

Исследование антимикробной активности кумариновых субстанций в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*

А.Н.Евстропов¹, Л.Г.Бурова¹, И.В.Широких¹, А.В.Липеева², Э.Э.Шульц²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация;

²ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

Исследованы антимикробные свойства новых производных кумаринов на основе растительного фурукумарина пеucedанина, выделенного из *Peucedanum morisonii* Bess, в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* методом серийных разведений в жидкой питательной среде. Обнаружены антибактериальные свойства полусинтетических производных пеucedанина в отношении *S. aureus*. Большинство исследуемых субстанций проявили бактериостатические свойства. У 12 агентов обнаружены бактерицидные свойства. Наибольший интерес в дальнейшем изучении антибактериальных свойств представляют кумарины, содержащие арилалкинильный заместитель в положении С-3 и производные умбеллиферона, модифицированные амидными фрагментами в положении С-6. Синтезированные димерные кумарины (3,2'-кумарин-фурукумариновые димеры) проявили меньшую активность. В отношении *P. aeruginosa* для представленных субстанций отмечена низкая антибактериальная активность: только 6 из них в высокой концентрации способны тормозить рост культуры в жидкой среде и снижать адгезивные свойства бактерий.

Ключевые слова: гетероциклические производные кумаринов, антибактериальная активность, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

Для цитирования: Евстропов А.Н., Бурова Л.Г., Широких И.В., Липеева А.В., Шульц Э.Э. Исследование антимикробной активности кумариновых субстанций в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Бактериология. 2018; 3(2): 16–19. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-2-16-19

Study of the antimicrobial activity coumarin substances against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*

A.N.Evstropov¹, L.G.Burova¹, I.V.Shirokih¹, A.V.Lipeeva², E.E.Shults²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

²Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

The antimicrobial properties of new derivatives of coumarin compounds derived from furocoumarin peucedanin (isolate from *Peucedanum morisonii* Bess), against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* were investigated using the method of serial dilutions in liquid nutrient medium. Antibacterial properties of semisynthetic derivatives peucedanin against *S. aureus* have been discovered. Most of the studied substances showed bacteriostatic properties. 12 compounds possessed bactericidal properties. Coumarins containing an arylalkynyl substituent in the C-3 position and umbelliferone derivatives modified with amide fragments at the C-6 position are of the greatest interest in the further study of antibacterial properties. Synthesized dimeric coumarins (3,2'-coumarin-furocoumarin dimers) showed less activity. In the case of *P. aeruginosa*, low antibacterial activity was noted for the substances presented. Only 6 of them are able to inhibit the growth of culture in a liquid medium and reduce the adhesive properties of bacteria in high concentrations.

Keywords: heterocyclic derivatives of coumarins, antibacterial activity, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

For citation: Evstropov A.N., Burova L.G., Shirokih I.V., Lipeeva A.V., Shults E.E. Study of the antimicrobial activity coumarin substances against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Bacteriology. 2018; 3(2): 16–19. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2018-2-16-19

Для корреспонденции:

Евстропов Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Телефон: (383) 222-6835

E-mail: evstrop@gmail.com

Статья поступила 12.04.2018 г., принята к печати 27.06.2018 г.

For correspondence:

Alexander N. Evstropov, MD, PhD, DSc, professor, head of department of microbiology, immunology and virology, Novosibirsk State Medical University

Address: 52 Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

Phone: (383) 222-6835

E-mail: evstrop@gmail.com

The article was received 12.04.2018, accepted for publication 27.06.2018

Несмотря на значительные достижения современной медицины, проблемы активации нозокомиальной инфекции остаются актуальными. Высокая адаптационная способность условно-патогенных микроорганизмов приводит к быстрому развитию их резистентности к антисептикам, дезинфектантам и антибиотикам, что ведет к непредсказуемости исходов осложнений у пациентов хирургического, акушерского, стоматологического, неврологического профиля, детской и гериатрической патологии, особенно при возникновении инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Большое значение в формировании резистентности к антибактериальным препаратам имеют адаптационные механизмы микробных популяций, связанные с их персистенцией и формированием микробных биопленок, в том числе на полимерных материалах медицинского назначения [1]. Такими микроорганизмами являются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Обладая огромным арсеналом факторов патогенности, они способны повреждать различные органы и ткани человеческого организма, вызывая острые и хронические процессы, с трудом поддающиеся лечению. Золотистый стафилококк и синегнойная палочка легко приобретают устойчивость к антибактериальным препаратам, что и определяет постоянный поиск новых средств лечения вызванных ими состояний.

Особый интерес всегда представляют препараты природного происхождения, поскольку они потенциально способны обладать широким спектром проявлений биологических свойств. Производные кумарина представляют важную группу природных соединений вследствие их ценной и разнообразной биологической активности [2]. Химические модификации этих соединений привели к получению препаратов, используемых в клинической практике (антикоагулянты, антитромботические агенты). Азотсодержащие гетероциклические производные кумаринов обладают антиоксидантной, противоопухолевой и антибактериальной активностью [3, 4].

Цель работы: изучить способность производных пеucedанина ингибировать рост *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Материалы и методы

В работе были исследованы новые производные кумаринов на основе растительного фурукумарина пеucedанина, синтезированные в лаборатории медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН. Природный кумарин горичника Морисона (*Peucedanum morisonii* Bess) – пеурутеницин получали из пеucedанина по ранее описанной методике [5]. На основе пеурутеницина синтезировали 2 типа замещенных кумаринов – по положениям С-3 и С-6 кумаринового остова. Субстанциям присвоены коды L-*. Замещенные по положению С-3 кумарины: 3-бромпеурутеницин L-520, 3-алкинилзамещенные умбеллифероны L-3, L-521, L-524, L-525, а также 3,2'-дикумарины (L-505-2, L-505-3, L-505-8, L-510 и L-511, содержащие фрагменты растительных кумаринов пеурутеницина и ореозелона, соединенные триазиольным линкером). Кумарины с азотсодержащими заместителями в положении

С-6 (L-512, L-512-3, L-512-3 и L-512-5) синтезировали из умбеллиферон-6-карбоновой кислоты, полученной гидролизом пеурутеницина.

Антибактериальную активность изучали методом серийных разведений в жидкой питательной среде [6]. Все субстанции первично растворяли в 0,05 мл 96% этилового спирта и доводили до нужной концентрации 0,9% раствором хлорида натрия. Дозы веществ выше 1000 мкг/мл не рассматривались ввиду их малой растворимости. В качестве тест-культур брали *Staphylococcus aureus* 209 и *Pseudomonas aeruginosa* У-17. Посевную дозу суточных культур бактерий определяли с использованием стандарта мутности по Mc Farland и контролировали высевом на плотную питательную среду с дальнейшим подсчетом количества колониеобразующих единиц (КОЕ). Определяли минимальную ингибирующую (бактериостатическую) концентрацию (МИК) и минимальную бактерицидную концентрацию (МБК).

Торможение препаратами адгезивной активности *P. aeruginosa* определяли при моделировании пленкообразования на поверхности поливинилхлоридного фрагмента эндотрахеальной трубки общей площадью $2,21 \pm 0,08$ см, помещенного в 2 мл питательного бульона. Через 24 ч инкубации фрагменты извлекали, отмывали физиологическим раствором и инкубировали 10 мин в 0,02% растворе натриевой соли этилендиамина тетрауксусной кислоты, после чего производили высев на питательный агар. Далее подсчитывали количество колоний [7, 8].

Результаты обрабатывали с использованием программы Biostatistics [9]. Определяли средние значения показателей и стандартную ошибку.

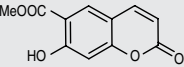
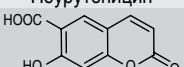
Результаты и обсуждение

Было обнаружено, что при внесении суточной культуры стафилококка в средней дозе $371,8 \pm 72,89$ КОЕ/0,1 мл пеурутеницин не проявлял антибактериальных свойств в заданных условиях (табл. 1). Вещества L-510, L-511, L-512-5 обладали бактериостатическим действием и тормозили рост культуры в концентрации 1000 мкг/мл до $(5,4 \pm 0,18) \times 10^3$, $(1,3 \pm 0,1) \times 10^5$ и $(1,62 \pm 0,03) \times 10^5$ КОЕ/мл соответственно. МБК не уточнялась.

Умбеллиферон-6-карбоновая кислота полностью подавляла рост бактерий в концентрации 1000 мкг/мл и сдерживала его в концентрации 500 мкг/мл до $(3,1 \pm 0,29) \times 10^4$ КОЕ/мл при сплошном росте в контроле.

Субстанция L-3 сдерживала рост стафилококка в концентрации 250 мкг/мл до $(3,3 \pm 0,25) \times 10^3$ КОЕ/мл и оказывала бактерицидное действие в концентрации 750 мкг/мл. Препараты L-505-3, L-512-4 и L-524 показали сходные свойства. МБК была равна 500 мкг, а МИК – 250 мкг, при подавлении роста стафилококковой культуры до $(2,9 \pm 0,27) \times 10^4$, $(1,5 \pm 0,22) \times 10^3$ и $(3,6 \pm 0,18) \times 10^4$ соответственно. Вещества L-505-8, L-521 и L-520 имели показатели МБК, равные 250, 200 и 100 мкг/мл соответственно, тогда как значения МИК для них составили 175 мкг/мл при подавлении роста культуры до $(3,1 \pm 0,15) \times 10^3$, 75 мкг/мл – до $(4,4 \pm 0,43) \times 10^4$ и 75 мкг/мл – до $(6,4 \pm 0,80) \times 10^4$ КОЕ/мл соответственно.

Таблица 1. Антибактериальные свойства препаратов пеucedанина в отношении *S. aureus*

№ п/п	Субстанции	МБК, мкг	МИК	
			значение, мкг	количество, КОЕ/мл
1.	 Пеурутеницин	Более 1000	Более 1000	Сплошной рост
2.	 Умбеллиферон-6-карбоновая кислота	1000	500	$(3,1 \pm 0,29) \times 10^4$
3.	L-3	750	250	$(3,3 \pm 0,25) \times 10^3$
4.	L-505-2	50	25	$(6,6 \pm 0,36) \times 10^4$
5.	L-505-3	500	250	$(2,9 \pm 0,27) \times 10^4$
6.	L-505-8	250	175	$(3,1 \pm 0,15) \times 10^3$
7.	L-510	Более 1000	1000	$(5,4 \pm 0,18) \times 10^3$
8.	L-511	Более 1000	1000	$(1,3 \pm 0,1) \times 10^5$
9.	L-512	0,1	0,01	$(1,9 \pm 0,4) \times 10^3$
10.	L-512-3	0,125	0,1	$(4,6 \pm 0,89) \times 10^4$
11.	L-512-4	500	250	$(1,5 \pm 0,22) \times 10^3$
12.	L-512-5	Более 1000	1000	$(1,62 \pm 0,03) \times 10^5$
13.	L-520	100	75	$(6,4 \pm 0,80) \times 10^4$
14.	L-521	200	75	$(4,4 \pm 0,43) \times 10^4$
15.	L-524	500	250	$(3,6 \pm 0,18) \times 10^4$
16.	L-525	0,62	0,1	$(6,9 \pm 0,36) \times 10^4$

Для субстанции L-505-2 значение МБК оказалось равным 50 мкг/мл, а МИК составила 25 мкг/мл при подавлении роста золотистого стафилококка до $(6,6 \pm 0,36) \times 10^4$ КОЕ/мл по сравнению со сплошным ростом в контроле.

Наибольшую активность в заданных условиях показали вещества L-525, имеющий ароматический заместитель по 3 положению пиринового кольца, L-512-3 и L-512, имеющие заместитель в 7 положении бензольного кольца. Значения МБК для них составили 0,62 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 0,1 мкг/мл соответственно. Препараты L-525 и L-512-3 в концентрации 0,1 мкг/мл подавляли рост бактерий до $(6,9 \pm 0,36) \times 10^4$ КОЕ/мл и $(4,6 \pm 0,89) \times 10^4$ КОЕ/мл. Для субстанции L-512 выявлено бактериостатическое действие в дозе 0,01 мкг/мл при снижении роста стафилококка до $(1,9 \pm 0,4) \times 10^3$ КОЕ/мл.

Антибактериальные свойства в отношении *P. aeruginosa* субстанции проявили намного слабее.

При внесении бактериальной культуры в дозе $360 \pm 43,01$ КОЕ только вещество L-525 проявило бактерицидный эффект в концентрации 750 мкг/мл, тормозя адгезию бактерий в концентрации 500 мкг/мл до $(1,00 \pm 0,14) \times 10^5$ КОЕ/см. Субстанции L-505-2, L-505-8 и L-505-8 в минимальной ингибирующей концентрации 500 мкг/мл тормозили рост тест-культуры в жидкой питательной среде до $(8,6 \pm 0,35) \times 10^5$, $(8,0 \pm 0,41) \times 10^5$ и $(5,7 \pm 0,13) \times 10^5$ КОЕ/мл соответственно (табл. 2); а также снижали адгезивную активность бактерий соответственно до $(3,00 \pm 0,34) \times 10^5$, $(2,70 \pm 0,06) \times 10^5$ и $(3,05 \pm 0,06) \times 10^5$ КОЕ/см. Для веществ L-521 и L-512 удалось установить эффект снижения потенциальной способности синегнойной палочки образовывать пленку на поливинилхлоридной поверхности до $(4,80 \pm 0,09) \times 10^5$ и $(5,89 \pm 0,19) \times 10^5$ КОЕ/см.

Таким образом, обнаружены антибактериальные свойства полусинтетических производных кумарина – пеucedанина в отношении *S. aureus*. Большинство исследуемых субстан-

Таблица 2. Бактериостатическое действие производных пеucedанина в отношении *P. aeruginosa*

Субстанции, 500 мкг/мл	Рост в питательном бульоне, КОЕ/мл	Колонизация поливинилхлоридного фрагмента, КОЕ/см
L-505-2	$(8,6 \pm 0,35) \times 10^5$	$(3,00 \pm 0,34) \times 10^5$
L-505-8	$(8,0 \pm 0,41) \times 10^5$	$(2,70 \pm 0,06) \times 10^5$
L-505-8	$(5,7 \pm 0,13) \times 10^5$	$(3,05 \pm 0,06) \times 10^5$
L-521	Сплошной рост	$(4,80 \pm 0,09) \times 10^5$
L-512	Сплошной рост	$(5,89 \pm 0,19) \times 10^5$

ций проявили бактериостатические свойства. У 12 препаратов обнаружены бактерицидные свойства.

Наибольший интерес в дальнейшем изучении антибактериальных свойств представляют вещества L-525, L-512-3 и L-512 – кумарины, содержащие арилалкильный заместитель в положении С-3 (L-525) и производные умбеллиферона, модифицированные амидными фрагментами в положении С-6. Синтезированные димерные кумарины (3,2'-кумаринфурукумариновые димеры) L-505-2, L-505-3, L-505-8 проявили меньшую активность.

В отношении *P. aeruginosa* для представленных субстанций отмечена низкая антибактериальная активность: только 6 из них в высокой концентрации способны тормозить рост культуры в жидкой среде и снижать адгезивные свойства бактерий.

Информация о финансировании

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов РФФИ №18-03-01012 и РНФ № 17-73-10099.

Литература

- Диденко ЛВ, Автандилов ГА, Ипполитов ЕВ, Царева ЕВ, Смирнова ТА, Шевлягина НВ, Царев ВН. Формирование биопленок на стоматологических полимерных материалах как основа персистенции микроорганизмов при патологии зубов и пародонта. Эндодонтия Today. 2015;4:13-17.
- Barot KP, Barot KP, Jain SV, Kremer L, Singh S, Ghate MD. Recent advances and therapeutic journey of coumarins: current status and perspectives. Med Chem Res. 2015;24:2771-98.
- Pérez-Cruz F, Vazquez-Rodriguez S, Matos MJ, Herrera-Morales A, Villamena FA, Das A, et al. Synthesis and Electrochemical and Biological Studies of Novel Coumarin-Chalcone Hybrid Compounds. J Med Chem. 2013 Aug 8;56(15):6136-45. DOI: 10.1021/jm400546y
- Yusufzai SK, Osman H, Khan MS, Mohamad S, Sulaiman O, Parumasivam T, et al. Design, characterization, in vitro antibacterial, antitubercular evaluation and structure-activity relationships of new hydrazinyl thiazolyl coumarin derivatives. Med Chem Res. 2017;26:1139-48.
- Осадчий СА, Шульц ЭЭ, Шакиров ММ, Толстиков ГА. Превращения растительных кумаринов. 1. Трансформации пеucedанина. Известия Академии наук, серия хим. 2006;375-9.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н.Миронова. М.: Гриф и К, 2012, 944 с.
- Мележик ИА, Яворская НВ, Шепелевич ВВ, Козозей ВН. Роль биопленок *Pseudomonas aeruginosa* в развитии эндогенных инфекций. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013;3:2-29.
- Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, Haas NP, Raschke M. Prophylaxis and treatment of implantrelated infections by antibioticcoated implants: a review. Injury. 2006 May;37 Suppl 2:S105-12. DOI: 10.1016/j.injury.2006.04.016

9. Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz. Windows Implementation by Rich Goldstein, Steve Solomon, Copyring 1998. Mc Graw Hill

References

1. Didenko LV, Avtandilov GA, Ippolitov EV, Tsareva EV, Smirnova TA, Shevlyagina NV, Tsarev VN. Formation of biofilms on dental polymer materials as the basis for the persistence of microorganisms in the pathology of the teeth and periodontal. *Endodontology Today*. 2015;4:13-17. (In Russian).
2. Barot KP, Barot KP, Jain SV, Kremer L, Singh S, Ghate MD. Recent advances and therapeutic journey of coumarins: current status and perspectives. *Med Chem Res*. 2015;24:2771-98.
3. Pérez-Cruz F, Vazquez-Rodriguez S, Matos MJ, Herrera-Morales A, Villamena FA, Das A, et al. Synthesis and Electrochemical and Biological Studies of Novel Coumarin–Chalcone Hybrid Compounds. *J Med Chem*. 2013 Aug 8;56(15):6136-45. DOI: 10.1021/jm400546y
4. Yusufzai SK, Osman H, Khan MS, Mohamad S, Sulaiman O, Parumasivam T, et al. Design, characterization, in vitro antibacterial, antitubercular evaluation and structure–activity relationships of new hydrazinyl thiazolyl coumarin derivatives. *Med Chem Res*. 2017;26:1139-48.
5. Osadchii SA, Shul'ts EE, Shakirov MM, Tolstikov GA. Transformations of peucedanin. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR. Division of Chemical Sciences*. 2006;375-9. (In Russian).
6. The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part I. Edited by A.N. Mironov. Moscow: "Grif and K" Publ., 2012, 944 p. (In Russian).
7. Melezhyk IA, Yavorskaya NV, Shepelevich VV, Kokozay VN The role of biofilm in *Pseudomonas aeruginosa* endogenous infections. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2013;3:2-29 (<http://www.elmag.uran.ru>). (In Russian).
8. Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, Haas NP, Raschke M. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by antibiotic-coated implants: a review. *Injury*. 2006 May;37 Suppl 2:S105-12. DOI: 10.1016/j.injury.2006.04.016
9. Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz. Windows Implementation by Rich Goldstein, Steve Solomon, Copyring 1998. Mc Graw Hill

Информация об авторах:

Бурова Любовь Георгиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52
Телефон: (383) 222-6835
E-mail: mic.bio.lgb@mail.ru

Широких Илья Валерьевич, студент четвертого курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52
Телефон: (383) 222-6835
E-mail: shir413@mail.ru

Лилеева Алла Викторовна, научный сотрудник лаборатории медицинской химии ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова» СО РАН
Адрес: 630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9
Телефон: (383) 330-8533
E-mail: mond@nioch.nsc.ru

Шульц Эльвира Эдуардовна, доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской химии ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова» СО РАН
Адрес: 630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9
Телефон: (383) 330-8533
E-mail: schultz@nioch.nsc.ru

Information about the authors:

Liubov G. Burova, MD, PhD, assistant of department of microbiology, virology and immunology, Novosibirsk State Medical University
Address: 52 Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation
Phone: (383) 222-6835
E-mail: mic.bio.lgb@mail.ru

Ilya V. Shirokikh, third-year student of the medical faculty, Novosibirsk State Medical University
Address: 52 Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation
Phone: (383) 222-6835
E-mail: shir413@mail.ru

Alla V. Lipeeva, researcher of laboratory of medicinal chemistry, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences
Address: NIOCH SB RAS, 9 Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russian Federation
Phone: (383) 330-8533
E-mail: mond@nioch.nsc.ru

Elvira E. Shults, Dr of Chemical Sci professor, head of laboratory of medicinal chemistry, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences
Address: NIOCH SB RAS, 9 Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russian Federation
Phone: (383) 330-8533
E-mail: schultz@nioch.nsc.ru

Новости о вакцине против болезни Лайма

В обновлении о прогрессе Компания Valneva заявила, что они успешно завершили процесс первой фазы испытаний кандидата в вакцину против болезни Лайма VLA15 и получили согласование в отношении своей стратегии на фазу 2. Вакнева-кандидат VLA15 в настоящее время является единственной активной вакцинной программой в клинических разработках против болезни Лайма.

VLA15 представляет собой поливалентную, белково-субъединичную вакцину, которая нацелена на наружный поверхностный белок A (OspA) *Borrelia*. Она предназначена для профилактической, активной иммунизации против болезни Лайма, направленной на защиту от большинства патогенных для человека видов *Borrelia*. VLA15 предназначена для обеспечения защиты путем повышения уровня антител, которые препятствуют миграции *Borrelia* от клещей к людям после укуса.

Целевая группа населения включает людей старше 2 лет, живущих в эндемичных районах либо планирующих поездку в эндемичные районы, а также людей, которые имеют историю болезни Лайма (поскольку инфекция *Borrelia* не защищает иммунитет против всех патогенных видов *Borrelia*).

Lyme disease vaccine update: «Significant progress» being made – Outbreak News Today [WWW Document], n.d.
URL <http://outbreaknewstoday.com/lyme-disease-vaccine-update-significant-progress-made-31443/> (accessed 7.19.18).