

А.В. Горелов¹, Д.В. Усенко¹, М.Д. Ардатская²

¹ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

² Медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

Биоценозсберегающая эффективность нифуроксазида при острых кишечных инфекциях у детей

ПРОВЕДЕНА СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НИФУРОКСАЗИДА (ЭНТЕРОФУРИЛ) И ПРЕПАРАТОВ НАЛИДИКСОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРИ РАВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ (СОПОСТАВИМЫЕ СРОКИ КУПИРОВАНИЯ ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ) ТЕРАПИЯ ЭНТЕРОФУРИЛОМ СОПРОВОЖДАЛАСЬ СНИЖЕНИЕМ АКТИВНОСТИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ (В ЧАСТНОСТИ, ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ШТАММОВ) И НОРМАЛИЗАЦИЕЙ БАЛАНСА АЭРОБНО-АНАЭРОБНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ МИКРООРГАНИЗМОВ. ПРИМЕНЕНИЕ НАЛИДИКСОВОЙ КИСЛОТЫ, НАПРОТИВ, У РЯДА БОЛЬНЫХ УСИЛИВАЛО МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, НИФУРОКСАЗИД, КОРОТКОЦЕПОЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ.

110

Контактная информация:

Усенко Денис Валериевич
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник клинического
отделения детей Центрального НИИ
эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва,
ул. Новогиреевская, д. За,
тел. (495) 182-05-47
Статья поступила 17.01.2007 г.,
принята к печати 29.03.2007 г.

Вопросы совершенствования этиотропной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) сохраняют свою актуальность. Это обусловлено широкой распространённостью и стабильно высокой заболеваемостью ОКИ, возросшей угрозой инфекций, вызываемых антибиотикорезистентными штаммами, риском суперинфекции, связанным с подавлением антибактериальными средствами нормальной микрофлоры и возможностью заселения кишечника болезнетворными микроорганизмами в результате воздействия антибиотиков [1, 2]. Одной из негативных сторон нерационального использования антибиотиков и химиопрепаратов при ОКИ является усугубление микробиологических нарушений, развивающихся в остром периоде [3, 4]. Возникшие дисбиотические нарушения способствуют формированию в толстой кишке наиболее благоприятных условий для развития сальмонелл и шигелл и усиливают их патогенное действие, отрицательно влияют на механизмы, регулирующие уровень условно-патогенных микроорганизмов, способствуя усиленному их размножению, сказываются на клинических проявлениях, глубине поражения слизистой оболочки толстой кишки, на тяжести течения и исходах инфекции. В данных условиях предпочтительно использовать этиотропные препараты, обладающие биоценозсберегающей эффективностью, т.е. оказывающие минимальное негативное влияние на микрофлору кишечника и в то же время способные воздействовать не только на патогенную, но и на условно-патогенную флору.

Для оценки клинической эффективности нифуроксазида (Энтерофурил, Босналек, Босния и Герцеговина) и его влияния на кишечную микрофлору нами на базе отделения кишечных инфекций Детской инфекционной больницы № 5 Москвы наблюдалось 60 детей, больных ОКИ инвазивного типа. Методом слу-

A.V. Gorelov¹, D.V. Usenko¹, M.D. Ardatskaya²

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service, Moscow

² Medical Center of the President's Executive Secretariat, Moscow

Biocenosis saving efficiency of Nifuroxazide during acute enteric infections among children

THE AUTHORS MADE A COMPARATIVE EFFICIENCY EVALUATION OF THE NIFUROXAZIDE (ENTEROFURYL) AND OTHER NALIDIXIC ACID BASED MEDICATIONS IN TREATMENT OF THE ACUTE ENTERIC INFECTIONS AMONG CHILDREN. THE AUTHORS DETERMINED THAT THOUGH THEY HAD THE EQUAL CLINICAL EFFICIENCY (COMPARABLE TERMS FOR THE COUPING OF THE DISEASE SYMPTOMS) ENTEROFURYL BASED THERAPY WAS ACCOMPANIED BY THE ACTIVITY REDUCTION OF THE OPPORTUNISTIC PATHOGENIC MICROFLORA (IN PARTICULAR, PROTEOLYTIC CULTURES) AND BALANCE NORMALIZATION OF THE AEROBIC-ANAEROBIC MICROORGANISM POPULATIONS. THE APPLICATION OF THE NALIDIXIC ACID QUITE ON THE CONTRARY INTENSIFIED THE METABOLIC DISORDERS AMONG SOME OF THE PATIENTS.

KEY WORDS: ACUTE ENTERIC INFECTIONS, CHILDREN, TREATMENT, NIFUROXAZIDE, SHORT-CHAIN FATTY ACIDS.

чайной выборки все пациенты были распределены на 2 группы по 30 человек: в основной группе больные получали качестве стартового этиотропного препарата нифуроксазид (в возрастной дозировке: детям от 1 мес до 2,5 лет — по 2,5 мл суспензии (100 мг) 3 раза в сут, дети старше 2,5 лет — по 5 мл или 2 капсулы (200 мг) 3 раза в сут). В группе сравнения больные получали препараты налидиксовой кислоты (неграм, невигамон). Помимо указанных антибактериальных препаратов, пациентам назначали энтеросорбенты, ферментные препараты, по показаниям им проводили пероральную регидратацию, а также симптоматическую терапию. Диагноз и степень тяжести течения ОКИ устанавливали на основании утверждённого Минздравом РФ пособия для врачей [5].

Подробная характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 1. Как видно, распределение больных по возрасту было равномерным во всех возрастных подгруппах. У 90% детей основной и 86,7% — группы сравнения были ОКИ инвазивного типа. Течение ОКИ у большинства обследованных было гладким, преобладали среднетяжёлые формы заболевания (93,3 и 90% соответственно); тяжёлые формы ОКИ отмечены у 2 больных основной и у 3 — группы сравнения. Этиологический диагноз заболевания установлен у 1/3 больных каждой группы. В большинстве случаев (у 80 и 76,6% соответственно) этиотропная терапия была начата в первые 2 дня заболевания. Таким образом, можно говорить о сопоставимости сравниваемых групп.

Для сравнения эффективности изучаемых антибактериальных препаратов анализировали динамику купирования и среднюю продолжительность симптомов интоксикации (тошнота, вялость, снижение аппетита, лихорадка) и гастроинтестинальных (рвота, диарея, метеоризм, боль), а также проводили экспертную оценку результативности терапии по следующим критериям:

- хороший эффект — исчезновение симптомов болезни в течение 1–3 дней от начала терапии;
- удовлетворительный — уменьшение выраженности основных симптомов болезни в течении 1–3 дней то

начала лечения с последующим выздоровлением без назначения дополнительных препаратов;

- отсутствие эффекта — нарастание тяжести течения болезни, потребовавшее применения других средств.

С учётом негативного влияния большинства антибактериальных препаратов на состав кишечной микрофлоры, а также роли дисбиотических нарушений в патогенезе ОКИ представляло интерес изучение метаболитного статуса фекалий. Методом газожидкостной хроматографии у 15 больных каждой группы было изучено количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале до и после терапии.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием программы Primer of Biostatistics (V. 4.03). Вычисляли среднюю арифметическую M и среднюю её ошибку (ошибку репрезентативности). Различия оценивали по критериям Фишера и Стьюдента; считали достоверными при $p < 0,05$.

Клиническое наблюдение за группой больных, получавших нифуроксазид с первых дней заболевания, позволило сделать заключение о его безопасности и хорошей переносимости: появления аллергических реакций или отказа от приёма препарата не было.

При анализе эффективности проводимой терапии установлено (рис.), что в основной группе длительность анорексии у больных была меньше, чем в группе сравнения ($2,45 \pm 0,73$ и $3,07 \pm 0,84$ сут соответственно, $p = 0,001$), при этом на 2-е сутки нормализация аппетита произошла у 53,3% пациентов основной группы, на 3-и — у 93,3%, в группе сравнения — соответственно у 33,3 и 53,3% ($p = 0,001$). Несмотря на то, что средняя продолжительность лихорадки в группах достоверно не различалась — ($2,77 \pm 0,8$ и $3 \pm 0,76$ сут ($p = 0,366$), уже через 2 дня после начала лечения нормализация температуры отмечалась у 46,7% больных основной, и только у 26,7% — группы сравнения. Сроки и динамика исчезновения вялости в сравниваемых группах существенно не различали.

Таким образом, можно заключить, что применение нифуроксазида при лечении ОКИ у детей способствует более

Таблица 1. Характеристика групп больных

Параметр	Основная группа (n=30)		Группа сравнения, (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы:				
0–3	11	36,7	8	26,7
4– 6	12	40	13	43,3
7– 14	7	23,3	9	30
Клиническая форма				
Гастроэнтерит	3	10	4	13,3
Гастроэнтероколит	13	43,3	11	36,7
Энтероколит	14	46,7	15	50
Тяжесть течения				
Среднетяжёлая	28	93,3	27	90
Тяжёлая	2	6,7	3	10
Сроки госпитализации от начала заболевания, сут				
1-е	11	36,7	13	43,3
2-е	13	43,3	10	33,3
3-е	3	10	3	10
> 4 сут	3	10	4	13,3
Этиологическая структура ОКИ:				
<i>Shigella zonneae</i>	4	13,3	6	20
<i>Salmonella enteritidis</i>	2	6,7	4	13,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	10	2	6,7
<i>Klebsiella</i>	1	3,3	–	–

быстрой, чем при использовании с налидиксовой кислотой нормализации аппетита, однако не оказывает существенного влияния на динамику других проявлений интоксикационного синдрома — лихорадку и вялость.

При анализе динамики купирования функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта была отмечена тенденция к уменьшению длительности рвоты у больных основной группы. Так, на 2-е сутки лечения рвота сохранялась у 33,3% пациентов этой группы, при средней её кратности $1,23 \pm 0,32$ раза в сутки, (в группе сравнения соответствующие показатели составили $48,78\%$ $1,91 \pm 0,13$, ($p < 0,05$). Средняя продолжительность рвоты в сравниваемых группах достоверно различалась ($p = 0,047$).

Динамика купирования диареи на фоне проводимой терапии в группах достоверно не различалась: в основной группе средняя длительность диареи составила $4,3 \pm 0,85$ сут, в группе сравнения — $4,18 \pm 1,2$ сут. Не выявлено достоверных различий и в продолжительности метеоризма, а также жалоб на боли в животе или болезненность при его пальпации в основной группе — $3,08 \pm 0,64$ сут, в группе сравнения — $3,4 \pm 0,81$ сут, $p = 0,121$.

При экспертной оценке по совокупности динамики всех клинических симптомов терапевтический эффект был расценен как хороший у большинства больных в основной группе — у 66,7%, в группы сравнения — 73,3%. Как удовлетворительный — соответственно у 16,7 и 13,3, отсутствие эффекта зарегистрировано у 16,7 и 13,4% больных.

Результаты исследования содержания отдельных КЖК и их суммарного количества в кале у больных до и после лечения представлены в табл. 2. Снижение изученных показателей до лечения у обследованных обеих групп свидетельствует о нарушении утилизации данных кислот колоноцитами вследствие измененной моторно-эвакуаторной функции кишечника на фоне острой диареи и является следствием измененной активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной микрофлоры толстой кишки.

На фоне терапии нифуросказидом происходило восстановление функциональной активности и численности микрофлоры толстой кишки, о чем свидетельствовала нормализация суммарного содержания кислот за счёт достоверного повышения отдельных КЖК фракции C2–C6 с изомерами. В группе сравнения также отмечена нормализация суммарной концентрации КЖК, однако в отличие от основной группы повышение было связано с резким увеличением содержания в основном уксусной кислоты, что может быть обусловлено значительным ростом численности и активности аэробных микроорганизмов (в частности, стрепто- и стафилококков).

Данные об изменениях на фоне лечения профилей C2–C4 кислот (уксусной, пропионовой и масляной), вносящих основной вклад в общий пул КЖК, и значений анаэробного индекса (АИ), отображающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, представлены в табл. 3. Под профилем КЖК подразумевается

Таблица 2. Абсолютное содержание КЖК в кале у больных до и после лечения (в мг/г), $M \pm m$

Фракции КЖК	Норма	До лечения	После лечения	
			основная группа	группа сравнения
Уксусная кислота (C2)	$5,88 \pm 1,22$	$1,73 \pm 0,41^*$	$3,51 \pm 0,99^{**}$	$4,20 \pm 1,19^{**}$
Пропионовая кислота (C3)	$1,79 \pm 0,55$	$0,64 \pm 0,19^*$	$1,20 \pm 0,52^{**}$	$0,87 \pm 0,18^*$
Изомасляная кислота (Iso C4)	$0,25 \pm 0,11$	$0,06 \pm 0,03^*$	$0,170 \pm 0,04^{**}$	$0,13 \pm 0,09^*$
Масляная кислота (C4)	$1,72 \pm 0,55$	$0,35 \pm 0,09^*$	$1,19 \pm 0,76^{**}$	$0,91 \pm 0,12^*, **$
Изовалериановая кислота (Iso C5)	$0,40 \pm 0,11$	$0,10 \pm 0,03^*$	$0,27 \pm 0,05^{**}$	$0,19 \pm 0,06$
Валериановая кислота (C5)	$0,34 \pm 0,12$	$0,04 \pm 0,02^*$	$0,11 \pm 0,09^{**}$	$0,032 \pm 0,010^*$
Изокапроновая (Iso C6)	$0,01 \pm 0,01$	$0,018 \pm 0,006^*$	$0,016 \pm 0,004$	$0,006 \pm 0,004$
Капроновая кислота (C6)	$0,14 \pm 0,06$	$0,015 \pm 0,009^*$	$0,031 \pm 0,010^*, **$	$0,011 \pm 0,006^*$
Сумма КЖК	$10,51 \pm 2,5$	$2,94 \pm 1,05^*$	$6,49 \pm 2,0^{**}$	$6,36 \pm 2,1^{**}$

Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с нормой;

** $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Таблица 3. Изменение параметров изомеров КЖК в кале у больных до и после начала лечения ($M \pm m$)

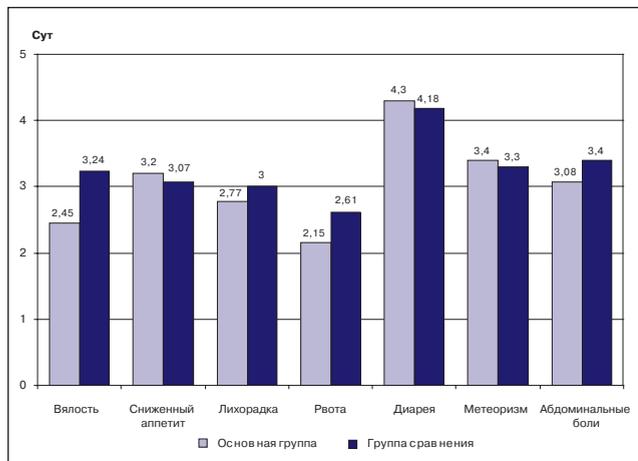
Показатель	Норма	До лечения	После лечения	
			основная группа	группа сравнения
Уксусная кислота (C2), мг/г	$0,634 \pm 0,004$	$0,689 \pm 0,009^*$	$0,619 \pm 0,010^{**}$	$0,697 \pm 0,011^*$
Пропионовая кислота (C3), мг/г	$0,189 \pm 0,008$	$0,166 \pm 0,009^*$	$0,197 \pm 0,010^{**}$	$0,157 \pm 0,009^*$
Масляная кислота (C4), мг/г	$0,176 \pm 0,004$	$0,143 \pm 0,007^*$	$0,183 \pm 0,008^{**}$	$0,145 \pm 0,009^*$
АИ, ед	$-0,576 (\pm 0,012)$	$-0,448 \pm 0,012^*$	$-0,613 \pm 0,012^{**}$	$-0,433 \pm 0,011^*$
IsoC5/C5, ед	До 2,1	$3,4 \pm 0,3^*$	$2,3 \pm 0,4^{**}$	$7,5 \pm 2,9^*, **$
Σ IsoCn/Cn, ед	$0,430 \pm 0,011$	$0,540 \pm 0,011^*$	$0,409 \pm 0,012^{**}$	$0,497 \pm 0,011$
pIsoCn, ед	$0,059 \pm 0,011$	$0,091 \pm 0,011^*$	$0,072 \pm 0,009$	$0,089 \pm 0,011$

Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с нормой;

** $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Рис. Средняя продолжительность симптомов ОКИ в сравниваемых группах



соответствующий набор частоты (относительной концентрации) отдельных кислот (рCn): $pCn = Cn / (C2 + C3 + C4)$. Из приведенных в табл. 3 данных видно, что у пациентов с ОКИ исходно было достоверно повышено относительное содержание уксусной кислоты при снижении содержания пропионовой и масляной кислот по сравнению с показателями у здоровых детей. Возрастание уровня уксусной кислоты связано с резкой активизацией аэробных микроорганизмов, представителей факультативной и остаточной (условно-патогенной) микрофлоры, а снижение уровня пропионовой и масляной кислот свидетельствует об уменьшении численности и угнетении активности анаэробного звена микрофлоры, представленного в основном *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium* и др. (облигатными и факультативными штаммами). При применении нифуросказида происходила нормализация профиля КЖК, что свидетельствовало о восстановлении активности и численности облигатных штаммов микроорганизмов, в частности представителей молочно-кислой флоры (бифидо- и лактобактерий), облигатных штаммов бактероидов и т.д.). Напротив, на фоне терапии препаратами налидиксовой кислоты выявлена тенденция к повышению уровня уксусной кислоты, что указывает на дальнейшее увеличение активности аэробных родов микроорганизмов.

Результаты, полученные при изучении АИ (табл. 3), показали смещение данного индекса в область слабо отрицательных значений ($-0,448 \pm 0,012$ ед при норме $-0,599 \pm 0,012$ ед.), что способствует активизации аэробных популяций микроорганизмов и приводит к увеличению продукции токсичных форм кислорода и «аэробизации» среды. На этом фоне начинают активно продуцироваться условно-патогенные штаммы аэробных микроорганизмов, что получает отображение в изменении профиля C2–C4-кислот. Кроме того, при данных значениях окислительно-восстановительного потенциала происходит угнетение жизнедеятельности облигатных анаэробов.

Исходно повышенное у больных суммарное относительное содержание изоокислот (plsoCn), а также отношение содержания отдельных изоокислот к кислотам с неразветвленной цепью ($\Sigma IsoCn/Cn$) и изовалериановой к валериановой кислоте ($IsoC5/C5$) на фоне приёма нифуросказида достоверно снижались, в то время как в группе сравнения при незначительном уменьшении показателей plsoCn и $\Sigma IsoCn/Cn$ происходило резкое увеличение отношения $IsoC5/C5$ (табл. 3).

Таким образом, нормализация параметров изомеров КЖК в основной группе объясняется снижением протео-

BOSNALIJEK

ЭНТЕРОФУРИЛ



ОДОБРЕНО СОЮЗОМ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Безопасен для
детей грудного возраста

Эрадикация *Helicobacter Pylori*

Важнейшая составляющая терапии
дисбактериоза кишечника

Не имеет альтернатив в период
установления причин диареи



энтерофурил
нифуроксазид

суспензия 90 мл
капсулы 100 мг
капсулы 200 мг



Золотая Корона Качества
Лондон, 2002



Certified number 178522

Certified number 178522

П№ 01 4624/02-2002 от 15.12.2002
П№ 01 4624/01 от 11.01.2005

www.bosnalijek.ru

литической активности факультативных и остаточных (условно-патогенных) аэробных микроорганизмов. При этом незначительная в группе сравнения динамика перечисленных показателей и повышение содержания изовалериановой кислоты после лечения подтверждает факт роста активности указанных выше популяций аэробных микроорганизмов, обладающих протеолитической активностью, в частности их условно-патогенных штаммов.

В данной работе проведена комплексная сравнительная оценка эффективности при ОКИ у детей в возрасте 2 мес–14 лет нифуросказида и одного из наиболее широко применяемых антибактериальных препаратов второго ряда — налидиксовой кислоты. Полученные результаты продемонстрировали их одинаковую клиническую эффективность, а также некоторые преимущества нифуросказида, в частности более быстрое восстановление у больных аппетита и купирование рвоты. В то же время на фоне терапии препаратами налидиксовой кислоты сохраняются (а у ряда пациентов усиливаются) нарушения метаболической активности кишечной микрофлоры, что обусловлено ростом числа условно-патогенных микроорганизмов. На фоне терапии нифуросказидом, напротив, происходят положительные изменения внутриполостной среды тол-

стой кишки и её микробиоценоза, что выражается в снижении активности условно-патогенных аэробов (в частности, протеолитических штаммов) и нормализации баланса аэробно/анаэробных популяций микроорганизмов.

Анализ изменений на фоне лечения изученных параметров позволяет заключить, что эти изменения объясняются спектром действия препаратов. Нифуроксазид высокоактивен в отношении как грамотрицательной (*E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Yersinia*, *Clostridium* и т.д.), так и грамположительной флоры, к которой относятся аэробные микроорганизмы, в частности стрепто- и стафилококки. Препарат налидиксовой кислоты обладает высокой эффективностью только в отношении грамотрицательной флоры.

Таким образом, полученные результаты подтвердили, что клиническая эффективность нифуросказида сравнима с таковой препаратов налидиксовой кислоты. В то же время Энтерофурил не способствует усугублению дисбиотических нарушений и росту метаболической активности микрофлоры кишечника, а по ряду показателей обеспечивает её восстановление. Напротив, использование налидиксовой кислоты при ОКИ у детей сопровождается нарастанием нарушений в составе кишечной микрофлоры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. — М., 2006. — 109 с.
2. Малеев В.В. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения / В.В. Малеев // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 7–11.
3. Чернуха М.Ю. Антибиотикорезистентность и возможное происхождение штаммов *S. aureus* и *Klebsiella*, выделенных от детей с дисбактериозом кишечника // ЖМЭИ. — 2005. — № 5. — С. 66–70.
4. Кондракова О.А. Комплексная оценка микробиологических и функциональных нарушений толстого кишечника для обеспечения этиотропной терапии. Пособие для врачей. — М., 2003. — 54 с.
5. Феклисова Л.В. Оптимизация результатов лечения детей, больных острыми кишечными инфекциями, при использовании отечественных биологических микробных препаратов // Вестник РАМН. — 2005. — № 12. — С. 17–24.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

23 марта – 100 лет со дня рождения Даниеле Бове

Родился Даниеле Бове 23 марта 1907 г. в Невшателе. Его отцом был Пьер Бове, профессор Женевского университета. Мать и отец побуждали своих детей к проведению различных опытов, среди которых было выращивание плесени в банках и грибов в погребе. Даниеле поступил в Женевский университет для изучения зоологии и сравнительной анатомии. В 1927 г. он получил магистерскую степень, а после двух лет работы ассистентом по физиологии на медицинском факультете получил степень доктора наук. Приняв приглашение работать в Пастеровском институте в Париже, Бове стал ассистентом Эрнеста Форно, руководителя лаборатории химиотерапии. Совместно с А. Штаубом Бове после нескольких месяцев напряженного труда сумел выявить сульфаниламид, разрушающий стрептококки как в организме, так и в культурах. Эта работа привела к созданию первой «волшебной пули» — вещества, действующего непосредственно на возбудителя заболевания. В дальнейшем учёный синтезировал множество производных сульфаниламида, пытаясь получить вещество, в котором мощное противобактериальное действие сочеталось бы со слабовыраженными побочными эффектами, и создал целое семейство сульфаниламидных препаратов. В 1939 г. Бове,

сменив Форно на посту руководителя лаборатории химиотерапии, занялся исследованием патологического воспаления, вызываемого гистамином. Его заинтересовал тот факт, что у гистамина, в отличие от некоторых гормонов организма, нет естественных антагонистов. Начав исследования, спустя год он уже синтезировал первое антигистаминное соединение — тимоксидиэтиламин. Оказалось, однако, что это вещество слишком токсично для клинического применения, и в связи с этим Бове за период с 1937 по 1941 г. поставил множество опытов, в которых пытался найти менее токсичное соединение. Именно в этих работах он вскрыл структурные закономерности большинства антигистаминных веществ, используемых в настоящее время. В 1947 г. Бове переехал в Рим и занял должность руководителя лаборатории химиотерапии в государственном Высшем институте здоровья, где занялся изучением курареподобных веществ. Результаты этих исследований привели к синтезу галламина и нескольких других производных, чьё действие в организме более предсказуемо и контролируемо, чем природного вещества. В 1957 г. «за открытия, касающиеся синтетических соединений, блокирующих действие некоторых веществ организма, и в частности за обнаружение их действия на сосудистую систему и мышцы» Бове была присужде-



на Нобелевская премия по физиологии и медицине. В 1960-х гг. Бове стал интенсивно заниматься проблемами взаимодействия между химическими веществами и мозгом, полагая, что «ключ к разгадке психических заболеваний лежит в области химии». В 1964 г. он стал профессором фармакологии Университета Сассари, а с 1969 по 1975 г. был директором лаборатории психобиологии и психофармакологии Национального исследовательского совета в Риме. С 1971 г. он занимал должность профессора психобиологии в Римском университете. Кроме Нобелевской премии, Бове был удостоен многих почётных наград в области науки. Умер он 8 апреля 1992 г. в Риме.