

Применение бактериофагов для фаготерапии и фагопрофилактики резистентных к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с наружными отитами

Л.Т.Баязитова^{1,2}, О.Ф.Тюпкина¹, Т.А.Чазова¹, К.Н.Сюзев²,
Н.С.Коньшев², Р.И.Валиева^{1,2}, Г.Ш.Исаева^{1,2}, Е.М.Покровская³

¹ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Российская Федерация;

³ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Российская Федерация

У пациентов с частыми обострениями наружного отита регистрируется колонизация наружных слуховых проходов бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению численности полирезистентных штаммов синегнойной палочки, персистирующих в наружных слуховых проходах у пациентов с наружными отитами. Это обуславливает необходимость дифференцированного подхода к антимикробному лечению. В работе представлены результаты изучения спектра литической активности коммерческих бактериофагов в отношении антибиотикоустойчивых клинических изолятов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов с наружными отитами.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, наружный отит, бактериофаги, чувствительность к антибиотикам

Для цитирования: Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., Сюзев К.Н., Коньшев Н.С., Валиева Р.И., Исаева Г.Ш., Покровская Е.М. Применение бактериофагов для фаготерапии и фагопрофилактики резистентных к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с наружными отитами. Бактериология. 2019; 4(3): 18–23. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-3-18-23

Application of bacteriophages for phagotherapy and phagoprophylaxis of anti-microbial resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in patients with external otitis

L.T.Bayazitova^{1,2}, O.F.Tyupkina¹, T.A.Chazova¹, K.N.Suzev²,
N.S.Konyshev², R.I.Valieva^{1,2}, G.Sh.Isaeva^{1,2}, E.M.Pokrovskaya³

¹Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare of Russian Federation, Kazan, Russian Federation;

²Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russian Federation;

³Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russian Federation

Colonization of the external auditory canals with *Pseudomonas aeruginosa* are recorded by the patients with frequent exacerbations of external otitis media. Trend to increase the number of multidrug-resistant strains *Pseudomonas aeruginosa* persist in the external auditory canals in patients with external otitis media has observed in recent years. This determines the need for a differentiated approach to antimicrobial treatment. The results of studying the spectrum of lytic activity of commercial bacteriophages in relation to antibiotic-resistant clinical isolates of *P. aeruginosa* isolated in patients with otitis external are represented in this article.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, otitis externa, bacteriophages, sensitivity to antibiotics

For citation: Bayazitova L.T., Tyupkina O.F., Chazova T.A., Suzev K.N., Konyshev N.S., Valieva R.I., Isaeva G.Sh., Pokrovskaya E.M. Application of bacteriophages for phagotherapy and phagoprophylaxis of anti-microbial resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in patients with external otitis. Bacteriology. 2019; 4(3): 18–23. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2019-3-18-23

Для корреспонденции:

Исаева Гузель Шавхатовна, доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному развитию ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; заведующая кафедрой микробиологии им. академика В.М.Аристовского ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Адрес: 420015, Казань, ул. Б. Красная, 67

Телефон: (843) 236-6721

E-mail: guisaeva@rambler.ru

Статья поступила 19.08.2019 г., принята к печати 26.09.2019 г.

For correspondence:

Guzel Sh. Isaeva, MD, PhD, DSc, professor, deputy director for innovative development, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rosпотребнадзор; head of the department of microbiology named after Academician V.M.Aristovskiy, Kazan State Medical University

Address: 67 B. Krasnaya str., Kazan, 420015, Russian Federation

Phone: (843) 236-6721

E-mail: guisaeva@rambler.ru

The article was received 19.08.2019, accepted for publication 26.09.2019

P*seudomonas aeruginosa* относится к условно-патогенным микроорганизмам, но при этом обладает мощным патогенным потенциалом и входит в группу микроорганизмов, обозначенных Американским обществом по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA) как ESCAPE-патогены [1]. *P. aeruginosa* распространена в окружающей среде, особенно в местах скопления влаги, колонизирует влажные участки тела (промежность, подмышечные впадины, ушные раковины, слизистые оболочки полости носа, ротоглотки, желудочно-кишечный тракт), поверхности объектов больничной среды, лечебно-диагностического оборудования, кожи, слизистых оболочек и одежды медицинского персонала. Синегнойная палочка – наиболее распространенный возбудитель инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Экзогенные синегнойные инфекции составляют 59,5% от всех инфекций у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. В условиях стационара формируются устойчивые экосистемы «бактерии-фаги», функционирование которых приводит к формированию штаммов микроорганизмов с определенными биологическими свойствами, в том числе фагорезистентностью [3].

P. aeruginosa является ведущим возбудителем при наружных отитах, ее доля составляет до 38% в общей структуре возбудителей отита [4, 5]. При начальных стадиях имеются только незначительные клинические проявления, но при отсутствии лечения инфекция прогрессирует и распространяется на ушную раковину, околоушные слюнные железы, среднее и внутреннее ухо и может привести к развитию менингита и отогенных абсцессов головного мозга [6]. В ряде случаев наружный отит, вызванный синегнойной палочкой, переходит в остеомиелит височной кости, приобретая злокачественный характер.

Вследствие постоянного воздействия антимикробных препаратов («селективный прессинг») клинические изоляты синегнойной палочки становятся мультирезистентными, что усложняет адекватную эмпирическую терапию и приводит к росту летальности, увеличению длительности госпитализации, необходимости множественных инвазивных лечебно-диагностических манипуляций и экономическим потерям. Вертикальное и горизонтальное распространение генов антибиотикорезистентности, важнейшими из которых являются гены приобретенных металло-бета-лактамаз (МБЛ) приводит к увеличению численности клонов «высокого эпидемического риска» [7]. Сцепление генов МБЛ с другими генами устойчивости способствует формированию экстремальной антибиотикорезистентности, т.е. устойчивости, по крайней мере, к одному антибиотику практически во всех классах антимикробных препаратов, за исключением 1–2 классов [8]. Поэтому особую актуальность приобретает локальный микробиологический мониторинг за циркуляцией штаммов синегнойной палочки и подбор альтернативных препаратов. Согласно «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» создание новых классов антибактериальных средств является важнейшей задачей [9].

Одним из инновационных методов борьбы с патогенными бактериями являются вирулентные бактериофаги с широ-

ким спектром литической активности, элиминирующие как чувствительные к антибиотикам, так и лекарственно-устойчивые штаммы бактерий. Эти биологические препараты обладают рядом достоинств: 1) высокоспецифичны, что позволяет устранить возбудителя инфекции, не нарушая микробную флору; 2) способны к самовоспроизведению; 3) возможно комплексное применение с другими лекарственными препаратами; 4) высокостабильны и могут храниться длительное время [10, 11].

Цель исследования: оценка профиля антибиотикорезистентности и спектра литической активности коммерческих бактериофагов в отношении клинических изолятов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов с наружными отитами.

Материалы и методы

Проведено микробиологическое исследование биоматериала с наружного уха за 2010–2018 гг. ($n = 304$). Использовали питательные среды: 5% кровяной агар, мясо-пептонный агар, агар Сабуро, желточно-солевой агар и среду Эндо. Идентификацию микроорганизмов осуществляли согласно действующим нормативным документам. Тестирование антибиотикорезистентности и интерпретацию результатов проводили согласно Клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (версия 2015)», EUCAST (2015 г.). Определение диапазона действия бактериофагов в отношении клинических изолятов микроорганизмов проводилось капельным методом (спот-тест) на агаре Мюллера–Хинтон (HiMedia, Индия). Для приготовления инокулюма (оптическая плотность 0,5 по МакФарланду) использовали чистые суточные культуры. После инокуляции чашки подсушивали в течение 10–15 мин и наносили препараты бактериофагов в объеме 20 мкл каждого, посеы инкубировали 18–20 ч при температуре 35°C. В исследование включены препараты бактериофагов производства НПО «Микроген»: Пиобактериофаг поливалентный «Секстафаг» (г. Пермь) и Интести–бактериофаг (г. Нижний Новгород). Оценка литической активности фага проводилась по пятибалльной шкале (по количеству «крестов»): «–» – отсутствие литической активности; «+» – низкая активность; «2+» – образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерии; «3+» – зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «4+» – прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста. Для точного определения числа фагов в единице объема использовали метод Грация, основанный на подсчете количества образуемых стерильных пятен (негативных колоний или бляшкообразующих единиц).

Результаты и обсуждение

При посеве материала, полученного из наружных слуховых проходов у больных с наружными отитами, рост *P. aeruginosa* наблюдался у 29,8% пациентов. Рост данного патогена регистрировался как в монокультуре (14,5%), так и в составе полибактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций. В качестве компонента в бактериальных ассоциациях доля синегнойной палочки составила 12,8%.

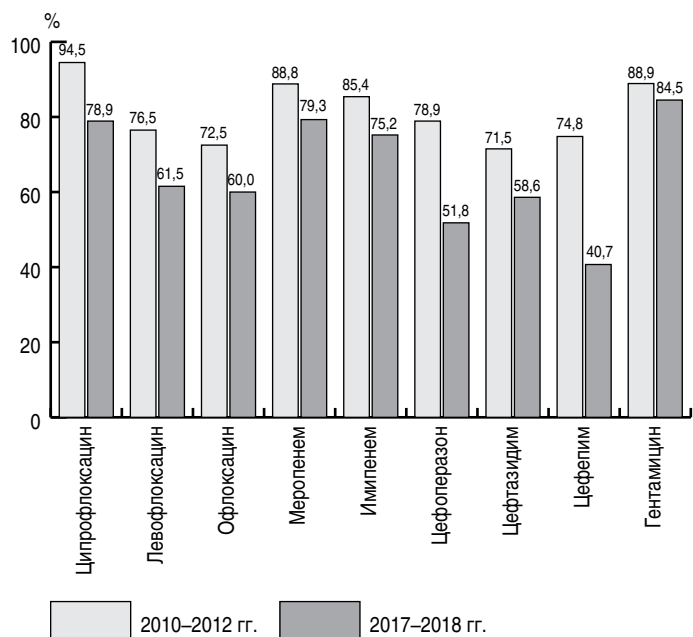


Рис. 1. Результаты чувствительности к антибиотикам изолятов синегнойной палочки, выделенных в 2010–2012 гг. и 2017–2018 гг., %.

Рост синегнойной палочки из отделяемого уха в составе ассоциации с грибами рода *Candida* наблюдался у 9,7% больных.

Проанализированы результаты определения профиля чувствительности к антимикробным препаратам штаммов синегнойной палочки, выделенных в 2010–2012 гг. (группа 1) и в 2017–2018 гг. (группа 2) (рис. 1). Наиболее эффективным антисинегнойным препаратом из группы фторхинолонов проявил себя ципрофлоксацин (94,5% чувствительных штаммов); доля левифлоксацин-чувствительных изолятов составила 76,5%; офлоксацин-чувствительных

штаммов – 72,4%. Достаточно высокий уровень активности был выявлен у карбапенемов: в 2010–2012 гг. выделялось 88,8% меропенем-чувствительных штаммов; к имипенему были чувствительны 85,4% культур. Эффективность антисинегнойных препаратов из группы цефалоспоринов в 2010–2012 гг. была распределена в следующей последовательности: цефоперазон (78,9% чувствительности) > цефтазидим (75,%) > цефепим (74,8%). Количество гентамицин-чувствительных штаммов в 2010-2012 гг. составило 88,9%, азлоциллин-чувствительных – 72,9%.

В 2017–2018 годы отмечен рост количества резистентных к антимикробным препаратам штаммов синегнойной палочки. Так, наблюдается снижение чувствительности к ципрофлоксацину до 78,9%; к левифлоксацину – до 61,5%; к офлоксацину – до 60,0%. Отмечено снижение антисинегнойной активности карбапенемов: к меропенему были чувствительны 79,3% культур; к имипенему – 76,1%. Выявлено резкое снижение эффективности цефалоспориновых антибиотиков: доля цефоперазон-чувствительных изолятов составила 51,8%; численность цефтазидим-чувствительных культур – 58,6%. Наиболее резкое снижение эффективности отмечено у цефепима: менее половины обследованных культур оказались чувствительными к цефепиму (40,7%). Количество штаммов, чувствительных к гентамицину снизилось незначительно, и составило 84,5%. Выявлен рост удельного веса полирезистентных штаммов синегнойной палочки, высеваемых с наружного слухового прохода (резистентность к 3 и более антимикробным препаратам). За 2010–2012 гг. выделено 12 таких изолятов, в 2017–2018 гг. обнаружено 17 полирезистентных штаммов.

На втором этапе исследования изучалась чувствительность клинических изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в 2017–2018 гг., к бактериофагам. В качестве альтернативных препаратов были подобраны бактериофаги с заявленной антисинегнойной активностью: Пиобактериофаг полива-

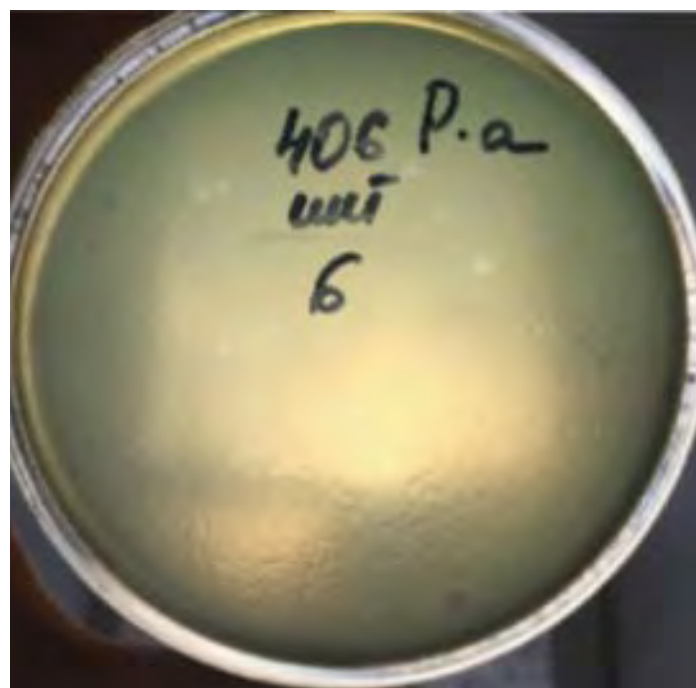


Рис. 2. Определение количества образуемых стерильных пятен в 1 мл Интести-бактериофага при различных разведениях (10^4 и 10^6).

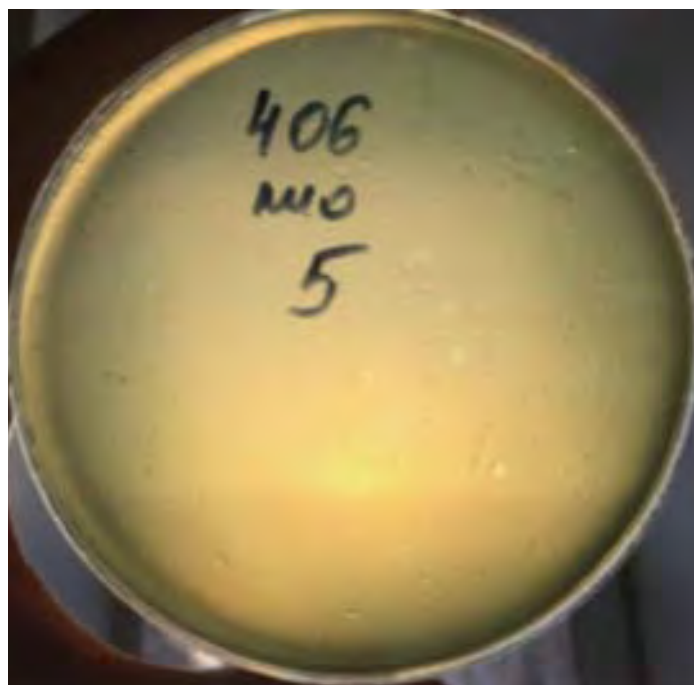
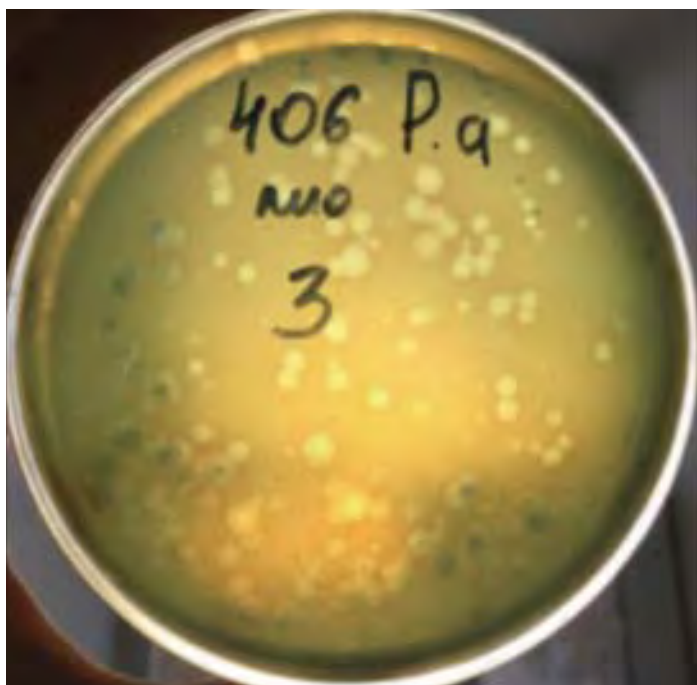


Рис. 3. Определение количества образуемых стерильных пятен в 1 мл полибактериофага поливалентного «Секстафаг» при различных разведениях (10^3 и 10^5).

лентный «Секстафаг» (г. Пермь) и Интести-бактериофаг (г. Нижний Новгород).

Результаты скрининга чувствительности к бактериофагам (спот-тест): 84,3% штаммов *P. aeruginosa* лизировались Интести-бактериофагом (чувствительность 4+ и 3+); 79,4% – полибактериофагом «Секстафаг» (чувствительность 4+ и 3+). Путем подсчета количества образуемых стерильных пятен и вычисления средней арифметической величины обнаружили в 1 мл Интести-бактериофага $3,62 \times 10^6$ активных фаговых частиц (рис. 2); в 1 мл поливалентного полибактериофага «Секстафаг» – $2,63 \times 10^5$ (рис. 3).

У пациентов с хронической формой инфекции, с частыми обострениями наружного отита регистрируется колонизация синегнойной палочкой наружных слуховых проходов. Это обуславливает необходимость дифференцированного подхода к лечению больного, основанного на предварительном микробиологическом исследовании.

Анализ результатов определения профиля чувствительности к антимикробным препаратам штаммов синегнойной палочки, выделенных в 2010–2012 гг. и выделенных в период с 2017 г. по 2018 г., показал снижение чувствительности ко всем группам антисинегнойных препаратов, используемых в эмпирической терапии наружных отитов. Наиболее резкое снижение эффективности характерно для цефалоспориновых антибиотиков: к цефепиму отмечено снижение активности на 34,1%; к цефоперазону – на 27,1%; к цефтазидиму – на 16,5%. Количество изолятов, чувствительных к фторхинолонам, уменьшилось на 15,6–12,0%. Активность изолятов к гентамицину за исследуемый период времени снизилась незначительно и составила 4,4%. Настораживает тенденция к увеличению численности полирезистентных штаммов синегнойной палочки, персистирующих в наружных слуховых проходах у пациентов с наружными отитами.

Изучение чувствительности к бактериофагам с заявленной антисинегнойной активностью показало, что 84,3% штаммов *P. aeruginosa* лизировались Интести-бактериофагом и 79,4% – полибактериофагом «Секстафаг». Количественная оценка литической активности бактериофагов показала высокую активность исследуемых бактериофагов, что позволяет рекомендовать их использование для эрадикации *P. aeruginosa* у пациентов с наружными отитами.

Успех фаготерапии напрямую зависит от эффективности применяемых препаратов. Одним из ключевых критериев успешной фаготерапии является использование вирулентных бактериофагов, обладающих полным лизисом бактерии – возбудителя инфекционного заболевания. В эпоху развития мульти- и пан-резистентности бактерий к антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам внимание многих исследователей обращено к фаготерапии и поиску новых препаратов, созданных на их основе. Так, Melo A.C.C. et al. (2019) выделили из сточных вод и охарактеризовали новый бактериофаг, названный *Pseudomonas* phage BrSP1. Результаты биотестов *in vitro* на клинических штаммах *P. aeruginosa* показали, что этот вирулентный бактериофаг может быть включен в коктейль для лечения инфекций, вызванных данным видом [12].

Умеренные бактериофаги, циркулирующие в стационарах, способствуют формированию госпитальных штаммов с выраженными «негативными» свойствами, обладающими повышенной склонностью к эпидемическому распространению, способными вызывать вспышки ИСМП, трудно поддающиеся купированию традиционными противозидемическими мероприятиями. В настоящее время известно, что множество факторов патогенности у бактерий закодировано профаговыми генами. У некоторых бактерий (*V. cholerae*, *C. diphtheriae* и *C. botulinum*) токсины, играющие ведущую роль в патогенезе и вызывающие характерные симптомы

инфекционного заболевания, обусловлены профагами [13]. Многие факторы патогенности штаммов *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* и *P. mirabilis* кодируются генами, расположенными в профагах. Каждый из этих факторов вносит вклад в способность к паразитизму в организме человека лизогенной бактерии. У синегнойной палочки описаны последовательности генома умеренного фага, индуцированного из штамма *P. aeruginosa*, выделенного от больного с внутрибольничной инфекцией мочевыводящих путей [14]. Под действием встроенных профагов, несущих дополнительные гены патогенности, условно-патогенная *P. aeruginosa* может изменять свой патогенный потенциал и способность колонизировать не свойственные для нее биотопы, что обуславливает развитие инфекционного процесса.

Последние исследования указывают на эффективность фаготерапии для лечения мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa* [15]. Выбор фага для лечения бактериальной инфекции должен основываться на результатах тестирования активности препарата в микробиологической лаборатории. При назначении бактериофага допускается использование препарата, обладающего литической активностью не менее «4+».

Генетические рекомбинации и мутации, происходящие в штаммах возбудителей ИСМП, влекут за собой необходимость динамического мониторинга чувствительности используемых бактериофагов и внесения изменений в штаммовый состав фагового коктейля для поддержания необходимого уровня его спектра литической активности. Оценка литической активности фага перед использованием особенно актуальна, учитывая высокую распространенность фагорезистентных штаммов в популяциях микроорганизмов – возбудителей ИСМП.

Литература

- Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. Clin Infect Dis. 2009 Sep 15;49(6):992-3. DOI: 10.1086/605539
- Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. Intensive Care Med. 2007 Jul;33(7):1155-1161. DOI: 10.1007/s00134-007-0671-6. Epub 2007 May 15
- Зуева ЛП, Асланов БИ, Долгий АА, Гончаров АЕ, Архангельский АИ. Бактериофаги – факторы эволюции госпитальных штаммов и средства борьбы с инфекциями. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012;1:9-13.
- Мосихин СБ, Решль ЛИ, Безбрыков АВ, Покровская ЕМ, Баязитова ЛТ. Микрофлора слухового прохода при наружных отитах. Практическая медицина. 2016;2(94):18-24.
- Красножен ВН, Покровская ЕМ, Баязитова ЛТ. Исследование антибактериальной активности «Полидекса» и характеристика микрофлоры у больных с наружным отитом. Вестник оториноларингологии. 2018;83(1):65-67. DOI: 10.17116/otorino201883165-67
- Крюков АИ, Гуров АВ, Изотова ГН, Лучшева ЮВ, Шадрин ГБ, Кравчук АП. Ограниченный наружный отит – дифференциальная диагностика и подходы к терапии. Медицинский совет. 2015;3:60-4.
- Vestergaard M, Paulander W, Marvig RL, Clasen J, Jochumsen N, Molin S, et al. Antibiotic combination therapy can select for broad-spectrum multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents. 2016 Jan;47(1):48-55. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.014.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3):268-81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>
- Асланов БИ, Долгий АА, Гончаров АЕ, Сагиева НР, Крицкая ИВ, Шалапина НА. Оценка спектра генов вирулентности у инфекционных агентов-штаммов *Pseudomonas* spp. Профилактическая и клиническая медицина. 2013;1(46):63-65.
- Johnson G, Wolfe AJ, Putonti C. Characterization of the ϕ CTX-like *Pseudomonas aeruginosa* phage Dobby isolated from the kidney stone microbiota. Access Microbiol. 2019;1(1). DOI: 10.1099/acmi.0.000002
- de Melo ACC, da Mata Gomes A, Melo FL, Ardisson-Araújo DMP, de Vargas APC, Ely VL, et al. Characterization of a bacteriophage with broad host range against strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from domestic animals. BMC Microbiol. 2019 Jun 17;19(1):134. DOI: 10.1186/s12866-019-1481-z
- Bochkareva SS, Aleshkin AV, Ershova ON, Karaulov AV, Zeigarnik MV, Aleshkin AV, et al. Anti-phage antibody response in phage therapy against healthcare-associated infections (HAIs). Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2017;15(1):35-40. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-35-40
- Johnson G, Putonti C. Genome Sequence of *Pseudomonas* Phage UMP151, Isolated from the Female Bladder Microbiota. Microbiol Resour Announc. 2019 Aug 15;8(33). pii: e00853-19. DOI: 10.1128/MRA.00853-19
- Jalil MB, Al-Hmudi HA, Al-Asaad LA, Abdul-Hussein ZR. Isolation and characterization of bacteriophages against multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* with using the bacteriophage as a therapy in the mice model. Int J Dev Res 7:11519.

References

- Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. Clin Infect Dis. 2009 Sep 15;49(6):992-3. DOI: 10.1086/605539
- Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. Intensive Care Med. 2007 Jul;33(7):1155-1161. DOI: 10.1007/s00134-007-0671-6. Epub 2007 May 15
- Zuyeva LP, Aslanov BI, Dolgiy AA, Goncharov AE, Arkhangelsky AI. Bacteriophages are factors for evolution of nosocomial strains and means for combating infections. Épidemiologiá i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy (Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items). 2012;1:9-13. (In Russian).
- Mosikhin SB, Reshel LI, Bezbrayzov AV, Pokrovskaya EM, Bayazitova LT. Microflora of auditory canal in case of otitis externa. Practical medicine. 2016; 2(94):18-24. (In Russian).
- Krasnozhen VN, Pokrovskaya EM, Bayazitova LT. The species composition and sensitivity of pathogenic microflora responsible for the development of otitis externa diffusa to the components of Polidexa. Bulletin of Otorhinolaryngology (Vestnik otorinolaringologii). 2018;83(1):65-67. DOI: 10.17116/otorino201883165-67 (In Russian).
- Kryukov AI, Gurov AV, Izotova GN, Luchsheva YV, Shadrin GB, Kravchuk AP. Furuncular otitis externa: differential diagnosis and treatment approaches. Medical Council (Meditsinskiy sovet) 2015;3:60-4. (In Russian).
- Vestergaard M, Paulander W, Marvig RL, Clasen J, Jochumsen N, Molin S, et al. Antibiotic combination therapy can select for broad-spectrum multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents. 2016 Jan;47(1):48-55. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.014.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria:

- an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
9. Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/> (In Russian).
10. Aslanov BI, Dolgiy AA, Goncharov AE, Sagieva NR, Kritskaya IV, Shalyapina NA. Evaluation of virulence genes in infectious agents – strains of *Pseudomonas* sp. *Preventive and Clinical Medicine.* 2013;1(46):63-65. (In Russian).
11. Johnson G, Wolfe AJ, Putonti C. Characterization of the ϕ CTX-like *Pseudomonas aeruginosa* phage Dobby isolated from the kidney stone microbiota. *Access Microbiol.* 2019;1(1). DOI: 10.1099/acmi.0.000002
12. de Melo ACC, da Mata Gomes A, Melo FL, Ardisson-Araújo DMP, de Vargas APC, Ely VL, et al. Characterization of a bacteriophage with broad host range against strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from domestic animals. *BMC Microbiol.* 2019 Jun 17;19(1):134. DOI: 10.1186/s12866-019-1481-z
13. Bochkareva SS, Aleshkin AV, Ershova ON, Karaulov AV, Zeigarnik MV, Aleshkin AV, et al. Anti-phage antibody response in phage therapy against healthcare-associated infections (HAIs). *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2017;15(1):35-40. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-35-40
14. Johnson G, Putonti C. Genome Sequence of *Pseudomonas* Phage UMP151, Isolated from the Female Bladder Microbiota. *Microbiol Resour Announc.* 2019 Aug 15;8(33). pii: e00853-19. DOI: 10.1128/MRA.00853-19
15. Jalil MB, Al-Hmudi HA, Al-Asaad LA, Abdul-Hussein ZR. Isolation and characterization of bacteriophages against multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* with using the bacteriophage as a therapy in the mice model. *Int J Dev Res* 7:11519.
-
- Информация об авторах:**
- Баязитова Лира Табрисовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией микробиологии ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; доцент кафедры микробиологии им. академика В.М.Аристовского ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Адрес: 420015, Казань, ул. Б. Красная, 67
Телефон: (843) 236-5587
E-mail: bajalt@mail.ru
- Тюпкина Ольга Феликсовна, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора
Адрес: 420015, Казань, ул. Б. Красная, 67
Телефон: (843) 236-5587
E-mail: olft1962t@gmail.com
- Чазова Татьяна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора
Адрес: 420015, Казань, ул. Б. Красная, 67
Телефон: (843) 236-5587
E-mail: Tatiana.chazova.1970@gmail.com
- Сюзев Кирилл Николаевич, студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Адрес: 420012, Казань, ул. Бултерова, 49
E-mail: grop2019@gmail.com
- Конышев Никита Сергеевич, студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Адрес: 420012, Казань, ул. Бултерова, 49
E-mail: nikitonix174@yandex.ru
- Валиева Рита Илнуровна, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; ассистент кафедры микробиологии им. академика В.М.Аристовского ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 420015, Казань, ул. Б. Красная, 67
Телефон: (843) 236-5587
E-mail: valievarita@yandex.ru
- Покровская Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии (ИФМИБ) ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Адрес: 420012, Казань, ул. Маркса, 74
Телефон: (843) 233-7109
E-mail: epokrunia@inbox.ru
-
- Information about authors:**
- Lira T. Bayazitova, MD, PhD, head of the laboratory of microbiology, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; associate professor, V.M.Aristovsky department of microbiology, Kazan State Medical University
Address: 67 B. Krasnaya str., Kazan, 420015, Russian Federation
Phone: (843) 236-5587
E-mail: bajalt@mail.ru
- Olga F. Tyupkina, researcher of the laboratory of microbiology Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology
Address: 67 B. Krasnaya str., Kazan, 420015, Russian Federation
Phone: (843) 236-5587
E-mail: olft1962t@gmail.com
- Tatyana A. Chazova, junior research associate, laboratory of microbiology, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology
Address: 67 B. Krasnaya str., Kazan, 420015, Russian Federation
Phone: (843) 236-5587
E-mail: Tatiana.chazova.1970@gmail.com
- Kirill N. Syuzev, Student, Kazan State Medical University
Address: 49 Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation
E-mail: grop2019@gmail.com
- Nikita S. Konyshev, Student, Kazan State Medical University
Address: 49 Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation
E-mail: nikitonix174@yandex.ru
- Rita I. Valieva, junior research associate, laboratory of microbiology, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; assistant, V.M.Aristovsky department of microbiology, Kazan State Medical University
Address: 67 B. Krasnaya str., Kazan, 420015, Russian Federation
Phone: (843) 236-5587
E-mail: valievarita@yandex.ru
- Elena M. Pokrovskaya, MD, PhD, associate professor, department of surgery, obstetrics and gynecology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University
Address: 74 Marks str., Kazan, 420012, Russian Federation
Phone: (843) 233-7109
E-mail: epokrunia@inbox.ru