый процесс, который включает в себя каскад последовательных взаимодействий между лейкоцитами и

клетками эндотелия. Молекулы адгезии, относящиеся к селектинам, играют специализированную роль в процессе передвижения лейкоцитов в участок воспаления и передаче различных межклеточных сигналов. L-селектины принимают участие в процессе «роллинга» клеток, а затем бы-



стро слушиваются с их поверхности для остановки лейкоцитов и дальнейшей миграции в ткани [11]. Известно, что L-селектин конститутивно экспрессируется на всех классах лейкоцитов, действует как низкоаффинный рецептор ЛПС. Взаимодействие ЛПС с молекулами L-селектинов на нейтрофилах опосредует не только первый этап миграции, но и активацию клеток, продукцию супероксидных радикалов [12]. L-селектины, экспрессированные на моноцитах, играют ключевую роль в инициации миграции моноцитов из крови в место воспаления [11]. Снижение уровня экспрессии CD62L на гранулоцитах и моноцитах под действием гликополимеров свидетельствует о мобилизации и активации эффекторных клеток, готовности их к миграции.

**Интегрины.** Инкубация цельной крови с ЛПС в течение 1 ч приводила к увеличению  $\beta_2$ -интегринов (CD11b и CD11c) на мембранах моноцитов по сравнению с контролем (см. рисунок, таблицу). К 24 ч инкубации уровень экспрессии интегринов на моноцитах превышал контрольные показатели: CD11b — в 2,6 раза; CD11c — в 3,2 раза. ЭПС *P.nigrifaciens* оказывал на моноциты более выраженный эффект, увеличение —  $\beta_2$ -интегринов (CD11b и CD11c) на клеточных мембранах наблюдалось уже через 1 ч инкубации. К 24 ч инкубации уровень CD11b начинал снижаться, но всё ещё превышал контрольный показатель, в то время как экспрессия молекул CD11c продолжала увеличиваться.

Анализ экспрессии адгезионных молекул гранулоцитов показал, что при инкубации клеток крови с ЛПС в течение 1 ч увеличивалась экспрессия только молекул CD11b, а уровень CD11c не превышал показателя контрольной группы. Ко второму сроку эксперимента (24 ч) оба маркера адгезии: CD11b и CD11c — значительно возросли. ЭПС индуцировал максимальное увеличение уровня экспрессии молекул CD11b и CD11c в течение первого часа инкубации. К 24 ч инкубации разница между уровнем экспрессии этих адгезионных молекул контрольной и опытной групп (ЭПС) уменьшалась, но оставалась значимой.

Комплекс CD11/CD18 является  $\beta_2$ -интегрином, который экспрессируется на поверхности нейтрофилов и моноцитов. Интегрины относятся к семейству трансмембранных гликопротеинов, состоят из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц и образуют различные гетеродимеры. Интегрины принимают участие в процессах миграции и адгезии клеток, формировании межклеточных контактов, регуляции фагоцитоза. CD11b — субъединица  $\alpha_M$  рецептора CR3 для компонента комплемента iC3b, принадлежит к семейству  $\beta_2$ -интегринов ( $\alpha_M\beta_2$ ). CD11b обеспечивает адгезию лейкоцитов между собой и к поверхности эндотелия, а также фагоцитоз частиц, опсонизированных iC3b. CD11c — белок с

внеклеточной, трансмембранной и цитоплазматической частями. Является субъединицей  $\alpha_X$  рецептора CR4 для компонента комплемента iC3b. Принадлежит к семейству  $\beta_2$ -интегринов ( $\alpha_X\beta_2$ ). Молекулы CD11c участвуют в удалении опсонизированных частиц и иммунных комплексов, связываются с фибриногеном, необходимы для адгезии макрофагов и нейтрофилов к эндотелию. Комплекс CD11/CD18 накапливается во вторичных гранулах нейтрофилов и моноцитов. При активации клеток происходит быстрое перемещение комплекса из гранул и их экспрессия на поверхности клеток [13].

**Молекулы межклеточной адгезии.** В исследовании показано, что под действием ЭПС плотность молекул CD54 на моноцитах и гранулоцитах значительно возрастала уже через 1 ч инкубации и продолжала увеличиваться до конца срока эксперимента (24 ч). ЛПС увеличивал уровень экспрессии CD54 только к 24 ч инкубации.

Молекулы межклеточной адгезии, ICAM-1 (CD54) экспрессируются на лейкоцитах крови при активации и участвуют в обеспечении адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления. Также молекулы CD54 функционируют как сигнальные и принимают участие в передаче сигнала с клеточной мембраны внутрь клетки и запуске каскада событий, результатом чего является продукция супероксидных радикалов [14]. На экспрессию молекул CD54 оказывают влияние цитокины, особенно ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  [15].

В исследовании показано, что под действием ЭПС плотность молекул CD54 на моноцитах и гранулоцитах значительно возрастала уже через 1 ч инкубации и продолжала увеличиваться до конца срока эксперимента (24 ч). ЛПС увеличивал уровень экспрессии CD54 только к 24 ч инкубации.

Таким образом, проведённое исследование демонстрирует значимые изменения в уровне экспрессии L-селектинов (CD62L), интегринов (CD11b и CD11c) и иммуноглобулинов (CD54) на мембранах моноцитов и гранулоцитов человека под действием гликополимеров морских бактерий *P.nigrifaciens*. ЛПС и ЭПС эффективно воздействуют как на гранулоциты, так и на моноциты крови, но ЭПС оказывает более быстрый эффект, чем ЛПС. Возможно, это связано с тем, что ЭПС был выделен путём экстракции клеток физиологическим раствором и сохранил нативную конформацию в сравнении с ЛПС, полученным с помощью обработки клеток горячим водным фенолом.

Изменение экспрессии молекул адгезии моноцитов и гранулоцитов определяет особенности



активации и осуществление эффекторных функций клеток. Экспрессированные на клетках рецепторы проводят сигналы, запускающие внутриклеточные каскадные реакции, которые могут активировать процессы адгезии, миграции, фагоцитоза, дегрануляции, продукции хемокинов и цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета [16].

Известно, что дефект адгезии лейкоцитов приводит к нарушению бактерицидной функции фагоцитов. Из-за отсутствия на лейкоцитах молекул адгезии нарушается их взаимодействие с другими клетками, нейтрофилы не связываются с клетками эндотелия и не мигрируют в ткани в ответ на хемотаксические стимулы [17]. Защитное действие иммуномодуляторов бактериального происхождения, несущих патоген-ассоциированные молекулярные структуры микроорганизмов активирующих клетки врождённого иммуни-

тета, наступает быстро, является относительно неспецифичным, а значит эффективным против больших групп патогенов. В этой связи ЛПС и ЭПС *P.nigrifaciens* представляют интерес для фундаментальных и биотехнологических исследований как перспективные активаторы клеток врождённого иммунитета.

## Выводы

1. ЛПС и ЭПС, выделенные из морских бактерий *P.nigrifaciens*, усиливают миграционный потенциал нейтрофилов и моноцитов человека, снижая уровень экспрессии молекул CD62L и увеличивая экспрессию CD11b, CD11c и CD54.

2. ЭПС оказывает более эффективное действие на изменение экспрессии молекул адгезии нейтрофилами и моноцитами крови человека, чем ЛПС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Beutler B. Innate immunity: an overview. *J Mol Immunol* 2004; 40: 845–859.
2. Alexander C., Rietschel E.T.J. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotox Res* 2001; 7: 3: 167–202.
3. Nwodo U., Green E., Okoh A.I. Bacterial exopolysaccharides: functionality and prospects. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 14002–14015.
4. Okami Y. The search for bioactive metabolites from marine bacteria. *J Mar Biotechn* 1993; 1: 59–65.
5. Laurienzo P. Marine polysaccharides in pharmaceutical applications: An overview. *Mar Drugs* 2010; 8: 2435–2465.
6. Bowman J.P. Bioactive compound synthetic capacity and ecological significance of marine bacterial genus *Pseudoalteromonas*. *Mar Drugs* 2007; 5: 220–241.
7. Красикова И.Н., Капустина Н.В., Исаков В.В. Установление структуры липида А из морской граммотрицательной бактерии *Pseudoalteromonas haloplanktis* ATCC 14393т. *Биоорган хим* 2004; 30: 4: 409–416. / Krasikova I.N., Kapustina N.V., Isakov V.V. Ustanovlenie struktury lipida A iz morskoj gramotricatel'noj bakterii *Pseudoalteromonas haloplanktis* ATSS 14393t. *Bioorgan him* 2004; 30: 4: 409–416. [in Russian]
8. Смолина Т.П., Запорожец Т.С., Горшкова Р.П., Назаренко Е.Л. Ранняя активация лимфоцитов и моноцитов периферической крови человека компонентами протеобактерий *Pseudoalteromonas nigrifaciens*. *Тихоокеан мед журн* 2009; 3: 45–48. / Smolina T.P., Zaporozhec T.S., Gorshkova R.P., Nazarenko E.L. Rannjaja aktivacija limfocitov i monocitov perifericheskoj krovi cheloveka komponentami proteobakterij *Pseudoalteromonas nigrifaciens*. *Tihookean med zhurn* 2009; 3: 45–48. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Смолина Татьяна Павловна — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

Запорожец Татьяна Станиславовна — д.м.н., с.н.с. (звание), вр.и.о директора НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, Владивосток

9. Горшкова Р.П., Назаренко Е.Л., Зубков А.А. и др. Структура повторяющегося звена кислого полисахарида *Alteromonas haloplanktis* КММ156. *Биоорган хим* 1993; 19(3): 327–336. / Gorshkova R.P., Nazarenko E.L., Zubkov A.A. i dr. Struktura povtorjajushhego zvena kislogo polisaharida *Alteromonas haloplanktis* КММ156. *Bioorgan him* 1993; 19 (3): 327–336. [in Russian]
10. Glasser L., Fiederlein R. The effect of various cell separation procedures on assays of neutrophil function. A critical appraisal. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 662–669.
11. Smalley D.M., Ley K. L-Selectin: mechanisms and physiological significance of ectodomain cleavage. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 255–266.
12. Rosen S.D. Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 129–156.
13. Rosales C., Juliano, R. L. Signal transduction by cell adhesion receptors in leukocytes. *J Leukocyte Biol* 1995; 57: 189–198.
14. Takashi S., Okubo J., Horie S. J. Contribution of CD54 to human eosinophil and neutrophil superoxide production. *J Appl Physiol* 2001; 91: 613–622.
15. Roebuck K.A., Finnegan K.A. Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *J Leukocyte Biol* 1999; 12: 66.
16. Aplin A.E, Howe S.K, Alahari K, and Juliano R.L. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *J Pharmacol Rev* 1998; 50: 197–263.
17. Etzioni A. Adhesion molecules: their role in health and disease. *Pediatric Research* 1996; 39: 191–198.

Беседнова Наталья Николаевна — д.м.н., академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

# Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей

С. Я. ЛОГИНОВА<sup>1</sup>, С. В. БОРИСЕВИЧ<sup>1</sup>, В. Л. РУСИНОВ<sup>2</sup>,  
У. Н. УЛОМСКИЙ<sup>2</sup>, В. Н. ЧАРУШИН<sup>2</sup>, О. Н. ЧУПАХИН<sup>2</sup>, П. В. СОРОКИН<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 48 Центральный НИИ Министерства обороны Российской Федерации, *Сергиев Посад*

<sup>2</sup> Уральский государственный технический университет — УПИ им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, *Екатеринбург*

<sup>3</sup> Уральский центр биофармацевтических технологий, *Екатеринбург*

## Investigation of Prophylactic Efficacy of Triazavirin Against Experimental Forest-Spring Encephalitis on Albino Mice

S. YA. LOGINOVA, S. V. BORISEVICH, V. L. RUSINOV, U. N. ULOMSKY,  
V. N. CHARUSHIN, O. N. CHUPAKHIN, P. V. SOROKIN

Central Research Institute No. 48, Ministry of Defense of the Russian Federation, *Sergiev Posad*

B. N. Eltsin Ural State Technical University, *Ekaterinburg*

Ural Centre of Biopharmaceutical Technologies, *Ekaterinburg*

---

Проведён сравнительный анализ профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей и эффективного лекарственного препарата — Рибавирин®. Отмечено значительное увеличение показателя средней продолжительности жизни животных в опытных группах (от 4 до 5 суток), а также статистически ( $p < 0,05$ ) значимое снижение уровня накопления вируса в органе-мишени — головном мозге.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, Триазавирин, Рибавирин®, профилактика, противовирусная эффективность.

Prophylactic efficacy of Triazavirin against experimental Forest-Spring encephalitis was studied on albino mice vs. the active drug Ribavirin®. A significant increase of the animal lifespan in the test groups (from 4 to 5 days) and a statistically ( $p < 0.05$ ) valid decrease of the virus accumulation level in the target organ (the brain) were observed.

**Key words:** Forest-Spring encephalitis, Triazavirin, Ribavirin®, prophylaxis, antiviral efficacy.

---

Важным аспектом совершенствования профилактики клещевого энцефалита является расширение существующего арсенала эффективных противовирусных средств профилактики одноименной инфекции.

Ранее на первом этапе исследований была выявлена эффективность Триазавирина в культуре клеток [1]. Поэтому было принято решение оценить его профилактическую активность на лабораторных животных.

Целью представленной работы являлась оценка профилактической эффективности Триазавирина *in vivo* в отношении вируса клещевого энцефалита.

## Материал и методы

**Вирус.** В работе использовали вирус клещевого энцефалита, штамм Софьин. Штамм хранится в Специализированной коллекции ФГБУ «48ЦНИИ» Минобороны России.

**Культура клеток.** Использована постоянная культуры клеток почек свиньи — СПЭВ. В качестве ростовой среды и среды поддержания использовали полусинтетическую среду (ПС-4) на растворе Хенкса, содержащую 7,5 и 2% сыворотки крупного рогатого скота, соответственно.

**Лабораторные животные.** Для моделирования экспериментальной формы клещевого энцефалита использовали белых мышей массой 10–12 г, полученных из вивария ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. На каждое разведение использовали по 20 животных. Наблюдение за инфицированными животными проводили в течение 15 суток. Уровень накопления вируса в тканях головного мозга оценивали методом формирования негативных колоний в монослое культуры клеток СПЭВ под твердым агаровым покрытием.

Специфичность гибели мышей подтверждали выделением вируса из головного мозга павших животных и оценивали наличие по ЦПД в культуре клеток СПЭВ.

---

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 141306 Московская обл., Сергиев Посад-6.  
48 Центральный НИИ

**Таблица 1. Результаты оценки профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита**

Препарат	Доза препарата (суточная), мг/кг	Схема применения препарата	Защита животных от гибели, %	Средняя продолжительность жизни, сутки, X	Увеличение средней продолжительности жизни, сутки, X
Триазавирин	400	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	55,0	14,4	5,6
		-48 ч, -24 ч	50,0	12,7	3,9
		-24 ч, -1 ч	50,0	12,3	4,3
	200	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	50,0	14,0	5,1
		-48 ч, -24 ч	40,0	12,5	3,6
		-24 ч, -1 ч	40,0	12,7	3,8
	100	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	45,0	13,1	4,2
		-48 ч, -24 ч	45,0	12,5	3,6
		-24 ч, -1 ч	35,0	12,4	3,5
	10	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	30,0	12,3	3,4
		-48 ч, -24 ч	30,0	12,3	3,4
		-24 ч, -1 ч	30,0	12,3	3,4
Рибавирин	20	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	60,0	13,2	4,5
Контроль (без препарата)	—	—	—	8,9	—
Контроль	—	—	—	15,0	—

**Исследуемый препарат.** Исследуемый препарат «Триазавирин» предоставлен производителем ООО «Завод Медсинтез», Россия, г. Новоуральск

**Контрольный препарат.** Рибавирин — производства ЗАО «БЕРОФАРМ», Россия.

Оценка противовирусной эффективности используемых лекарственных препаратов осуществлена в соответствии с требованиями МЗ РФ [2]. Основными критериями оценки эффективности *in vivo* являлись: показатели защиты лабораторных животных от гибели; средняя продолжительность жизни (СПЖ) животных; подавление репродукции вируса в тканях головного мозга.

## Результаты и обсуждение

Для выбора рабочей дозы препарата была проведена оценка его острой токсичности. Результаты оценки острой токсичности препарата Триазавирин при внутривенном введении белым мышам массой 10–12 г свидетельствуют, что препарат в диапазоне концентраций от 7,5 до 2000 мг/кг не вызывает гибель и интоксикацию белых мышей массой 10–12 г. Исключение составила группа мышей, которым вводили препарат в дозе 2000 мг/кг. Животные, получавшие препарат Триазавирин в дозе 2000 мг/кг, были менее подвижны и медленнее прибавляли в массе тела (в среднем масса тела была ниже приблизительно на 1,0 г), при этом также как и в случае применения других доз препарата, другие признаки токсичности и летальность отсутствовали [3].

Для оценки профилактического действия Триазавирина животным вводили перорально в объёме 50 мкл по трём схемам: за 5, 2 и 1 сутки до инфицирования однократно, ежедневно, в дозах от 10 до 400 мг/кг массы белых мышей. В качестве референс-препарата использовали Рибавирин за 5 суток до инфицирования однократно, ежедневно, в дозе 20 мг/кг массы животного. Оценивали эффективность Триазавирина при примене-

нии его по схеме экстренной профилактики через 1 час после инфицирования и далее однократно в течение 2 дней и 5 дней в дозах от 10 до 400 мг/кг массы белых мышей.

Результаты изучения профилактической эффективности препарата Триазавирин в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита (табл. 1) свидетельствуют, что препарат выявил наибольшую эффективность при применении его в течение 5 суток до заражения лабораторных животных. Выявлена закономерность изменения противовирусной эффективности препарата в зависимости от его дозы. Триазавирин в суточной дозе 400 мг/кг массы животного в 55, 50 и 50% защищает белых мышей при применении препарата в течение 5, 2 и 1 суток соответственно. Триазавирин в суточной дозе 200 мг/кг массы животного защищает 50, 40, 40% инфицированных белых мышей при его применении в течение 5 суток, 2 суток и 1 суток соответственно. При этом наблюдали увеличение СВЖ на 5,1; 3,6 и 3,8 суток соответственно. В дозе 10 мг/кг Триазавирин выявил низкую защитную эффективность при использовании всех схем применения препарата.

Референс-препарат Рибавирин в дозе 20 мг/кг при пероральном применении по профилактической схеме защищал от гибели 60% белых мышей.

Оценивали защитную эффективность Триазавирина в отношении вируса клещевого энцефалита так же по схеме экстренной профилактики. Препарат животным вводили перорально в объёме 50 мкл по следующим двум схемам:

- через 1 ч после инфицирования и далее ежедневно в течение 4 суток, однократно;
- через 1 ч, 24 ч и 48 ч после инфицирования, однократно в дозе от 10 до 400 мг/кг массы белых мышей.

**Таблица 2. Результаты оценки эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита при применении по схеме экстренной профилактики**

Препарат	Доза препарата (суточная), мг/кг	Схема применения препарата	Защита животных от гибели, %	Средняя продолжительность жизни, X сутки, X	Увеличение средней продолжительности жизни, сутки, X
Триазавирин	400	+1 ч, +24 ч, +48 ч, +72 ч, +96 ч, +120 ч	55,0	13,7	4,9
		+1 ч, +24 ч, +48 ч	55,0	13,9	5,0
	200	+1 ч, +24 ч, +48 ч, +72 ч, +96 ч, +120 ч	50,0	13,2	4,3
		+1 ч, +24 ч, +48 ч	50,0	13,0	4,1
	100	+1 ч, +24 ч, +48 ч, +72 ч, +96 ч, +120 ч	45,0	12,9	4,0
10	+1 ч, +24 ч, +48 ч, +72 ч, +96 ч, +120 ч	+1 ч, +24 ч, +48 ч	40,0	12,6	3,7
		+1 ч, +24 ч, +48 ч	30,0	12,3	3,4
Рибавирин	20	+1 ч, +24 ч, +48 ч, +72 ч, +96 ч, +120 ч	50	13,4	4,5
Контроль (без препарата)	—	—	—	8,9	—
Контроль	—	—	—	15,0	—

**Таблица 3. Изучение влияния Триазавирина на репродукцию вируса клещевого энцефалита в головном мозге при профилактическом применении**

Препарат	Доза препарата (суточная), мг/кг	Схема применения препарата	Уровень накопления вируса в головном мозге, lg БОЕ/мл, $X \pm \delta_x$	Уровень снижения репродукции в головном мозге, lg, $X \pm \delta_x$	
Триазавирин	400	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	6,5±0,1	2,9±0,1	
		-48 ч, -24 ч	6,9±0,3	2,5±0,3	
	200	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	7,2±0,1	2,2±0,1	
		-48 ч, -24 ч	7,2±0,1	2,2±0,1	
	100	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	7,7±0,2	1,7±0,2	
		-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	7,4±0,1	2,0±0,1	
	10	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	-48 ч, -24 ч	7,8±0,1	1,6±0,1
			-24 ч, -1 ч	8,0±0,2	1,4±0,2
	Рибавирин	20	-120 ч, -96 ч, -72 ч, -48 ч, -24 ч, -1 ч	8,3±0,2	1,1±0,2
			-48 ч, -24 ч	8,4±0,1	1,0±0,1
Контроль (без препарата)	—	—	8,4±0,1	1,0±0,1	
Контроль	—	—	9,4±0,1	2,6±0,1	

**Таблица 4. Изучение влияния Триазавирина на репродукцию вируса клещевого энцефалита в головном мозге при применении по схеме экстренной профилактики**

Препарат	Доза препарата (суточная), мг/кг	Схема применения препарата	Уровень накопления вируса в головном мозге, lg БОЕ/мл, $X \pm \delta_x$	Уровень снижения репродукции в головном мозге, lg, $X \pm \delta_x$
Триазавирин	400	+1 ч, +24 ч, +48 ч, +72 ч, +96 ч, +120 ч	7,0±0,2	2,4±0,2
		200	7,2±0,2	2,2±0,2
	100	7,5±0,1	1,9±0,1	
	10	8,4±0,1	1,0±0,1	
Рибавирин	20	+1 ч, +24 ч, +48 ч, +72 ч, +96 ч, +120 ч	7,1±0,1	2,3±0,1
Контроль (без препарата)	—	—	9,4±0,1	—

Результаты оценки эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита при применении по схеме экстренной профилактики (табл. 2) свидетельствуют, что в дозе 400 мг/кг защитная эффективность препарата составила 55%, в дозе 200 мг/кг — 50%, в дозе 100 мг/кг — 40—45%, в дозе 10 мг/кг — 30%.

Защитная эффективность Рибавирина в дозе 20 мг/кг по схеме экстренной профилактики составила 50%.

На пике гибели подкожно инфицированных вирусом клещевого энцефалита белых мышей (8—9 сутки) оценивали уровень накопления вируса в головном мозге.

При применении Триазавирина по профилактическим схемам препарат эффективно подавлял репродукцию вируса в тканях головного мозга (табл. 3). При использовании пролонгированной схемы препарат в дозе 400 мг/кг снижал уровень накопления вируса в головном мозге в 1000 раз, в дозе 100—200 мг/кг — в 100 раз. В дозе

10 мг/кг триазавирин подавлял репродукцию вируса клещевого энцефалита в головном мозге белых мышей всего в 10 раз.

При применении Триазавирина по схеме экстренной профилактики в дозе 400 мг/кг он подавлял накопление вируса в ткани головного мозга в 250 раз, в дозе 200 мг/кг — в 160 раз, в дозе 100 мг/кг — в 100 раз, в дозе 10 мг/кг — в 10 раз (табл. 4).

Таким образом, при пероральном применении Триазавирина в высоких дозах (200—400 мг/кг) по схемам профилактики и экстренной профилактики препарат эффективно защищал инфицированных вирусом клещевого энцефалита белых мышей. При этом отмечено значительное увеличение показателя средней продолжительности жизни

животных в опытных группах (от 4 до 5 суток), а также статистически ( $p \leq 0,05$ ) значимое снижение уровня накопления вируса в органе-мишени — головном мозге.

**Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (14-13-01301) и ООО «Уральский центр биофармацевтических технологий».**

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Логинава С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., Уломский У.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н.* Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя клещевого энцефалита в культуре клеток. *Антибиотики и химиотер* 2014; 1—2: 3—5. / Loginova S.Ja., Borisevich S.V., Rusinov V.L., Ulomskij U.N., Charushin V.N., Chupahin O.N. Izuchenie protivovirusnoj aktivnosti triazavirina v otnoshenii возбуdivitelja kleshhevogo jencefalita v kul'ture kletok. *Antibiotiki i himioter* 2014; 1—2: 3—5. [in Russian]
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Минздрав РФ, 2012.

/ *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv.* М.: Minzdrav RF, 2012. [in Russian]

3. *Логинава С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н.* Оценка токсичности нового отечественного химиопрепарата триазавирин. *Антибиотики и химиотер* — 2012; 11—12: 8—10. / Loginova S.Ja., Borisevich S.V., Rusinov V.L., Ulomskij E.N., Charushin V.N., Chupahin O.N. Ocenka toksichnosti novogo otechestvennogo himiopreparata triazavirin. *Antibiotiki i himioter* — 2012; 11—12: 8—10. [in Russian]

# Ремаксол в коррекции функциональных расстройств печени при остром билиарном панкреатите

А. П. ВЛАСОВ<sup>1</sup>, Т. А. МУРАТОВА<sup>1</sup>, О. Ю. РУБЦОВ<sup>1</sup>, П. А. ВЛАСОВ<sup>1</sup>,  
И. В. ПОТЯНОВА<sup>2</sup>, С. А. ТУРЫГИНА<sup>2</sup>, С. В. ТИНГАЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

## Remaxol in Correction of Functional Hepatic Failure in Patients with Acute Biliary Pancreatitis

A. P. VLASOV, T. A. MURATOVA, O. YU. RUBTSOV, P. A. VLASOV, I. V. POTYANOVA, S. A. TURYGINA, S. V. TINGAEV

N. P. Ogarev Mordovian State University, Saransk

N. I. Pirogov Russia National Research Medical University, Moscow

Проведено клиничко-лабораторное исследование эффективности Ремаксола у больных острым билиарным панкреатитом. Оценка проводилась в соответствии с рекомендованными показателями, а также по маркерам эндогенной интоксикации, интенсивности перекисного окисления липидов, активности ряда ферментов и по показателям гипоксии. Применение Ремаксола в терапии острого билиарного панкреатита показало высокую результативность в коррекции (предупреждении прогрессирования) нарушений функционального состояния печени и расстройств гомеостаза в целом. Доказано, что в основе гепатопротекторного действия препарата лежит его способность уменьшать явления оксидативного стресса, подавлять избыточную фосфолипазную активность и уменьшать явления общей гипоксии.

**Ключевые слова:** билиарный панкреатит, печень, Ремаксол, липиды, гипоксия.

The efficacy of Remaxol was studied in the treatment of patients with acute biliary pancreatitis under clinical and laboratory conditions by the recommended indices, as well as by the markers of endogenous intoxication, the intensity of lipid peroxidation, activity of some enzymes and indicators of hypoxia. The use of Remaxol in the treatment of acute biliary pancreatitis was highly resultant in correction (prevention of progression) of the functional hepatic failure and homeostatic disorders as a whole. It was demonstrated that the hepatoprotective effect of the drug was based on its ability to reduce oxidative stress, to inhibit excessive phospholipase activity and to alleviate the signs of general hypoxia.

**Key words:** biliary pancreatitis, liver, Remaxol, lipids, hypoxia.

## Введение

Проблема лечения острого панкреатита в медицине сохраняет свою актуальность. Количество больных этой тяжёлой патологией в отделениях неотложной абдоминальной хирургии составляет до 30% [1, 2]. Особо трудными представляются случаи лечения сочетанных поражений билиарного тракта (билиарный панкреатит) [3, 4]. В основе развития билиарного панкреатита лежит тесная топографо-анатомическая и функциональная связь между общим жёлчным протоком и главным протоком поджелудочной железы. Как следствие, в патологический процесс включается печень, что вносит негативный вклад в патогенез заболевания [5–7], вызывая или потенцируя различные гомеостатические расстройства [8, 9]. В связи с этим большое значение в лечении билиарного панкреатита приобретает включение

в схемы терапии препаратов, направленных на оптимизацию функционального состояния печени, таких как Ремаксол (ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), который обладает доказанной гепатотропной активностью [10].

Цель работы: оценить эффективность включения в схему терапии острого билиарного панкреатита препарата Ремаксол.

## Материал и методы

В исследование были включены 50 больных билиарным панкреатитом, находившиеся на лечении в Клинике факультетской хирургии Республиканской клинической больницы № 3 г. Саранска в период с 2001 по 2005 год.

Критерии отбора пациентов для исследования:

- наличие заключения клинических, лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих достоверно диагностировать острый билиарный панкреатит;
- длительность заболевания не более 48 ч на момент поступления.

Критерии исключения:

- возраст моложе 20 лет и старше 70 лет;
- длительность заболевания более 48 ч;
- проведение хирургической операции по экстренным или срочным показаниям;

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 430005, Саранск, ул. Большевикская, д. 68. Мордовский государственный университет



**Таблица 1. Показатели функциональной активности печени при остром билиарном панкреатите на фоне применения Ремаксолола**

Показатель	Группа	Норма	При поступлении	Сроки наблюдения, сутки				
				1-е	2-е	4-е	6-е	10-е
АлТ, МЕ/л	I	17,87±1,23	23,73±2,47	31,32±5,63	41,32±2,53*	42,95±3,14*	32,94±1,72*	20,72±2,14
	II		25,57±2,71	28,63±4,10	<b>26,87±3,72</b>	<b>22,65±4,45</b>	<b>19,93±1,10</b>	15,57±0,69
АсТ, МЕ/л	I	22,59±1,63	33,01±3,55	35,67±6,91	48,64±2,22*	55,16±4,58*	47,97±4,40*	29,56±3,37
	II		32,97±4,43	32,68±5,71	<b>28,80±3,18</b>	<b>26,65±4,14</b>	<b>25,23±3,24</b>	21,66±1,58
Коэффициент де Ритиса	I	1,28±0,05	0,82±0,02	1,08±0,05	1,21±0,03	1,28±0,03	1,52±0,07*	1,43±0,02
	II		0,73±0,01	1,09±0,03	1,06±0,04	1,27±0,06	<b>1,37±0,02</b>	1,25±0,03
Мочевина, ммоль/л	I	5,92±0,24	7,01±0,45	7,60±0,37	7,27±0,04	7,89±0,28	7,47±0,06	6,77±0,16
	II		6,66±0,29	6,97±0,35	6,44±0,03	5,85±0,02	6,80±0,06	5,07±0,05
Креатинин, ммоль/л	I	76,63±4,24	83,85±4,55	92,65±3,36	118,09±2,74*	161,60±5,73*	117,44±6,06*	97,45±5,00
	II		100,97±5,59	89,74±2,69	<b>98,92±2,62</b>	<b>90,42±4,88</b>	<b>79,62±1,72</b>	<b>77,46±3,52</b>
Общий билирубин, мкмоль/л	I	17,14±0,62	19,21±0,78	22,17±2,31	32,75±0,75*	33,43±1,12*	26,42±0,98*	18,29±0,52
	II		19,76±0,25	19,02±1,65	<b>20,92±0,86</b>	<b>18,00±0,64</b>	<b>15,04±0,49</b>	14,67±0,38

**Примечание.** Здесь и далее: \* — значения достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой, жирный шрифт — достоверность по отношению к контролю.

— наличие тяжёлой сочетанной патологии.

Пациенты были информированы о целях, дизайне и ожидаемых результатах исследования и дали письменное согласие на участие в нём.

Пациенты группы сравнения (I) ( $n=25$ ) согласно стандартам лечения данной патологии получали традиционную комплексную терапию, которая включала антибактериальный, инфузионный, спазмолитический, обезболивающий, десенсибилизирующий компоненты, а также ингибиторы ферментов.

Пациенты основной группы (II) ( $n=25$ ) (II) дополнительно к основной схеме терапии получали инфузии Ремаксолола (ежедневно, внутривенно капельно в суточной дозе 400,0 мл).

В контрольную группу вошло 40 здоровых лиц (добровольцев) обоёго пола в возрасте от 20 до 60 лет (определение показателей нормы).

При поступлении в хирургическую клинику у пациентов проводили рутинные клинические, лабораторные и инструментальные исследования (УЗИ печени, жёлчного пузыря, поджелудочной железы и селезёнки, рентгенография брюшной полости, ЭКГ).

Дополнительно были изучены: показатели содержания продуктов эндогенной интоксикации, выраженности перекисного окисления липидов, активности ряда ферментов и содержания маркёров гипоксии. Контрольные этапы наблюдения: 1-, 2-, 4-, 6- и 10-е сутки.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия «t» Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую выборочной совокупности ( $M$ ), ошибку средней арифметической ( $m$ ). Определяли достоверность различия по отношению к исходному или контрольному значению ( $p$ ), корреляционные связи между различными показателями по коэффициенту корреляции.

## Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у пациентов, получивших стандартную схему лечения, определялись признаки развития значительной патологической трансформации гомеостаза, сопровождающиеся возникновением синдрома эндогенной интоксикации, нарушениями липидного метаболизма в виде активизации свободно-радикальных процессов окисления липидов и резкого повышения активности фосфолипаз, а также развитием общей гипоксии. В то же время у пациентов, получивших Ремаксолол, не было отме-

чено статистически значимых патологических изменений функции печени в течение всего срока наблюдения (табл. 1).

Одним из важнейших компонентов расстройств гомеостаза является депрессия функциональной активности печени. В силу того что при остром билиарном панкреатите расстройство функционального состояния печени во многом связано с избыточной активностью процессов-эффекторов — липопероксидацией и гипоксией, то становится очевидной целесообразность использования Ремаксолола, обладающего способностью уменьшать интенсивность этих процессов.

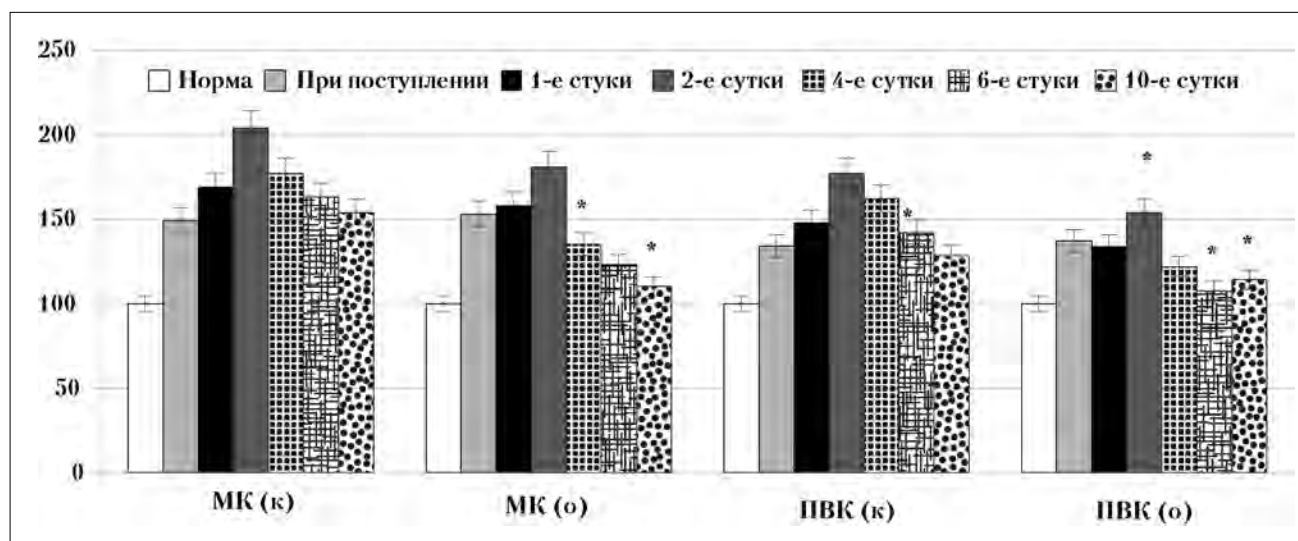
Анализ полученных данных показал, что у пациентов, получивших стандартную схему лечения, определялись признаки развития значительной патологической трансформации гомеостаза, сопровождающиеся возникновением синдрома эндогенной интоксикации, нарушениями липидного метаболизма в виде активизации свободно-радикальных процессов окисления липидов и резкого повышения активности фосфолипаз, а также развитием общей гипоксии. В то же время у пациентов, получивших Ремаксолол, не было отмечено статистически значимых патологических изменений функции печени в течение всего срока наблюдения (табл. 1).

Следует отметить, что в пределах нормы были показатели, характеризующие как эффективность пигментного и азотистого обмена, так и активность трансаминаз. Исследование синдрома эндогенной интоксикации при остром билиарном панкреатите на фоне применения Ремаксолола показало, что включение препарата в комплексное лечение высокоэффективно в коррекции выраженности интоксикационного синдрома. Достоверные положительные изменения исследуемых показателей регистрировались со вторых-четвертых суток терапии. Так, уровень молекул средней массы (МСМ) —  $\lambda=254$  нм —



**Таблица 2. Показатели эндогенной интоксикации при использовании Ремаксолола в комплексной терапии острого билиарного панкреатита ( $M \pm m$ )**

Показатель	Группа	Норма	При поступлении	Сроки наблюдения, сутки				
				1-е	2-е	4-е	6-е	10-е
МСМ ( $\lambda=254$ нм), усл. ед.	I	246,92±9,65	421,65±7,18*	408,01±11,01*	384,04±13,82*	341,45±11,19*	319,05±12,17*	290,94±11,55*
	II		417,80±12,27*	407,80±13,73*	348,13±11,36*	<b>280,33±13,43*</b>	<b>282,43±11,89*</b>	<b>254,92±10,26</b>
МСМ ( $\lambda=280$ нм), усл. ед.	I	327,25±10,46	496,36±12,03*	475,07±10,98*	413,77±12,98*	423,29±17,92*	365,27±15,41	338,64±12,37
	II		501,45±9,66*	461,00±12,12*	397,79±15,30*	<b>343,69±12,02</b>	<b>336,44±15,62</b>	<b>339,10±13,65</b>
ОКА, г/л	I	52,58±0,63	48,64±0,55*	40,17±1,01*	35,34±0,71*	37,96±0,62*	43,67±0,77*	47,08±0,23*
	II		45,42±0,55*	38,73±0,61*	37,99±0,54*	<b>41,38±0,79*</b>	<b>47,25±0,44*</b>	50,27±2,35
ЭКА, г/л	I	48,36±0,50	32,49±0,56*	26,34±0,54*	24,50±0,68*	26,83±0,87*	33,30±0,38*	36,91±0,33*
	II		32,58±0,50*	25,97±0,79*	<b>28,04±0,57*</b>	<b>31,11±0,59*</b>	<b>38,29±0,46*</b>	<b>42,97±2,32*</b>
РСА, усл. ед.	I	0,910±0,010	0,700±0,012*	0,700±0,009*	0,680±0,013*	0,700±0,019*	0,710±0,013*	0,729±0,005*
	II		0,710±0,014*	<b>0,640±0,018*</b>	0,700±0,015*	<b>0,780±0,017*</b>	<b>0,801±0,010*</b>	<b>0,853±0,004*</b>
ИТ, усл. ед.	I	0,090±0,020	0,470±0,030*	0,490±0,022*	0,460±0,021*	0,390±0,019*	0,360±0,015*	0,361±0,013*
	II		0,500±0,027*	0,540±0,032*	0,360±0,014*	<b>0,330±0,010*</b>	<b>0,290±0,018*</b>	<b>0,176±0,004*</b>



**Показатели гипоксии в плазме крови при остром билиарном панкреатите на фоне раннего применения Ремаксолола.**

\* — достоверность относительно контроля при  $p < 0,05$ .

был ниже контрольного на 11,5—17,9% ( $p < 0,05$ ), МСМ ( $\lambda=280$  нм) — на 7,9—18,8% ( $p < 0,05$ ). Индекс токсичности плазмы (ИТ) снижался относительно контроля на 15,4—51,2% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) и резерв его связывания (РСА) возрастали по сравнению с контрольной группой на 14,4—16,4 и 11,4—17,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Повышалась и общая концентрация альбумина (ОКА). На конечном этапе динамического наблюдения в отличие от контроля ряд показателей достигал нормальных значений. Полученные результаты могут свидетельствовать не только о снижении поступления токсинов в кровоток, но и о повышении эффективности их утилизации, косвенно указывая, в частности, на адекватную функциональную активность печени.

Использование Ремаксолола в терапии острого билиарного панкреатита показало высокую эффективность в сравнении с контролем в коррек-

ции выраженности патологических нарушений липидного метаболизма, что проявилось в снижении выраженности процессов перекисного окисления липидов в виде уменьшения содержания диеновых и триеновых конъюгатов в плазме крови на 16,8—28,4 и 16,0—32,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно, а также уровня ТБК-активных продуктов — на 17,6—32,1% ( $p < 0,05$ ).

Нами установлен фосфолипазодепрессивный эффект препарата, который является весьма значимым в лечении острого билиарного панкреатита. Так, зарегистрировано существенное снижение активности фосфолипазы  $A_2$  на 37,0—63,6% ( $p < 0,05$ ). Способность Ремаксолола корректировать нарушения липидного обмена, безусловно, играла важную роль в снижении выраженности интоксикационного синдрома и феномена системной мембранодеструкции, предупреждая мембранные клеточные повреждения органов, в том числе печени.

Отметим, что на фоне применения Ремаксолола регистрировали снижение в плазме крови содержания молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот на 23,6—28,4 и 11,1—24,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно и уменьшение индекса гипоксии — на 8,7—11,0% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о быстрой и эффективной коррекции гипоксии на фоне применения Ремаксолола (рисунок).

## Заключение

Таким образом, применение Ремаксолола в терапии острого билиарного панкреатита показало

высокую результативность в коррекции (предупреждении прогрессирования) нарушений функционального состояния печени и расстройств гомеостаза в целом. Доказано, что в основе гепатопротекторного действия препарата лежит его способность уменьшать явления оксидативного стресса, подавлять избыточную фосфолипазную активность, уменьшать явления общей гипоксии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Багненко С.Ф., Курьгин А.А., Синенченко Г.И.* Хирургическая панкреатология. СПб.: Речь, 2009. / Vagnenko S.F., Kurygin A.A., Sinenchenko G.I. Hirurgicheskaja pankreatologija. SPb.: Rech', 2009. [in Russian]
2. *Кукош М.В., Власов А.П.* Острый холецистит. М.: Наука, 2009. / Kukosh M.V., Vlasov A.P. Ostryj holecistit. M.: Nauka, 2009. [in Russian]
3. *Гальперин Э.И., Ветшев П.С.* Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар, 2009. / Gal'perin Je.I., Vetshev P.S. Rukovodstvo po hirurgii zhelchnyh putej. M.: Vidar, 2009. [in Russian]
4. *Чарышкин А.Л., Мидленко О.В., Мидленко И.И., Шеголев В.Ю., Смолькина А.В.* Малоинвазивное хирургическое лечение острого холецистопанкреатита у пациентов старше 60 лет. Саратовский науч-мед журн 2008; 3: 118—120. / Charyshkin A.L., Midlenko O.V., Midlenko I.I., Shhegolev V.Ju., Smol'kina A.V. Maloinvazivnoe hirurgicheskoe lechenie ostrogo holecistopankreatita u pacientov starshe 60 let. Saratovskij nauch-med zhurn 2008; 3: 118—120. [in Russian]
5. *Генинг Т.П., Белозёрова Л.А.* Система перекисного окисления липидов — антиоксидантная система эритроцитов и тканей печени в условиях хронического токсического гепатита и их коррекция аскорбиновой кислотой. Вест нов мед технол 2005, 2: XII: 56—58. / Gening T.P., Belozorova L.A. Sistema perekisnogo okislenija lipidov — antioksidantnaja sistema jeritroцитов i tkaney pecheni v uslovijah hronicheskogo toksicheskogo gepatita i ih korrekcija askorbinovoj kislotoj. Vest nov med tehnol 2005, 2: XII: 56—58. [in Russian]
6. *Ковальская И. А.* Функциональная недостаточность печени при остром панкреатите. Вісник морської мед 2001; 2: 22—25.
7. *Batra H.S., Kumar A., Saha T.K.* Comparative study of serum amylase and lipase in acute pancreatitis patients. Indian J Clin Biochem 2015; 30: Iss 2: 230—233.
8. *Koh Y.Y., Jeon W.K., Cho Y.K. et al.* The effect of intestinal permeability and endotoxemia on the prognosis of acute pancreatitis. Gut Liver 2012; 6: Iss 4: 505—511.
9. *Rau B., Bothe A., Beger H.D.* Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patients characteristics and outcome in a 19-year single center series. Surg 2005; 138: 28—39.
10. *Коваленко Л.А., Петров А.Ю., Суханов Д.С., Саватеева, Т. Н., Романицов, М. Г.* Ремаксол — препарат для восстановления системы антиоксидантной защиты при поражении печени циклофосфаном в эксперименте. Экспер клин фармакол 2011; 1: 74: 32—35. / Kovalenko L.A., Petrov A.Ju., Suhanov D.S., Savateeva, T. N., Romancov, M. G., Remaksol — preparat dlja vosstanovlenija sistemy antioksidantnoj zashhity pri porazhenii pecheni ciklofosfanom v jeksperimente. Jeksper klin farmakol 2011; 1: 74: 32—35. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Власов Алексей Петрович* — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

*Муратова Татьяна Александровна* — к. м. н. ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

*Рубцов Олег Юрьевич* — д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

*Власов Павел Алексеевич* — к. м. н. ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

*Потянова Ирина Владимировна* — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

*Турыгина Светлана Анатольевна* — к. б. н., доцент кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

*Тингаев Сергей Викторович* — аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

# Токсоплазмоз: эпидемиология, диагностика и лечение

А. А. ХРЯНИН<sup>1,3</sup>, О. В. РЕШЕТНИКОВ<sup>2</sup>, И. Н. КУВШИНОВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ», Новосибирск

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск

<sup>3</sup> РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск

<sup>4</sup> ЗАО Вектор-Бест, Новосибирск

## Toxoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment

A. A. KHRYANIN, O. V. RESHETNIKOV, I. N. KUVSHINOVA

Novosibirsk State Medical University, *Novosibirsk*

Institute of Internal and Preventive Medicine, *Novosibirsk*

Association of Obstetric Gynecologists and Dermatovenerologist, *Novosibirsk*

Join-Stock «Vecto-Best», *Novosibirsk*

В статье представлены современные литературные и собственные данные об эпидемиологии, диагностике и лечении токсоплазмоза. Особое внимание уделяется инфицированию паразитом во время беременности. Спирамицин является препаратом выбора при остром токсоплазмозе у беременных.

**Ключевые слова:** токсоплазмоз, *Toxoplasma gondii*, эпидемиология, диагностика, лечение, спирамицин.

The up-to-date literature and original data on the epidemiology, diagnosis and treatment of toxoplasmosis are presented. Particular attention is paid to the parasite infection during pregnancy. Spiramycin is the drug of choice for acute toxoplasmosis in pregnant women.

**Key words:** toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, epidemiology, diagnostics, treatment, spiramycin.

Токсоплазмоз (ТП) — паразитарное заболевание человека и животных, вызываемое токсоплазмами. Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* — относится к типу *Protozoa*, подтипу *Sporozoa*, отряду *Eucoccidia*. Источник инвазии — различные виды (свыше 180) домашних и диких млекопитающих (кошки, собаки, кролики; хищники, травоядные, грызуны). ТП — широко распространённая инфекция, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений и значительной вариабельностью течения: от здорового, бессимптомного носительства до тяжёлых, летальных форм болезни [1].

ТП является одной из важных причин инфекционной перинатальной патологии. Установлено, что при ТП опасность для плода представляет острая свежеприобретённая инфекция матери. На каждую тысячу новорождённых приходится от 1 до 8 детей с врождённой токсоплазменной инфекцией. По частоте врождённый ТП занимает 2-е место среди внутриутробных инфекций, после цитомегаловирусной инфекции [2].

## Эпидемиология

*T.gondii* — внутриклеточный паразит, который размножается только в живых клетках. При размножении большого количества токсоплазм (иногда более 100 паразитов в одной клетке) образуется так называемая «псевдоциста». Токсоплазмы размножаются внутри клеток мозга, лимфатических узлов, печени, лёгких и сердечной мышцы путём продольного деления или внутреннего почкования [2].

Основным источником инфекции для человека при ТП являются домашние кошки. В их организме возбудитель проходит полный цикл развития и в виде ооцист выводится наружу. Именно домашним кошкам, как окончательному хозяину, принадлежит центральное место в поддержании циркуляции *T.gondii* в населённых пунктах [2]. Большинство случаев горизонтальной передачи для человека обусловлено либо заглатыванием тканевых цист при употреблении заражённого мяса либо при проглатывании почвы, воды и пищи, загрязнённых спорулированными ооцистами, происходящими из окружающей среды или непосредственно из кошачьих фекалий [3].

Заражение человека *T.gondii* происходит при употреблении мясных продуктов и яиц, не про-

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный пр., 52. Новосибирский государственный медицинский университет

**Результаты многолетнего мониторинга распространённости *T.gondii* среди взрослого населения в регионах Сибирского федерального округа (2005—2015 гг.)**

Показатель	Новосибирск	Томск	распространённость, %		
			Красноярск	Омск	Рубцовск (Алтайский край)
Наличие в крови IgG антител	32,9	37,1	30,7	52,2	58,1

шедших достаточную термическую обработку. Не исключена возможность заражения при попадании возбудителя на слизистые оболочки и повреждённые кожные покровы, трансмиссивным путём, возможно и внутриутробное заражение.

Факторы, которые могут способствовать появлению в организме паразита и повышать риск возникновения ТП:

- контакт с заражёнными животными, например, использование в быту немытых после уборки кошачьего туалета или любого другого контакта рук с кошачьими экскрементами;

- контакт с сырым или недостаточно приготовленным мясом и употребление его в пищу.

Предполагается, что примерно 25—30% мировой человеческой популяции инфицировано токсоплазмой. При этом показатели распространённости различаются между странами (от 10 до 80%), зачастую в пределах одной страны или даже между различными общинами в той же области. Низкие показатели инфицированности *T.gondii* (от 10 до 30%) наблюдались в Северной Америке, в Юго-Восточной Азии и в Северной Европе. Умеренные показатели распространённости *T.gondii* (от 30 до 50%) были обнаружены в странах Центральной и Южной Европы, а высокие показатели распространённости *T.gondii* были выявлены в Латинской Америке и в тропических африканских странах [3].

Данные о распространённости *T.gondii* в России и соседних странах бывшего СССР фрагментарны и выполнены с использованием различных диагностических методов, что позволяет лишь приблизительно сравнивать показатели в разных регионах.

В многолетнем исследовании получены данные об инфицированности населения *T.gondii* в Омской области. Частота выявления антител класса IgG к *T.gondii* методом ИФА в случайной выборке населения Омской области в 2002—2006 гг. составила у детей 11,6%, у взрослых — 20,1% [4]. При длительном мониторинге отмечено более чем двукратное увеличение частоты выявления антител к *T.gondii* в общей популяции жителей Омской области за 15 лет (1992—2006 гг.) с 14,4% до 33,2%. У жителей сельской местности серопозитивность была выше в 2,5 раза по сравнению с городскими жителями. Важно, что в результате изучения авидности IgG-антител показано, что у беременных острый ТП имел место в 4,2% случаев, подострый — в 6,1% случаев.

Интересно, что в недавнем исследовании в Кыргызстане серораспространённость *T.gondii*, напротив, составила лишь 6,2% в сельской горной местности и 19,0% у жителей столицы (г. Бишкек) [5]. Относительно низкие показатели выявления токсоплазменных антител у населения этой страны, вероятно, связаны не с редким инвазированием, а объяснимы использованием европейских ИФА диагностикумов с низкой диагностической чувствительностью, что повлекло за собой гиподиагностику. В соседнем Узбекистане серораспространённость *T.gondii* варьировала от 14,6 до 24,6% у лиц в возрасте 15—40 лет [6].

В Дагестане распространённость ТП была значительно выше в Махачкале, чем в горных сельских регионах. При этом результат обследования 1185 женщин в Махачкале показал, что около 1/4 из них содержали кошек и среди них отмечена более высокая инфицированность (65,4%) по сравнению с теми, которые не содержат животных (40,0%) [2].

Нами в течение последнего десятилетия изучалась инфицированность *T.gondii* в некоторых субъектах РФ в Сибирском федеральном округе. Образцы сывороток были получены в случайных выборках доноров крови. Обследовано в общей сложности 28 831 человек при помощи ИФА диагностикума — набора реагентов «ВектоТоксо-IgG» производства ЗАО «Вектор-Бест». Распространённость токсоплазменной инфекции среди взрослого населения Сибири показана в таблице. За изученный период (2005—2015 гг.) не выявлено существенной динамики показателей среди населения в регионах Сибири.

Таким образом, частота выявления ТП была сходна в трёх крупных городах (30,7—37,1%), гораздо выше была в сравнительно небольшом Рубцовске (58,1%) и промежуточная в Омске (52,2%). Можно предположить, что большая инфицированность токсоплазмами населения Рубцовска и Омска связана с привлечением для донорства в этих городах значительной доли сельского населения, среди которого токсоплазмоз более распространён. По данным других авторов, серораспространённость *T.gondii* составила 30,0% в Хабаровске с равной частотой у мужчин и женщин [7], что сходно с полученными нами данными.

Кроме того, нами были обследованы жители двух поселков Ямало-Ненецкого АО — Харампур, где проживают лесные ненцы, и Самбург —

место жительства тундровых ненцев. Отмечено значительное различие между двумя поселениями: 23,6% заражённости *T.gondii* в Харампуре и 59,8% в Самбурге. Надо отметить, что население п. Харампур проживает в более благоприятных санитарно-гигиенических условиях, соответственно этим можно объяснить более низкие показатели его инвазированности токсоплазмами.

В аналогичном исследовании распространённости *T.gondii* среди населения Ненецкого автономного округа и Камчатской области выявлены резко отличающиеся показатели инфицированности населения токсоплазмами: в Ненецком автономном округе специфические антитела выявлены у 36,3% людей, а в Камчатской области — только у 13% населения. Анализ эпидемиологической ситуации показал различия в циркуляции возбудителя в данных регионах, связанные с особенностями питания, образа жизни и профессии населения. Так, высокий процент серопозитивности населения *T.gondii* в Ненецком автономном округе связан во многом с употреблением сырого мяса аборигенами. Доля серопозитивных лиц среди русских составила 26,5%, среди коми — 37,5%, среди ненцев — 40,7%. На Камчатке такой закономерности не было выявлено [8].

Серораспространённость *T.gondii* увеличивается с возрастом. В нашем исследовании инфицированность токсоплазмами детей школьного возраста в г. Новосибирске оказалась значительно ниже этого показателя среди взрослого населения и составила 16,7%.

Таким образом, распространённость *T.gondii* в Российской Федерации имеет невысокие или средние показатели, что примерно соответствует населению европейских стран, однако в некоторых сельских регионах России частота заражённости выше, что связано с особенностями образа жизни в сельской местности.

### Клинические проявления

Различают приобретённый (острый и хронический) и врождённый ТП. Приобретённый ТП чаще остается бессимптомным, но иногда развиваются клинические проявления в виде слабости, лихорадки, ангины, миалгии; реже встречаются пятнисто-папулезная сыпь и гепатоспленомегалия. Клиническое течение относительно лёгкое с самопроизвольным излечением, но у лиц с иммунодефицитом заболевание обычно принимает хроническое течение с поражением ЦНС вплоть до очаговых абсцессов и продуктивного энцефалита, а также с развитием миокардитов и пневмоний.

ТП крайне опасен для беременных женщин, поскольку вызывает прерывание беременности в ранние сроки, мертворождение, рождение детей с аномалиями развития и поражением ЦНС и дру-

гих органов. По разным данным от 0,5—1% [1] до 5—7% [9] женщин впервые инфицируются в период беременности. При инфицировании женщин в течение всего периода беременности рождается 39% детей с врождённым ТП. При первичной инфекции в период беременности возбудитель проникает через фетоплацентарный барьер, особенно в случае его нарушения. Передача возбудителя плоду при остром ТП осуществляется в 40—50% случаев, при заражении плода в первом триместре тяжёлая форма встречается в 40%, при заражении во втором или третьем триместре — в 17,0—23,0% и в 2,7—5,5% случаев соответственно [9].

При врождённом ТП в ряде случаев возможно мертворождение или смерть ребенка сразу после рождения. У новорождённых часто регистрируются пятнисто-папулезная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, желтуха, тромбоцитопения, возможна также гидроцефалия. При компьютерной томографии или рентгенографии черепа иногда выявляют церебральные кальцификаты. Латентный врождённый ТП может проявляться через несколько месяцев или через много лет после рождения. Исходами врождённого ТП часто бывают умственная отсталость, ухудшение зрения и слуха до полной слепоты и глухоты. В настоящее время ТП — самое распространённое врождённое паразитарное заболевание, представляющее серьёзную угрозу для плода [7].

В мета-анализе статей, индексированных в базе PubMed, оказалось, что риск развития шизофрении в дальнейшем связан с пренатальным инфицированием некоторыми патогенами. Риск для ТП составил 2,6, будучи третьим после вируса гриппа (риск 3,0) и материнской инфекции половых/репродуктивных органов, включающих эндометрит, цервицит, воспалительные заболевания тазовых органов, вагинит, сифилис, остроконечные кондиломы и гонорею (риск 5,0) [10].

В другом исследовании у взрослых ассоциации IgG антител к *T.gondii* были найдены для шизофрении (риск 1,81), биполярных расстройств (риск 1,52), обсессивно-компульсивных расстройств (риск 3,4) и аддикций (риск 1,91), но не для депрессии (риск 1,21) [11].

### Лабораторная диагностика

Из-за отсутствия патогномичных симптомов постановка диагноза первичного ТП на основании клинической картины практически исключена, поэтому решающую роль приобретают методы лабораторной диагностики: определение специфических антител и выявление самого возбудителя.

Лабораторная диагностика ТП включает комплекс лабораторных тестов:

— прямых, направленных на выявление возбудителя, его антигенов или ДНК (паразитологи-



ческий метод, реакция иммунофлюоресценции — ИИФ, полимеразная цепная реакция — ПЦР);

— непрямых (серологических), направленных на выявление специфических антител классов IgM, IgA, IgG в иммуноферментном анализе (ИФА) и антител к отдельным белкам паразита в иммуноблоте с целью подтверждения специфичности и установления фазы инфекционного процесса [9].

ПЦР позволяет обнаружить генетический материал токсоплазм в крови, ликворе и биоптатах и имеет высокое диагностическое значение при остром и врожденном токсоплазмозе, а также при мониторинге у больных СПИДом, при этом детекция ДНК *T.gondii* в крови и (или) в ликворе однозначно указывает на развитие паразитоза. ИФА широко используется при перинатальном скрининге и для верификации диагноза, позволяет выявлять в сыворотке (плазме) и в спинномозговой жидкости специфические антитела (чаще всего определяют антитела классов IgM и IgG к *T.gondii*). Параллельное присутствие IgM и IgG свидетельствует о недавнем инфицировании токсоплазмами.

Для серологической диагностики могут использоваться тест-системы, выявляющие IgG, IgM, IgA и IgG-авидность. Это так называемая минимальная токсоплазменная панель [12]. Диагностическая ценность ПЦР повышается при сочетании с серологическими методами [9].

При попадании токсоплазм в организм человека через 7—14 дней начинается первичный гуморальный иммунный ответ: продуцируются специфические IgM (Тохо-IgM). Максимальный уровень концентрации Тохо-IgM достигается к 20—30-ую от начала инфицирования. Полное их исчезновение в большинстве случаев (около 70%) происходит в течение 3—4 месяцев, однако возможно присутствие Тохо-IgM в течение более длительного времени — до 1 года и более (около 10% случаев).

Тохо-IgA начинают выявляться в крови через 14 дней с момента инфицирования, достигая максимальной концентрации через месяц. Тохо-IgA обычно исчезают через 6 месяцев (около 90% случаев), но могут персистировать в отдельных случаях более 1 года. Следовательно, обнаружение Тохо-IgM и Тохо-IgA не является строгим показателем «свежей» инфекции, а свидетельствует только о первичном инфицировании в пределах предыдущих 12 месяцев.

Уровень концентрации специфических иммуноглобулинов класса G (Тохо-IgG) в первые 2—3 месяца заболевания нарастает, в течение года их концентрация остается стабильной, а затем несколько снижается.

Для получения более точных данных по срокам заражения и длительности инфекционного процесса используют определение индекса авид-

ности Тохо-IgG. Авидность — характеристика прочности связывания специфических антител с соответствующими антигенами. Индекс авидности Тохо-IgG в первые 2—6 месяцев заболевания нарастает. Если в крови, наряду со специфическими Тохо-IgM и Тохо-IgA, обнаруживаются IgG с низкой авидностью, то это указывает на острую стадию первичной инфекции. Наличие же Тохо-IgM, Тохо-IgA и высокоавидных IgG предполагает длительную персистенцию этих иммуноглобулинов после завершения острой стадии первичной инфекции либо вторичный иммунный ответ в случае реинфекции *T.gondii*. Определение высокоавидных IgG при отсутствии IgM свидетельствует о паст-инфекции.

Уверенно можно говорить о текущей острой инфекции при наличии комплекса следующих лабораторных показателей: выявлении сероконверсии; двукратном нарастании концентрации специфических IgG при исследовании парных сывороток, взятых с интервалом в 2—3 недели, и одновременном наличии специфических IgM, IgA; присутствии низкоавидных специфических IgG.

Поскольку IgA не проходят через плаценту, определение Тохо-IgA может помочь в диагностике эмбриональной инфекции, неонатального и постнатального мониторинга врожденного токсоплазмоза. Решающее значение имеет анализ клинического состояния ребёнка, акушерский анамнез матери и подтверждение диагноза выявлением ДНК *T.gondii* в крови и моче ребёнка методом ПЦР.

Обследование беременных женщин на ТП должно проводиться женскими консультациями при первичном обращении туда беременной. Как правило, беременные женщины с положительными иммунологическими реакциями являются здоровыми носителями возбудителя и не требуют никаких мероприятий. При этом группу риска представляют собой неинфицированные беременные, так как они в течение беременности могут быть инфицированы ТП. Из первично инфицированных во время беременности женщин (группа повышенного риска) 30—40% передают инфекцию плоду. Следовательно, диспансерному наблюдению по профилактике врожденного токсоплазмоза и обследованию в динамике (1 раз в 1—2 месяца) на протяжении беременности подлежат неиммунные (иммунонегативные) женщины с целью выявления свежего инфицирования [1].

В настоящее время основное внимание акушеров-гинекологов придается т.н. TORCH-комплексу инфекций, крайне неблагоприятно сказывающихся на течении беременности и здоровье плода. Некоторые авторы делают вывод о том, что для более достоверной лабораторной диагностики сочетанных инфекций, например токсоплазмозно-хламидийной, необходим

комплексный подход, заключающийся в применении нескольких лабораторно-диагностических методов [13].

У новорождённых с подозрением на врождённый ТП чувствительность используемых тестов может быть снижена, поэтому рекомендуется мониторинг лабораторных тестов до годовалого возраста [14].

Средства иммунопрофилактики токсоплазмоза к настоящему времени не разработаны, поэтому только определение иммунного статуса беременных женщин в отношении токсоплазменной инфекции позволяет контролировать развитие очень опасного для плода первичного инфицирования *T.gondii*.

## Лечение

Выбор тактики лечения зависит от формы и характера течения заболевания, выраженности клинической симптоматики, тяжести течения, наличия осложнений и преобладающих органно-системных поражений.

Абсолютным показанием к назначению лечения являются острый ТП. Лечение хронического ТП проводится в зависимости от выраженности клинической симптоматики, характера преобладающих поражений. Требуется лечение и бессимптомный ТП, выявленный у беременных женщин, при доказанном инфицировании во время беременности [1].

Назначаются препараты «Фансидар», «Ровамицин» и «Бисептол». Фансидар содержит сульфадоксин 500 мг и пириметамин 25 мг. Этиотропная терапия состоит из 2—3 циклов. Назначается 1 таблетка 1 раз в 3 дня. Между циклами назначается фолиевая кислота. При непереносимости препаратов группы пириметаминов назначают Ровамицин, 1 таблетка которого содержит спирамицин 3 млн МЕ. Назначают по 3 млн МЕ 3 раза в день с 7-дневным перерывом. Хорошая переносимость Ровамицина больными, отсутствие лекарственного взаимодействия и высокая эффективность позволяют назначать его для лечения ТП во всех возрастных группах [1].

Представляет интерес работа, посвящённая эффективности спирамицина у пациенток с сочетанной токсоплазмозо-хламидийной инфекцией. В ходе исследования женщины были разделены на три группы в зависимости от проведённой терапии: I группа (исследуемая) — 26 больных получили комбинированный препарат (сульфадоксин+триметамин) + мидекамицин + иммуномодулятор циклоферон + хилак-форте; II группа (исследуемая) — 27 больных получили спирамицин + офлоксацин + циклоферон + хилак-форте; III группа (контрольная) — 25 больных получили традиционное лечение: спирамицин + доксициклин + циклоферон + хилак-форте. После проведённого курса тера-

пии в результате дальнейшего исследования материалов ПЦР крови и урогенитальных соскобов установлено, что через 2 месяца признаки инфицирования сохранялись у 23,1% женщин в I группе, 25,9% пациенток II группы и ни у одной в III группе [13].

При установлении инфицирования беременной женщины должна быть предпринята попытка предупредить переход возбудителя ТП к плоду. С этой целью в период гестации назначается спирамицин.

Спирамицин (Ровамицин) является природным 16-членным макролидным антибиотиком. В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность спирамицина при лечении различных бактериальных инфекций.

Препарат является уникальным и применяется для снижения вероятности вертикальной передачи *T.gondii* уже несколько десятков лет. Данные, полученные ранее, свидетельствуют об уменьшении частоты конгенитального инфицирования на 60% при использовании спирамицина. Препарат плохо проникает через плаценту к плоду, не является тератогенным. Концентрация спирамицина в тканях плаценты на 50% выше, чем в плазме крови беременной женщины, что создаёт как бы плацентарный лекарственный барьер для *T.gondii*. Препарат назначается обычно до родов при условии отрицательного ПЦР-результата на ДНК возбудителя в амниотической жидкости. Режим приёма спирамицина различается в разных странах, наиболее часто рекомендуется принимать препарат внутрь по 1 г (3 000 000 ЕД) 3 раза в сутки. Режим приёма спирамицина прерывистый: 2 недели приём, 2 недели — перерыв и так до родов [12].

Согласно рекомендациям общества акушеров и гинекологов Канады (2013 г.) спирамицин назначают в дозе 1 г перорально каждые 8 часов в течение всего срока беременности, до тех пор, когда результаты ПЦР анализа околоплодных вод на *T.gondii* становятся отрицательными [15].

В недавнем исследовании в течение 1 года проводилось наблюдение за новорождёнными с врождённым ТП, поделёнными на две группы: в 1-й группе женщины принимали спирамицин во время беременности (по 1 г трижды в день с момента обнаружения острого ТП до родов), во 2-й группе спирамицин женщины не принимали, так как не были тестированы. Оказалось, что дети были здоровы в 70,4% в 1-й группе и лишь в 31,6% во 2-й группе [14].

Несомненным преимуществом спирамицина является его эрадикационная активность в отношении других патогенов урогенитального тракта, в частности *Chlamydia trachomatis* и микоплазм. В



эксперименте показано отсутствие у спирамицина тератогенных или эмбриотоксических свойств. В контролируемых клинических исследованиях показана безопасность для плода длительного применения спирамицина в терапевтических дозах у беременных женщин.

## Профилактика

Специфическая профилактика ТП не разработана. Первичная профилактика приобретённого ТП включает:

- употребление в пищу только хорошо термически обработанных мясных продуктов, пастеризованного молока;
- исключение привычки дегустации сырого мясного фарша или сырого мяса;

## ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина Г.Ю., Иванова Л.П., Зембатова С.Х. и соавт. Особенности диагностики и лечения токсоплазмоза у беременных. Леч врач 2011; 11: 24–26. / Nikitina G.Ju., Ivanova L.P., Zembatova S.H. i soavt. Osobennosti diagnostiki i lechenija toksoplazmoza u beremennyh. Lech vrach 2011; 11: 24–26. [in Russian]
2. Саидов М.С., Саидова Б.М. Токсоплазмоз: роль в патологии беременности и плода. Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2011; 120. / Saidov M.S., Saidova B.M. Toksoplazmoz: rol' v patologii beremennosti i ploda. Mahachkala: IPC DGMA, 2011; 120. [in Russian]
3. Robert-Gangneux F., Dande R.-M. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 264–296.
4. Калитин А.В. Эпидемиологические и иммунологические аспекты токсоплазмоза в группах высокого риска. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: Омск 2007; 23. / Kalitin A.V. Jepidemiologicheskie i immunologicheskie aspekty toksoplazmoza v gruppah vysokogo riska. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk: Omsk 2007; 23. [in Russian]
5. Minbaeva G., Schweiger A., Bodosheva A. et al. Toxoplasma gondii infection in Kyrgyzstan: seroprevalence, risk factor analysis, and estimate of congenital and AIDS-related toxoplasmosis. PLOS Negl Trop Dis 2013; 2: e2043.
6. Асатова М.М. Результаты серологического обследования на токсоплазмоз и расчетные частоты врожденного токсоплазмоза в двух очагах в Узбекистане. Мед паразитол и паразитар бол 1993; 2: 25–27. / Asatova M.M. Rezul'taty serologicheskogo obsledovanija na toksoplazmoz i raschetnye chastoty vrozhdenного toksoplazmoza v dvuh ochagah v Uzbekistane. Med parazitolog i parazitarnye bol 1993; 2: 25–27. [in Russian]
7. Иванова И.Б., Кузнецова С.А. Токсоплазмоз на территории г. Хабаровска (лабораторная диагностика и интерпретация результатов). Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2009; 14: 69–73. / Ivanova I.B., Kuznecova S.A. Toksoplazmoz na territorii g. Habarovska (laboratornaja diagnostika i interpretacija rezul'tatov). Dal'nevost zhurn infekc patol 2009; 14: 69–73. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хрянин Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск. E-mail: khryanin@mail.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 4311-2475

Решетников Олег Владимирович — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, НИИ

— употребление в пищу чисто вымытых овощей, зелени и фруктов (с земли);

— использование перчаток и тщательное мытье рук после обработки сырого мяса, сырых мясных продуктов, после работы в саду, огороде;

— у детей мытье рук после игры на детской площадке, особенно в песочнице;

— ограничение контактов с бродячими кошками и собаками;

— предупреждение заражения домашних кошек, обработка рук после контакта с кошачьим туалетом [1, 12].

Основная роль в профилактике ТП в группах высокого риска (больные туберкулёзом, ВИЧ-инфицированные) принадлежит вторичному и третичному уровням профилактики [3, 4].

8. Гончаров Д.Б., Семенова Т.А. Особенности эпидемиологии токсоплазмоза в северных регионах России. Эпидемиол инфекц бол 2006; 5: 15–18. / Goncharov D.B., Semenova T.A. Osobennosti jepidemiologii toksoplazmoza v severnyh regionah Rossii. Jepidemiol infekc bol 2006; 5: 15–18. [in Russian]
9. Долгих Т.И. Токсоплазмоз: современная стратегия лабораторной диагностики. Инфекц иммун 2011; 1: 43–50. / Dolgih T.I. Toksoplazmoz: sovremennaja strategija laboratornoj diagnostiki. Infekc immun 2011; 1: 43–50. [in Russian]
10. Brown A.S., Derkits E.J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. Am J Psychiatry 2010; 167: 261–280.
11. Sutterland A.L., Fond G., Kuin A. et al. Beyond the association. Toxoplasma gondii in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2015; 132: 161–179.
12. Никитина Е.В., Гомон Е.С., Иванова М.А. Токсоплазмоз и беременность. Охрана мат дет 2014; 2: 75–79. / Nikitina E.V., Gomon E.S., Ivanova M.A. Toksoplazmoz i beremennost'. Ohrana mat det 2014; 2: 75–79. [in Russian]
13. Кошеровова Б.Н., Сарсекеева Н.Е., Баешева Д.А. Диагностика сочетанной токсоплазмозно-хламидийной инфекции. Междунар журн экспер образ 2013; 10: 259–262. / Kosherova B.N., Sarsekeeva N.E., Baesheva D.A. Diagnostika sochetannoj toksoplazmozno-hlamidijnoj infekcii. Mezhdunar zhurn jeksper obraz 2013; 10: 259–262. [in Russian]
14. Rodrigues I.M.X., Costa T.L., Avelar J.B. et al. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. BMC Infect Dis 2014; 14: 349.
15. Paquet C., Yudin M.H. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. J Obstet Gynaecol Can 2013; 35: 78–79.

терапии и профилактической медицины, Новосибирск. E-mail: reshetnikov\_ov@mail.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 6837-8271

Кувшинова Ирина Николаевна — зав. лабораторией маркеров вирусных инфекций ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск. E-mail: kuvshinova@vector-best.ru

# Клинический случай синдрома Иценко-Кушинга у пациентки с морбидным ожирением, перенёсшей бариатрическую операцию

М. Б. БАБАРИНА, М. И. ФАДЕЕВА, Л. В. САВЕЛЬЕВА, А. Э. ХАЛЛАЕВА

Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

## A clinical Case of Icenko-Cushing Syndrome in a Female Patient with Morbid Obesity after Bariatric Surgery

M. B. BABARINA, M. I. FADEEVA, L. V. SAVELYEVA, A. E. KHALLAEVA

Endocrinology Scientific Centre, Moscow

Эффективность терапии морбидного ожирения на сегодняшний день остается довольно низкой. Бариатрическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения. Безопасность пациентов, эффективность и результативность хирургического лечения ожирения может обеспечиваться лишь при условии тщательного предоперационного обследования.

*Ключевые слова: морбидное ожирение, гиперкортицизм, бариатрическая хирургия, синдром Иценко-Кушинга.*

The efficacy of morbid obesity therapy of present remains rather low. Bariatric surgery is one of the most efficient methods for the treatment. Safety, efficacy and favourable results of the surgery are provided only after thorough examination of the patients.

*Key words: morbid obesity, hypercorticism, bariatric surgery, Icenko-Cushing syndrome.*

*«Легче бывает поставить больного на ноги,  
чем поставить диагноз»*

Тадеуш Гицгер

Ожирение — одно из самых распространённых в мире хронических заболеваний. В настоящее время каждый 4-й житель Земли имеет избыточную массу тела, а 20—25% — ожирение. Морбидным ожирением в индустриально развитых странах страдает от 2 до 6% населения. Это наиболее тяжёлая группа пациентов с повышенным риском смертельного исхода заболевания, а меры, направленные на снижение массы тела, зачастую приобретают жизненно необходимый характер. При морбидном ожирении консервативные методы лечения позволяют добиться значимого эффекта не более чем у 5—10% больных, что объясняется низкой комплаентностью пациентов, а также недостаточной диагностикой коморбидных состояний. Результаты длительного наблюдения за большими группами пациентов показывают, что на фоне различных программ снижения массы тела происходит её дальнейшее увеличение до 2% в течение 10 лет. В настоящее время бариатри-

ческая хирургия является наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения [1].

Существуют европейские и американские стандарты по лечению ожирения, согласно которым предоперационное обследование больных, направленное на исключение вторичных причин ожирения, в частности эндогенной гиперпродукции кортизола, не требуется. В России разработаны национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых, в рамках которых всем пациентам необходимо обследование для выявления причин и осложнений ожирения. Особенно важно исключить гиперкортицизм, который традиционно относят к состояниям, ассоциированным с набором массы тела и проявляющимся тяжёлым многосистемным поражением организма. Стандартный консервативный подход терапии ожирения при наличии эндогенной гиперпродукции кортизола имеет низкую эффективность. По данным ряда авторов, эффективность хирургического лечения ожирения у больных гиперкортицизмом сопоставима с таковой у пациентов с первичным ожирением после аналогичного лечения.

На сегодняшний день алгоритм обследования больных ожирением и определения контингента лиц на проведение бариатрической операции чётко не определён. Кроме того, показано, что у

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: E-mail: endocrine@mail.ru

больных с эндогенной гиперпродукцией кортизола лечение ожирения с применением бариатрической хирургии не приводит к ремиссии сахарного диабета и улучшению течения артериальной гипертензии, отмечается более частый последующий набор массы тела. Отсутствие должного отбора больных для проведения бариатрической операции, недостаточное обследование их в рамках исключения вторичных форм ожирения может привести к неоправданному проведению оперативного вмешательства, не являющегося первостепенным в лечении ожирения и несущего в себе определённые риски.

С целью исключения эндогенного гиперкортицизма на первом этапе используют ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (ПТД 1), который отражает сохранение обратной отрицательной связи у здоровых людей — подавление секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) кортикотрофами и, как следствие, снижение продукции кортизола в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов. Точкой разделения для исключения гиперкортицизма в ходе ПТД 1 исследователи предлагают использовать подавленный сывороточный уровень кортизола, измеренный с применением современного радиоиммунного анализа (RIA) от 3,6 до 7,2 нг/дл (100—200 нмоль/л). При этом широко цитируемый нормальный уровень кортизола сыворотки составляет менее 5 нг/дл (<140 нмоль/л) (специфичность более 95%). Поскольку некоторые пациенты с синдромом Кушинга имеют низкую чувствительность к подавляющему действию дексаметазона, использование этого диагностического критерия оказывается неверным у почти 15% пациентов. Для повышения чувствительности теста порог супрессии кортизола в ходе ПТД 1 был снижен до менее 1,8 нг/дл (менее 50 нмоль/л). При снижении содержания кортизола в крови менее указанного уровня чувствительность теста составляет 95%, специфичность выше 80%.

Существует целый ряд факторов, которые могут исказить результаты ПТД 1. Неадекватная супрессия кортизола в ходе ПТД 1 может наблюдаться при морбидном ожирении, стрессе, психических заболеваниях (депрессия, тревога, обсессивное компульсивное расстройство), у женщин при беременности и на фоне приёма эстрогенсодержащих препаратов, при тяжёлых соматических заболеваниях (хроническая почечная недостаточность, тяжёлые заболевания печени и др.), при алкогольной зависимости, сахарном диабете и гипотиреозе, при резистентности к глюкокортикоидам или сниженной их абсорбции, на фоне приёма различных лекарственных препаратов. Так, эстрогены повышают уровень кортизолсвязывающего глобулина в общей циркуляции. Поэтому ложноположительные результаты ночного

ПТД 1 наблюдаются у 50% женщин, принимающих оральные контрацептивы. Если это возможно, эстрогенсодержащие препараты следует отменить за 6 недель до проведения тестирования или ретестирования. Под влиянием алкоголя, у больных в критическом состоянии и с заболеваниями почек происходит уменьшение кортизолсвязывающего глобулина или альбумина, что сопровождается уменьшением уровней сывороточного кортизола и искажением результатов ПТД 1. Вариабельность всасывания и метаболизма дексаметазона также может повлиять на результат ночного ПТД 1. Такие препараты, как фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин и др., а также алкоголь индуцируют печёночный ферментативный клиренс дексаметазона, действуя опосредованно через цитохром P450 3A4, тем самым снижая плазменные концентрации дексаметазона (таблица). И наоборот, клиренс дексаметазона может уменьшаться у больных с печёночной и/или почечной недостаточностью, а также под влиянием ряда препаратов, ингибирующих цитохром P450 3A4 (см. таблицу). Тем не менее даже у здоровых лиц при отсутствии приёма каких-либо препаратов уровни дексаметазона имеют межиндивидуальные различия. Для исключения ложноположительных и ложноотрицательных ответов некоторые эксперты выступают за одновременное определение как уровня кортизола, так и дексаметазона во время проведения диагностического теста для гарантии адекватной плазменной концентрации дексаметазона: > 5,6 нмоль/л (0,22 мкг/дл). Однако, учитывая ограниченную доступность за пределами США и высокую стоимость анализа на дексаметазон, этот целесообразный подход не может быть осуществим повсеместно [2—4].

Перенесённая бариатрическая операция в анамнезе может приводить к уменьшению всасывания ряда лекарственных препаратов. Препараты, которые изначально плохо всасываются, высоколипофильные и/или подвергающиеся кишечнo-печёночной рециркуляции, представляют собой наибольший потенциал для мальабсорбции. Наиболее точные доказательства уменьшения поглощения описаны для циклоспорина, тироксина, фенитоина и рифампицина. Уменьшение всасывания дексаметазона в кишечнике может также приводить к искажению результатов теста у больных, перенёвших бариатрическую операцию. При этом результаты теста могут быть интерпретированы как в сторону наличия истинного гиперкортицизма, так и быть ложноположительными, что требует последующего дообследования больного. В любом случае при положительном результате ПТД 1 необходима дальнейшая диагностика причин эндогенного повышения уровня кортизола, которая проводится в соответствии со стандартами обследования боль-

## Лекарственные препараты, которые могут оказывать влияние на результаты ПТД 1

Препараты, которые могут ускорять метаболизм дексаметазона путём индукции цитохрома P450 3A4	Препараты, которые могут замедлять метаболизм дексаметазона путём ингибирования цитохрома P450 3A4	Препараты, которые повышают уровень кортизолсвязывающего глобулина и вызывают ложное повышение уровня кортизола
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенобарбитал</li> <li>• Фенитоин</li> <li>• Карбамазепин</li> <li>• Примидон</li> <li>• Рифампицин</li> <li>• Рифапентин</li> <li>• Этосуксимид</li> <li>• Пиоглитазон</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Апрепитант / фосапрепитант</li> <li>• Ритонавир</li> <li>• Флуоксетин</li> <li>• Дилтиазем</li> <li>• Циметидин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эстрогены</li> <li>• Митотан</li> </ul>

ных с гиперкортицизмом: проводится большая дексаметазоновая проба, оценка суточного ритма секреции АКТГ и кортизола в крови и слюне. При получении сомнительных или положительных результатов проводится топическая диагностика. Своевременное и правильное проведение диагностики позволяет выявить заболевание и определить правильную тактику лечения.

Рассмотрим клинический случай, позволяющий понять важность проведения своевременного обследования пациентов с морбидным ожирением для выявления его причин и осложнений.

Пациентка Л., 46 лет обратилась в отделение терапии эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» с жалобами на избыточную массу тела, выраженную мышечную и общую слабость, быструю утомляемость, ощущение «ломоты» в теле, снижение остроты зрения на оба глаза, периодически возникающие головные боли, ухудшение памяти, выраженные отёки нижних конечностей.

**Анамнез заболевания.** Пациентка считает себя больной с 1998 года, когда отметила постепенную прогрессирующую прибавку массы тела на фоне диетических пристрастий. По мнению больной, данная тенденция была связана с образом жизни и избыточным потреблением жирной пищи. Известно, что в 18 лет масса тела пациентки составляла 70 кг, к 2010 году она составляла 196 кг, был установлен диагноз сахарный диабет 2 типа, назначена пероральная сахароснижающая терапия. С целью снижения массы тела в 2010 году больная обратилась в бариатрическую клинику. В качестве первого этапа снижения веса в феврале 2010 года была произведена установка внутрижелудочного баллона. В течение последующих 7 месяцев после проведённой операции пациентка похудела на 34 кг. С целью более интенсивного снижения массы тела в октябре 2010 года было выполнено — билиопанкреатическое шунтирование с продольной резекцией желудка, в это же время были проведены холецистэктомия, аппендэктомия, аднексэктомия слева. Предоперационного обследования для исключения эндокринного генеза ожирения не проводилось.

В послеоперационном периоде на фоне значительного снижения массы тела у больной развился синдром мальабсорбции: белковая недостаточность, нарушение кальциевого обмена, железодефицитная анемия; хронический дисметаболический панкреатит с признаками внешнесекреторной недостаточности. Показатели гликемии находились в пределах референсных значений, в связи с чем сахароснижающая терапия была отменена.

По данным рентгеновской остеоденситометрии, выполненной амбулаторно в декабре 2013 года, выявлен остеопороз со снижением костной плотности в проксимальном отделе бедренной кости (Т-критерий -2,6 sd) и поясничном отделе позвоночника (Т-критерий максимально в L1 -3,2 sd). Лечение не назначалось.

**Данные физикального обследования при поступлении.** Состояние больной средней степени тяжести. Рост 165 см, масса тела в течение последнего года стабильная и к моменту госпитализации составила 82 кг. ИМТ 32,12 кг/м<sup>2</sup>.

При объективном осмотре обращали на себя внимание выраженная сухость и истонченность кожных покровов, диспластичное ожирение с отложением жира на животе, в надключичных областях, на лице (лунообразное лицо), на спине («климактерический горбик»), умеренная гиперемия лица («матронизм»), наличие кровоизлияний на коже кистей рук, выраженные отёки нижних конечностей, наличие многочисленных бледно-розовых стрий на коже передней поверхности живота. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД 140/90 мм рт. ст. ЧСС 64 уд. в мин, дефицита пульса нет.

**Данные лабораторных исследований.** В общем анализе крови было выявлено снижение уровня гемоглобина до 109 г/л, гематокрита до 32,6%.

В биохимическом анализе крови (в скобках показатели нормы): снижение уровня креатинина до 39,1 мкмоль/л (50,0—98,0), общего белка до 58 г/л (64,0—83,0), альбумина до 30 г/л (35,0—50,0), общего холестерина до 2,68 ммоль/л (3,3—5,2), холестерина ЛПВП до 0,91 ммоль/л (1,15—2,60), общего кальция до 1,96 ммоль/л (2,10—2,55), железа сывороточного до 6,0 мкмоль/л (8,95—30,43), ферритина до 6 мкг/л (10—120 мкг/л), повышение уровня триглицеридов до 1,74 ммоль/л (0,1—1,7).

В гормональном анализе крови: кортизол (утро) 287 нмоль/л, АКТГ (утро) снижен до 1 пг/мл (7,0—66,0), витамин 25-(ОН) Д3 снижен до 6,6 нмоль/л (30,0—100,0), паратгормон (ПТГ) повышен до 241,9 пг/мл (15,0—65,0). Для исключения эндогенного гиперкортицизма проведён подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (ПТД 1), в ходе которого уровень кортизола крови составил 364 нмоль/л. При дальнейшем обследовании больной было выявлено повышение уровня кортизола слюны вечером до 12,6 нмоль/л (0,5—9,4). Свободный кортизол в суточной моче также был повышен до 684,8 нмоль/сут. Проведена большая дексаметазоновая проба, по результатам которой кортизол в крови составил 428 нмоль/л.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) надпочечников в области проксимального отдела медиальной ножки правого надпочечника было выявлено утолщение до 1,0 см, толщина ножек до 0,4—0,5 см, надпочечник слева визуализирован фрагментарно, толщина ножек до 0,3—0,5 см, что было расценено как узелковая гиперплазия правого надпочечника. По данным мультиспиральной компьютерной томографии надпочечников: правый надпочечник типично расположен, треугольной формы, обычных размеров и однородной структуры; левый надпочечник типично расположен, треугольной формы, неоднородной структуры за счёт объёмного образования размерами 2,3×2,6×2,9 см плотностью от 14 до 42 Н.

Принимая во внимание наличие у больной остеопороза, низкого уровня витамина 25(ОН)Д3, значительное повышение уровня ПТГ, проведено УЗИ околощитовидных желез,



которое показало, что эзографических признаков патологии околотитовидных желез не выявлено и состояние было расценено как вторичный гиперпаратиреоз.

Учитывая жалобы на ухудшение зрения, пациентка была также консультирована офтальмологом. Проведена периметрия, по данным которой выявлено значительное сужение границ поля зрения на белый, красный, зеленый цвет, больше справа. Проведено МР-томографическое исследование головного мозга с контрастным усилением Оптимарк. Заключение: в области бугорка турецкого седла и в супраселлярной цистерне выявлено объёмное образование неправильной формы, гомогенной структуры (менингиома бугорка турецкого седла) размерами 15×29×24 мм, связанное с твёрдой мозговой оболочкой, при контрастном усилении однородно накапливающее контрастное вещество. Образование деформирует и смещает воронку гипофиза и хиазму, воздействуя на ткань гипофиза, больше справа. Гипофиз имеет нормальные размеры, структура аденогипофиза неоднородна, воронка расположена по средней линии. При контрастном усилении гипофиз накапливает контрастное вещество несколько неоднородно, зон патологического накопления контрастного вещества не выявлено. При лабораторном обследовании была исключена гормональная активность выявленной опухоли.

Таким образом, по совокупности клинико-anamnestических данных и на основании проведённого лабораторно-инструментального исследования сформулирован **диагноз**: Объёмное образование (кортикостерома) левого надпочечника. Синдром Иценко-Кушинга. Ожирение I степени. Синдром мальабсорбции. Железодефицитная анемия, средней степени тяжести. Вторичный гиперпаратиреоз. Дефицит витамина Д. Остеопороз с преимущественным снижением костной плотности в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. Дисметаболическая кардиопатия смешанного генеза. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА, IIФК. Артериальная гипертензия (АГ) II ст. (достигнут уровень АГ I ст.), риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 3 (высокий). Менингиома бугорка турецкого седла. Хиазмальный синдром. Миопия слабой степени обоих глаз. Посттромбофлебитический синдром. Лимфостаз нижних конечностей II ст.

Во время нахождения в стационаре проводилась терапия препаратами железа и альбумина инфузионно, бисфосфонатом и активным метаболитом витамина Д, препаратами кальция, подобрана адекватная гипотензивная терапия. В мае 2014 года пациентке было выполнено оперативное вмешательство — лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия. В настоящее время получает заместительную терапию глюкокортикоидами, альфакальцитолом, препаратами кальция и фолиевой кислоты.

В апреле 2015 пациентке проведено оперативное вмешательство — эндоскопическое, эндоназальное, трансфеноидальное удаление опухоли хиазмально-селлярной области. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводились антибактериальная и симптоматическая терапия, была усилена заместительная глюкокортикоидная терапия. Проведена компьютерная периметрия с последующей консультацией офтальмолога — отмечена положительная динамика в виде расширения полей зрения до нормы, хиазмальный синдром ликвидирован.

## Обсуждение результатов

Ожирение может быть как самостоятельным заболеванием, так и возникать на фоне различных патологий, и тогда речь идет о вторичном (симптоматическом) ожирении. Распространённость вторичного ожирения составляет не более

5% от всех случаев ожирения. По данным разных авторов, до 71—96% больных с эндогенной гиперпродукцией кортизола страдают ожирением, что диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики всех случаев ожирения с гиперкортицизмом.

Синдром Иценко-Кушинга представляет собой АКТГ-независимую форму гиперкортицизма, обусловленную наличием опухоли надпочечника (кортикостеромы). Клинические проявления гиперкортицизма разнообразны и неспецифичны. Увеличение массы тела, в большинстве случаев быстрое, наблюдается у 90—94% больных гиперкортицизмом и является ярким, а иногда и первым его клиническим проявлением. Отложение жира у таких больных имеет характерные особенности — диспластичное отложение с неравномерным (иногда более равномерным) распределением подкожно-жировой клетчатки на животе, груди, в надключичных областях, в области шеи, на лице, на спине, молочных железах (у женщин), с параллельным развитием атрофии мышц конечностей.

Объяснить это можно разной чувствительностью отдельных жировых депо к кортикостероидам и инсулину. Так, висцеральные адипоциты имеют высокую чувствительность к развивающимся гормональным изменениям вследствие высокой плотности глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов и относительно низкой плотности рецепторов к инсулину на них, а также повышенную чувствительность  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов к воздействию катехоламинов. Это приводит к усилению липогенеза в верхней половине туловища и активации липолиза в тканях конечностей. Избыток кортизола сопровождается развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Под влиянием инсулина образование жира значительно усиливается и перекрывает снижение его синтеза из углеводов, вызванное кортизолом, что способствует абдоминальному ожирению и развитию атерогенной дислипидемии. Повышение уровня кортизола приводит к развитию лептинорезистентности, активации нейропептида Y, что способствует повышению потребления пищи и дополнительному увеличению массы жировой ткани. Изменение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы ведёт также к торможению секреции соматолиберина и гонадолиберина с последующим нарушением секреции соматотропного гормона и половых стероидов, что усиливает отложение жира в абдоминальной области. При этом степень ожирения у больных гиперкортицизмом может быть различной.

В нашем наблюдении обращало на себя внимание наличие у больной, которой ранее уже была проведена бариатрическая операция, остеопороза, лимфостаза нижних конечностей,

плохого заживления ран, выраженной общей и мышечной слабости, лёгкое образование синяков, «матронизм».

В реальной клинической практике у больных с эндогенной гиперпродукцией кортизола всегда присутствуют подобные симптомы, но не всегда они связываются с гиперкортицизмом. Своевременная диагностика и лечение гиперкортицизма являются одними из приоритетных и наиболее сложных клинических проблем в эндокринологии. Поздняя диагностика заболевания приводит к тяжёлым осложнениям, связанным с длительно существующим гиперкортицизмом. Особенность вышеописанного клинического наблюдения состоит в том, что больную исходно не обследовали на предмет наличия гиперкортицизма, и синдром Иценко-Кушинга (СИК) у больной был подтверждён уже после проведения бариатрического лечения, развития у больной не только осложнений, обусловленных влиянием гиперкортицизма, но и являющихся последствием проведённого оперативного лечения ожирения.

Применение необходимого перечня тестов, следование алгоритмам в диагностике гиперкортицизма, предложенным экспертами в нашей стране, позволило нам подтвердить у больной с минимальными признаками гиперкортицизма (в том числе с учётом уже проведённого бариатрического лечения) наличие синдрома Иценко-Кушинга и провести его топическую диагностику.

## Заключение

Терапия морбидного ожирения сложна. Её эффективность на сегодняшний день остается до-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Морбидное ожирение / Под ред И.И.Дедова. Медицинское информационное агентство, 2014. / Morbidnoe ozhirenie / Pod red I.I.Dedova. Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2014. [in Russian]
2. The Diagnosis of cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. J Clinl Endocrinol Metabol May 2008; 93: 5: 1526—1540.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Бабарина Мария Борисовна* — к.м.н., старший научный сотрудник отделения терапии эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России, Москва

*Фадеева Мария Игоревна* — врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения лечебно-диагностического отдела ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России, Москва

вольно низкой. Это связано со многими факторами и, в первую очередь, с тем, что при проведении лечения отсутствует долговременная стратегия терапии и персонифицированные программы по снижению массы тела. Бариатрическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения. Хотя Россия находится в настоящий момент среди стран с малым количеством бариатрических операций, в последние годы заметен значительный прогресс в этой области. Безопасность пациентов, эффективность и результативность хирургического лечения ожирения может обеспечиваться лишь при условии тщательного предоперационного обследования.

Уже в начале XX века в Биржевых ведомостях были опубликованы подходы к обследованию и стратегии лечения больных ожирением, из которых коротко можно выделить главное: «Недостаточно только просто уменьшить количество принимаемой пищи и усилить мышечную работу, как полагают некоторые профаны, для того чтобы избавиться от лишнего жира в теле; для этого необходимо составить план лечения, а главное руководствоваться индивидуальными особенностями каждого больного, его возрастом, профессией, причинами развития ожирения, состоянием внутренних органов, определением их работоспособности и точным установлением предшествовавших болезней. Только после строгого обсуждения всех перечисленных обстоятельств, врач может приступить к лечению больного от ожирения» [5].

3. *Gheorghiu M., Galoiu S., Carageorghopol A., Coculescu M.* Limits of dexamethasone suppression tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. Acta Endocrinol (Buc) 2006; II: 1: 45—61.
4. Болезнь Иценко-Кушинга / Под ред И.И. Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: 2011. / Bolezn' Icenko-Kushinga / Pod red I.I. Dedova, G.A.Mel'nichenko. M.: 2011. [in Russian]
5. Биржевые ведомости. Тучность. Здравие семьи. 1905; 2: 13. / Birzhevye vedomosti. Tuchnost'. Zdravie sem'i. 1905; 2: 13. [in Russian]

*Савельева Лариса Викторовна* — к.м.н., заведующая отделением терапии эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России, Москва

*Халлаева Анжела Эдуардовна* — ординатор ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России, Москва

## О биоплёнках стрептомицетов. II. Применение в биотехнологии

К. А. ВИНОГРАДОВА, В. Г. БУЛГАКОВА, А. Н. ПОЛИН, П. А. КОЖЕВИН

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

### On Biofilms of Streptomyces. II. Use in Biotechnology

K. A. VINOGRADOVA, V. G. BULGAKOVA, A. N. POLIN, P. A. KOZHEVIN

M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Мицелиальные микроорганизмы — стрептомицеты способны формировать биоплёнки в природных, промышленных и клинических условиях. Контролируемое использование биоплёнок в различных промышленных процессах гораздо более эффективно по сравнению с культивированием «планктонных» взвешенных клеток. Оптимизация биотехнологических процессов с использованием биоплёнок стрептомицетов показана при производстве молочной кислоты, при детоксикации жидкости, образующейся при пиролизе растительной биомассы. Биоплёнки с участием стрептомицетов используются в системах очистки воды. Предложено использовать биоплёнки для детоксикации отходов, для биоремедиации почв, загрязнённых тяжёлыми металлами. Особо перспективное направление: использование биоплёнок стрептомицетов - продуцентов биологически активных веществ. Высокий уровень образования антибиотиков, в том числе актиномицина D, отмечен при культивировании стрептомицетов-продуцентов в форме биоплёнок в специально разработанных биореакторах.

*Ключевые слова: биоплёнки, стрептомицеты, биотехнология.*

Streptomyces or mycelial microorganisms are able to form biofilms under the natural, industrial and clinical conditions. The controlled use of biofilms in various industrial processes is much more efficient vs. the cultivation of plankton suspended cells. Optimization of biotechnological processes with the use of streptomycete biofilms is advisable in production of lactic acid and detoxication of the liquor in pyrolysis of plant biomass. Streptomycete biofilms are used in water purification systems. It is recommended to use biofilms for detoxication of wastes and bioremediation of soils contaminated with hard metals. The use of biofilms of streptomyces producing biologically active substances is of special interest. High yields of antibiotics and actinomycin D in particular was observed with cultivation of antibiotic-producing streptomyces as biofilms in bioreactors of unique design.

*Key words: biofilms, streptomyces, biotechnology.*

Мицелиальным бактериям стрептомицетам присуща способность формировать колонии — многоклеточные структуры со сложной морфологической и физиологической дифференциацией. Устойчивый и активный интерес к процессам роста и развития стрептомицетов как продуцентов важных биологически активных веществ поддерживается на высоком уровне уже несколько десятилетий. Получено много данных об этапах роста и дифференциации высокоорганизованных колоний стрептомицетов, о регуляторных сетях и внутриклеточных и внеклеточных сигналах, контролирующих скоординированное развитие разных групп клеток в составе колонии. Также широко изучается распространённость стрептомицетов в природных условиях.

Вопрос о том, могут ли мицелиальные организмы — стрептомицеты существовать также и в виде биоплёнок, даже не рассматривался до отно-

сительно недавнего времени. Однако к настоящему моменту появились исследования, показавшие, что стрептомицеты способны формировать биоплёнки — моновидовые или в ассоциации с другими микроорганизмами — в природных, промышленных и клинических условиях. Имеющиеся в литературе данные представлены в соответствующем обзоре [1].

Биоплёнки, формируемые микроорганизмами, оказывают большое влияние, в том числе и экономическое, на разные стороны практической деятельности человека — промышленность, медицину, сельское хозяйство. Отрицательные аспекты существования биоплёнок в разных местах обитания, в том числе и биоплёнок, формирующихся с участием стрептомицетов, а также и необходимость борьбы с «нежелательными» биоплёнками, обращают на себя внимание в первую очередь. Особенно тревожное положение в этом отношении сложилось, как известно, в практической медицине. С другой стороны, показано, что контролируемое использование биоплёнок в различных промышленных процессах

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 119899 Москва, Воробьевы горы. МГУ им. М. В. Ломоносова



оказывается гораздо более эффективным по сравнению с известными способами культивирования «планктонных», взвешенных клеток.

Те приспособительные свойства, которые приобретаются микроорганизмами при переходе их от жизни в виде «планктонных» клеток к жизни в виде биоплёнок, оказываются весьма перспективными с точки зрения организации высокопродуктивных биотехнологических процессов. В частности, экзоцеллюлярный матрикс биоплёнки, определяющий прочность её структуры, предохраняет микроорганизмы от многих разрушающих факторов (высыхания, радиации, хищников, действия антибиотиков, ксенобиотиков и т.д.), а также обеспечивает межклеточную коммуникацию и условия для обмена генетическим материалом. В промышленных условиях, например, в биореакторах, работающих с использованием биоплёнок, формирование микроорганизмами биоплёнок интерпретируется как естественная иммобилизация клеток, самоприкрепляющихся к субстрату, саморегенерирующих и способных к проявлению биохимической активности в течение длительного времени. Разработаны технологии, основанные на использовании микробных биоплёнок, для промышленного получения некоторых органических веществ.

В данном обзоре рассматривается место и удельный вес биоплёнок стрептомицетов в общей системе применения биоплёнок микроорганизмов в промышленных целях.

### **Биотехнологическое применение микробных биоплёнок**

Биоплёнки микроорганизмов показали высокую эффективность в процессах биологической очистки сточных вод и промышленных загрязнённых жидких отходов, при очистке загрязнённого промышленного воздуха, для устранения вредных и/или неприятных запахов, исходящих от разных отходов, при ремедиации почв. Эти технологии очистки окружающей среды основаны, в частности, на биодеградационной активности микроорганизмов, входящих в сообщество микробной биоплёнки. Использование соответствующих биоплёнок может способствовать уменьшению коррозии технологического оборудования, систем коммуникации и трубопроводов. Кроме того, применение биоплёнок при биосорбции тяжёлых металлов из сточных вод и т.д. показало высокую эффективность по сравнению с другими способами, оказывающимися нерентабельными в условиях низкого содержания металлов в среде.

Проводятся исследования в области получения электрической энергии с использованием электрохимической активности бактериальных биоплёнок, повсеместно формирующихся в

водной среде — как в океане, так и в сточных водах [2].

Другой областью биотехнологического применения биоплёнок является получение различных практически важных веществ: например, с использованием биоплёнок получают органические кислоты, спирты, метаболиты с антимикробной активностью. По различным аспектам биотехнологического применения бактериальных и грибных биоплёнок опубликован ряд обширных обзоров, на которые мы ссылаемся при обсуждении данной темы [3—6].

В природных условиях, как правило, биоплёнки формируются множеством разных видов. Для решения определённых производственных задач (например, биоочистка воды и газов, ремедиация почв) также наиболее эффективным является использование взаимосвязанной биохимической активности многовидового микробного сообщества. Современный исследовательский тренд при решении проблем биоочистки и биоремедиации — моделирование формирующей биоплёнки искусственного микробного сообщества. В том числе, создание искусственных биоплёнок с участием генномодифицированных микроорганизмов, совместная биохимическая активность которых может привести к оптимальному результату [7]. Элементами дизайна искусственных или реконструированных биоплёнок является построение их оптимальной пространственной структуры, регулирование межвидовых метаболических отношений её членов в пищевых цепях, контроль сигнальных процессов [8].

При реконструкции биоплёнок, формируемых микроорганизмами из пластовых вод нефтяных месторождений, было показано, что «основной» компонент биоплёнки, биохимическая деятельность которого определяет конечный желаемый результат, обеспечивает пищевые потребности микроорганизмов-«спутников», которые, в свою очередь, активируют рост основного компонента биоплёнки [9]. Установлено, что основной микроорганизм-нефтеокислитель, не являющийся галофилом, в биоплёнке защищён от стрессового воздействия окружающей среды, в частности, от гиперосмотического шока, в том случае, если в биоплёнке присутствует галофильный микроорганизм-спутник, способный образовывать осмопротекторные вещества. При совместном росте этих организмов в смешанной культуре в виде взвешенных клеток подобной защиты от осмотического шока не наблюдается [10].

Если в процессах биологической очистки воздуха, воды, почвы используется, как правило, активность биоплёнок, формируемых многими видами, то целям получения определённого соединения отвечает использование монобио-

лёнок продуцента, позволяющее чётко контролировать конечный результат биотехнологического процесса.

В настоящее время эта область исследований интересна настолько, что проводится направленный поиск микроорганизмов, способных формировать устойчивые моновидовые биоплёнки, с целью их дальнейшего использования в промышленных целях [11, 12].

Формирование микробной биоплёнки представляет собой сложный многостадийный процесс, вовлекающий активность множество регуляторных сетей. Переход организма от существования в виде планктонных клеток к жизни в виде клеток, ассоциированных с поверхностью и делающихся частью сложного структурированного микробного сообщества — биоплёнки, происходит с перепрограммированием клеточного развития. В ответ на кардинальное изменение условий существования возникают согласованные изменения в экспрессии множества генов, что приводит к изменениям в морфологическом и физиолого-биохимическом состоянии клеток. При этом клетки приобретают свойства, которые делают их более приспособленными к выживанию в неблагоприятных условиях. Эти процессы в настоящее время интенсивно исследуются, а также обсуждаются в обзорах [13—22].

С точки зрения промышленного применения очень важными оказываются указанные кардинальные изменения в способности клеток к биосинтезу различных метаболитов, при этом увеличивается продуктивность биосинтеза ранее синтезируемых веществ или даже приобретает способность к синтезу новых соединений.

Для большей экономичности всего биотехнологического процесса в целом важно то, что при культивировании бактерий в виде биоплёнок наблюдается более высокая скорость роста клеток и больший объём биомассы. На многих примерах показано, что для получения желаемого продукта применение биоплёнок бактерий и дрожжевых грибов имеет преимущества перед обычным способом культивирования продуцентов в виде «планктонных» клеток — и в биореакторах с периодическим культивированием, и в реакторах с непрерывным проточным культивированием [3].

Разрабатываются разные способы получения целевого продукта в биореакторах на основе биоплёнок микроорганизмов — исследовательские (лабораторные), пилотные и промышленные. Описаны многие специальные конструкции «биоплёночных» биореакторов для получения желаемых веществ при росте микроорганизмов в виде биоплёнок [6].

Более высокий выход конечного продукта в биореакторах, где продуцент выращивается в виде биоплёнок, по сравнению с биореакторами, в которых используется обычные способы куль-

тивирования «планктонных» клеток, происходит при получении спиртов — этанола, бутанола, органических кислот — уксусной, молочной, янтарной и фумаровой [3, 6, 23]. Например, в биореакторах, где *Clostridium acetobutylicum* выращивается в виде биоплёнок, продукция бутанола увеличивается примерно в 40—50 раз по сравнению с обычным биореактором, при периодическом культивировании продуцента [3]. Разработан способ получения целлюлозы при выращивании продуцента *Acetobacter xylinum* в виде биоплёнок в специальных биореакторах, обеспечивающих оптимальные условия для достижения высокого уровня биомассы, надёжность всего процесса, качество и дешевизну получаемого продукта [24]. По технологии, основанной на использовании биоплёнок продуцента, в промышленных масштабах производится уксусная кислота [3, 6].

### Применение в биотехнологических процессах биоплёнок стрептомицетов

Возможность организации оптимального биотехнологического процесса получения желаемого продукта при использовании микроорганизмов, формирующих биоплёнки, показана и для стрептомицетов. В настоящее время именно с привлечением стрептомицетов как наиболее перспективных продуцентов в этой области биотехнологии связаны основные ожидания. При этом уже сделаны успешные научные разработки [12, 25, 26].

С участием стрептомицетов, формирующих биоплёнки, есть лабораторные и пилотные разработки, в которых используются разные подходы: первый — совместное культивирование двух организмов, из которых один не формирует биоплёнки, но производит желаемый продукт, а другой, формируя биоплёнки, оптимизирует процесс в целом. Второй подход — культивирование монобиоплёнок стрептомицета-продуцента. Каждый из этих подходов имеет технологические особенности и свои определённые преимущества.

Ключевыми задачами биотехнологического использования биоплёнок стрептомицетов являются: скрининг организма, способного активно формировать устойчивую биоплёнку, подбор условий его адгезии — выбор оптимального субстрата для прикрепления и развития биоплёнки, а также исследование обычных параметров культивирования (состав среды, температура, скорость перемешивания и др.). Например, найдено, что грубая поверхность блоков из полиметилметакрилата в качестве субстрата для адгезии более благоприятна для образования биоплёнок стрептомицетов, чем гладкая поверхность [26]. Описаны разные конструкции биореакторов с применением биоплёнок стрептомицетов для лабораторных и пилотных установок [23, 27, 28].

Разработан способ получения молочной кислоты при культивировании в биореакторе *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* как организма, производящего конверсию глюкозы в молочную кислоту, и *Streptomyces viridosporus* T7A как организма, формирующего биоплёнку [25, 29, 30].

При совместном культивировании важнейшей проблемой является подбор соответствующей пары. *S. viridosporus* T7A был отобран из 12 видов разных бактерий (роды *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Thermoactinomyces*) по способности оптимально формировать биоплёнку. Кроме того, температурный оптимум роста этого стрептомицета близок таковому у молочнокислых бактерий.

Авторы сообщают, что после инокуляции среды суспензией спор *S. viridosporus* формирует «хорошие» биоплёнки к 15-му дню развития, и наилучшим субстратом для этого является стружка полиэтилена или полипропилена, обогащённая сельскохозяйственным растительным материалом как источником питательных веществ [29, 30].

Было показано, что максимальный уровень образования молочной кислоты стабильно отмечается при двух условиях — совместном культивировании стрептомицета и молочнокислой бактерии на вышеуказанном субстрате и предварительном формировании стрептомицетом биоплёнки (15-дневный период формирования стрептомицетной биоплёнки до момента инокулирования *L. casei* subsp. *rhamnosus*).

Образование молочной кислоты в разработанном биотехнологическом процессе по сравнению с другими известными способами культивирования примерно на 30% выше

В биореакторе *S. viridosporus*, прикрепляясь к субстрату и формируя биоплёнку, действует, в свою очередь, как субстрат для иммобилизации клеток молочнокислых бактерий, препятствуя их вымыванию из системы биореактора. Применение в биотехнологическом процессе формирующей биоплёнку стрептомицета способствует достижению высокой плотности клеток *L. casei* в биореакторе, увеличению образования молочной кислоты, и приводит к значительной оптимизации процесса в целом [30].

В ферментациях, в которых использовали монокультуру *L. casei* subsp. *rhamnosus*, а также в ферментациях с совместным культивированием *L. casei* subsp. *rhamnosus* и *S. viridosporus*, но без создания условий для формирования стрептомицетом биоплёнок, получен более низкий уровень образования молочной кислоты.

Авторы считают, что основным преимуществом разработанного ими способа получения молочной кислоты является образование стрептомицетом биоплёнки на инертном субстрате, при

этом осуществляется естественный механизм клеточной иммобилизации

Этот же методический приём — совместное культивирование *Pseudomonas putida*, не образующего биоплёнки, и *S. setonii*, формирующего биоплёнки на пластиковом субстрате с добавлением компоста, был использован для оптимизации процесса детоксикации корма скота и жидкости, образующейся при пиролизе растительной биомассы. При использовании по отдельности монокультур *P. putida* и *S. setonii* детоксикация выполняется на 10 и 25% соответственно, тогда как при совместном их культивировании в этих же условиях детоксикация выполняется на 50% [31].

Использование для промышленных целей монобиоплёнок стрептомицетов, известных в качестве продуцентов огромного количества биологически активных соединений, рассматривается в настоящее время как особо перспективное направление. Если в природных условиях, как правило, формируются биоплёнки из множества разных видов, то специальным биотехнологическим целям получения определённого вещества отвечает использование монобиоплёнок продуцента, что позволяет контролировать биосинтез желаемого целевого продукта [12, 23].

Для биотехнологических целей проводили скрининг формирующих биоплёнки стрептомицетов. Среди видов рода *Streptomyces*, образующих биоплёнки и могущих быть использованными в биотехнологии, указываются *S. viridosporus*, *S. badius*, *S. setonii* [25, 30, 31], *S. coelicolor* [32], *S. griseus* [12], *S. parvallis* [33], *S. mirabilis* [34], *S. sundarbansensis* [28]. Описаны также и неидентифицированные до вида стрептомицеты, формирующие биоплёнки [12], среди которых есть и выделенные из морских осадков, солетолерантные [33].

Из морских осадков в эстуарии (в зоне приливов-отливов) в Бенгалии, были выделены три солетолерантных стрептомицета, продуцирующие метаболиты, обладающие антимикробной активностью. Один из стрептомицетов, идентифицированный как *Streptomyces parvallis*, синтезировал актиномицин D [33].

«Морской» продуцент актиномицина D *S. parvallis* при культивировании в виде биоплёнки обнаруживает гораздо более высокий уровень биосинтеза антибиотика, чем штамм *S. parvallis*, выделенный из почвенного образца, при обычном периодическом культивировании в ферментёре с перемешиванием. Этот результат получен в серии исследовательских работ — от выделения продуцента до разработки способа получения антибиотика с использованием 25-литрового биоплёночного биореактора оригинальной конструкции.

Для культивирования продуцента был создан биореактор, беспечивающий специфические ус-



ловия роста *S. parvallis* в виде биоплёнки [26, 27, 33]. Основным требованием к конструкции биореактора было обеспечение специальных условий контакта с воздухом, оптимальных для формирования и роста биоплёнок. Ведущей идеей конструирования была имитация условий окружающей среды, копирование той природной экологической ниши, из которой стрептомицеты-продуценты были выделены [23].

Был сконструирован биореактор с вращающимся диском, работа которого имитировала условия эстуария как специфической экологической ниши с наличием морских приливов и отливов. Скорость вращения специального диска, наполовину погружённого в жидкую среду, составляла 1 об/день, что обеспечивало смену 12-часового периода погружения в воду на последующую 12-часовую экспозицию в воздухе. В таком биореакторе продуценту актиномицина D были обеспечены условия, аналогичные условиям экологической ниши, в которой стрептомицет жил в природе в виде биоплёнок [33]. Экспериментально показано, что такая «мимикрия» способствует образованию мощных биоплёнок продуцента и достижению высокого уровня синтеза антибиотика.

Начало биосинтеза актиномицина D при росте «морского» продуцента в виде биоплёнки отмечается на 20-й час развития с максимумом к 45-му часу, а начало биосинтеза у продуцента из почвенного образца — на 55-й час развития, с максимумом к 144-му часу [33].

Высокий уровень образования антимикробных метаболитов отмечен и для двух других выделенных из эстуария стрептомицетов-продуцентов, при культивировании их в виде биоплёнок.

Предложена также улучшенная конструкция биореактора для культивирования микроорганизмов, формирующих биоплёнки — с использованием набора небольших сосудов, что увеличивает поверхность прикрепления для таких продуцентов и оптимизирует рост биоплёнок [23].

Условия культивирования, имитирующие природные, были разработаны для формирования искусственной биоплёнки микроорганизмом-нефтеоокислителем. При этом также было получено существенное повышение эффективности утилизации н-гексадекана [9].

Актиномицеты, и в их числе стрептомицеты, постоянно выявляются в водной среде обитания (реки, озера, моря), часто участвуя в образовании биоплёнок. Они обитают и в системах водопроводов, и в сооружениях для очистки сточных и промышленных вод, где также формируют биоплёнки [1].

Стрептомицеты, показывающие высокую активность при разложении большого количества разнообразных органических соединений, участвуют, наряду с другими микроорганизмами, в очи-

стке загрязнённых бытовых, сельскохозяйственных и промышленных вод. Показано, что эффективная очистка воды в очистной системе с гравием происходит при активном участии биоплёнок, которые образуются представителями разных родов актиномицетов [35]. Биоразнообразие актиномицетов, формирующих эти биоплёнки, оценено как весьма высокое, причём более трети микроорганизмов, выявленных в данной очистной системе, относятся к роду *Streptomyces* [35].

Из образца почвы, загрязнённой промышленными отходами (тяжёлыми металлами), выделен формирующий биоплёнки стрептомицет *S. mirabilis* CG252. Стрептомицет обладает значительной толерантностью (МПК 500 мкг/мл) к токсическому действию соединения шестивалентного хрома ( $K_2Cr_2O_7$ ), а также к другим тяжёлым металлам — Zn, Cu, Co. *S. mirabilis* CG252 показал способность удалять  $K_2Cr_2O_7$  из среды посредством трансформации высокотоксичного соединения шестивалентного хрома в менее токсичное соединение трёхвалентного хрома. Установлено, что этот процесс не связан с адсорбцией токсичного соединения, а происходит при участии внутриклеточного фермента. Степень удаления токсичного соединения хрома из среды повышается на порядок, когда *S. mirabilis* CG252 растёт, формируя биоплёнку. Условия для образования биоплёнок создавали культивированием стрептомицета в жидкой среде на стеклянных бусах в качестве субстрата для образования биоплёнок.

Детоксикационная активность биоплёнок этого стрептомицета во много раз выше таковой у его «планктонных» клеток. Показано, что при росте *S. mirabilis* CG252 в виде биоплёнок, клетки, будучи ассоциированными с субстратом, удаляют из среды токсичное соединение хрома в течение 2–3 дней почти полностью, тогда как «планктонные» клетки способны удалить из среды лишь 80–90% от такого же количества токсичного  $K_2Cr_2O_7$  только за 20 дней. При этом «планктонные» клетки не обладают толерантностью к токсическому действию шестивалентного хрома. Предложено использовать *S. mirabilis* CG252 для детоксикации тех мест, где может находиться токсическое соединение шестивалентного хрома, например, разные производственные отходы, содержащие тяжёлые металлы и образующиеся в таких производствах как дубление кож, обработка изделий (никелировка, серебрение, золочение), а также в целях биоремедиации почв, заражённых тяжёлыми металлами [34].

## Заключение

Исследования, проведённые с биоплёнками стрептомицетов, показали существенные преимущества биотехнологических процессов на основе биоплёнок этих организмов, а именно — вы-

сокую продуктивность биосинтеза желаемого продукта и возможность улучшения экономических показателей всего процесса в целом. Это относится к использованию как моноплёнок стрептомицетов, так и их биоплёнок с участием других микроорганизмов. В настоящее время предложено использовать биоплёнки стрептомицетов в биотехнологических целях — для разработки наиболее эффективных способов получения антибиотиков и ферментов, для активизации процессов детоксикации различных отходов, для ремедиации почв. Однако все эти исследования

ограничены пилотными или лабораторными работками, и широкое промышленное их внедрение находится в области будущего. Тем не менее уже имеющиеся данные показывают высокую эффективность использования биоплёнок в биотехнологических целях. Эти исследования получили новую поддержку в связи с активным скринингом продуцентов из «экзотических» или ранее недостаточно обследованных экологических ниш, являющихся богатейшим ресурсом стрептомицетов, формирующих биоплёнки и обнаруживающих новые биосинтетические возможности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Виноградова К.А., Булгакова В.Г., Полин А.Н., Кожевин П.А.* О биоплёнках стрептомицетов. I. Распространение и формирование. Антибиотики и химиотер 2015; 1—2: 39—46. / Vinogradova K.A., Bulgakova V.G., Polin A.N., Kozhevnikov P.A. O biopljonkah streptomycetov. I. Rasprostranenie i formirovanie. Antibiotiki i himioter 2015; 1—2: 39—46. [in Russian]
2. *Vandecastelaere I.* Bacterial diversity of a marine electroactive biofilm. 2008. Thesis in fulfilment of the requirements for the degree of Doctor (Ph.D.) in Sciences, Biotechnology 2008.
3. *Qureshi N., Annous B.A., Ezeji T.C. et al.* Biofilm reactors for industrial bioconversion processes: employing potential of enhanced reaction rates. Microb Cell Fact 2005; 4: 24.
4. *Morikawa M.* Beneficial biofilm formation by industrial bacteria *Bacillus subtilis* and related species. J Biosci Bioeng 2006; 101: 1—8.
5. *Плакунов В.К., Николаев Ю.А.* Микробные биоплёнки — перспективное направление современной биотехнологии. Вода: химия и экология 2008; 2: 11—13. / Plakunov V.K., Nikolaev Ju.A. Mikrobnye biopljonki — perspektivnoe napravlenie sovremennoj biotehnologii. Voda: himija i jekologija 2008; 2: 11—13. [in Russian]
6. *Максимова Ю.Г.* Микробные биоплёнки в биотехнологических процессах. Биотехнология 2013; 4: 9—23. / Maksimova Ju.G. Mikrobnye biopljonki v biotehnologicheskix processah. Biotehnologija 2013; 4: 9—23. [in Russian]
7. *El-Shatoury S., El-Baz A., Abdel daiem M., El-Monayen D.* Enhancing wastewater treatment by commercial and native microbial inocula with factorial design. Life Sci J 2014; 7: 7: 736—742.
8. *Jagmann N., Philipp B.* Design of synthetic microbial communities for biotechnological production processes. J. Biotechnol 2014; 184: 209—218.
9. *Журина М.В., Стрелкова Е.А., Плакунов В.К., Беляев С.С.* Влияние состава реконструированных биоплёнок на активность парафиноксилирующих бактерий. Микробиология 2008; 77: 5: 701—703. / Zhurina M.V., Strelkova E.A., Plakunov V.K., Beljaev S.S. Vlijanie sostava rekonstruirovannyh biopljonok na aktivnost' parafinokisljajushhh bakterij. Mikrobiologija 2008; 77: 5: 701—703. [in Russian]
10. *Плакунов В.К., Журина М.В., Беляев С.С.* Устойчивость нефтеокисляющего микроорганизма *Dietzia* sp. к гиперосмотическому шоку в реконструированных биоплёнках. Микробиология 2008; 77: 5: 591—589. / Plakunov V.K., Zhurina M.V., Beljaev S.S. Ustojchivost' nefteokisljajushhego mikroorganizma, Dietzia sp. k giperosmoticheskomu shoku v rekonstruirovannyh biopljonkah. Mikrobiologija 2008; 77: 5: 591—589. [in Russian]
11. *Li X.Z., Hauer B., Rosche B.* Single-species microbial biofilm screening for industrial applications. Appl Microbiol Biotechnol 2007; 76: 6: 1255—1262.
12. *Winn M., Casey E., Habimana O., Murphy C.D.* Characteristic of *Streptomyces griseus* biofilms in continuous flow tubular reactors. FEMS Microbiol Lett 2014; 352: 2: 157—164.
13. *Man T.F., Pitts B., Pellock B. et al.* A genetic basis for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance. Nature 2003; 426: 6064: 306—310.
14. *Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л.* Биоплёнки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития. Генетика 2004; 45: 40: 1445—1456. / Il'ina T.S., Romanova Ju.M., Gincburg A.L. Biopljonki kak sposob sushhestvovaniya bakterij v okruzhajushhej srede i organizme hozjajina: fenomen, geneticheskij kontrol' i sistemy reguljacii ih razvitiya. Genetika 2004; 45: 40: 1445—1456. [in Russian]
15. *Николаев Ю.А., Плакунов В.К.* Биоплёнка — «город микробов» или аналог многоклеточного организма? Микробиология 2007; 7: 2: 149—163. / Nikolaev Ju.A., Plakunov V.K. Biopljonka — «gorod mikrobov» ili analog mnogokletochnogo organizma? Mikrobiologija 2007; 7: 2: 149—163. [in Russian]
16. *Lenz A.P., Williamson K.S., Pitts B. et al.* Localized gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Appl Environ Microbiol 2008; 74: 14: 4463—4471.
17. *Zhang L., Mah T.F.* Involvement of a novel efflux system in biofilm-specific resistance to antibiotics. J Bacteriol 2008; 190: 13: 4447—4452.
18. *Penesyan A., Kjelleberg S., Egan S.* Development of novel drugs from marine surface-associated microorganisms. Mar Drugs 2010; 8: 3: 438—459.
19. *Amini S., Hottes A.K., Smith L.E., Tavazoie S.* Fitness landscape of antibiotic tolerance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. PLoS Pathog 2011; 7: 10: e1002298. doi: 10.1371/journal.ppat.1002298 (9): 1061—1072.
20. *Man T.F.* Biofilm-specific antibiotic resistance. Future Microbiol 2012; 7: 9: 1061—1072.
21. *Kostakioti M., Hadjifrangiskou M., Hultgren S.J.* Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: a010306
22. *Zarnowski R., Westler W.M., Lacmouh G.A. et al.* 2014. Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia. MBio 2014; 5: 4: e01333—14.
23. *Sarkar S. D., Mukherjee J.* Patent: Novel enhanced surface area conico-cylindrical flask (ES-CCF) for biofilm cultivation. 22.11.2012. № 20120295293
24. *Cheng K.-C., Catchmark J.M., Demirci A.* Enhanced production of bacterial cellulose by using a biofilm reactor and its material property analysis. J Biol Engineering 2009, 3: 12.
25. *Demirci A., Pometto III A.L., Johnson K.E.* Lactic acid production in a mixed-culture biofilm reactor. Appl Environ Microbiol 1993a; 59: 1: 203—207.
26. *Sarkar S., Mukherjee J., Roy D.* Antibiotic production by a marine isolate (MS310) in an ultra-low-speed rotating disk bioreactor. Biotechnol Bioprocess Eng 2009; 14: 775—780.
27. *Sarkar S., Roy D., Mukherjee J.* Production of a potentially novel antimicrobial compound by a biofilm-forming marine *Streptomyces* sp. in a niche-mimic rotating disk bioreactor. Bioprocess Biosyst Eng 2010; 33: 2: 207—217.
28. *Sarkar S.* Enhanced antimicrobials and esterase production associated to biofilm formation by two estuarine isolates in a novel polymethylacrylate conico-cylindrical flask. Int J Adv Biotechnol Res 2014; 5: 2: 242—261.
29. *Demirci A., Pometto III A.L., Johnson K.E.* Evaluation of biofilm reactor solid support for mixed-culture lactic acid production. Appl Microbiol and Biotechnol 1993b; 38: 6: 728—733.
30. *Pometto III A.L., Demirci A., Johnson K.E.* Patent: Immobilization of microorganisms on a support made of synthetic polymer and plant material. US 21.01.1997 №5595893 A.



31. *Khiyami M.A., Pometto III A.L., Brown R.C.* Detoxification of corn stover and corn starch pyrolysis liquors by *Pseudomonas putida* and *Streptomyces setonii* suspended cells and plastic compost support biofilms. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 8: 2978–2987.
32. *Kim Y.M., Kim J.H.* Formation and dispersion of mycelial pellets of *Streptomyces coelicolor* A3(2). *J Microbiol* 2004; 42: 1: 64–67
33. *Sarkar S., Saha M., Roy D. et al.* Enhanced production of antimicrobial compounds by three salt-tolerant actinobacterial strains isolated from the Sundarbans in a niche-mimic bioreactor. *Mar Biotechnol (NY)* 2008; 10: 5: 518–526.
34. *Morales D.K., Ocampo W., Zambrano M.M.* Efficient removal of hexavalent chromium by the toxic effect of metal exposure. *Appl Microbiol* 2007; 193: 6: 2704–2712.
35. *El-Shatoury S., Mitchell J., Bahgat M., Dewedar A.* Biodiversity of actinomycetes in constructed wetland for industrial effluent treatment. *Actinomycetologica* 2004; 18: 1: 1–7.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*Виноградова Ксения Александровна* — к. б. н., ст. научный сотрудник, должность — ст. научный сотрудник кафедры микробиологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

*Булгакова Вера Георгиевна* — к. б. н., ст. научный сотрудник, должность — ст. научный сотрудник кафедры микробиологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

*Полин Анатолий Николаевич* — д. б. н., профессор, должность — ведущий научный сотрудник кафедры микробиологии биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

*Кожевин Петр Александрович* — д. б. н., профессор, должность — ведущий научный сотрудник кафедры биологии почв факультета почвоведения МГУ им. М. В. Ломоносова

# Современные аспекты антигипертензивной терапии с позиции кардио- и нефропротективного воздействия: фокус на олмесартан

А. Г. ЕВДОКИМОВА<sup>1</sup>, Ю. В. РЫЖОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва

<sup>2</sup> Главный военный клинический госпиталь ВВ МВД России, Балашиха, Московская область

## Up-to-Date Aspects of Antihypertensive Therapy from the Viewpoint of Cardio- and Nephroprotective Action: Olmesartan

A. G. EVDOKIMOVA, YU. V. RYZHOVA

A. I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow

General Military Clinical Hospital, Moscow Region, Balashikha

Представлен краткий обзор литературы по вопросу возможности оптимизации лечения артериальной гипертензии при применении органопротективных антигипертензивных средств. Олмесартан — один из наиболее хорошо и всесторонне изученных блокаторов рецепторов к ангиотензину II, оказывающий антигипертензивный эффект, а также обладающий кардио-вазо- и нефропротективными и плеотропными свойствами. Применение данного препарата основывается на принципах доказательной медицины.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, оптимизация лечения, олмесартан.

The literature data on possible optimization of the arterial hypertension management with organoprotective antihypertensive agents are reviewed. Olmesartan is one of the most thoroughly investigated agents blocking the receptors to angiotensin-II that shows antihypertensive effect and has cardiovascular- and nephroprotective as well as pleotropic properties. The use of Olmesartan is based on the principles of proof medicine.

*Key words:* arterial hypertension, treatment, optimization, olmesartan.

По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются доминирующей причиной смерти во всём мире. Ежегодно в мире от болезней системы кровообращения (БСК) умирают 17,5 млн человек [1]. Федеральная служба государственной статистики сообщает, что в 2012 г. в России эта цифра составила 761,3 на 100 тыс. населения. Несмотря на то что в последние годы наблюдается тенденция к снижению данного показателя, мы ещё далеки от цели, которую поставил Президент России по снижению показателя смертности от БСК: к 2018 г. он должен снизиться до 649,4 на 100 тыс. населения [2, 3].

Основным модифицируемым фактором риска развития БСК по-прежнему остается артериальная гипертензия (АГ), распространённость которой чрезвычайно высока в нашей стране. Как показал опыт большинства развитых стран, наиболее выгодной в отношении снижения

смертности от ССЗ является борьба с факторами риска, в том числе и АГ, определяя более 50% успеха в снижении смертности [1]. Именно поэтому эффективное лечение АГ по-прежнему остается приоритетной программой во всём мире, в том числе в России [3].

### Важность своевременной диагностики поражений органов-мишеней

В новых рекомендациях по лечению АГ, созданных Европейским обществом по гипертонии (ЕОГ, ESH) и Европейским обществом кардиологов (ЕОК, ESC), в 2013 г. усилился акцент не только на достижение целевых цифр артериального давления (АД), но и на своевременную диагностику поражения органов-мишеней. Это связано с обновлением данных об их прогностическом значении за прошедшие пять лет с момента выхода предшествующих рекомендаций [4].

Серьёзным аргументом в пользу целесообразности выявления поражения органов-мишеней в повседневной клинической практике является тот факт, что любое из органного поражения, в

© А.Г. Евдокимова, Ю.В. Рыжова, 2015

Адрес для корреспонденции:

том числе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), а также микроальбуминурия (МАУ), являются независимыми от стратификации по SCORE предикторами сердечно-сосудистой смертности [4].

### **Современные подходы к оптимизации антигипертензивной терапии с позиции органопротективного воздействия**

В соответствии с последним вариантом Европейских рекомендаций по лечению больных АГ не предполагается дифференцированный подход к выбору антигипертензивных препаратов в зависимости от доказательств эффективности их применения [5], т.е. не существует какого-либо универсального ранжирования антигипертензивных препаратов в связи с отсутствием их предпочтительности [4, 6]. Для эффективной антигипертензивной терапии возможно применение пяти классов лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов АТ1-рецепторов (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ), тиазидовых диуретиков (ТД) и антагонистов кальция (АК). Европейские эксперты подчеркивают, что препараты указанных классов подходят для инициации и продолжения лечения АГ как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [4, 6, 7].

Тем не менее сохраняется утверждение от том, что в каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия различных классов антигипертензивных препаратов, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Представители одного класса могут иметь особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным [7].

По мнению С. Р. Гиляревского [5], возникает некоторое противоречие. С одной стороны, европейские эксперты подчеркивают важность доказательной информации для выработки тактики лечения АГ, а с другой — указывают, что для установления иерархии антигипертензивных препаратов в зависимости от их эффективности и обоснованности применения в определённых клинических ситуациях доказательной информации явно недостаточно. Последнее обусловлено малым количеством исследований, в ходе которых проводилось прямое сравнение эффектов приёма антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам. Закономерно возникает вопрос, следовало ли создавать новый вариант рекомендаций, поскольку они не могут дать определённый ответ по поводу оптимальной тактики лекарственной терапии у многих больных АГ [5].

Тем не менее в рекомендациях по лечению АГ ESH/ESC 2013 г., как и в предшествующих, указывается, что достижение целевых уровней АД

по-прежнему является первым и обязательным условием успешного лечения больных АГ [7, 8].

При этом также чётко установлено, что нормализовав значения АД, мы ещё не исчерпали всех возможностей успешной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшему снижению риска их развития способствуют обратимые изменения органов-мишеней, в том числе сердца и почек [6].

Учитывая усилившееся внимание к терапии с позиций органопротекции, практикующий врач должен ставить своей первостепенной задачей не только эффективно снижать АД, но и улучшать состояние органов-мишеней, тем самым нивелировать риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [9, 10]. Крайне важно учитывать дополнительные органопротективные свойства препаратов, зачастую не связанные напрямую со снижением АД [7, 8]. Это поставило новые цели перед антигипертензивной терапией (АГТ) и одновременно выдвинуло новые требования к антигипертензивным препаратам [6, 11].

На сегодняшний день дискуссия об АД-независимых эффектах антигипертензивных препаратов продолжается. Современная гипертензиология делает акцент на кардиопротективные и нефропротективные эффекты антигипертензивных препаратов [8].

Такие эффекты обсуждаются в первую очередь у препаратов, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в связи с её доминирующей ролью в развитии поражения органов-мишеней, и у антагонистов кальция (АК) в связи с их способностью тормозить процессы атерогенеза за счёт коррекции эндотелиальной дисфункции, активации антиоксидативных механизмов, благотворного влияния на углеводный и липидный обмен [12].

Считается, что устранение ГЛЖ при эссенциальной гипертензии — это самостоятельная терапевтическая цель и признак эффективной антигипертензивной терапии в целом. Обратное развитие ГЛЖ сопровождается целым рядом благоприятных последствий, а именно улучшением коронарного резерва сердца, уменьшением желудочковых нарушений ритма и улучшением диастолической функции, что в конечном итоге приводит к снижению кардиоваскулярного риска [11, 13].

За последние несколько лет проблема ранней диагностики поражения почек и нефропротекции активно обсуждалась, а Европейские и Российские рекомендации по хронической болезни почек (ХБП) крайне быстро пересматривались. Учитывая мировой опыт и данные крупных завершившихся рандомизированных клинических исследований, вышли новые пересмотренные Российские рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и ХБП: стратегии кардио-нефропротекции»

2014 г., согласно которым скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень альбуминурии имеют самостоятельное прогностическое значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Выработаны четкие критерии по диагностике ХБП, в том числе развившейся на фоне АГ, и методы медикаментозной коррекции [14].

Доказано, что наиболее ранним («субклиническим») клиническим маркером поражения почек как органа-мишени АГ является МАУ, представления о диагностическом значении которой претерпели в последние годы значительные изменения [13, 15–18]. Диагноз обусловленного АГ поражения почек основывается на обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [4, 19].

Поэтому предотвращение возникновения и достижение регресса МАУ, как и ГЛЖ, учитывая высокую прогностическую значимость этого маркера ССО, также является необходимым условием успешной АГТ.

Учитывая доминирующую роль РААС в развитии поражения сердца и почек при АГ, наиболее эффективные современные подходы, направленные на достижение регресса ГЛЖ и МАУ, ассоциированы с фармакологической блокадой РААС [7, 11, 20].

### **Место БРА в кардио- и нефропротекции**

Способность воздействовать на нейрогуморальное звено патогенеза поражения органов-мишеней доказана для ИАПФ и блокаторов АТ1-рецепторов АТ II [4, 7].

Долгое время «единоличными лидерами» являлись ИАПФ. В течение последних 10 лет БРА прошли путь от заведомо более дорогостоящей альтернативы ИАПФ, применение которой считали оправданным только при непереносимости последних, до антигипертензивных препаратов первого ряда, показания к назначению которых с каждым годом расширяются [8, 21, 22].

Это объясняется тем, что БРА сочетают высокую антигипертензивную эффективность с мощным органопротективным действием и превосходной переносимостью. Они способны вызывать обратное развитие ГЛЖ, уменьшают внутриклубочковую гипертензию и протеинурию, ослабляют развитие фиброзных изменений в сердце и почках [23]. По мере изучения и накопления клинического опыта стало понятно, что, оказывая мощное органопротективное действие, БРА улучшают выживаемость в первую очередь у больных АГ с высоким риском развития осложнений, в том числе с ГЛЖ и нарушением функции почек [22].

Учитывая наличие двух путей образования АТII — под действием АПФ преимущественно в сосудистом русле и с помощью альтернативного

пути преимущественно в тканях, можно объяснить значимый органопротективный эффект БРА при воздействии на тканевые рецепторы [8].

### **Классификация БРА**

В настоящее время группа БРА представлена большим количеством препаратов, которые при общем механизме действия весьма неоднородны [8, 22].

С практической точки зрения в первую очередь имеет значение различие внутри группы БРА по степени связывания с рецептором. Современные БРА превышают аффинитет АТII к ангиотензиновым рецепторам в тысячи раз. Самую высокую аффинность к АТ1-рецепторам имеют новые препараты — валсартан (20000), кандесартан и олмесартан (12500), по сравнению, например, с лозартаном (1000). Лозартан и валсартан характеризуются конкурентным антагонизмом, кандесартан, олмесартан и телмисартан обладают непреодолимым антагонизмом [8]. Биодоступность препаратов хотя и различается, но в основном низкая и не превышает 40%. Связь с белком, как правило, высокая. Различается также и липофильность: самая высокая у телмисартана, относительно низкая у лозартана и это может определять распределение препаратов в тканях. Значительная вариабельность наблюдается у периода полувыведения: самый короткий наблюдается у лозартана и валсартана, самый длительный — у олмесартана и телмисартана. Кроме того, некоторые БРА, подверженные пресистемному метаболизму для создания активной формы (prodrug), в условиях нарушения функции метаболизирующих органов могут создавать непостоянные концентрации активных метаболитов в крови у разных пациентов [10, 24].

Такое разнообразие фармакокинетики БРА определяет и разнообразие их клинических эффектов. Поэтому фармакодинамические особенности БРА, влияние на АД в сравнении с другими гипотензивными препаратами (ГП) и средство к разным ангиотензиновым рецепторам, органопротективное действие и безопасность применения активно изучаются [8].

### **Кардиопротективные эффекты БРА**

Наиболее значимым исследованием, которое предопределило представления о БРА как о препаратах выбора при ГЛЖ и является краеугольным камнем в формировании практических рекомендаций для лечения больных АГ и ГЛЖ, стало исследование LIFE (более 9 тыс. больных). Согласно результатам исследования, применение у больных лозартана в сравнении с пациентами, получавшими  $\beta$ -блокатор (атенолол), сопровождалось достоверно более значимым регрессом ГЛЖ [25–27].

В дальнейшем преимущества БРА подкрепились результатами SILVHIA, где ирбесартан также оказался более эффективным, чем атенолол (на 48%), в снижении ГЛЖ [28, 29], а также исследованием SATCH, в котором кандесартан по своему эффекту влияния на регресс ГЛЖ был сравним с эналаприлом [11].

Эти исследования убедительно доказали, что БРА индуцируют регресс гипертрофии миокарда.

Еще в 2002 г. был получен результат крупного мета-анализа (80 РКИ, 3767 пациентов), который показал, что БРА уменьшают ИММЛЖ на 13%, превосходя антагонисты кальция (-11%), ИАПФ (-10%), диуретики (-8%) и бета-адреноблокаторы (-6%) [8].

В проведенном мета-анализе (6001 пациент) также сравнивались эффекты основных классов ГП по снижению ММЛЖ у больных АГ. Значимых различий между ИАПФ, БКК и диуретиками получено не было. Наименьший показатель изменения ММЛЖ наблюдался в группе БАБ (9,8%), при этом сартаны достоверно превосходили БАБ ( $p=0,01$ ), снижая МЛЖ на 12,5% [8, 30].

Таким образом, БРА являются лидерами по способности вызывать регресс ГЛЖ, что определяется их способностью подавлять активность тканевых РААС, играющих ведущую патогенетическую роль в развитии поражения органов-мишеней [29].

## Нефропротективное действие БРА

Нефропротективное действие БРА у пациентов с АГ показано в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), таких как RENAAL (лозартан), MARVAL (валсартан), CALM (кандесартан), IDNT и IRMA-II (ирбесартан), AMADEO (телмисартан, лозартан), DETAIL (телмисартан), VIVALDI (телмисартан, валсартан), ROADMAP (олмесартан), а также мета-анализов, охватывающих большой объем наблюдений. Все исследования демонстрируют значительный нефропротективный эффект БРА, который заключается в предотвращении или уменьшении МАУ-критерия риска прогрессирования почечной недостаточности [11, 13].

Проведены сравнительные исследования нефропротективного действия разных препаратов внутри класса БРА.

В исследовании VIVALDI (815 пациентов с СД, АГ и нефропатией, 1 год наблюдения) показаны аналогичные антипротеинурические эффекты телмисартана в дозе 80 мг и валсартана в дозе 160 мг: снижение уровня МАУ на 33% в каждой из групп, различий в снижении ИАК не было. В исследовании AMADEO (860 пациентов с СД, АГ и нефропатией, 52 нед наблюдения) ИАК достоверно больше снизился в группе телмисартана

по 40–80 мг (на 29,8%), нежели в группе лозартана (на 21,4%) [8, 11, 13].

Таким образом, наличие целого спектра органопротективных эффектов делает БРА препаратами выбора при АГ с поражением органов-мишеней, которые традиционно оценивают в том числе по влиянию на ММЛЖ и МАУ [8, 13].

## Олмесартан

Особый интерес вызывает один из новых представителей класса БРА — олмесартан.

**Преимущества олмесартана.** За период чуть более 10 лет, прошедших с момента появления олмесартана в широкой клинической практике, накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой антигипертензивной эффективности и благоприятном профиле безопасности. А в ряде сравнительных рандомизированных контролируемых исследований при сравнении антигипертензивного эффекта разных БРА были получены сведения об определенных преимуществах олмесартана в лечении больных АГ как по сравнению с другими БРА, так и по сравнению с антигипертензивными препаратами других групп 1-го ряда [10].

**Особенности фармакокинетики олмесартана.** Олмесартан, являясь пролекарством, при приеме внутрь быстро гидролизует, превращаясь в активный метаболит; биодоступность его составляет около 25% (прием пищи на биодоступность не влияет). Олмесартан связывается с белками крови на 99%, имеет два пути экскреции: выводится с желчью и мочой, поэтому при умеренном нарушении функции печени и почек — при клиренсе креатинина (КК) свыше 30 мл/мин коррекции дозы не требуется; при КК более 20 мл/мин, согласно инструкции, применение препарата с осторожностью; у больных с КК менее 30 мл/мин не следует превышать дозу олмесартана 20 мг/день; при КК менее 20 мл/мин, согласно инструкции, применение препарата противопоказано [31]. Пик концентрации в плазме крови достигается через 12 ч после приема препарата. Период полувыведения составляет 12–18 ч, что обеспечивает длительность действия более 24 ч при однократном приеме в сутки [23].

В чем же заключается его существенное отличие от других БРА? Олмесартан имеет особый механизм связывания с АТ 1-рецепторами АТ II: препарат «контактирует» с двумя сайтами рецептора, содержащего ОН- и а-СООН-группы (вовлечение домена двойной цепи, в то время как для большинства представителей группы БРА характерно связывание с доменом рецептора, содержащим ОН-группу. Этот факт обеспечивает олмесартану более пролонгированное блокирование эффектов АТ II в течение 24 ч [11].

**Кардиопротективный эффект олмесартана.** Экспериментальные исследования раскрыли ме-



ханизмы действия олмесартана. Оказалось, что он повышает экспрессию ACE2 и, соответственно, концентрацию AT1-7 за счёт конвертации AT II, снижая при этом плазменную концентрацию последнего. Олмесартан также проявляет ингибирующее действие на АПФ в дополнение к блокирующему влиянию на AT1-рецепторы и таким образом предотвращает увеличение уровня AT II. Эти эффекты обеспечивают протективное влияние препарата на сердечно-сосудистое ремоделирование за счёт увеличения продукции NO кардиомиоцитами и концентрации AT1-7 благодаря сверхэкспрессии АПФ2 [11, 32].

Клинические исследования подтвердили преимущества олмесартана по влиянию на регресс ГЛЖ. Особенно показательным это было продемонстрировано при переходе с одного БРА на олмесартан. Так, 50 стабильных амбулаторных пациентов с гипертонической болезнью, которые получали кандесартан более чем 1 год, были рандомизированы на 2 группы: контрольную группу ( $n=25$ ; непрерывное лечение кандесартаном при стабильной дозе) и группу олмесартана ( $n=25$ ; терапия кандесартаном 8 мг/сут была изменена на олмесартан в дозе 20 мг/сут). Через 12 мес наблюдений не было выявлено различий между группами в снижении АТ, однако в группе олмесартана плазменные уровни AT II достоверно снизились, как и показатель индекса массы миокарда ЛЖ — ИММЛЖ ( $135 \pm 36$  г/м<sup>2</sup> vs  $12 \pm 29$  г/м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) В группе кандесартана подобных изменений не было отмечено. Эти данные демонстрируют, что замена кандесартана на олмесартан сопровождается рядом позитивных эффектов: снижением ИММЛЖ и плазменного уровня AT II без изменений показателей АТ и альдостерона в течение 12 мес [11, 24, 32].

Похожее по дизайну проспективное слепое исследование было проведено в Японии [31]. 56 пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам и получавших до этого кандесартан, были переведены на сопоставимые дозы олмесартана (20—40 мг/сут). В ходе наблюдения установлено достоверное снижение плазменных уровней AT I, альдостерона, натрийуретического гормона и С-реактивного белка, что достигло статистически достоверной разницы уже к 6-му месяцу терапии. Но наиболее значимой была динамика показателя ИММЛЖ: с  $159,5 \pm 5,4$  г/м<sup>2</sup> до начала терапии до  $141,1 \pm 4,7$  г/м<sup>2</sup> через 6 мес лечения ( $p = 0,0158$ ) и до  $128,5 \pm 4,6$  г/м<sup>2</sup> через 12 мес ( $p < 0,0001$ ). Снижение ИММЛЖ не коррелировало с уровнем AT II, но достоверно ассоциировалось со снижением концентрации альдостерона. Одновременно у всех пациентов были достигнуты целевые уровни АД через 3 мес лечения. Таким образом, влияние на ГЛЖ и снижение концентрации натрийуретического гормона

обуславливает кардиопротективный эффект олмесартана [11, 31].

**Нефропротективный эффект олмесартана.** Изначально нефропротективные свойства олмесартана удалось обосновать с патогенетических позиций в экспериментальных исследованиях. У мышей с ВИЧ-индуцированной нефропатией введение ангиотензина II приводило к заметному нарастанию протеинурии, морфологических признаков повреждения подоцитов и выраженности гломерулосклероза. Применение олмесартана сопровождалось заметным уменьшением распространённости гломерулосклероза и снижением экскреции белка с мочой [33]. Кроме того, показано, что олмесартан блокирует специфические молекулярные сигнальные пути, активируемые ангиотензином II, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании диабетического поражения почек [34]. В эксперименте олмесартан также уменьшал гломерулярную экспрессию десмина — маркера повреждения подоцитов с одновременным снижением экскреции альбумина с мочой [18, 35].

После того как была подтверждена способность олмесартана уменьшать МАУ, возник вопрос: удастся ли с помощью олмесартана предупредить появление МАУ у больных СД II типа? Ответ на этот вопрос был получен в рандомизированном многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) [36]. В него были включены 4447 больных СД II типа без МАУ. Наличие АГ не было обязательным условием включения в исследование (исходное АД  $136 \pm 15/81 \pm 10$  мм рт. ст.). Больных рандомизировали в группу олмесартана (40 мг 1 раз в день) либо плацебо. Для достижения целевых цифр АД (менее 130/80 мм рт. ст.) при необходимости можно было использовать другие антигипертензивные средства, кроме БРА или ИАПФ. Срок наблюдения составил в среднем 3,2 года. Первичной конечной точкой исследования была продолжительность периода, предшествующего появлению МАУ. Вторичными конечными точками были почечные и сердечно-сосудистые исходы. Развитие МАУ было зарегистрировано у 8,2% больных в группе олмесартана и у 9,8% больных в группе плацебо ( $p = 0,01$ ). Продолжительность периода до появления МАУ составила 576 дней в группе плацебо и 722 дня в группе олмесартана, т.е. продолжительность периода без МАУ в группе олмесартана оказалась на 23% больше. Любые нежелательные события несколько чаще регистрировались в группе олмесартана (11,4 и 7,5%;  $p < 0,001$ ), в первую очередь за счёт более частого развития АГ [18, 23, 32].

Частота сердечно-сосудистых осложнений/сердечно-сосудистой смерти составила 4,3% у больных, принимавших ольмесартан, и 4,2% у больных в группе плацебо. Общая смертность в каждой из групп также встречалась с одинаковой частотой. Фатальный инфаркт миокарда или внезапная смерть преимущественно развивались у больных, страдавших ишемической болезнью сердца и с наибольшим снижением уровня САД. Важно отметить, что в группе ольмесартана чаще встречались больные с синдромом перемежающейся хромоты (0,8% vs. 0,4% в группе плацебо;  $p=0,07$ ). Другими словами, в группе ольмесартана были более тяжёлые больные, у которых к тому же чаще регистрировалась АГ. Поэтому результаты исследования ROADMAP никоим образом не свидетельствуют об увеличении сердечно-сосудистой смертности среди больных СД II типа при применении ольмесартана [18, 23].

Таким образом, в исследовании ROADMAP было показано, что ольмесартан способен не только уменьшать выраженность МАУ, но и предупреждать её появление как у пациентов с наличием, так и без АГ [23, 32].

В плане нефропротекции ольмесартан также продемонстрировал более эффективное уменьшение ранних признаков нефропатии по сравнению с другими БРА. Доказательная база в отношении нефропротективной активности существует у лозар-

тана (RENAAL), ирбесартана (IDNT, IRMA), валсартана (MARVAL). Олмесартан не просто пополнил этот перечень БРА — он доказал, что обладает наиболее мощным антипротеинурическим действием. У больных АГ и СД II типа с МАУ, получавших какой-либо другой сартан (валсартан, лозартан, кандесартан, телмисартан), после перевода на ольмесартан через 3 мес отмечено уменьшение степени МАУ (отношение альбумин/креатинин мочи снижалось на 28,4%) [18, 23, 32, 37, 38].

## Заключение

При прочих равных условиях, оцениваемых по степени снижения АД, наличие максимального органопротективного эффекта препарата является предпочтительным в стартовой терапии. В многочисленных работах подчеркивается, что ольмесартан, помимо высокой антигипертензивной эффективности, обладает дополнительными органопротективными свойствами, в частности кардио- и нефропротективными, более выраженными, чем у других представителей своего класса. Таким образом, современная гипертензиология имеет в своем арсенале современный БРА с доказанными наибольшими кардио- и нефропротективными возможностями — ольмесартан, что расширяет возможности его клинического применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6—e245.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваск тер профилактик* 2012; 11: 1: 5—10. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. Demograficheskie tendencii v Rossijskoj Federacii: vklad boleznej sistemy krovoobrashhenija. *Kardiovask ter profilakt* 2012; 11: 1: 5—10. [in Russian]
3. Барбараш О.Л., Зверева Т.Н. Комбинация сартана и антагониста кальция — новые горизонты в лечении артериальной гипертензии. *Consilium Med* 2014; 5: 5—10. / Barbarash O.L., Zvereva T.N. Kombinacija sartana i antagonistov kal'cija -noveye gorizonty v lechenii arterial'noj gipertenzii. *Consilium Med* 2014; 5: 5—10. [in Russian]
4. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии РМОАГ, 2013 г. *Кардиол вестн* 2015; 1: 5—30. / Rekomendacii po diagnostike i lecheniju arterial'noj gipertonii RMOAG, 2013 g. *Kardiol vestn* 2015; 1: 5—30. [in Russian]
5. Гилjarевский С.Р. Поиск универсальной комбинированной антигипертензивной терапии в условиях ограниченных данных о сравнительной эффективности антигипертензивных средств. *Рационал фармакотер кардиол* 2013; 9: 6: 664—671. / Giljarevskij S.R. Poisk universal'noj kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii v uslovijah ogranichennyh dannyh o sravnitel'noj jeffektivnosti antigipertenzivnyh sredstv. *Racional farmakoter kardiol* 2013; 9: 6: 664—671. [in Russian]
6. Карпов Ю.А., Старостина И.В. Новые рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии: основные изменения. *Росс мед журн* 2013; 27: 1290—1294. / Karpov Ju.A., Starostina I.V. Noveye rekomendacii ESH/ESC 2013 g. po lecheniju arterial'noj gipertonii: osnovnye izmenenija. *Ross med zhurn* 2013; 27: 1290—1294. [in Russian]
7. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченев И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. *Рационал фармакотер кардиол* 2013; 9: 1: 79—85. / Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Kopchenov I.I. Antagonist kal'cija tret'ego pokolenija lerkanidipin: noveye vozmozhnosti v lechenii arterial'noj gipertonii. *Racional farmakoter kardiol* 2013; 9: 1: 79—85. [in Russian]
8. Евдокимова А.Г., Юнко С.А., Евдокимов В.В., Федорова О.В. Подходы к лечению больных артериальной гипертензией в сочетании с нейросенсорной тугоухостью с применением ольмесартана в комплексной терапии. *Кардиол вест* 2015; 1: 44—50. / Evdokimova A.G., S.A.Junko, Evdokimov V.V., Fedorova O.V. Podhody k lecheniju bol'nyh arterial'noj gipertoniej v sochetanii s nejrosensornoj tugouhost'ju s primeneniem olmesartana v kompleksnoj terapii. *Kardiol vest* 2015; 1: 44—50. [in Russian]
9. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? *Систем гипертен* 2010; 4: 5—9. / Chazova I.E., L.G. Ratova Pervoe pokolenie sartanov: est' li perspektivy? *Sistem giperten* 2010; 4: 5—9. [in Russian]
10. Морозова Т.Е., Гурова А.Ю. Место сартанов в лечении артериальной гипертензии. Акцент на ольмесартан. *Систем гипертен* 2011; 2: 22—27. / Morozova T.E., Gurova A.Ju. Mesto sartanov v lechenii arterial'noj gipertenzii. Akcent na olmesartan. *Sistem giperten* 2011; 2: 22—27. [in Russian]
11. Головач И.Ю. Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия: новые патогенетические и терапевтические концепции. *Consilium Med* 2013; 10: 13—17. / Golovach I.Ju. Gipertrofija levogo zheludochka i arterial'naja gipertenzija: noveye patogeneticheskie i terapevticheskie koncepcii. *Consilium Med* 2013; 10: 13—17. [in Russian]
12. Адашева Т.В., Задюнченко В.С., Тимофеева Н.Ю. и др. Клинические преимущества и плеiotропные эффекты антагонистов кальция. *Бол сердца сосуд* 2010; 4: 52—58. / Adasheva T.V., Zadiunchenko V.S., Timofeeva N.Ju. i dr. Klinicheskie preimushhestva i pleiotropnye jeffekty antagonistov kal'cija. *Bol serdca sosud* 2010; 4: 52—58. [in Russian]
13. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченев И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертензией: значение для клинической

- практики. *Consilium Med* 2009; 5: 29–32. / Ostroumova O.D., Hor'kov S.A., Korchenov I.I. Vozможности antagonistov receptorov k angiotenzinu II v organoprotekcii u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej: znachenie dlja klinicheskoj praktiki. *Consilium Med* 2009; 5: 29–32. [in Russian]
14. Российские клинические рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции, 2014. / Rossijskie klinicheskie rekomendacii: Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaja bolezn' pochek: strategii kardio-nefroprotekcii, 2014. [in Russian]
  15. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К. Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертензией. Значение показателя микроальбуминурии для врача общей практики. *Качество жизни. Медицина*. 2005; 3: 22–27. / Arutjunov G.P., Chernjavskaia T.K. Problemy nefroprotekcii u pacientov s arterial'noj gipertoniej. Znachenie pokazatelya mikroal'buminurii dlja vracha obshhej praktiki. *Kachestvo zhizni. Medicina*. 2005; 3: 22–27. [in Russian]
  16. Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Особенности поражения почек при артериальной гипертензии с наличием и отсутствием метаболического синдрома. *Росс кардиол журн* 2008; 6: 4–5. / Sharipova G.X., Chazova I.E. Osobennosti porazhenija pochek pri arterial'noj gipertonii s nalichiem i otsutstviem metabolicheskogo sindroma. *Ross kardiol zhurn* 2008; 6: 4–5. [in Russian]
  17. Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии. *Росс мед журн* 2008; 11: 1517–1521. / Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Miokard. Nefron. Vzglyad cherez prizmu jevoljucii arterial'noj gipertenzii. *Ross med zhurn* 2008; 11: 1517–1521. [in Russian]
  18. Чазова И.Е., Фомин В.В. Управление кардиоренальным синдромом: возможности блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Фарматека* 2011; 15: 10–14. / Chazova I.E., V.V. Fomin Upravlenie kardiorenal'nym sindromom: vozможности blokatorov receptorov angiotenzina II. *Farmateka* 2011; 15: 10–14. [in Russian]
  19. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
  20. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия — интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии. *Consilium Med* 2007; 5: 13–19. / Muhin N.A., Fomin V.V., Moiseev S.V. i dr. Mikroal'buminurija — integral'nyj marker kardiorenal'nyh vzaimootnoshenij pri arterial'noj gipertonii. *Sonsilium Med* 2007; 5: 13–19. [in Russian]
  21. Фомин В.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и защита органов-мишеней: роль лозартана. *Consilium Med* 2009; 11: 10: 14–18. / Fomin V.V. Blokatory receptorov angiotenzina II i zashhita organov-mishnej: rol' lozartana. *Consilium Med* 2009; 11: 10: 14–18. [in Russian]
  22. Карпов Ю.А. Позиция сартанов в лечении АГ на основе доказательств по результатам клинических исследований. *Росс мед журн* 2011; 26: 1614–1619. / Karpov Ju.A. Pozicija sartanov v lechenii AG na osnove dokazatel'stv po rezul'tatam klinicheskikh issledovanij. *Ross med zhurn* 2011; 26: 1614–1619. [in Russian]
  23. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Роль ольмесартана в клинической практике. *Трудный пациент* 2013; 11: 25–29. / Baryshnikova G.A., Chorbinskaja S.A., Stepanova I.I. Rol' olmesartana v klinicheskoj praktike. *Trudnyj pacient* 2013; 11: 25–29. [in Russian]
  24. Алексанян Л.А., Силина Е.Г. Олмесартан: доказанная высокая эффективность при артериальной гипертензии. *Клинический обзор. Consilium Med* 2011; 1: 19–24. / Aleksanjan L.A., Silina E.G. Olmesartan: dokazannaja vysokaja jeffektivnost' pri arterial'noj gipertenzii. *Klinicheskij obzor. Consilium Med* 2011; 1: 19–24. [in Russian]
  25. Dahlot B., Devereux R.D., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
  26. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Nieminen M.S. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Circulation* 2003; 108: 684–690.
  27. Скибицкий В.В. Пациент высокого кардиоваскулярного риска: от органопротекции к улучшению прогноза. *Системные гипертен* 2011; 4: 39–42. / Skibickij V.V. Pacient vysokogo kardiovaskuljarnogo riska: ot organoprotekcii k uluchsheniju prognoza. *Sistemnye giperten* 2011; 4: 39–42. [in Russian]
  28. Malmqvist K., Kahan T., Edner M. et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002; 90: 10: 1107–1112.
  29. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение ирбесартана в клинической практике. *Рационал фармакогер кардиол* 2014; 10: 6: 659–664. / Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Znachenie irbesartana v klinicheskoj praktike. *Racional farmakoter kardiol* 2014; 10: 6: 659–664. [in Russian]
  30. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54: 1084–1091.
  31. Brunner H.R., Arakawa K. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals. *Clin Drug Invest* 2006; 26: 4: 185–193.
  32. Родионов А.В. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 года. *Системные гипертен* 2013; 2: 5–8. / Rodionov A.V. Kombinirovannaja farmakoterapija arterial'noj gipertenzii: vzglyad cherez prizmu klinicheskikh rekomendacij 2013 goda. *Sistemnye giperten* 2013; 2: 5–8. [in Russian]
  33. Ideura H., Hiromura K., Hiramatsu N. et al. Angiotensin II provokes podocyte injury in murine model of HIV-associated nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: 4: 1214–1221.
  34. Mima A., Matsubara T., Arai H. et al. Angiotensin II-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy. *Lab Invest* 2006; 86: 9: 927–939.
  35. Ihara G., Kiyomoto H., Kobori H. et al. Regression of superficial glomerular podocyte injury in type 2 diabetic rats with overt albuminuria: effect of angiotensin II blockade. *J Hypertens* 2010; 28: 11: 2289–2298.
  36. Haller H., Ito S., Izzo J.L. et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–917.
  37. Ikeda H., Hamamoto Y., Honjo S. et al. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res ClinPract* 2009; 83: 1: 117–118.
  38. Brunner H.R. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16: Suppl 2: S13–16.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Евдокимова Анна Григорьевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова

Рыжова Юлия Викторовна, аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова

**БЫСТРОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ VERIGENE ТЕСТА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ГЕМОКУЛЬТУР В СОЧЕТАНИИ С РУКОВОДСТВОМ ПО УПРАВЛЕНИЮ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ БАКТЕРИЕМИИ.**

**RAPID TESTING USING THE VERIGENE GRAM-NEGATIVE BLOOD CULTURE NUCLEIC ACID TEST IN COMBINATION WITH ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP INTERVENTION AGAINST GRAM-NEGATIVE BACTEREMIA / J. T. BORK\*, S. LEEKHA, E. L. HEIL, L. C. ZHAO, R. BADAMAS, J. K. JOHNSON // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MARCH 2015; 59: 3: 1588—1595.**

Быстрая идентификация микроорганизмов и устойчивости к антибиотикам очень важна при лечении тяжёлых инфекций кровотока. Verigene тест нуклеиновых кислот грамотрицательных гемокультур (ГО-ГК) является комплексным автоматизированным молекулярным диагностическим тестом для идентификации 8 ГО микроорганизмов и маркёров устойчивости гемокультур. Продолжительность анализа составляла около 2 ч. В исследование были включены клинические изоляты, полученные от взрослых больных с диагнозом ГО бактериемия в медицинском центре университета Мэриленд в период с 1 января 2012 г. по 30 июня 2012 г. Клинические изоляты помещали в контейнеры с питательной средой для гемокультур, инкубировали и анализировали с помощью теста для постановки диагноза. Проводилась также теоретическая оценка времени для эффективной и оптимальной антибиотикотерапии в сравнении с реальным временем назначения антибиотика от начала наблюдения («контроль») до времени расчётного введения антибиотика, основываясь на данных тестирования и результатах группы управления антибиотикотерапией (УАТ). При применении метода тестирования ГО-ГК точность идентификации составила 95,6% (131/137), при чувствительности 97,1% (95% ДИ, 90,7—98,4%) и специфичности 99,5% (95% ДИ, 98,8—99,8%). Были выявлены детерминанты устойчивости СТХ-М и ОХА. С учётом 12 час. интервала от окрашивания по Граму до приёма антибиотика значительно сокращалось время эффективной (3,3 против 7,0 час;  $p < 0,01$ ) и оптимальной (23,5 vs. 41,8 ч.;  $p < 0,01$ ) антибиотикотерапии. Таким образом, тестирование ГО-ГК в сочетании с УАТ может существенно снизить время эффективной и оптимальной терапии ГО инфекции кровотока.

\* Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA.

**БЕЗОПАСНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПРИ СНИЖЕНИИ НАЗНАЧЕНИЯ КАРБАПЕНЕМОВ КАК ЧАСТИ ПРОГРАММЫ УПРАВЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ НАЛИЧИИ ЭНДЕМИЧЕСКИХ БЛРС.**

**SAFETY AND CLINICAL OUTCOMES OF CARBAPENEM DE-ESCALATION AS PART OF AN ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAMME IN AN ESBL-ENDEMIC SETTING / K. Y. LEW, T. MING NG, M. TAN, S. H. TAN, E. L. LEW, L. M. LING, B. ANG, D. LYE, C. B. TENG\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 4: 1219—1225.**

Задачей исследования было оценить безопасность и клинические исходы у больных, получавших пониженные дозы карбапенемов (КП), согласно программе управления антибиотикотерапией (УАТ), при наличии в клинике эндемических Enterobacteriaceae, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Больные, получавшие меропенем или имипенем, находились под проспективным наблюдением УАТ для выработки подходящего режима снижения дозы антибиотика, соответствующего ожидаемому результату. Сравнивали больных, получавших сниженное или обычное назначение КП по рекомендации УАТ, в условиях присутствия в окружающей среде эндемических Enterobacteriaceae, продуцирующих БЛРС. Главным показателем был уровень успешного клинического исхода; вторичным — повторная госпитализация или смерть в течение последующих 30 дней; число побочных реакций, обусловленных антибиотиками; появление устойчивых к КП грамотрицательных бактерий; диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile* (CDAD). Рекомендации по снижению КП оценивали на 300 больных, конечные результаты получены на 204 (68,0%) больных. Демографические данные и степень тяжести заболевания в группах сравнения были сходными. Показатели клинического излечения [(183/204; 89,7% против 85/96 (88,5%),  $p=0,84$ ], как и выживаемость после выписки [173/204 (84,8%) против 79/96 (82,3%),  $p=0,58$ .] в обеих группах были сходными. В группе «деэскалации» протяжённость терапии КП была короче (6 против 8 дней,  $p < 0,001$ ), число побочных явлений меньше [11/204 (5,4%) против 12/96 (12,5%),  $p=0,037$ ], как и случаев диареи [9/204 (4,4%) против 12/96 (12,5%),  $p=0,015$ ], отмечались более низкие показатели приобретения КП-устойчивого *Acinetobacter baumannii* [4/204 (2,0%) против 7/96 (7,3%),  $p=0,042$ ] и случаев CDAD [2/204 (1,0%) против 4/96 (4,2%),  $p=0,081$ ]. Настоящее исследование показало, что управляемое уменьшение КП приводит к сравнимым показателям клинического излечения, но меньшему числу побочных эффектов и случаев развития устойчи-

восте. Данный подход безопасен, практичен и его следует рассматривать в качестве ключевого компонента УАТ.

\* Department of Pharmacy, Faculty of Science, National University of Singapore, 18 Science Drive 4, 117543, Singapore.

**ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО СОЕДИНЕНИЯ, ПОТЕНЦИИРУЮЩЕГО АКТИВНОСТЬ БЕТАЛАКТАМОВ В ОТНОШЕНИИ ГРАМ(+) И ГРАМ(-) ПАТОГЕНОВ.**

**CHARACTERIZATION OF A NOVEL SMALL MOLECULE THAT POTENTIATES  $\beta$ -LACTAM ACTIVITY AGAINST GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE PATHOGENS / D. R. NAIR, J. M. MONTEIRO, G. MEMMI, J. THANASSI, M. PUCCI, J. SCHWARTZMAN, M. G. PINHO, AMBROSE L. CHEUNG\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY APRIL 2015; 59: 4: 1876–1885.**

При изучении бактерицидного действия комбинации низкомолекулярных соединений с суб-МПК бета-лактамов на метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA) штамм USA300 было обнаружено соединение, обозначенное DNAC-1, которое усиливало действие оксациллина, снижая МПК с 64 до 0,25 мкг/мл. Флуоресцентное микроскопирование показало, что при 15-минутной экспозиции с DNAC-1 при 2×МПК происходит разрушение структур мембраны. По результатам окрашивания DiOC<sub>2</sub> (3,3'-диэтилоксакарбоцианин иодид) проникновение антибиотика в клетку сопровождалось быстрой потерей целостности мембраны. Макромолекулярный анализ продемонстрировал, что DNAC-1 подавляет синтез клеточной стенки стафилококка. Трансмиссионное электронное микроскопирование обработанных DNAC-1 клеток MRSA USA300 выявило слабые утолщения клеточной стенки и мезосомо-подобные образования в цитозоле. Экспозиция USA 300 клеток с DNAC-1 ассоциировалась с нарушением локализации FtsZ, сопровождаемой локализацией ПСБ2 и ПСБ4 вне перегородки, и умеренной активацией *vraRS*- опосредованного отклика клеточной стенки на стресс. DNAC-1 не оказывал какого-либо токсического действия на клетки хозяина (млекопитающего). Комбинация DNAC-1 с цефтриаксоном была также эффективна в отношении ряда грамотрицательных патогенов. На мышинной модели подкожного инфицирования 10<sup>8</sup> КОЕ USA300 одновременное введение DNAC-1 и суб-МПК оксациллина, как и одного DNAC-1 вызывало снижение бактериальной нагрузки на 6-лог и уменьшение образования абсцесса по сравнению с контролем (без обработки). Авторы полагают, что DNAC-1, обладая двойным механизмом

действия: на клеточную мембрану и клеточную стенку, является перспективным для разработки комбинированной терапии в отношении многих широко распространённых бактериальных патогенов.

\* Department of Microbiology and Immunology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire, USA.

**НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ «КВОРУМ-СЕНСИНГ», СПОСОБСТВУЮТ ЗАЖИВЛЕНИЮ РАН, ИНФИЦИРОВАННЫХ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA), И ПОВЫШАЮТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ MRSA К БЕТАЛАКТАМАМ.**

**NOVEL QUORUM-QUENCHING AGENTS PROMOTE METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) WOUND HEALING AND SENSITIZE MRSA TO  $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS / D. KUO, G. YU\*, W. HOCH, D. GABAY, L. LONG, M. GHANNOUM, N. NAGY, C. V. HARDING, R. VISWANATHAN, M. SHOHAM\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MARCH 2015; 59: 3: 1512–1518.**

Сокращающийся арсенал антибиотиков для лечения инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* (MRSA), требует новых способов лечения. Соединения, подавляющие «кворум-сенсинг» (СПКК), представляют альтернативный или вспомогательный подход в антибиотикотерапии. На модельных MRSA-инфекциях у животных была проверена эффективность трёх биарил оксикетонных соединений, описанных ранее (F1, F12, и F19; G. Yu, D. Kuo, M. Shoham, and R. Viswanathan, ACS Comb Sci 16:85–91, 2014). Местная терапия раневых MRSA инфекций у мышей с помощью F1 и F12 способствовала более быстрому заживлению ран по сравнению с необработанным контролем. Соединения F1, F12 и F19 значительно повышали выживаемость MRSA-инфицированных личинок насекомых. Комбинированная терапия СПКК с цефалотином и нафциллином, к которым MRSA устойчив при монотерапии, вызывала дополнительное повышение выживаемости. Сенсибилизация MRSA к антибиотикам с помощью СПКК носит синергидный характер, что также наблюдается *in vitro*. Добавление 1 мкг/мл F1, F12 и F19 снижает МПК нафциллина примерно в 50 раз до значений, сравнимых со значениями МПК ванкомицина, часто назначаемого при MRSA инфекциях. Полученные данные свидетельствуют о возможности возвращения с помощью СПКК в арсенал антимикробной терапии антибиотиков, вышедших из употребления.

\* Department of Biochemistry, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.



**СУБЛЕТАЛЬНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАРБАПЕНЕМОВ НАРУШАЮТ МОРФОЛОГИЮ КЛЕТКИ И ГЕНОМНУЮ ЭКСПРЕССИЮ В ПЛЁНКАХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.**

**SUBLETHAL CONCENTRATIONS OF CARBAPENEMS ALTER CELL MORPHOLOGY AND GENOMIC EXPRESSION OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BIOFILMS / T. A. VAN LAAR, T. CHEN, T. YOU, K. P. LEUNG\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MARCH 2015; 59: 3: 1707–1717.**

*Klebsiella pneumoniae*, грам(-) бактерия, обычно вызывает пневмонию у больных с ослабленным иммунитетом, а также является преобладающим возбудителем нозокомиальных постхирургических и раневых инфекций. Многие штаммы *K.pneumoniae* характеризуются мультилекарственной устойчивостью. Клинический штамм *K.pneumoniae*, выделенный из раны военнослужащего, был устойчив ко многим обычно используемым антибиотикам, но чувствителен к карбапенемам. Он образовывал биоплёнку *in vitro*, тем самым повышая устойчивость патогена и затрудняя клиренс раны. Было интересно выяснить, как лечение сублетальными концентрациями карбапенема специфически влияет на морфологию и геномную экспрессию биоплёнки *K.pneumoniae*. Сканирующее электронное микроскопирование показало резкие морфологические различия между необработанными и обработанными плёнками, состоящие в округлённости, пузырчатости и вдавленности поверхности обработанных клеток. Сравнительный транскриптомный анализ, выполненный по технологии секвенирования РНК (RNK-Seq), идентифицировал большое число открытых считывающих рамок (ОСР), по-разному регулирующих отклик на обработку карбапенемом в течение 2 и 24 ч. ОСР, активизирующиеся при обработке карбапенемом, включали гены, определяющие устойчивость, а также кодирующие антипортеры и аутоиндукторы. К ОСР, снижающим активность, относились кодирующие транспортёры металлов, белки биосинтеза мембран и определяющие подвижность клетки. Количественная ПЦР в реальном времени подтвердила основную направленность некоторых по-разному регулируемых ОСР. Обработка биоплёнок *K.pneumoniae* сублетальными концентрациями карбапенемов индуцировала широкий круг фенотипических и гено-экспрессивных изменений. Исследование выявило некоторые механизмы влияния сублетальных концентраций карбапенемов на фитнес в целом и патогенный потенциал клеток биоплёнки *K.pneumoniae*.

\* Microbiology Branch, U. S. Army Dental and Trauma Research Detachment, Institute of Surgical Research, JBSA Fort Sam Houston, Texas, USA.

**ВЛИЯНИЕ ЭРТАПЕНЕМА НА АНТИМИКРОБНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ ИНДИКАТОРНОЙ (SENTINEL) ГРУППЫ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ: 6-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ.**

**IMPACT OF ERTAPENEM ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN A SENTINEL GROUP OF GRAM-NEGATIVE BACILLI: A 6 YEAR ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE STUDY / C. A. RODRIGUEZ-OSORIO, C. O. SANCHEZ-MARTINEZ, J. ARAUJO-MELENDEZ, E. CRIOLLO, A. E. MACIAS-HERNANDEZ, A. PONCE-DE-LEON, S. PONCE-DE-LEON, J. SIFUENTES-OSORNIO\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 3: 914–921.**

Определяли влияние эртапенема на развитие устойчивости *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и комплекса *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* к различным антимикробным препаратам с учётом значимых больничных факторов. В ведущем медицинском центре было выполнено ретроспективное исследование, охватывающее период с сентября 2002 г. по август 2008 г. Вклад эртапенема в развитие устойчивости указанных бактерий оценивали многофакторным линейным регрессивным анализом, принимая во внимание продолжительность пребывания в стационаре, показатель приобретённых внутрибольничных инфекций и применение 10 разных антибиотиков, включая 2 карбапенема. При нескорректированном анализе в процессе исследования было выявлено значительно большее число устойчивых к меропенему/имипенему штаммов грамотрицательных бактерий на 1000 изолятов у *E.coli* ( $0,46 \pm 0,22$ ,  $p < 0,05$ ), *P.aeruginosa* ( $6,26 \pm 2,26$ ,  $p < 0,05$ ), *K.pneumoniae* ( $8,06 \pm 1,50$ ,  $p < 0,0005$ ) и комплекса *A.baumannii-calcoaceticus* ( $25,39 \pm 6,81$ ,  $p < 0,0005$ ). Повышенная устойчивость к цефепиму и другим цефалоспорином расширенного спектра наблюдалась у *E.coli* ( $9,55 \pm 1,45$ ,  $p < 0,0005$ ) и *K.pneumoniae* ( $15,21 \pm 2,42$ ,  $p < 0,0005$ ). Комплекс *A.baumannii-calcoaceticus* также показал повышенную устойчивость к испытанным антибиотикам, кроме амикацина. При скорректированном анализе эртапенем не ассоциировался с изменениями устойчивости любого из указанных патогенов при любой антимикробной комбинации. Таким образом, при учёте всех факторов изменения устойчивости в индикаторной группе грам(-) бактерий не были связаны с эртапенемом, хотя при нескорректированном анализе наблюдались значительные вариации в устойчивости к различным антибиотикам. Полученные результаты свидетельствуют о важности применения базовых локальных уровней устойчивости и программ управления антибиотикотерапией в целях преодоления глобального

появления и распространения антимикробной устойчивости.

\* Department of Medicine, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México City, México.

**IN VITRO АКТИВНОСТЬ RX-P873 В ОТНОШЕНИИ ENTEROBACTERIACEAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA И ACINETOBACTER BAUMANNII.**

**IN VITRO ACTIVITY OF RX-P873 AGAINST ENTEROBACTERIACEAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND ACINETOBACTER BAUMANNII /R. K. FLAMM\*, P. R. RHOMBERG, R. N. JONES, D. J. FARRELL // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY APRIL 2015; 59: 4: 2280—2285.**

RX-P873 — новый антибиотик из серии пирролоцитозинонов, обладающий высоким аффинитетом к бактериальным рибосомам и широким антибактериальным спектром. Пирролоцитозины проявили *in vitro* активность в отношении мультирезистентных штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий, вызывающих осложнённые инфекции мочевого тракта, кожи, лёгких и сепсис. В 2012 г. в рамках Всемирной наблюдательной программы в Северной Америке и Европе было собрано 657 штаммов Enterobacteriaceae, 200 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и 202 штаммов *Acinetobacter baumannii*, которые были протестированы *in vitro* микроразведениями в бульоне по методологии CLSI. RX-P873 (МПК<sub>90</sub>, 0,5 мкг/мл) был в >32 раза активнее цефтазидима и подавлял 97,1% и 99,5% штаммов Enterobacteriaceae, имеющих значения МПК ≤1 и ≤4 мкг/мл соответственно. Только 3 штамма (все индол-положительные протеи) имели МПК >4 мкг/мл. RX-P873 (МПК<sub>50/90</sub>, 2/4 мкг/мл) продемонстрировал высокую активность в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, включая не чувствительные к цефтазидиму или меропенему. В отношении штаммов *P.aeruginosa* RX-P873 был в два раза менее активен, чем тобрамицин (МПК<sub>90</sub>, 2 мкг/мл; 91,0% чувствительность) и колистин (МПК<sub>90</sub>, 2 мкг/мл; 99,5% чувствительность), но в два раза активнее амикацина (МПК<sub>90</sub>, 8 мкг/мл; 93,5% чувствительность) и меропенема (МПК<sub>90</sub>, 8 мкг/мл; 76,0% чувствительность). RX-P873 как наиболее активный в отношении *Acinetobacter baumannii* (МПК<sub>90</sub>, 1 мкг/мл) вдвое превосходил активность колистина (МПК<sub>90</sub>, 2 мкг/мл; 97,0% чувствительность) и в 4 раза активность тигециклина (МПК<sub>90</sub>, 4 мкг/мл). Новое соединение заслуживает дальнейшего изучения его активности в отношении мультирезистентных грамотрицательных бактерий.

\* JMI Laboratories, North Liberty, Iowa, USA.

**АЗИТРОМИЦИН И ЦИПРОФЛОКСАЦИН: ВОЗМОЖНАЯ СИНЕРГИДНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ПРИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВОГО ТРАКТА, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ОБРАЗОВАНИЕМ БИОПЛЁНОК.**

**AZITHROMYCIN AND CIPROFLOXACIN: A POSSIBLE SYNERGISTIC COMBINATION AGAINST PSEUDOMONAS AERUGINOSA BIOFILM-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS/ H. SAINI, S. CHHIBBER, K. HARJAI\* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2015; 45: 4: 359—367.**

Нозокомиальные инфекции всё чаще сопровождаются образованием биоплёнок. По мере возрастания устойчивости биоплёнок к антибиотикам монотерапия становится неэффективной, и для эрадикации биоплёнок требуется комбинированная терапия. Оценивали активность азитромицина (АЗМ) и ципрофлоксацина (ЦИП) по отдельности и в комбинации *in vitro* и на модели инфекции мочевого тракта (ИМТ), вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, образующей биоплёнку, у мышей. Антибактериальную и антиплёночную активность антибиотиков отдельно и в комбинации оценивали по индексу фракционной ингибиторной концентрации (FICI), динамике гибели клеток во времени («time-kill») и с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопирования (КЛСМ). *In vivo* эффективность определяли на модели ИМТ по бактериальной нагрузке в почках и жёлчном пузыре, почечной гистопатологии, индексу патологических факторов (MDA, NO), провоспалительным (MIP-2 и IL-6) и противовоспалительным (IL-10) цитокинам. Значения МПК для АЗМ и ЦИП для штамма PAO1 составили 256 и 0,5 мкг/мл; МБЭК (минимальная бактерицидная эффективная концентрация) — 4096 и 1024 мкг/мл соответственно. Синергидное взаимодействие АЗМ и ЦИП наблюдалось как в отношении планктонных, так и заключённых в биоплёнке клеток (FICI < 0,5). По данным КЛСМ, комбинация антибиотиков на уровне МПК также подавляла образование биоплёнки. При пероральном введении мышам АЗМ (500 мг/кг) плюс ЦИП (30 мг/кг) в течение 4 дней ускорялся клиренс почек и жёлчного пузыря, улучшалась картина почечной гистопатологии, снижались показатели MDA и NO, значительно уменьшались значения MIP-2 и IL-6 и увеличивались значения IL-10 в почках ( $P < 0,0001$ ). Таким образом, комбинированная терапия АЗМ+ЦИП является перспективной в отношении плёнообразующих ИМТ, т. к. обеспечивает антибактериальный, иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект.

\* Department of Microbiology, Basic Medical Sciences Block-I, South Campus, Panjab University, Chandigarh 160014, India.

**IN VITRO** АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЦЕФТАЗИДИМ+АВИБАКТАМ В ОТНОШЕНИИ ENTEROBACTERIACEAE, ВКЛЮЧАЯ ШТАММЫ, ОБРАЗУЮЩИЕ ХОРОШО ИЗУЧЕННЫЕ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ.

**IN VITRO** ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF THE CEFTAZIDIME-AVIBACTAM COMBINATION AGAINST ENTEROBACTERIACEAE, INCLUDING STRAINS WITH WELL-CHARACTERIZED B-LACTAMASES / P. LEVASSEUR\*, A.-M. GIRARD\*, C. MIOSSEC\*, J. PACE\*, K. COLEMAN\* // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY** APRIL 2015; 59: 4: 1931–1934.

Новый ингибитор бета-лактамаз авибактам подавляет ферменты классов А, С и некоторые из класса D. На примере коллекции клинических штаммов Enterobacteriaceae с преобладанием устойчивых штаммов и продуцентов охарактеризованных сериновых бета-лактамаз была определена *in vitro* антибактериальная активность комбинации цефтазидим+авибактам. Ингибитор добавляли или в фиксированных весовых соотношениях с цефтазидимом или в фиксированных концентрациях. Последняя комбинация более результативно усиливала антибактериальную активность. В присутствии 4 мкг/мл авибактама значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> цефтазидима (0,25 и 2 мкг/мл соответственно) были значительно ниже пограничных концентраций цефтазидима согласно критериям CLSI. Сравнительные исследования с антимикробными референс-препаратами были выполнены с использованием фиксированных концентраций ингибитора. Для большинства чувствительных и не чувствительных к цефтазидиму штаммов добавление авибактама приводило к существенно увеличению активности цефтазидима; в основном снижение МПК у штаммов-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра достигало 256 раз; продуцентов СТХ-М — 8—32 раз; продуцентов КРС более чем 128 раз. В целом значения МПК комбинации цефтазидим+авибактам были значительно ниже значений МПК антибиотиков сравнения: пиперациллин-тазобактама, цефотаксима, цефтиаксона, цефепима, и были сравнимы или выше значений имипенема.

\* Novexel SA, Romainville, France.

**IN VITRO** АКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ РИФАМПИНА С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ В ОТНОШЕНИИ

**МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ACINETOBACTER BAUMANNII.**

**IN VITRO** ACTIVITIES OF COMBINATIONS OF RIFAMPIN WITH OTHER ANTIMICROBIALS AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII / Y. BAI, B. LIU, T. WANG, Y. CAI, B. LIANG, R. WANG\*, Y. LIU, J. WANG // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY** MARCH 2015; 59: 3: 1466—1471.

Лечение инфекций, вызванных мультирезистентным (MDR) *Acinetobacter baumannii*, становится глобальной медицинской проблемой. При увеличении числа идентифицированных инфекций MDR *A.baumannii* и сообщений о них количество эффективных клинических способов лечения снижается. Задачей исследования было определить *in vitro* активность комбинаций рифампина с другими антибиотиками, включая биापенем, колистин и тигециклин, в отношении 73 клинических штаммов MDR *A.baumannii*, выделенных на А-уровне в больницах общего профиля в Пекине. Были определены значения МПК рифампина, биапенема, колистина и тигециклина. Методом шахматной доски были определены индексы фракционных ингибиторных концентраций (FICI) и синергидность действия комбинаций в отношении указанных штаммов. Значения МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub> и МПК<sub>range</sub> рифампина в комбинациях с биапенемом, колистином и тигециклином были отчетливо ниже аналогичных значений 4 антибиотиков (рифампина, биапенема, колистина и тигециклина) в отдельности. Действие комбинаций рифампина с биапенемом, колистином и тигециклином носило следующий характер: синергидное взаимодействие (FICI≤0,5) у 31,51, 34,25 и 31,51% штаммов; частично синергидное взаимодействие (0,5<FICI<1) у 49,31, 43,83 и 47,94% штаммов; аддитивное взаимодействие (FICI=1) у 19,18, 21,92 и 20,55% штаммов соответственно. Индифферентного (1<FICI<4) и антагонистического (1<FICI<4) взаимодействий антибиотиков не было отмечено. Таким образом, комбинации рифампина с биапенемом, колистином и тигециклином могут представлять в будущем альтернативные способы лечения MDR *A.baumannii* инфекций.

\* Center of Medicine Clinical Research, Translational Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China.

**АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ЛИПОСОМАЛЬНОГО АЗИТРОМИЦИНА В ОТНОШЕНИИ PSEUDOMONAS ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.**

**ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF LIPOSOMAL AZITHROMYCIN FOR *PSEUDOMONAS* INFECTIONS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS / V. S. SOLLETTI, M. ALHARIRI, M. HALWANI, A. OMRI\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 3: 784—796.**

Методом дегидратации-регидратации везикул была разработана новая липосомальная лекарственная форма азитромицина (АЗМ), проверена её антимикробная эффективность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, и охарактеризованы её свойства. Значения МПК и МБК определяли методом микроразведений в бульоне. Активность липосомального АЗМ в отношении плёнообразующего штамма *P.aeruginosa* оценивали на Calgary устройстве для биоплёнок. Действие субингибиторных концентраций липосомального АЗМ на вирулентные свойства и подвижность бактерий испытывали на штаммах *P.aeruginosa*. Методом проточной цитометрии исследовали взаимодействие бактерий и липосом. Токсичность липосомальной формы АЗМ оценивали *in vitro* на эритроцитах и A549 лёгочных клетках. Средний диаметр липосом АЗМ составлял  $406,07 \pm 45$  нм, показатель инкапсулирования был равен  $23,8 \pm 0,2\%$ . Значения МПК и МБК липосомального АЗМ были существенно ниже значений свободного АЗМ. Липосомальный АЗМ значительно снижал количество бактерий в биоплёнке, ослаблял образование различных вирулентных факторов и разные виды подвижности бактериальных клеток. По данным проточной цитометрии липосомы взаимодействовали с бактериальными мембранами. Гемолитического и токсического действия липосомальной формы АЗМ на животные клетки отмечено не было. Результаты исследования означают, что новая липосомальная лекарственная форма АЗМ может повышать безопасность и эффективность АЗМ у больных, инфицированных *P.aeruginosa*.

\* The Novel Drug and Vaccine Delivery Systems Facility, Department of Chemistry and Biochemistry, Laurentian University, Sudbury, Ontario, Canada P3E 2C6.

**ФОРМА ОПРЕДЕЛЯЕТ РЕЗУЛЬТАТ: КОРОТКИЕ ЭКСПОЗИЦИИ С ВЫСОКИМИ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ СВОДЯТ К МИНИМУМУ ВОЗНИКНОВЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К ФТОРХИНОЛОНАМ У *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.**

**SHAPE DOES MATTER: SHORT HIGH-CONCENTRATION EXPOSURE MINIMIZES RESISTANCE EMERGENCE FOR FLUOROQUINOLONES IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / V. E. REES, J. B. BULITTA, R. L. NATION,**

**B. T. TSUJI, F. SÖRGE, C. B. LANDERSDORFER\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 3: 818—826.**

В случае с фторхинолонами отношение площади области под кривой «концентрация свободного антибиотика в плазме-время» к МПК ( $fAUC/MPK$ ) наилучшим образом прогнозирует гибель бактерий у мышей и исходы у больных. Но остаётся неизвестным, как характер профиля концентрации антибиотика влияет на возникновение устойчивости. Сравнивали гибель бактерий и возникновение устойчивости при различной концентрации ципрофлоксацина (ЦИП) и одном и том же значении  $fAUC/MPK$ , и определяли продолжительность экспозиции с ЦИП, которая сводила бы к минимуму возникновение устойчивости. Статические исследования «time-kill» свыше 24 ч со штаммом *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 показали соотношение  $fAUC/MPK$ , равное 44 и 132 при  $MPK_{цип}$  0,25 мг/л и соотношение  $fAUC/MPK$ , равное 22, 44 и 132 в присутствии ципрофлоксацина + ингибитор помпового выброса ( $MPK_{цип+инв}$  0,031 мг/л) при исходном инокуюме  $10^4$ ,  $10^5$  и  $10^6$  КОЕ/мл. ЦИП добавляли на 0 час. и быстро удаляли через 1, 4, 10, 16 и 24 ч. Частоты мутаций и значения МПК определяли через 24 ч. При высоких концентрациях ЦИП в течение 1—10 ч наблюдалась более быстрая и экстенсивная начальная гибель клеток по сравнению с 16—24 часовой экспозицией при том же значении  $fAUC/MPK$ . При 1—10 ч экспозиции устойчивость не развивалась, хотя вторичный рост чувствительных бактерий был обширным. Экспозиция с ЦИП свыше 24 час. замедляла вторичный рост, но к 24 ч количество ЦИП-устойчивых бактерий при  $5 \times MPK$  приумножалось до  $5 \log_{10}$  и почти полностью замещало чувствительные бактерии; значение МПК при этом возрастало в 4—8 раз. Устойчивость развивалась при  $3 \times MPK$  ЦИП, но не при  $5 \times MPK$ , когда подавлялся выброс. Присутствующие устойчивые субпопуляции экстенсивно приумножаются при 24- и 16-часовых, но не при более коротких экспозициях. Итак, характер профиля концентрации ЦИП является определяющим для минимизации возникновения устойчивости.

\* Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University (Parkville Campus), Parkville, Victoria 3052, Australia.

**АНТИПСЕВДОМОНАДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЕМОНСТРИРУЮТ РАЗЛИЧНУЮ ФАРМАКОДИНАМИКУ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С НЕЙТРОФИЛАМИ ЧЕЛОВЕКА, НАПРАВЛЕННОГО**

**ПРОТИВ ЗРЕЛЫХ ПЛЁНОК *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.**

**ANTIPSEUDOMONAL AGENTS EXHIBIT DIFFERENTIAL PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS WITH HUMAN POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES AGAINST ESTABLISHED BIOFILMS OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / A. CHATZIMOSCHOU, M. SIMITSOPOULOU, C. ANTACHOPOULOS, T. J. WALSH, E. ROILIDES\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY APRIL 2015; 59: 4: 2198–2205.**

*Pseudomonas aeruginosa* – самый распространённый патоген, инфицирующий нижние отделы дыхательного тракта у больных муковисцидозом, где он образует трахеобронхиальные биоплёнки. Псевдомонадные биоплёнки устойчивы к действию антибиотиков и фагоцитарных клеток, обуславливающих иммунитет, что приводит к рецидивам инфекции. Очень мало известно о взаимодействии антипсевдомонадных препаратов с фагоцитарными клетками в процессе эрадикации *P.aeruginosa* биоплёнок. Изучали способность трёх антипсевдомонадных антибиотиков, амикацина (АМК), цефтазидима (ЦАЗ) и ципрофлоксацина (ЦИП), взаимодействовать с нейтрофилами человека (НФЧ) против биоплёнок и планктонных клеток штаммов *P.aeruginosa*, выделенных из мокроты больных муковисцидозом. Три (3) штамма были устойчивы, а другие 3 – чувствительны к каждому из указанных антибиотиков. Исследуемые концентрации антибиотиков (2, 8 и 32 мг/л) были субингибиторными для биоплёнок устойчивых штаммов, тогда как для чувствительных штаммов они находились в интервале между субингибиторными и  $2 \times \text{МПК}$ . Активность каждого антибиотика и его комбинации с НФЧ в отношении 48-час зрелых биоплёнок или планктонных клеток определяли с ХТТ [2,3-бис(2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил)-2*H*-тетразолиум-5-карбоксамид]. Все комбинации АМК с НФЧ оказывали в отношении планктонных клеток и биоплёнок, образуемых штаммами *P.aeruginosa*, синергидный или аддитивный эффект при сравнении с действием каждого отдельного компонента комбинации. Более 75% комбинаций с ЦАЗ демонстрировали аддитивный эффект при действии на биоплёнки *P.aeruginosa*. Взаимодействие ЦИП с НФЧ против биоплёнок *P.aeruginosa* происходило по антагонистическому сценарию или отсутствовало совсем. Результаты исследования показали более выраженное взаимодействие НФЧ с АМК, чем с ЦАЗ и особенно ЦИП в отношении штаммов *P.aeruginosa*, выделенных из дыхательного тракта больных муковисцидозом.

\* Infectious Diseases Laboratory, 3rd Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Aristotle University

School of Health Sciences, Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece.

**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВОРИКОНАЗОЛА, КАСПОФУНГИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ В КАЧЕСТВЕ ОСНОВНОЙ И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЁЗА У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ.**

**CLINICAL EXPERIENCE OF THE USE OF VORICONAZOLE, CASPOFUNGIN OR THE COMBINATION IN PRIMARY AND SALVAGE THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES / I. I. RAAD\*, A. EL ZAKHEM, G. EL HELOU, Y. JIANG, D. P. KONTOYIANNIS, R. HACHEM // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS MARCH 2015; 45: 3: 283–288.**

Инвазивный аспергиллёз (ИА) является жизнеугрожающей инфекцией для тяжёлых иммунодефицитных больных с гематологическими злокачественными новообразованиями (ГЗН). Сравнивали эффективность и безопасность каспофунгина, вориконазола и их комбинации при основной и вспомогательной терапии больных ИА. В исследование были включены 181 больной с ГЗН и ИА, которые получали в качестве основной или вспомогательной терапии каспофунгин, вориконазол или их комбинацию. Были проанализированы результаты 138 больных, прошедших  $\geq 7$ -дневный курс лечения. Восемьдесят шесть (86) больных получали основное противогрибковое лечение (15 – каспофунгин, 38 – вориконазол, 33 – оба антимикотика). Из принимавших вспомогательную терапию 17 получали каспофунгин, 24 – вориконазол, 35 – оба антимикотика. В группе основной терапии различий в отклике на лечение не было, хотя каспофунгин ассоциировался с более высоким уровнем смертности от ИА. Многофакторный анализ рисков при основной противогрибковой терапии показал, что вориконазол независимо ассоциируется с более низким уровнем смертности от ИА, чем каспофунгин (отношение рисков = 0,2, 95% ДИ 0,06–0,96;  $p=0,04$ ). В группе вспомогательной терапии во всех трёх п/группах были сходные отклики и уровень смертности от ИА. Комбинация вориконазола и каспофунгина не имела преимуществ по исходам перед вориконазолом как при основной, так и вспомогательной терапии больных с ГЗН. Но при монотерапии вориконазол ассоциировался с более низким показателем смертности, обусловленной аспергиллёзом, чем каспофунгин.

\* Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of



Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA.

**СИЛА СИНЕРГИДНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ПОСАКОНАЗОЛОМ И КАСПОФУНГИНОМ ЗАВИСИТ ОТ ИМЕЮЩЕГОСЯ МЕХАНИЗМА УСТОЙЧИВОСТИ *ASPERGILLUS FUMIGATUS* К АЗОЛАМ.**

**THE STRENGTH OF SYNERGISTIC INTERACTION BETWEEN POSACONAZOLE AND CASPOFUNGIN DEPENDS ON THE UNDERLYING AZOLE RESISTANCE MECHANISM OF *ASPERGILLUS FUMIGATUS* / E. MAVRIDOU\*, J. MELETIADIS, A. RIJS, J. W. MOUTON, P. E. VERWEIJ // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MARCH 2015; 59: 3: 1738—1744.**

В основе большинства механизмов устойчивости *Aspergillus fumigatus* к азолам лежат мутации в *cup51A* гене. Ввиду того что азолы менее эффективны в отношении штаммов *A. fumigatus* с множественной устойчивостью к азолам, для лечения таких инфекций нужны новые терапевтические подходы. Исследовали *in vitro* комбинацию посаконазола (ПОС) и каспофунгина (КАС) в отношении 20 штаммов дикого типа и 10 штаммов с различными механизмами устойчивости. Рост грибка оценивали методом с использованием ХТТ [внутренняя соль 2,3-бис (2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил)-2Н-тетразолиум-5-карбоксамидата]. Фармакодинамические взаимодействия оценивали по индексу фракционной ингибиторной концентрации (FIC<sub>i</sub>) на основе

10% (FIC<sub>i</sub>-0), 25% (FIC<sub>i</sub>-1) или 53,0% (FIC<sub>i</sub>-2) роста; фракционные ингибиторные концентрации (FIC) коррелировали с концентрациями ПОС и КАС. Заключение о синергизме или антагонизме делали, если статистически значимые FIC<sub>i</sub> (*t* тест,  $p < 0,05$ ) были ниже 1 или выше 1,25 соответственно. Значительный синергизм был отмечен у всех штаммов при среднем значении FIC<sub>i</sub>-0 в пределах 0,28—0,75 (медиана, 0,46). Более сильное синергидное взаимодействие наблюдалось при FIC<sub>i</sub>-1 (медиана, 0,18; пределы, 0,07—0,47) и FIC<sub>i</sub>-2 (0,31; 0,07—0,6). Значения FIC<sub>i</sub>-2 для штаммов с «тандем-повторными» мутациями в кодоне M220 были ниже, чем для других штаммов. Значения FIC-2 коррелировали с МПК ПОС в обратно пропорциональной зависимости ( $r_s = -0,52$ ,  $p = 0,0006$ ) или линейно, если соотношение концентраций антимикотиков в комбинации было выше МПК ПОС ( $r_s = 0,76$ ,  $p < 0,0001$ ) и КАС ( $r_s = 0,52$ ,  $p = 0,0004$ ). Синергидный эффект комбинации ПОС/КАС в отношении штаммов *A. fumigatus* зависел от заложенного механизма устойчивости. Более того, как было показано, синергизм комбинации был сильнее выражен в отношении штаммов с более высокими значениями МПК по сравнению со штаммами дикого типа.

\* Department of Medical Microbiology, Radboud University Medical Centre of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands.

**Материал подготовлен Н. С. Бондаревой**



