



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК [616.98:578.825.1]-085.275.2

Степанов А.В., Ярцева А.А. (antu-anna@yandex.ru), Гребенюк А.Н., Антонов В.Г., Антушевич А.Е. — Экспериментальное обоснование применения иммуномодулятора моликсан в качестве средства терапии герпесвирусной инфекции.

Герпес представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Это одна из самых распространенных вирусных инфекций человека. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 70% населения нашей планеты инфицировано вирусом простого герпеса и примерно у 10–20% из них имеются те или иные клинические проявления герпетической инфекции.

Вирусы герпеса простого 1-го типа (ВГП-1) вызывают разнообразные поражения нервной системы: энцефалиты, менингиты, миелиты, полинейропатии. Наиболее часто встречаются энцефалит или менингоэнцефалит, который может либо проявляться в виде локализованной формы поражения центральной нервной системы, либо быть одним из синдромов генерализованной герпетической инфекции, сочетаясь с поражениями кожи и внутренних органов (печень, поджелудочная железа, почки).

Определенную опасность несет генитальный герпес, вызываемый *вирусом герпеса простого 2-го типа (ВГП-2)*, который является одной из наиболее социально значимых проблем в клинической вирусологии. Последствиями генитального герпеса матери являются проблемное вынашивание плода, заболевания новорожденного.

Лечение любой нозологической формы простого герпеса представляет собой сложный медицинский аспект. Основным препаратом, используемым для терапии простого герпеса, является синтетический аналог гуанозина — ацикловир (зовиракс). Однако, несмотря на позитивные возможности терапии простого герпеса синтетическими аналогами нуклеозидов, его лечение, как правило, бывает длительным и не всегда эффективным. Побочное действие нуклеозидов проявляется в миелосупрессии, гепатотоксическом влиянии, нарушении функции нервной, иммунной систем, кишечника и почек. В связи с этим актуальной задачей медицинской науки является создание, испытание и внедрение в клиническую практику средств фармакотерапии простого герпеса, основанных на стимуляции иммунного ответа организма, позволяющих потенцировать лечебный эффект синтетических аналогов нуклеозидов, а также устраняющих или смягчающих их побочное действие. Большие потенциальные возможности в этом плане имеет поколение

пептидных иммуномодуляторов, одним из которых является препарат «Моликсан».

Целью исследования явилась экспериментальная оценка эффективности препарата «Моликсан» в качестве средства лечения генерализованного герпеса, вызываемого ВГП-1 и ВГП-2.

Исследования выполнены на белых беспородных мышах массой 16–18 г в клинике экспериментальных биологических моделей Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова в строгом соответствии с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Накопление ВГП проводили посредством интрацеребрального заражения мышей-сосунков. Инфекционную активность вирусосодержащих материалов определяли по методу Рида–Менча титрованием на мышах-сосунках. Величину ЛД₅₀ (летальная доза, вызывающая гибель 50% зараженных вирусом животных) применительно к каждому возбудителю определяли на белых беспородных мышах с расчетом этого критерия по методу Кербера в модификации И.П.Ашмарина и А.А.Воробьева (1962). Для моделирования герпетической инфекции использовали вирус герпеса простого 1-го типа, штамм УС, исходный титр вируса 10⁻² и 10⁻⁵ ЛД₅₀/мл, или вирус герпеса простого 2-го типа, штамм ВН, исходный титр вируса 10⁻² и 10⁻³ ЛД₅₀/мл. Моделирование герпетической инфекции осуществляли путем внутрибрюшинного введения животным суспензии ВГП-1 или ВГП-2 в объеме 0,5 мл. За 2 ч перед заражением животным в целях понижения естественной резистентности внутримышечно вводили 0,2 мл гидрокортизона. Моликсан (ЗАО «ФАРМА ВАМ») применяли подкожно в объеме 0,5 мл в разовой дозе 30 мг/кг по двум схемам:

- за 24 ч до заражения, одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 1 — экстренной профилактики);
- одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 2 — раннего этиотропного лечения).

Эффективность изучаемого препарата определяли по показателям выживаемости лабораторных животных и средней продолжительности жизни погибших мышей, сопоставляя данные животных подопытных (получавших соответствующие препараты) и контрольных групп.



В результате проведенных исследований установлено, что препарат «Моликсан» при введении по обеим указанным схемам оказывает выраженное защитное действие в отношении экспериментальной герпесвирусной инфекции. При этом, если моликсан применяли по схеме 1, то выживаемость инфицированных ВГП-1 животных составила 100% при титре вируса 10^{-5} ЛД₅₀/мл и 80% при титре вируса 10^{-2} ЛД₅₀/мл. Аналогичные результаты по выживаемости получены и при использовании упомянутого препарата по схеме 2: выживаемость инфицированных ВГП-1 мышей при титре вируса 10^{-5} ЛД₅₀/мл также составила 100%, а при титре вируса 10^{-2} ЛД₅₀/мл — 85%. Кроме того, введение моликсана способствовало увеличению в 3–4 раза средней продолжительности жизни погибших от ВГП-1 животных. Нельзя не отметить, что моликсан обладал практически одинаковой защитной эффективностью при заражении ВГП-1 вне зависимости от дозы вируса и схемы применения самого препарата.

Результаты последующих исследований показали, что оцениваемый препарат оказывает защитное действие и в отношении экспериментальной герпесвирусной инфекции, вызванной ВГП-2. Так, если моликсан применяли по схеме 1, то в зависимости от заражающей дозы вируса защитный эффект со-

ставлял 60–70% на фоне 100% летальности в контроле. Если же препарат применяли по схеме 2, то в этих условиях защитный эффект в зависимости от заражающей дозы вируса герпеса 2-го типа составил 60% (исходный титр вируса 10^{-2} ЛД₅₀/мл) и 80% (исходный титр вируса 10^{-3} ЛД₅₀/мл) на фоне 100% летальности у мышей контрольных групп. Следует также отметить, что применение моликсана по обеим схемам позволяло увеличить в 1,5–2,5 раза среднюю продолжительность жизни мышей, инфицированных ВГП-2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что профилактическое и лечебное применение препарата «Моликсан» позволяет увеличить выживаемость мелких лабораторных животных, инфицированных ВГП 1-го и 2-го типов. Возможный механизм противовирусной активности изучаемого препарата может быть связан со способностью моликсана вызывать индукцию синтеза интерферона- α и антимикробных пептидов.

Анализ результатов проведенных исследований позволяет сделать заключение о том, что препарат «Моликсан» можно рассматривать в качестве перспективного средства экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения герпетической инфекции, вызванной воздействием ВГП как 1-го, так и 2-го типа.

© С.С. ГАСПАРЯН, 2014

УДК 616.008.9-06:616.379.008.64

Гаспарян С.С. (stella_mma@rambler.ru) — Предикторы сахарного диабета 2-го типа у лиц с метаболическим синдромом.

В последние десятилетия существенно возрос интерес медицинской общественности к изучению взаимосвязи абдоминального ожирения и сопутствующих ему метаболических нарушений с ростом заболеваемости сердечно-сосудистой системы, *сахарным диабетом 2-го типа* (СД-2). Формированию и развитию СД-2 часто предшествует своеобразный набор клинических проявлений *метаболического синдрома* (МС). Клиническая оценка значимости предикторов СД-2 у лиц, страдающих МС, представляет несомненный клинический интерес.

Нами было проведено обследование и 7-летнее проспективное наблюдение за 377 (205 мужчин и 172 женщины) больными МС. Диагноз МС соответствовал критериям Всероссийского научного общества кардиологов (2009), возраст обследованных был $49,2 \pm 3,9$ года, длительность МС составила $9,3 \pm 1,6$ года. К конечной точке исследования у 29,7% больных нарушения углеводного обмена соответствовали *гипергликемии натощак* (ГПТ)

(1-я группа), а у 70,3% — диагностировался СД-2 (2-я группа).

Всем больным наряду с общепринятым обследованием выполнялись эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, исследовался уровень ряда гормонов сыворотки крови.

Предикторами развития СД-2 у лиц с МС являлись: отягощенная наследственность по СД-2, тощаковая и постпрандиальная гликемия, высокие *индекс массы тела* (ИМТ), уровни «печеночных» трансаминаз, уровень тиреотропного гормона, степень гипертрофии миокарда левого желудочка, показатель насосной функции сердца (фракция выброса левого желудочка), значительное количество желудочковых экстрасистол.

На основе дискриминантного анализа был разработан прогноз развития СД-2 у лиц с МС. Оценивая ранг информативности переменных дискриминантного уравнения для прогноза