

Т.А.Бондарева, А.Ю.Поярков, Е.Ю.Вахнов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧУМЫФГУ «48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства Обороны
Российской Федерации», Киров

Изучена возможность использования современного иммуномодулятора «Полиоксидоний» при лечении чумы. В экспериментальной генерализованной форме инфекции у белых мышей, вызванной штаммом *Yersinia pestis* 231, являющимся типичным представителем континентальной разновидности чумного микроба, выявлено повышение эффективности антибиотикотерапии при включении полиоксидония в схему лечения. Показано увеличение продолжительности жизни и повышение количества выживших животных, зараженных возбудителем чумы как при профилактическом, так и экстренном введении полиоксидония на фоне лечения антибиотиком.

Ключевые слова: чума, полиоксидоний, иммуномодуляторы, генерализованная форма инфекции.

Чума – одно из наиболее опасных инфекционных заболеваний бактериальной природы. По мнению многих специалистов, *Yersinia pestis* входит в число наиболее вероятных поражающих агентов, которые могут быть использованы в составе биологических средств терроризма [10, 15, 16]. При этом наиболее опасным является скрытное (диверсионное) применение возбудителя, когда факт использования *Y. pestis* будет установлен лишь при возникновении манифестных форм болезни, на стадии разгара заболевания [11].

Ситуация осложняется уменьшением объемов противоэпидемических мероприятий на эндемичных территориях, отсутствием подготовленного медицинского персонала, а также недостаточным оснащением медицинских учреждений диагностическими и лечебными препаратами. Все это может быть причиной позднего выявления заболевания у людей на стадии генерализации инфекционного процесса [11, 13].

Исследователями отмечалось, что в качестве основных особенностей развития инфекционного процесса при чуме является скоротечность заболевания, быстрый переход его в генерализованную форму, завершающуюся выраженной интоксикацией и летальным исходом [4, 17]. Несмотря на достаточно широкий круг эффективных химиопрепаратов, благоприятный исход болезни возможен лишь при проведении лечения на ее ранних этапах [11, 12, 14]. В то же время большинством авторов показано, что терапия генерализованной формы чумной инфекции возможна лишь при комплексном применении препаратов, включающих, наряду с антибиотиками, и патогенетические лекарственные средства [14].

В последние годы достигнуты большие успехи в изучении возникновения и течения септического синдрома, что позволило определить ряд новых подходов в лечении этого осложнения как в эксперименте, так и в клинике [1]. Одним из них является использование иммуностропных препаратов.

Развитие современной медицины и фарма-

кологии позволило получить большое число новых (синтетических) иммуностропных препаратов («Тимоген», «Неоген», «Тимадепрессин», «Имунофан», «Миелопид», глюкозоаминилдипептид – ГМДП, «Липоксид», «Полиоксидоний»). Однако лабораторные и клинические исследования, проведенные в ряде медицинских центров, показали, что одним из наиболее эффективных иммуностропных препаратов при сепсисе и септическом шоке является «Полиоксидоний» (производство ООО «Иммафарма», Москва) [2, 9].

Полиоксидоний представляет собой физиологически активное высокомолекулярное соединение, обладающее выраженной иммуностропной активностью [8, 9]. Препарат оказывает активирующее влияние на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет, а также подавляющее действие на образование внеклеточных форм кислорода и значительно повышает количество перекиси водорода в лейкоцитах. Кроме того, препарат регулирует продукцию провоспалительных цитокинов. Так было выявлено, что полиоксидоний усиливает образование фактора некроза опухоли у лиц с исходно пониженным или средним его уровнем, у людей с исходно повышенным синтезом этого цитокина снижает его продукцию [5]. Кроме того, как показали ранее проведенные исследования, полиоксидоний обладает детоксицирующими и антиоксидантными свойствами. Наличие данных свойств у препарата было подтверждено многочисленными клиническими испытаниями при лечении септических состояний [2, 3].

Материалы и методы

В работе использовали штамм *Y. pestis* 231, являющийся типичным представителем континентальной разновидности чумного микроба, в качестве антибактериального препарата гентамицин – антибиотик группы аминогликозидов («Дальхимфарм», Россия), полиоксидоний (ООО «Иммафарма», Москва).

Использовались препараты с не истекшим сроком годности. Лекарственные средства вводились в максимальных дозах, рекомендованных для человека, в пересчете на массу тела животного.

Опыты по оценке эффективности комплексного лечения генерализованных форм экспериментальной чумы с использованием полиоксидония проводили на беспородных белых мышах обоего пола массой тела 18–20 г. Животных заражали в соответствии с общепринятыми методиками подкожно во внутреннюю поверхность бедра двухсуточной агаровой культурой возбудителя чумы штамма 231, выращенной при температуре 26–28 °С. Заражающая доза составила 2000 ж.м.к.

Животных начинали лечить гентамицином через 48 ч после инфицирования. Антибиотик вводился внутримышечно 3 раза в сутки во внутреннюю поверхность бедра в течение 10 сут. Суточная доза препарата составляла 1,2 мг. Полиоксидоний вводили подкожно однократно в дозе 32 мкг в сутки.

Наблюдение за животными проводили в течение 30 сут. Павших животных подвергали патоморфологическому исследованию. Специфичность гибели подтверждали путем высева мазков отпечатков органов на плотную питательную среду. Оставшихся в живых белых мышей эвтаназировали и также подвергали патолого-анатомическому исследованию. Излеченными считали животных, у которых в посевах из внутренних органов отсутствовали микробы возбудителя чумы.

Статистическая обработка материалов исследования выполнена в соответствии с общепринятыми руководствами с использованием программ BIOSSTAT 4.03 и статистического пакета программы Excel 7.0.

Результаты и обсуждение

Оценку эффективности полиоксидония на стадии генерализации инфекционного процесса проводили в опытах на белых мышах, зараженных культурой вирулентного штамма 231 *Y. pestis* в дозе 2000 ж.м.к.

Первой группе животных полиоксидоний вводили однократно за 24 ч до заражения подкожно, второй – в той же дозе через 1 ч после заражения однократно. Животные третьей группы получали препарат однократно через 48 ч после заражения, четвертой – через 48 ч после инфицирования на протяжении 5 сут. Иммуномодулятор использовали в максимальных дозах, рекомендованных для человека в пересчете на массу тела животного (32 мкг в сутки). Препарат вводился подкожно. Наряду с иммуностропным препаратом, животным через 48 ч после заражения начинали вводить гентамицин в дозе 1,2 мг в сутки.

В качестве контроля служили две группы белых мышей: первой вводили только гентамицин (группа 5) в дозе 1,2 мг в сутки через 48 ч после заражения, второй (группа 6) – лечение не проводили.

Основными критериями оценки эффективности использованных схем лечения являлись средний срок гибели, а также количество выживших животных (таблица).

Анализ приведенных в таблице данных показал, что при однократном введении полиоксидония до и во время заражения (1 и 2-я группы) гибель животных наблюдалась в более поздние сроки, чем при однократном введении на стадии генерализации инфекционного процесса (3-я группа). Средние сроки гибели составили (5,6±1,1), (5,6±0,9) и (4,8±0,6) сут соответственно. Выживаемость белых мышей в этих группах оставила 62, 58 и 26 %, соответственно, и была выше при использовании полиоксидония в ранние сроки.

При сравнении средних сроков гибели в 3-й и 4-й группах белых мышей, когда введение иммуномодулятора начинали через 48 ч и проводили однократно и в течение 5 сут, соответственно, достоверных различий не выявлено. Однако выживаемость животных в 4-й группе, при использовании полиоксидония в течение длительного срока, была значительно выше. Необходимо отметить, что сравниваемые показатели в 3-й и 4-й группах животных превышали таковые в группе контроля 6 без лечения.

В контрольных группах (5-й и 6-й) время гибели составило (4,6±0,6) и (3,7±0,3) сут, соответственно. Сравнительный анализ между группами выявил, что средние сроки гибели в группе животных, не получавших лечение, меньше, чем в других группах. Использование полиоксидония через 48 ч после заражения на протяжении 5 сут (4-я группа) позволило удлинить сроки жизни животных по сравнению как с опытными (3-я группа), так и с контрольными (5,

Изучение возможности использования полиоксидония при лечении экспериментальной чумы белых мышей на стадии генерализации инфекционного процесса

Группа	Схема лечения	Кол-во животных, взятых в опыт	Кол-во выживших животных	Среднее время гибели, сут. ($\bar{X} \pm I_{95}$)
1	Полиоксидоний 32 мкг однократно за 24 часа до заражения + гентамицин 1,2 мг в сутки (10 суток)	100	62	5,6±1,1
2	Полиоксидоний 32 мкг однократно через 1 ч после заражения + гентамицин 1,2 мг в сутки (10 сут)	100	58	5,6±0,9
3	Полиоксидоний 32 мкг в сутки через 48 ч после заражения однократно + гентамицин 1,2 мг в сутки (10 сут)	100	26	4,8±0,8
4	Полиоксидоний 32 мкг в сутки через 48 ч после заражения в течение 5 сут + гентамицин 1,2 мг в сутки (10 суток)	100	54	5,4±0,6
5	Гентамицин 1 мг в сутки через 48 ч после заражения (10 сут)	50	8	4,6±0,6
6	Без лечения	50	0	3,7±0,3

6-я группы).

В опытных группах животных, получавших наряду с гентамицином иммуномодулятор полиоксидоний, выживаемость была выше, чем в контрольной группе, получавшей гентамицин. При сравнении выживаемости в опытных группах 1, 2 и 4 отмечалась тенденция к повышению выживаемости в группах животных, которым полиоксидоний вводили до развития заболевания. Аналогичные результаты были получены другими авторами при применении иммуноотропных препаратов – мурамилдипептид, сальмозан, продигозан, иммунал и др. [6, 7].

Таким образом, в ходе настоящих исследований в опытах на белых мышках была оценена возможность использования полиоксидония при лечении экспериментальной чумы в условиях позднего начала антибиотикотерапии. Полученные результаты показали, что введение в терапевтические схемы полиоксидония достоверно повышало выживаемость животных опытной группы, получавших, наряду с антибиотиком, данный препарат, по сравнению с животными контрольной группы, которым вводили только антибактериальный препарат. Эффективность лечения при использовании полиоксидония была связана, по нашему мнению, с наличием у него, наряду с иммуномодулирующими, детоксицирующими и антиоксидантными свойствами.

С учетом полученных экспериментальных данных и большого клинического опыта по использованию данных препаратов в лечении ургентных состояний (ожоговой болезни, краш-синдрома, сепсиса, вызванного грамотрицательными микроорганизмами) можно рекомендовать использование полиоксидония для терапии генерализованных форм чумы у людей.

Добавление полиоксидония в схему лечения антибиотиками генерализованной стадии инфекционного процесса при чуме повышает выживаемость белых мышей, профилактическое или экстренное (сразу после заражения) введение полиоксидония на фоне лечения гентамицином увеличивает продолжительность жизни зараженных возбудителем чумы белых мышей и количество выживших животных, длительная терапия полиоксидонием усиливает лечебный эффект его применения в условиях позднего начала лечения антибиотиками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородов В.Б. Сепсис – современная проблема клинической медицины. Русский медицинский журнал. 1997; 5(24):1589–96.
2. Гордinskая Н.А., Пылаева С.И., Сидоркин В.Г. и др. Влияние полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных. Иммунология. 2002; 6:363–5.
3. Гордinskая Н.А., Пылаева С.И. Влияние полиокси-

дония на течение генерализованной инфекции при ожогах. Иммунология. 1999; 1:60–4.

4. Домарадский И.В. Чума. М.: Медицина; 1998.
5. Дьяконова В.А., Климова С.В., Ким К.Ф. и др. Продукция пиритинов под действием полиоксидония *in vitro*. Иммунология. 2002; 23(6):237–40.
6. Ерофеев М.К., Максакова М.А., Шадрин А.С. и др. Оценка эффективности применения препарата «иммунал» с целью профилактики гриппа и других острых респираторных заболеваний. Terra medica. 2000; 4:37–9.
7. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы. Иммунология. 2002; 23(3):132–8.
8. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства. Иммунология. 2002. 23(6):329–33.
9. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. Иммунология. 2000; 5:24–8.
10. Распоряжение Президента Российской Федерации «О контроле за экспортом из Российской Федерации возбудителей заболеваний (патогенов) человека, животных и растений, их генетически измененных форм, фрагментов генетического материала и оборудования, которые могут быть применены при создании бактериологического (биологического) и токсинного оружия» № 288 от 14.06.94.
11. Черкасский Б.А., Иванова А.А. Эпидемиологическая ситуация по зоонозам в России. Эпидемиол. и инф. бол. 1996; 2:12–5.
12. Byme W.R., Welkos S.L., Pitt M.L. et al. Antibiotic Treatment of Experimental Pneumonia Plague in Mice. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42(3):675–81.
13. Galimand M., Guiyoule A., Gerbaud G. et al. Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. N. Engl. J. Med. 1997; 337(10):677–80.
14. Gradon J.D. Plague Pneumonia. Curr. Infect. Dis. Rep. 2000; 4:244–48.
15. Inglesby T.V., Dennis D.T., Henderson D.A. et al. Plague as a Biological Weapon. JAMA. 2000; 283(17):2281–90.
16. Inglesby T.V., Crossman R., O'Toole T. A plague on your city: Observations from TOPOFF. Clin. Infect. Dis. 2001; 32:436–45.
17. Pollitzer R. Plague. Geneva: WHO; 1954.

Об авторах:

Бондарева Т.А., Поляков А.Ю., Вахнов Е.Ю. 48 НИИ Минобороны России. Киров.

T.A. Bondareva, A. Yu. Poyarkov, E. Yu. Vakhnov

Application of Polyoxidonium in the Mixed Treatment of Experimental Plague Generalized Forms

Russian Ministry of Defense 48 Central Research Institute, Kirov

Applicability of modern immunomodulator “Polyoxidonium” for plague treatment was investigated. Inclusion of Polyoxidonium in the therapeutic scheme increased efficiency of treatment with antibiotics of experimental generalized plague in mice challenged with *Yersinia pestis* strain 231, the latter being typical representative of continental variant of plague microbe. Life duration enhancement and increase of the number of survived animals challenged with plague agent were registered after prophylactic or emergency injection of Polyoxidonium against the background of treatment with antibiotic.

Key words: plague, Polyoxidonium, immunomodulators, generalized form of infection.

Authors:

Bondareva T.A., Poyarkov A.Yu., Vakhnov E.Yu. Russian Ministry of Defense 48 Central Research Institute. Kirov.

Поступила 29.10.08.