

# Эффективность бактериофага Pm3 и ципрофлоксацина при лечении экспериментальной протейной инфекции у мышей

А.И.Борзилов, О.В.Коробова, Т.И.Комбарова, В.П.Мякина,  
В.М.Красильникова, В.В.Верёвкин, Е.А.Ганина, Н.В.Воложанцев

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора,  
Оболенск, Московская область, Российская Федерация

В последние годы бактериофаги все чаще стали использовать для профилактики и лечения различных бактериальных инфекций у людей. Зачастую литические фаги оказываются единственным эффективным средством в борьбе с микроорганизмами, обладающими устойчивостью ко многим антибиотикам. Высокая специфичность бактериофагов позволяет избежать негативного влияния на микробиом человека, что делает их более привлекательными для лечения. В нашей работе мы оценили лечебно-профилактическое действие бактериофага Pm3 на двух моделях протейной инфекции у мышей – летальном сепсисе и инфекции ожоговой раны кожи. Показано, что однократное внутрибрюшинное введение фага в дозе  $10^8$  БОЕ в режиме профилактики обеспечивает выживаемость 90% животных, инфицированных летальной дозой *Proteus mirabilis* M32. Курсовое лечение генерализованной протейной инфекции, начатое через 1,5 ч после инфицирования, защищало от гибели 80% мышей и было сопоставимо с антибиотикотерапией (лечебный эффект – 90%). Парентеральное и наружное применение бактериофага Pm3 для лечения протейной инфекции ожоговой раны кожи оказывало слабое терапевтическое действие, выразившееся в снижении обсемененности клетками *P. mirabilis* M32 поверхности раны и предотвращении инвазии инфекции у части животных. Ципрофлоксацин, назначаемый в виде раствора для орошения раны или подкожно, давал выраженный лечебный результат: поверхность раны и глубокие слои кожи были санированы у 100% модельных животных, а в селезенке и почках животных культура протей отсутствовала.

Таким образом, по антибактериальной активности *in vivo* бактериофаг Pm3 оказался близок к антибиотику ципрофлоксацину, но только при профилактике и лечении протейного сепсиса. Фаг Pm3 малоэффективен при терапии ожоговой протейной инфекции. Ципрофлоксацин обладает высокой эффективностью при лечении как протейного сепсиса, так и инфекции термической раны кожи, вызываемой штаммом *P. mirabilis* M32, у мышей.

**Ключевые слова:** *Proteus mirabilis*, протейная инфекция, сепсис, ожоговая инфекция, мышьяная модель, бактериофаг, фаготерапия, ципрофлоксацин

**Для цитирования:** Борзилов А.И., Коробова О.В., Комбарова Т.И., Мякина В.П., Красильникова В.М., Верёвкин В.В., Ганина Е.А., Воложанцев Н.В. Эффективность бактериофага Pm3 и ципрофлоксацина при лечении экспериментальной протейной инфекции у мышей. Бактериология. 2020; 5(1): 14–24. DOI: 10.20953/2500-1027-2020-1-14-24

## Effectiveness of bacteriophage Pm3 and ciprofloxacin in treating experimental proteus infections in mice

A.I.Borzilov, O.V.Korobova, T.I.Kombarova, V.P.Myakinina,  
V.M.Krasilnikova, V.V.Verevkin, E.A.Ganina, N.V.Volozhantsev

Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russian Federation

In recent years, bacteriophages have been widely used to prevent and to treat various bacterial infections in humans. Lytic phages are often the only effective tool to combat multi-antibiotic resistant microorganisms. The high specificity of the bacteriophages allows avoiding negative effects on the human microbiome, making them more therapeutically attractive compared to broad-spectrum antibacterials. In our work, we evaluated therapeutic and prophylactic effects of bacteriophage Pm3 by using two models of *Proteus*-associated infection in mice, lethal sepsis and skin burn wound infection. Our results showed that a single preventive intraperitoneal administration of the phage at  $10^8$  PFU saved 90% of animals infected with a lethal dose of *Proteus mirabilis* M32. The course treatment of generalized *Proteus* infection initiated 1.5 hours after infection

### Для корреспонденции:

Борзилов Александр Иосифович, кандидат медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник лаборатории биологических испытаний  
ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии  
и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, д. 24, территория «Квартал А», п. Оболенск, г. Серпухов,  
Московская область, ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-01-47  
E-mail: borzilov@obolensk.org

Статья поступила 27.02.2020 г., принята к печати 27.03.2020 г.

### For correspondence:

Alexander I. Borzilov, PhD (Medicine), leading researcher of biological  
testing laboratory, State Research Center for Applied Microbiology  
and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Address: 24 Territory «Quarter A», Obolensk, Serpukhov, Moscow region,  
142279, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-01-47  
E-mail: borzilov@obolensk.org

The article was received 27.02.2020, accepted for publication 27.03.2020

protected 80% of mice from death and was comparable to antibiotic therapy (90% therapeutic effect). Parenteral and external use of bacteriophage Pm3 for treating *Proteus* infection of burns showed a weak therapeutic effect manifested as decreased contamination of the wound surface with *P. mirabilis* M32 cells and prevention of infection invasion in some animals. Ciprofloxacin applied as a wound irrigation solution or subcutaneously gave a pronounced therapeutic effect: the wound surface and deep skin layers were sanitized in 100% of cases, and *Proteus* culture in the spleen and kidneys of the animals was absent. Thus, *in vivo* antibacterial activity of bacteriophage Pm3 was close to that of ciprofloxacin, but in preventing and treating *Proteus*-associated sepsis only. The phage is low effective in treating burn *Proteus* infection. Ciprofloxacin is highly effective in treating both *Proteus*-associated sepsis and skin thermal wound infections caused by *P. mirabilis* M32 in mice.

**Keywords:** *Proteus mirabilis*, *Proteus* infection, sepsis, burn infection, mouse model, bacteriophage, phage therapy, ciprofloxacin

**For citation:** Borzilov A.I., Korobova O.V., Kombarova T.I., Myakinina V.P., Krasnikova V.M., Verevkin V.V., Ganina E.A., Volozhantsev N.V. Effectiveness of bacteriophage Pm3 and ciprofloxacin in treating experimental proteus infections in mice. *Bacteriology*. 2020; 5(1): 14–24. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2020-1-14-24

**П**ротеи представляют собой грамтрицательные аэробные полиморфные палочки, достигающие в длину не более 3 мкм. Бактерии этого вида способны вырабатывать эндотоксины и лизировать эритроциты. У штаммов *P. vulgaris* обнаружена лецитиназная активность. Кроме того, протей обладают способностью к адгезии. Например, у высокоадгезивных штаммов *P. rettgeri* на одной уроэпителиальной клетке фиксируется до 60–65 бактериальных клеток, а у низкоадгезивных штаммов *P. mirabilis* – в три раза меньше. Показано, что адгезивные свойства протей напрямую связаны с устойчивостью к фторхинолонам [1–4].

Бактерии рода *Proteus* представляют большой интерес для микробиологов и инфекционистов, так как в последнее время они становятся причиной заболеваний у человека. Что касается внутрибольничных инфекций, то наиболее часто протей обнаруживаются в гное из послеоперационных ран урологических больных и больных с трофическими язвами. Протей вызывают около 45% катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей [5–7]. Благодаря способности образовывать фермент уреазу протей формируют благоприятную среду для образования фосфатных камней в почках, возникновения некрозов почечной ткани и снижения местного иммунитета. В результате бактерии могут беспрепятственно размножаться и вызывать инфекцию мочевыводящих путей у человека [8–10]. Нередко они являются причиной сепсиса, пневмоний, инфекции ран, желудочно-кишечного тракта, менингитов [11–14]. Кишечная протейная инфекция наиболее часто протекает в виде гастроэнтерита, гастрита и колиэнтерита [15].

Клинически значимыми штаммами протей являются *P. mirabilis*, *P. rettgeri* и *P.morganii*. Реже из биологических материалов выделяют *P. vulgaris* [12, 16].

По данным некоторых авторов, по восприимчивости к антибиотикам *P. mirabilis* отличается от *P. vulgaris*. Как правило, бактерии *P. mirabilis* не чувствительны к нитрофурантоину и тетрациклину, но восприимчивы к ампициллину, амоксициллину, пиперациллину, цефалоспорином, аминогликозидам, имипенему, ципрофлоксацину и триметоприм/сульфаметоксазолу [17–19]. Чувствительность штаммов *P. mirabilis* и *P. vulgaris* к цефиксиму составляет 63 и 100%, к офлоксацину – 88 и 100%, налидиксовой кислоте – 75 и 67%, гентамицину – 75 и 67%, нитрофурантоину – 63 и 67% соответственно [20]. В других случаях чувствительность *P. mirabilis* и *P. vulgaris* была следующей: амоксициллин/клавулановая кислота – 53 и 53%, цефтриаксон –

96 и 98%, ципрофлоксацин – 96 и 95%, налидиксовая кислота – 53 и 51%, гентамицин – 72 и 71%, триметоприм/сульфаметоксазол – 48 и 46%, нитрофурантоин – 62 и 53%, тетрациклин – 47 и 46% соответственно [21]. Другие исследователи приводят данные о чувствительности штаммов *P. mirabilis* к цефтазидиму и цефотаксиму [22] и устойчивости к действию цефтриаксона [11].

Несмотря на чувствительность *P. mirabilis* к антибиотикам, описаны случаи вспышек инфекции, вызываемой штаммами, устойчивыми одновременно к ампициллину, цефалотину, тетрациклину, хлорамфениколу, карбенициллину, колистину, триметоприм/сульфаметоксазолу, стрептомицину и аминогликозидам [23]. Иногда множественная антибиотикорезистентность клинических изолятов *P. mirabilis* сочетается с устойчивостью к дезинфектантам [24].

Бактерии *P. penneri* обычно более устойчивы к пенициллину. Они, как правило, чувствительны к цефокситину, цефалоспорином широкого спектра действия (цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим и цефтазидим), цефепиму, азтреонаму, аминогликозидам, ципрофлоксацину, тазобактаму и имипенему, цефепоксину, цефепозину, но устойчивы к цефоксиму [17, 19], цефамандолу, цефдиниру, цефоперазону, лоракарбефу, ампициллину и уреидопенициллинам [25]. Лечение протейной инфекции проводят с применением эффективных антибиотиков, пробиотиков, симбиотиков и бактериофагов.

Для оценки *in vivo* эффективности новых антибактериальных препаратов, направленных против бактерий рода *Proteus*, используют различные модели экспериментальной протейной инфекции: легочную инфекцию, инфекции мочевыводящих путей, сепсис, энцефалит, раневую инфекцию.

Легочную инфекцию воспроизводят на иммуносупрессивных мышах (СЗН/НеJ) и крысах, вводя им культуру *P. mirabilis* интраназально. В результате происходит бактериальная колонизация легких без возникновения клинических симптомов и гибели животных [26].

Инфекцию мочевыводящих путей (ИМП) моделируют на аутбредных мышах CD-1, которых заражают трансуретрально культурой штаммов *P. mirabilis* различного происхождения. После изучают состояние мочевого пузыря и почек, а также делают бактериологический анализ на содержание клеток *P. mirabilis* в гомогенатах этих органов [27]. Другие исследователи моделируют хронический пиелонефрит, который вызывают трансуретральным введением мышам линии CBA/J культуры клинического штамма *P. mirabilis*

в дозе  $10^9$  КОЕ. Высокая доза патогена вызывает гибель 35% инфицированных животных [28, 29].

Для моделирования нелетальной ИМП используют также крыс. Так, например, крысам линии Вистар (самки весом 150–180 г) инокулят культуры *P. mirabilis* (клинический изолят) в количестве  $3 \times 10^8$  КОЕ вводят в мочевого пузыря, в результате чего клетки патогена колонизируют почки животных и сохраняются в них в течение 8 недель, вызывая гистологические и физиологические изменения, которые приводят впоследствии к хроническому пиелонефриту [30].

Описана модель микст-инфекции (*Pseudomonas aeruginosa* / *Proteus mirabilis*), вызывающей менингоэнцефалит у белых мышей. Подопытных животных заражают путем внутрочерепного введения культур. Гибель мышей наступает в связи с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности [31].

Раневую протейную инфекцию вызывают путем инфицирования культурой *P. mirabilis* скальпированной [32] или термической раны у мышей [33]. Заражающая доза патогена составляет  $10^7$ – $10^8$  КОЕ. Подобное инфицирование может приводить к гибели до 80–100% экспериментальных животных. В процессе развития инфекции исследуют обсемененность раны клетками патогена.

Острый протейный сепсис у аутбредных мышей воспроизводят внутрибрюшинным заражением культурой *P. vulgaris* в дозе  $10^7$  КОЕ. Учитывая низкую вирулентность штаммов протей для мышей, бактериальную суспензию вводят с раствором 5%-го желудочного муцина, что повышает чувствительность животных к данному возбудителю [34].

При внутривенной инъекции взвеси клеток *P. mirabilis* ( $2 \times 10^8$  КОЕ) мышам BALB/c гибель может достигать 16%, при этом образование почечных камней не наблюдается [35].

**Цель исследования** – сравнительное изучение антибактериальной активности *in vivo* бактериофага Pm3 и ципрофлоксацина на моделях летального сепсиса и инфекции ожоговой раны кожи у мышей, вызываемых *P. mirabilis* M32.

## Материалы и методы

### Бактериальные культуры

Для моделирования экспериментальной протейной инфекции использовали культуру клинического штамма *P. mirabilis* M32 (кат. № В-7522) из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболонск». Штамм обладает чувствительностью *in vitro* к цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму, амикацину, имипенему, ампициллину, гентамицину, ципрофлоксацину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу. *P. mirabilis* M32 имеет промежуточную чувствительность к доксициклину.

### Питательные среды, антибиотики

Для приготовления взвеси для заражения животных культуру протей выращивали на плотной питательной среде № 1 ГРМ производства ФБУН ГНЦ ПМБ (Россия). В качестве селективной среды, предотвращающей «роение» колоний, использовали среду XLD-агар (ФБУН ГНЦ ПМБ).

Жидкую питательную среду Luria Bertoni Broth (HiMedia, Индия) использовали для получения фаголизатов.

В качестве контрольного антибиотика в экспериментах по лечению применяли ципрофлоксацин (ICN, США).

### Выделение бактериофага Pm3

Очищенный препарат бактериофага Pm3 готовили из лизата бульонной культуры штамма *Proteus mirabilis* M32. Культуру *P. mirabilis* M32 выращивали в LB-бульоне при температуре 37°C. Затем добавляли бактериофаг в соотношении 1:10 и продолжали инкубировать культуру до полного просветления. В фаголизат вносили хлористый натрий до концентрации 1М (29,2 г на 500 мл). Инкубировали 2 ч в водяной бане при температуре 0°C. Примеси осаждали с помощью центрифугирования при 15000 g в течение 10 мин при температуре 4°C.

В супернатант вносили полиэтиленгликоль (ПЭГ 8000) до концентрации 10%. Инкубировали 2 ч в водяной бане при температуре 0°C. Бактериофаг осаждали центрифугированием при 39000g в течение 10 мин при температуре 4°C. Осадок основательно высушивали при комнатной температуре, затем суспендировали в физиологическом растворе. Титр фаговых частиц в препарате определяли методом Грациа.

Выделенные бактериофаги не обладали токсическим действием на мышей при внутрибрюшинном введении в дозе  $5 \times 10^8$  БОЕ в 0,5 мл (данные не приводятся).

### Лабораторные животные

В экспериментах *in vivo* в качестве модельных животных использовали белых аутбредных (беспородных) мышей (самцы/самки, 20–25 г) и мышей линии BALB/c (самцы/самки, 18–22 г), выращенных в питомнике ФБУН ГНЦ ПМБ.

Протейную инфекцию моделировали на здоровых мышах и на мышах с индуцированным иммунодефицитом. Иммуносупрессию у мышей вызывали одновременным внутрибрюшинным введением 5%-го муцина с культурой *P. mirabilis* M32.

Модельных животных содержали в стандартных условиях в соответствии с международными нормами и требованиями. Мыши имели свободный доступ к воде и корму (ООО «Лабораторкорм», Москва).

Мышей размещали в поликарбонатных клетках «Lab Products Inc.» (США) группами не более шести животных в каждой и проводили за ними ежедневное ветеринарное наблюдение. Умерших в процессе эксперимента мышей удаляли из клеток незамедлительно.

### Приготовление бактериальных культур для заражения

Бактериальную суспензию для заражения мышей готовили из агаровой культуры *P. mirabilis* M32, доводя мутность до 5,0 единиц по МакФарланду, для моделирования раневой инфекции, что приблизительно соответствует  $2,6 \times 10^9$  КОЕ/мл. Для внутрибрюшинного заражения делали суспензию с мутностью 4,7 по МакФарланду ( $2 \times 10^9$  КОЕ/мл), а затем разводили ее физиологическим раствором до нужной концентрации. Контроль количества клеток во взвеси осуществляли путем высева по 0,1 мл из соответствующих разведений приготовленной суспензии на плотную питательную среду XLD. Посевы инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C.

### Моделирование летального протейного сепсиса у мышей

Летальный сепсис моделировали на мышах линии BALB/c, вводя им внутрибрюшинно культуру *P. mirabilis* M32 в дозе  $6 \times 10^7$  КОЕ, что составляло приблизительно 100 ЛД<sub>50</sub>. Перед

заражением культуру патогена разводили 1:1 с 5%-м муцином (Sigma, США).

#### **Моделирование инфицированной ожоговой раны кожи**

Термические раны у мышей получали методом, описанным Liyi Huang [33]. В качестве модельных животных использовали аутбредных (нелинейных) мышей. За сутки до нанесения ожога у животных выбривали участок кожи на спине размером 2 × 2 см и дополнительно обрабатывали кремом-депилятором для лучшего удаления шерсти. Подопытных мышей перед нанесением ожога анестезировали с помощью подкожной инъекции смеси золетила с ксилазином. Ожог вызывали разогретыми до температуры 100°C металлическими пластинами. Приподнятую складку кожи на спине зажимали разогретыми пластинами на 60 с, в результате у животных формировался ожог 3-й степени. Общая площадь ожога составляла 2 см<sup>2</sup>, что соответствует 5% от общей площади поверхности тела. Незамедлительно после нанесения термической раны мышам внутрибрюшинно вводили 0,5 мл стерильного физиологического раствора.

Через 5 мин после нанесения ожога рану заражали культурой *P. mirabilis* M32. Для этого на место ожога наносили 0,04 мл бактериальной взвеси с концентрацией  $2,6 \times 10^9$  КОЕ/мл, распределяя ее на поверхности, равной 2 см<sup>2</sup>. Таким образом, заражающая доза патогена составляет  $1 \times 10^8$  КОЕ/мышь. Через 5–7 мин инфицированную рану покрывали марлевым тампоном, смоченным стерильным физиологическим раствором (0,85% NaCl), и фиксировали биндом (эластичным бинтом) вокруг тела мыши.

#### **Изучение динамики развития инфекции раны**

Динамику развития протейной инфекции кожных покровов изучали на 30 аутбредных мышах, которых заражали накожно культурой *P. mirabilis* M32 ( $1 \times 10^8$  КОЕ) и следили за формированием гнойной раны на коже. Через 3, 6, 12, 24, 48 и 72 ч контролировали степень обсемененности поверхности раны клетками *P. mirabilis* M32, делая смывы с поверхности раны у пяти мышей. Этим же животным подвергали эвтаназию и иссекали кожный лоскут с ожоговой инфицированной раной, а также отбирали селезенку и кровь для выявления бактерий *P. mirabilis* M32.

#### **Смывы с поверхности кожи**

Смывы с поверхности инфицированной раны кожи у мышей делали с помощью стерильного ватного тампона, пропитанного физиологическим раствором, проводя по ее поверхности 5–6 раз. После этого тампон погружали в микроцентрифужную пробирку с 0,5 мл физиологического раствора и тщательно перемешивали. Образцы смывов титровали методом последовательных разведений в физиологическом растворе, высевали на плотную питательную среду и выдерживали в течение ночи при температуре 37°C.

#### **Бактериологический анализ биологических образцов**

Животных эвтаназировали углекислым газом или методом декапитации, а затем после констатации смерти вскрывали для получения образцов органов и крови. Селезенку, почки и кожный лоскут перетирали в стерильных фарфоровых ступках с добавлением кварцевого песка. В гомогенизаты добавляли стерильный физиологический раствор (1 мл) и перемешивали до получения однородной суспензии. Полученные суспензии (цельные и их десятикратные разведения)

высевали на поверхность питательного агара. В качестве питательной среды для выявления культуры синегнойной палочки использовали XLD-агар. Посевы инкубировали при температуре 37°C в течение 18–24 ч.

#### **Гистологическое исследование раны кожи**

После эвтаназии у животных иссекали участок кожи с местом ожога. Полученные образцы помещали во флакон с 50 мл 4%-го раствора параформа. Через 24 ч экспозиции раствор параформа заменяли свежей порцией. Исследованию подвергали срезы кожи, проходящие через участок ожоговой раны. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Определяли наличие признаков воспалительно-некротических изменений в различных слоях кожи и подкожной клетчатки.

#### **Лечение экспериментального протейного сепсиса**

Мышей линии BALB/c, инфицированных внутрибрюшинно культурой *P. mirabilis* M32, случайным образом распределяли на пять экспериментальных и одну контрольную группы по десять особей в каждой. Животным из первой экспериментальной группы за час до заражения давали однократно фаг Pm3 (внутрибрюшинно,  $5 \times 10^8$  БОЕ в 0,5 мл) – группа профилактики. Мышам из второй группы вводили бактериофаг в той же дозе через 1,5 ч после заражения 2 раза в день с интервалом 8 ч в течение 5 дней. Третью, четвертую и пятую группы мышей лечили по той же схеме, но ципрофлоксацином. Разовая терапевтическая доза антибиотика составляла соответственно 25, 50 и 100 мг/кг внутривенно.

Наблюдение за животными вели в течение 14 дней с момента заражения, отмечая случаи гибели животных. В конце указанного срока выживших мышей исследовали на носительство бактерий *P. mirabilis* M32.

#### **Лечение протейной инфекции ожоговой раны**

Беспородных белых мышей с инфицированным термическим ожогом кожи делили на четыре лечебные (по пять животных в каждой) и контрольную группу (семь мышей). Через 24 ч после заражения мышей начинали лечить бактериофагом Pm3 или ципрофлоксацином. Лечение продолжали в течение двух дней. Мышам из группы № 1 назначали бактериофаг в дозе  $5 \times 10^8$  БОЕ накожно (орошение раны 0,04 мл). Экспериментальной группе № 2 Pm3 вводили два раза в день в той же разовой дозе в объеме 0,5 мл. Животным из группы № 3 рану орошали дважды в день 0,04 мл раствора ципрофлоксацина (15 мг/мл), а животным из группы № 4 антибиотик вводили подкожно в объеме 0,2 мл в дозе 100 мг/кг дважды в день. Группа № 5 являлась контрольной и не получала никаких антибактериальных препаратов.

На третьи сутки после заражения животных эвтаназировали и определяли обсемененность клетками протей поверхности раны, кожного лоскута в месте ожога и ткани селезенки. В крови клетки возбудителя не определяли, так как в предварительных экспериментах было установлено, что бактериемия у животных не развивается.

#### **Статистические методы**

Статистическую обработку результатов (вычисление средних арифметических значений и стандартного отклонения) проводили с использованием статистических ресурсов программы Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10.

## Результаты и обсуждение

### Развитие летального протейного сепсиса у мышей

Изучение динамики развития протейного сепсиса у мышей линии BALB/c, обусловленного внутрибрюшинным введением  $6 \times 10^7$  КОЕ культуры *P. mirabilis* M32, показало, что у животных происходит стремительная генерализация инфекции (табл. 1). Уже через 1,5 ч после заражения у животных среднее количество клеток протей в селезенке мышей составляло  $6,55 \pm 0,1$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/г, а затем возрастало до  $8,40 \pm 0,11$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/г (12 ч). В тот же период времени концентрация клеток *P. mirabilis* M32 в почках увеличивалась с  $5,46 \pm 0,29$  до  $7,65 \pm 0,25$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/г. У мышей наблюдалась выраженная бактериемия ( $5,32 \pm 0,22$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/мл) на ранней стадии инфекции, через двенадцать часов достигавшая критических значений –  $7,77 \pm 0,18$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/мл. Генерализация протейной инфекции приводила к быстрой гибели животных. Через сутки после заражения все мыши умирали, а из их органов высевалась культура патогена – *P. mirabilis* M32.

### Эффективность лечения летального протейного сепсиса у мышей

Результаты экспериментального лечения летального протейного сепсиса у мышей показали высокую антибактериальную активность *in vivo* бактериофага Pm3. Однократное введение фагового препарата в количестве  $1 \times 10^8$  БОЕ в режиме профилактики за час до заражения культурой *P. mirabilis* M32 способствовало выживанию 90% животных (рис. 1). В то же время все мыши из контрольной группы (без лечения) умирали от инфекции в течение 24 ч после заражения. Пятидневная фаготерапия, начатая через 1,5 ч после инфицирования, защищала от гибели 80% животных в течение 14 дней наблюдения. Все животные, выжившие после фаготерапии, оказались свободными от бактерий *P. mirabilis* M32. Бактериологический анализ внутренних органов и крови эвтаназированных

Таблица 1. Динамика обсемененности клетками *P. mirabilis* M32 селезенки, почек и крови мышей линии BALB/c после внутрибрюшинного заражения в дозе 100 ЛД<sub>50</sub>

Время после заражения, ч	Среднее количество клеток <i>P. mirabilis</i> M32, LOG <sub>10</sub> КОЕ в 1 г (мл)		
	Селезенка	Почки	Кровь
1,5	$6,55 \pm 0,19$	$5,46 \pm 0,29$	$5,32 \pm 0,22$
3	$6,49 \pm 0,25$	$5,81 \pm 0,24$	$5,85 \pm 0,43$
6	$7,85 \pm 0,25$	$7,39 \pm 0,11$	$6,99 \pm 0,34$
12	$8,40 \pm 0,11$	$7,65 \pm 0,25$	$7,77 \pm 0,18$

Примечание: представлены средние значения (n = 5) и стандартные отклонения.

мышей из этих групп показал отсутствие в образцах клеток патогена.

Лечебная эффективность ципрофлоксацина напрямую зависела от его разовой дозы. Пятидневная терапия экспериментальной протейной инфекции ципрофлоксацином в дозах 25 и 50 мг/кг способствовала выживанию не более 30% мышей. Введение антибиотика в разовой дозе 100 мг/кг обеспечивало 90%-й лечебный эффект. Все выжившие в течение 14 дней мыши не являлись носителями бактерий *P. mirabilis* M32.

Таким образом, в экспериментах по профилактике и лечению генерализованной летальной протейной инфекции установлено, что бактериофаг Pm3 по своей лечебной эффективности не уступает антибиотику ципрофлоксацину.

### Развитие протейной инфекции ожоговой раны кожи у мышей

В качестве второй модели для оценки специфической активности фага Pm3 была использована модель протейной инфекции термической раны кожи. Термическую рану инфицировали культурой *P. mirabilis* M32 в дозе  $1 \times 10^8$  КОЕ. Через 3, 6, 12, 24, 48 и 72 ч проводили анализ обсемененности поверхности раны, кожного лоскута с местом ожога и селезенки эвтаназированных мышей.

Результаты бактериологического анализа смывов с поверхности инфицированной раны у мышей показали, что в период с 3 до 24 ч после заражения концентрация клеток *P. mirabilis* M32 возрастала с  $5,28 \pm 0,26$  до  $6,17 \pm 0,70$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/см<sup>2</sup>, а в последующие часы снижалась до  $4,66 \pm 1,33$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/мл (табл. 2). В каждом лоскуте в течение двух суток после инфицирования содержание клеток патогена увеличивалось с  $5,55 \pm 0,55$  до  $8,58 \pm 0,33$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/г, а через три дня оставалось на том же уровне.

В ходе исследования было установлено, что бактерии *P. mirabilis* M32 способны диссеминировать из ожоговой раны кожи во внутренние органы мыши. Так, например, в первые три часа инфекции возбудитель выделили из селезенки у 2 из 5 мышей (40%). Средняя обсемененность органа оказалась невысокой и составила  $2,52 \pm 1,01$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/г. Через 48 ч селезенка была инфильтрирована клетками протей у всех инфицированных мышей, а средний уровень обсемененности составил  $3,53 \pm 1,18$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/г. Максимальная концентрация бактерий *P. mirabilis* M32 в ткани селезенки была выявлена через 24 ч после заражения –  $4,33 \pm 1,21$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/г.

Бактериологический анализ крови животных, инфицированных *P. mirabilis* M32, показал отсутствие бактериемии на протяжении всего срока наблюдения (72 ч).

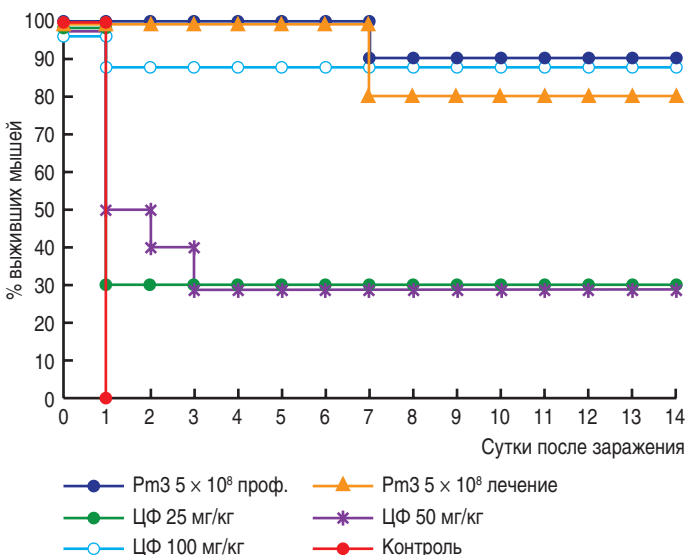


Рис. 1. Терапевтическая эффективность бактериофага Pm3 и ципрофлоксацина (ЦФ) при профилактике и лечении летальной инфекции, вызываемой внутрибрюшинным заражением мышей линии BALB/c культурой *P. mirabilis* M32 в дозе 100 ЛД<sub>50</sub>.

**Таблица 2. Содержание бактерий *Proteus mirabilis* M32 в органах и тканях нелинейных мышей, инфицированных накожно дозой  $1 \times 10^8$  КОЕ**

Время после заражения, ч	Среднее количество клеток <i>P. mirabilis</i> M32, LOG10 КОЕ/г (мл)			
	Смывы*	Кожный лоскут	Селезенка	Кровь
3	5,28 ± 0,26 (5/5)	5,55 ± 0,55 (5/5)	2,52 ± 1,01 (2/5)	<1,11 (5/5)
6	5,20 ± 0,24 (5/5)	6,50 ± 0,91 (5/5)	2,46 ± 0,96 (5/5)	<1,11 (5/5)
12	5,86 ± 0,44 (5/5)	6,84 ± 1,19 (5/5)	2,84 ± 0,18 (5/5)	<1,11 (5/5)
24	6,17 ± 0,70 (5/5)	8,43 ± 1,13 (5/5)	4,33 ± 1,21 (5/5)	<1,11 (5/5)
48	4,25 ± 1,55 (5/5)	8,58 ± 0,33 (5/5)	3,53 ± 1,18 (5/5)	<1,11 (5/5)
72	4,66 ± 1,33 (5/5)	8,20 ± 0,78 (5/5)	2,69 ± 0,68 (4/5)	<1,11 (5/5)

Примечание: в скобках указано соотношение количества животных с положительным бактериологическим ответом к общему числу животных в группе; \* – КОЕ/см<sup>2</sup>.

**Таблица 3. Антибактериальная эффективность бактериофага Pm3 и ципрофлоксацина при лечении термической раны кожи у золотистых хомячков, инфицированной *P. mirabilis* M32**

Группы		Среднее количество клеток <i>P. mirabilis</i> M32, LOG10 КОЕ/г (мл)		
		Селезенка	Кожный лоскут	Смывы
1	Pm3, накожно	2,72 ± 0,44 (2/5)	7,32 ± 0,73 (5/5)	2,60 (1/5)
2	Pm3, в/бр	3,77 ± 1,46 (4/5)	7,76 ± 0,68 (5/5)	4,05 ± 0,57 (4/5)
3	Ципрофлоксацин, накожно	<1 (5/5)	<1 (5/5)	<1,3 (5/5)
4	Ципрофлоксацин, п/к	<1 (5/5)	<1 (5/5)	<1,3 (5/5)
5	Контроль	2,71 ± 0,57 (4/7)	8,37 ± 0,87 (7/7)	4,86 ± 0,83 (7/7)

Примечание: среднее значение и стандартное отклонение; в числителе указано количество мышей – носителей *P. mirabilis* M32, а в знаменателе – количество мышей в группе.

При микроскопическом исследовании гистологических срезов кожи, поврежденной ожогом и инфицированной культурой *P. mirabilis* M32, были выявлены значительные патологические изменения, в том числе некротического характера (рис. 2).

В коже отсутствовали наружные слои – эпидермис и верхний слой дермы. Выраженный отек охватывает всю толщю кожи, подкожную ткань и подлежащий слой скелетных мышц (1). Хорошо виден слой дермы с волосными фолликулами, которые в большом количестве видны вдоль поверхности среза кожи. В дерме имеется множество полнокровных капилляров, что свидетельствует о наличии гемодинамики. Микробные клетки диффузно располагаются по всей толщине верхнего слоя ожоговой раны. Ниже имеется базофильно окрашенный слой, представляющий собой плотное скопление микробных клеток в рыхлой соединительной ткани дермы (2). В ниже расположенных слоях (мышцах кожи, подкожной соединительной ткани) микробные клетки отсутствуют. В различных слоях дермы и в подкожной ткани имеется множество разрушенных полиморфноядерных лейкоцитов (3), а также некоторое количество лимфоцитов и моноцитов. Такого же клеточного состава инфильтрат наблюдается в соединительной ткани между мышечными волокнами скелетных мышц (5).

### Эффективность лечения протейной инфекции ожоговой раны у мышей

Результаты лечения протейной ожоговой инфекции показали, что использованная нами модель пригодна для оценки эффективности антибактериальных препаратов. Животные, которым инфицированную ожоговую рану орошали раствором ципрофлоксацина (группа № 3) или вводили антибиотик подкожно (группа № 4), на третьи сутки после начала терапии полностью излечивались от протейной инфекции. В обеих лечебных группах с поверхности раны, из кожного лоскута и селезенки выделить культуру *P. mirabilis* M32 не

удалось (табл. 3). В то же время среднее количество клеток протей в смывах, в кожном лоскуте и селезенке у контрольных животных составляло  $4,86 \pm 0,83$ ;  $78,37 \pm 0,87$  и  $2,71 \pm 0,57$  КОЕ/г соответственно.

Фаготерапия протейной инфекции кожи оказалась менее эффективной по сравнению с антибиотикотерапией. Через 72 ч после наружного применения фагового препарата только у одной из пяти мышей культура *P. mirabilis* M32 присутствовала в смывах с поверхности раны. При этом концентрация патогена в смывных водах составила  $4 \times 10^2$  КОЕ/мл, что в 600 раз меньше, чем у контрольных животных ( $4,86 \pm 0,83$  LOG10 КОЕ/см<sup>2</sup>). В кожном лоскуте патоген был обнаружен у 100% мышей, при этом среднее количество клеток *P. mirabilis* M32 достигало  $7,32 \pm 0,73$  LOG10 КОЕ/г и было в пятнадцать раз меньше, чем у нелеченых мышей.

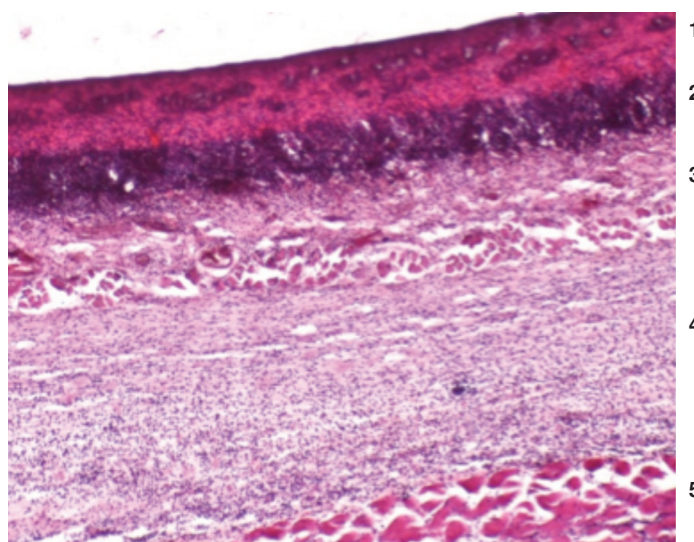


Рис. 2. Микрофотография среза кожи мыши, сделанная через 24 ч после нанесения термического ожога и инфицирования культурой *P. mirabilis* M32.

Почти у половины леченных фагом животных патоген остался в селезенке ( $2,72 \pm 0,44$  КОЕ/г).

При внутрибрюшинном способе введения бактериофага результаты лечения инфицированной раны были хуже. Только у одной из пяти мышей культура протей отсутствовала в смывных водах и селезенке. Однако обсемененность клетками *P. mirabilis* M32 поверхности раны и кожного лоскута мышей из группы № 4 была, соответственно, в двенадцать и пять раз ниже по сравнению с контролем. Селезенка оказалась инфицированной у четырех животных из пяти. Среднее количество клеток протей в 1 г органа составляло  $3,77 \pm 1,46$  LOG<sub>10</sub> КОЕ/г, что даже превышало этот показатель в контрольной группе.

Таким образом, двухдневное лечение экспериментальной протейной инфекции термической раны кожи у мышей показало невысокую эффективность бактериофага Pm3 как при наружном (орошение раны), так и при парентеральном способе применения. Ципрофлоксацин предотвращал диссеминацию клеток *P. mirabilis* M32 в организме мышей и приводил к полной санации раны кожи (поверхности и глубоких слоев). Следует отметить, что антибиотик был активен при наружном и парентеральном способах применения.

Для сравнительного изучения терапевтической активности бактериофага Pm3 и ципрофлоксацина были использованы две модели протейной инфекции, так как *P. mirabilis* способен вызывать различные нозологические формы инфекции у человека. Генерализованная протейная инфекция приводит к быстрой гибели экспериментальных животных. Эта особенность инфекции позволяет наглядно оценить активность *in vivo* различных антимикробных препаратов по показателю выживаемости модельных животных. Нелетальную модель протейной инфекции термической раны кожи у здоровых аутбредных белых мышей мы использовали для оценки активности антибактериальных препаратов при наружном применении. Предварительные исследования показали, что культура *P. mirabilis* M32 хорошо приживается в ожоговой ране кожи 3-й степени, а максимальная концентрация патогена в ране наблюдается через 72 ч после заражения.

В качестве возбудителя протейной инфекции использовали наиболее вирулентный клинический штамм *P. mirabilis* M32 из коллекции «ГКПМ-Оболенск». Для воспроизведения генерализованной инфекции мышей линии BALB/c заражали культурой протей в дозе  $6 \times 10^7$  КОЕ в растворе муцина. Муцин повышает вирулентность бактериальных штаммов при внутрибрюшинном введении, препятствуя лизису клеток в макрофагах [36]. Среднелетальная доза использованного штамма при таком способе заражения была равной  $6 \times 10^5$  КОЕ. Таким образом, заражающая доза патогена составила около 100 ЛД<sub>50</sub>. Муцин позволяет повысить восприимчивость животных к *P. mirabilis* M32, так как подавляет активность перитонеальных макрофагов.

Для лечения летального протейного сепсиса мы использовали бактериофаг Pm3, который активно лизирует *in vitro* клетки *P. mirabilis* M32. Оказалось, что фаг, назначаемый внутрибрюшинно однократно в дозе  $5 \times 10^8$  БОЕ за час до заражения (режим профилактики), способствует выживанию 90% мышей. Об эффективности профилактической фаготерапии свидетельствует и тот факт, что все выжившие мыши не являлись носителями *P. mirabilis* M32. Ранее нами

была показана высокая эффективность профилактической фаготерапии летальной септической инфекции у мышей, вызываемой бактериями других видов – *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* [37–39]. Следует отметить, что терапевтическая доза использованных бактериофагов (SA18, KpV289, PA5) составляла  $5 \times 10^8$ – $5 \times 10^9$  БОЕ, а защитный эффект наблюдался в 80–100% случаев.

Применение бактериофага Pm3 в режиме лечения (начало терапии через 1,5 ч) дало близкие результаты к профилактике (выживаемость 80%). При этом у всех выживших мышей произошла полная элиминация возбудителя. Кроме того, по своей эффективности фаготерапия была на уровне антибиотикотерапии, которая дала положительный терапевтический эффект в 90% случаев. Следует отметить, что ципрофлоксацин оказался эффективным при лечении протейного сепсиса только в максимальной разовой дозе (100 мг/кг), которая соответствует разовой терапевтической дозе антибиотика для человека.

Несмотря на высокую активность бактериофага Pm3 при лечении генерализованной протейной инфекции у мышей, он оказался малоэффективен при лечении ожоговой инфекции, обусловленной штаммом *P. mirabilis* M32. При местном применении Pm3 через 24 ч после инфицирования он санировал поверхность раны у 4 из 5 мышей. Таким образом, бактериофаг успешно лизировал бактерии *P. mirabilis* M32, которые размножились на поверхности раны, образуя, возможно, биопленки. Экспериментально доказано, что протейные бактериофаги способны эффективно разрушать кристаллические биопленки, формируемые протеом [40, 41]. В то же время, несмотря на двухдневную аппликацию раны препаратом бактериофага Pm3, он не смог лизировать клетки протей, находившиеся в глубоких слоях кожи, о чем свидетельствовала высокая обсемененность протеом кожного лоскута. Низкий терапевтический эффект был, скорее всего, связан с плохой проницаемостью кожных тканей для фаговых частиц при наружном способе применения. Тем не менее местное применение фагов при лечении ожоговой инфекции способно давать хорошие результаты. По данным Kumari S. [42], бактериофаг Kpn5 в составе гидрогеля при однократном нанесении на поверхность раны, инфицированной вирулентным штаммом *K. pneumoniae*, защищал от гибели 63,33% мышей в течение недели, в то время как при ежедневном орошении раны раствором гентамицина (1 мг/мл) выживаемость животных составляла 53,3%. Однако авторы не исследовали остаточную обсемененность клетками патогена места ожога, что не позволяет судить о степени санации инфицированной раны. Таким образом, можно говорить о том, что фаг Kpn5 воспрепятствовал развитию генерализованной инфекции, источником которой служила инфицированная рана.

Внутрибрюшинное введение бактериофага Pm3 практически не приводило к эрадикации клеток протей с поверхности и глубоких слоев кожи в месте ожога. В своих исследованиях Kumari S. et al. [42, 43] установили, что литические клебсиеллезные фаги могут быть эффективными при лечении летальной ожоговой инфекции кожи у мышей. Используемые ими для лечения бактериофаги в отдельности и в виде коктейля достоверно снижали уровень обсемененности клетками *K. pneumoniae* B5055 кожного лоскута (ожого-

вой раны 3-й степени) и паренхиматозных органов, но не санировали полностью ни одного подопытного животного. С другой стороны, однократное внутрибрюшинное введение фаговых препаратов предотвращало гибель 100% мышей. В литературе описаны стафилококковые и псевдомонадные бактериофаги с более высокими инвазивными свойствами, способные активно проникать в ожоговую рану после однократного парентерального введения и полностью элиминировать из нее возбудителя инфекции [44, 45].

### Заключение

Бактериофаг Pm3 обладает высокой активностью при профилактике и лечении летального сепсиса у мышей, вызванного внутрибрюшинным введением культуры клинического штамма *P. mirabilis* M32. Защитное действие фага не уступает по своей эффективности антибиотику цiproфлоксацину в терапевтической дозе 100 мг/кг. Проведенные исследования показали, что однократное внутрибрюшинное введение мышам линии BALB/c фага Pm3 ( $5 \times 10^8$  БОЕ) в режиме профилактики (за один час до заражения), защищает от гибели 90% животных, которые в результате терапии полностью излечиваются от протейной инфекции. Пятидневный курс фаготерапии, начатый через 1,5 ч после заражения, защищает от гибели и saniрует 80% мышей.

Пятидневное лечение экспериментального протейного сепсиса цiproфлоксацином в разовой дозе 100 мг/кг дает 90%-й лечебный результат.

Бактериофаг Pm3 оказывает незначительное saniрующее действие при лечении протейной инфекции ожоговой раны кожи у мышей. Орошение раны препаратом фага в течение 2 дней приводит к некоторому снижению ее обсемененности клетками *P. mirabilis* M32, но не предотвращает инвазию инфекции.

Обработка раны раствором цiproфлоксацина или его парентеральное введение способствует не только санации раны кожи, но и защищает организм мышей от генерализации инфекции.

### Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

### Financial support

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Литература

1. Артюшенко ИИ, Коновалова ВС. Острые кишечные заболевания протейной этиологии у детей. Кишечные инфекции. 1987;19:70-73.
2. Габидулин ЗГ, Жукова РА, Батыршин СЛ. Энтеротоксигенная способность гемолизинпродуцирующих штаммов протеев, выделенных при острых кишечных инфекциях у детей. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 1990;8:49-53.

3. Гуйда ОГ, Чайка НА. Протейная кишечная инфекция. Острые кишечные инфекции. 1990:131-132.
4. Хмелевская ГВ, Девтерова ЛВ, Шпелев АП, Мартиненко АД. Факторы патогенности некоторых условно-патогенных бактерий, вызывающих диарею. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1990;4:97-102.
5. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC. A Prospective Microbiologic Study of Bacteriuria in Patients with Chronic Indwelling Urethral Catheters. Journal of Infectious Diseases. 1982; 146(6):719-723.
6. Mobley HLT, Warren JW. Urease-Positive Bacteriuria and Obstruction of Long-Term Urinary Catheters. Journal of Clinical Microbiology. 1987;25(11):2216-2217.
7. Breitenbucher RB. Bacterial changes in the urine samples of patients with long-term indwelling catheters. Archive International Medicine. 1984;144(8):1585-1588.
8. Stickler DJ. Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. Nature Clinical Practice. Urology. 2008 Nov;5(11):598-608. DOI: 10.1038/ncpuro1231
9. Griffith DP, Musher DM, Itin C. Urease. The primary cause of infection-induced urinary stones. Investigative Urology. 1976;13(5):346-350.
10. Jones BD, Mobley HLT. Genetic and biochemical diversity of ureases of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella* species isolated from urinary tract infection. Infection Immunity. 1987;55(9):2198-2203.
11. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Clinical Microbiology Review. 2008;21(1):26-59. DOI: 10.1128/CMR.00019-07
12. Nicolle LE. Catheter-Related Urinary Tract Infection. Drugs Aging. 2005;22(8):627-39. DOI: 10.2165/00002512-200522080-00001
13. Armbruster CE, Prenovost K, Mobley HLT, Mody L. Often Do Clinically Diagnosed Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Nursing Home Residents Meet Standardized Criteria. Journal of the American Geriatrics Society. 2017 Feb; 65(2):395-401. DOI: 10.1111/jgs.14533
14. Liassine N, Madec S, Ninet B, Metral C, Fouchereau-Peron M, Labia R, Auckenthaler R. Postneurosurgical Meningitis Due to *Proteus penneri* with Selection of a Ceftriaxone-Resistant Isolate: Analysis of Chromosomal Class A - Lactamase HugA and its LysR-Type Regulatory Protein HugR. Antimicrobial Agents Chemotherapy. 2002;46(1):216-219. DOI: 10.1128/AAC.46.1.216-219.2002
15. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Clinical Microbiology Review. 2008 Jan;21(1):26-59. DOI: 10.1128/CMR.00019-07
16. Mobley HLT. Virulence of *Proteus mirabilis*. Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management. Washington, ASM Press. 1996. P. 245-265.
17. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Survey of antimicrobial activity of four commonly used third generation cephalosporins tested against recent bacterial isolates from ten American medical centers, and assessment of disk diffusion test performance. Diagnostic Microbiology Infection Diseases. 1996;24:213-219.
18. Thornsberry C, Yee C. Comparative activity of eight antimicrobial agents against clinical bacterial isolates from the United States, measured by two methods. American Journal Medicine. 1998;(6A):26S-38S.
19. Yao JDC, Moellering RC Jr. Antibacterial agents. (ed. by P.R. Murray). Manual of clinical microbiology (7<sup>th</sup> edition). Washington: ASM Press, 1999. P.1474-1504.
20. Kehinde A, Adedapo K, Aimakhu, C. Odugogbe AT, Olayemi O, Salako B. Urinary pathogens and drug susceptibility patterns of urinary tract infections among antenatal clinic attendees in Ibadan. Journal Obstetrics Gynecology Research. 2012;38(1):280-284. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01635.x
21. Nwadioha SI, Nwokedi EE, Jombo GTA, Kashibu E, Alao OO. Antibiotics susceptibility pattern of uropathogenic bacterial isolates from community- and hospital-acquired urinary tract infections in a Nigerian tertiary hospital. Internet Journal Infectious Diseases. 2010;8(1). DOI: 10.5580/14f7
22. Pitout JDD, Thomson KS, Hanson ND, Ehrhardt AF, Moland ES, Sanders CC.  $\beta$ -Lactamases Responsible for Resistance to Expanded-Spectrum Cephalosporins



- in *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis* Isolates Recovered in South Africa. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1998;42(6):1350-1354.
23. Chow AW, Taylor PR, Yoshikawa TT, Guze LB. A nosocomial outbreak of infections due to multiply resistant *Proteus mirabilis*: role of intestinal colonization as a major reservoir. *Journal Infectious Diseases*. 1979;139:621-627.
  24. Dance DAB, Pearson AD, Seal DV, Lowes JA. A hospital outbreak caused by a chlorhexidine- and antibiotic-resistant *Proteus mirabilis*. *Journal Hospital Infection*. 1987;10(1):10-16.
  25. Biedenbach DJ, Jones RN. Predictive accuracy of disk diffusion test for *Proteus vulgaris* and *Providencia* species against five newer orally administered cephalosporins, cefdinir, cefetamet, cefprozil, cefuroxime, and loracarbef. *Journal Clinical Microbiology*. 1994;32(2):559-562.
  26. Charles River international Inc. *Proteus mirabilis*. Technical Sheet. <https://www.criver.com/sites/default/files/resources/ProteusmirabilisTechnicalSheet.pdf>
  27. Sosa V, Schlapp G, Zunino P. *Proteus mirabilis* isolates of different origins do not show correlation with virulence attributes and can colonize the urinary tract of mice. *Microbiology*. 2006;152(7):2149-2157.
  28. Li X, Lockett CV, Johnson DE, Lane MC, Warren JW, Mobley HLT. Development of an Intranasal Vaccine To Prevent Urinary Tract Infection by *Proteus*. *Infection Immunity*. 2004;72(1):66-75.
  29. Johanson DE, Russel RG, Lockett CV, Zulty JC, Warren JW, Mobley HLT. Contribution of *Proteus mirabilis* urease to persistence, urolithiasis and acute pyelonephritis in a mouse model of ascending *Proteus mirabilis*. *Infect Immun*. 1993;61(7):2748-2754.
  30. Al-Ani IM, Al-Murayati HY, Salman MO, Ghani HM. Histological findings of ascending urinary tract infections in experimental rats caused by *Proteus mirabilis*. *Biomedical Research*. 2011;22(4):425-430.
  31. Гехтман АБ. Протективные свойства стафило-протейно-синегнойной вакцины на экспериментальной модели внутримозговой инфекции: Экспериментальное исследование. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.27. Уфа, 2006, 22 с.
  32. Lu Z, Dai T, Huang L, Kurup DB, Tegos GP, Jahnke A, Wharton T, Hamblin MR. Photodynamic therapy with a cationic functionalized fullerene rescues mice from fatal wound infections. *Nanomedicine*. 2010 Dec;5(10):1525-33. DOI: 10.2217/nnm.10.98
  33. Huang L, Dai T, Xuan Y, Tegos GP, Hamblin MR. Synergistic Combination of Chitosan Acetate with Nanoparticle Silver as a Topical Antimicrobial: Efficacy against Bacterial Burn Infections. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2011 Jul; 55(7):3432-8. DOI: 10.1128/AAC.01803-10
  34. Ikeda Y, Fukuoka Y, Motomura K, Yasuda T, Nishino T. Paradoxical Activity of 1-Lactam Antibiotics against *Proteus vulgaris* in Experimental Infection in Mice. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1990;34(1):94-97.
  35. Moayeri N, Collins CM, O'Hanley P. Efficacy of a *Proteus mirabilis* outer membrane protein vaccine in preventing experimental *Proteus* pyelonephritis in a BALB/c mouse model. *Infection Immunity*. 1991;59(10):3778-3786.
  36. Sein J, Cachicas V, Becker MI, de Ioannes AE. Mucin allows survival of *Salmonella typhi* within mouse peritoneal macrophages. *Biol Res*. 1993;26:371-380.
  37. Борзилов АИ, Коробова ОВ, Комбарова ТИ, Абаев ИВ. Эффективность бактериофага SA18 при лечении экспериментальной стафилококковой инфекции у мышей линии BALB/c. *Инфекция и иммунитет*. 2017;S:906.
  38. Борзилов АИ, Мякина ВП, Коробова ОВ, Комбарова ТИ, Красильникова ВМ, Верёвкин ВВ, Воложанцев НВ. Оценка лечебно-профилактической эффективности бактериофага *Klebsiella pneumoniae* vB\_Крnp\_КрV289 на модели острого сепсиса у мышей. *Бактериология*. 2017;2(1):73-77.
  39. Борзилов АИ, Коробова ОВ, Комбарова ТИ, Мякина ВП, Красильникова ВМ, Верёвкин ВВ, Воложанцев НВ. Сравнительное изучение антибактериальной активности бактериофага PA5 и полимиксина на модели летальной синегнойной инфекции у мышей. *Бактериология*. 2019;4(1):34-43. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-1-34-43
  40. Melo LDR, Veiga P, Cerca N, Kropinski AM, Almeida C, Azeredo J, and Sanna Sillankorva. Development of a Phage Cocktail to Control *Proteus mirabilis* Catheter-associated Urinary Tract Infections. *Front Microbiol*. 2016 Jun 28;7:1024. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01024
  41. Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010 Aug;59(3):447-55. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00696.x
  42. Kumari S, Kusum H, Sanjay C. Efficacy of Bacteriophage Treatment in Murine Burn Wound Infection Induced by *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Biotechnol*. 2009 Jun;19(6):622-8. DOI: 10.4014/jmb.0808.493
  43. Kumari S, Harjai K, Chhibber S. Bacteriophage versus antimicrobial agents for the treatment of murine burn wound infection caused by *Klebsiella pneumoniae* B5055. *J Med Microbiol*. 2011 Feb;60(Pt 2):205-210. DOI: 10.1099/jmm.0.018580-0
  44. Matsuzaki S, Yasuda M, Nishikawa H, Kuroda, Ujihara T, Shuin T, et al. Experimental protection of mice against lethal *Staphylococcus aureus* infection by novel bacteriophage Φ MR11. 2003 Feb 15;187(4):613-24. DOI: 10.1086/374001
  45. McVay CS, Velásquez M, Fralick JA. Phage therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a mouse burn wound model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun; 51(6):1934-8. DOI: 10.1128/AAC.01028-06

## References

1. Artyushenko II, Konovalova BC. Ostrye kishechnye zabolevaniya proteinoi etiologii u detei. *Kishechnye infektsii*. 1987;19:70-73. (In Russian).
2. Gabidulin ZG, Zhukova RA, Bityrshin SL. Enterotoksigenная способность gemolizinproduciрующchikh shtammov proteev, vydelennykh pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh u detei. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1990;8:49-53. (In Russian).
3. Guida OG, Chaika NA. Proteinaya kishechnaya infektsiya. Ostrye kishechnye infektsii. 1990:131-132. (In Russian).
4. Khmelevskaya GV, Devterova LV, Shpelev AP, Martinenko AD. Faktory patogennosti nekotorykh uslovno-patogennykh bakterii, vyzvyvayushchikh diareyu. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1990;4:97-102. (In Russian).
5. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC. A Prospective Microbiologic Study of Bacteriuria in Patients with Chronic Indwelling Urethral Catheters. *Journal of Infectious Diseases*. 1982; 146(6):719-723.
6. Mobley HLT, Warren JW. Urease-Positive Bacteriuria and Obstruction of Long-Term Urinary Catheters. *Journal of Clinical Microbiology*. 1987;25(11):2216-2217.
7. Breitenbucher RB. Bacterial changes in the urine samples of patients with long-term indwelling catheters. *Archive International Medicine*. 1984;144(8):1585-1588.
8. Stickler DJ. Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. *Nature Clinical Practice. Urology*. 2008 Nov;5(11):598-608. DOI: 10.1038/ncpuro1231
9. Griffith DP, Musher DM, Itin C. Urease. The primary cause of infection-induced urinary stones. *Investigative Urology*. 1976;13(5):346-350.
10. Jones BD, Mobley HLT. Genetic and biochemical diversity of ureases of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella* species isolated from urinary tract infection. *Infection Immunity*. 1987;55(9):2198-2203.
11. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirliff ME. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Review*. 2008;21(1):26-59. DOI: 10.1128/CMR.00019-07
12. Nicolle LE. Catheter-Related Urinary Tract Infection. *Drugs Aging*. 2005;22(8):627-39. DOI: 10.2165/00002512-200522080-00001
13. Armbruster CE, Prenovost K, Mobley HLT, Mody L. Often Do Clinically Diagnosed Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Nursing Home Residents Meet Standardized Criteria. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017 Feb;65(2):395-401. DOI: 10.1111/jgs.14533
14. Liassine N, Madec S, Ninet B, Metral C, Fouchereau-Peron M, Labia R, Auckenthaler R. Postneurosurgical Meningitis Due to *Proteus penneri* with

- Selection of a Ceftriaxone-Resistant Isolate: Analysis of Chromosomal Class A - Lactamase *HugA* and its LysR-Type Regulatory Protein *HugR*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2002;46(1):216-219. DOI: 10.1128/AAC.46.1.216-219.2002
15. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Review*. 2008 Jan;21(1):26-59. DOI: 10.1128/CMR.00019-07
  16. Mobley HLT. Virulence of *Proteus mirabilis*. Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management. Washington, ASM Press. 1996. P. 245-265.
  17. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Survey of antimicrobial activity of four commonly used third generation cephalosporins tested against recent bacterial isolates from ten American medical centers, and assessment of disk diffusion test performance. *Diagnostic Microbiology Infection Diseases*. 1996;24:213-219.
  18. Thornsberry C, Yee C. Comparative activity of eight antimicrobial agents against clinical bacterial isolates from the United States, measured by two methods. *American Journal Medicine*. 1998;(6A):26S-38S.
  19. Yao JDC, Moellering RC Jr. Antibacterial agents. (ed. by P.R. Murray). Manual of clinical microbiology (7<sup>th</sup> edition). Washington: ASM Press, 1999. P.1474-1504.
  20. Kehinde A, Adedapo K, Aimakhu, C. Odugogbe AT, Olayemi O, Salako B. Urinary pathogens and drug susceptibility patterns of urinary tract infections among antenatal clinic attendees in Ibadan. *Journal Obstetrics Gynecology Research*. 2012;38(1):280-284. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01635.x
  21. Nwadioha SI, Nwokedi EE, Jombo GTA, Kashibu E, Alao OO. Antibiotics susceptibility pattern of uropathogenic bacterial isolates from community- and hospital-acquired urinary tract infections in a Nigerian tertiary hospital. *Internet Journal Infectious Diseases*. 2010;8(1). DOI: 10.5580/14f7
  22. Pitout JDD, Thomson KS, Hanson ND, Ehrhardt AF, Moland ES, Sanders CC.  $\beta$ -Lactamases Responsible for Resistance to Expanded-Spectrum Cephalosporins in *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis* Isolates Recovered in South Africa. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1998;42(6):1350-1354.
  23. Chow AW, Taylor PR, Yoshikawa TT, Guze LB. A nosocomial outbreak of infections due to multiply resistant *Proteus mirabilis*: role of intestinal colonization as a major reservoir. *Journal Infectious Diseases*. 1979;139:621-627.
  24. Dance DAB, Pearson AD, Seal DV, Lowes JA. A hospital outbreak caused by a chlorhexidine- and antibiotic-resistant *Proteus mirabilis*. *Journal Hospital Infection*. 1987;10(1):10-16.
  25. Biedenbach DJ, Jones RN. Predictive accuracy of disk diffusion test for *Proteus vulgaris* and *Providencia* species against five newer orally administered cephalosporins, cefdinir, cefetamet, cefprozil, cefuroxime, and loracarbef. *Journal Clinical Microbiology*. 1994;32(2):559-562.
  26. Charles River international Inc. *Proteus mirabilis*. Technical Sheet. <https://www.criver.com/sites/default/files/resources/ProteusmirabilisTechnicalSheet.pdf>
  27. Sosa V, Schlapp G, Zunino P. *Proteus mirabilis* isolates of different origins do not show correlation with virulence attributes and can colonize the urinary tract of mice. *Microbiology*. 2006;152(7):2149-2157.
  28. Li X, Lockett CV, Johnson DE, Lane MC, Warren JW, Mobley HLT. Development of an Intranasal Vaccine To Prevent Urinary Tract Infection by *Proteus*. *Infection Immunity*. 2004;72(1):66-75.
  29. Johanson DE, Russel RG, Lockett CV, Zulty JC, Warren JW, Mobley HLT. Contribution of *Proteus mirabilis* urease to persistence, urolithiasis and acute pyelonephritis in a mouse model of ascending *Proteus mirabilis*. *Infect Immun*. 1993;61(7):2748-2754.
  30. Al-Ani I.M, Al-Murayati HY, Salman MO, Ghani HM. Histological findings of ascending urinary tract infections in experimental rats caused by *Proteus mirabilis*. *Biomedical Research*. 2011;22(4):425-430.
  31. Gekhtman AB. Protektivnye svoistva stafilo-proteino-sinegnoinoini vaksiny na eksperimental'noi modeli vnutrimozgovoi infektsii: Eksperimental'noe issledovanie. Diss. Ufa, 2006, 22 p. (In Russian).
  32. Lu Z, Dai T, Huang L, Kurup DB, Tegos GP, Jahnke A, Wharton T, Hamblin MR. Photodynamic therapy with a cationic functionalized fullerene rescues mice from fatal wound infections. *Nanomedicine*. 2010 Dec;5(10):1525-33. DOI: 10.2217/nm.10.98
  33. Huang L, Dai T, Xuan Y, Tegos GP, Hamblin MR. Synergistic Combination of Chitosan Acetate with Nanoparticle Silver as a Topical Antimicrobial: Efficacy against Bacterial Burn Infections. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2011 Jul;55(7):3432-8. DOI: 10.1128/AAC.01803-10
  34. Ikeda Y, Fukuoka Y, Motomura K, Yasuda T, Nishino T. Paradoxical Activity of 1-Lactam Antibiotics against *Proteus vulgaris* in Experimental Infection in Mice. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1990;34(1):94-97.
  35. Moayeri N, Collins CM, O'Hanley P. Efficacy of a *Proteus mirabilis* outer membrane protein vaccine in preventing experimental *Proteus* pyelonephritis in a BALB/c mouse model. *Infection Immunity*. 1991;59(10):3778-3786.
  36. Sein J, Cachicas V, Becker MI, de Ioannes AE. Mucin allows survival of *Salmonella typhi* within mouse peritoneal macrophages. *Biol Res*. 1993;26:371-380. (In Russian).
  37. Borzilov AI, Korobova OV, Kombarova TI, Abaev IV. Effektivnost' bakteriofaga SA18 pri lechenii eksperimental'noi stafilokokkovoi infektsii u myshei linii BALB/s. *Infektsiya i immunitet* (Russian Journal of Infection and Immunity). 2017;S:906. (In Russian).
  38. Borzilov AI, Myakinina VP, Korobova OV, Kombarova TI, Krasilnikova VM, Verevkin VV, Volozhantsev NV. Evaluation of preventive and therapeutic efficacy of *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage vB\_KpnP\_KpV289 on the model of acute sepsis in mice. *Bacteriology*. 2017;2(1):73-77. (In Russian).
  39. Borzilov AI, Korobova OV, Kombarova TI, Myakinina VP, Krasilnikova VM, Verevkin VV, Volozhantsev NV. Comparative study of antibacterial activities of bacteriophage PA5 and polymyxin on the model of lethal *Pseudomonas* infection in mice. *Bacteriology*. 2019;4(1):34-43. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-1-34-43 (In Russian).
  40. Melo LDR, Veiga P, Cerca N, Kropinski AM, Almeida C, Azeredo J, and Sanna Sillankorva. Development of a Phage Cocktail to Control *Proteus mirabilis* Catheter-associated Urinary Tract Infections. *Front Microbiol*. 2016 Jun 28;7:1024. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01024
  41. Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010 Aug;59(3):447-55. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00696.x
  42. Kumari S, Kusum H, Sanjay C. Efficacy of Bacteriophage Treatment in Murine Burn Wound Infection Induced by *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Biotechnol*. 2009 Jun;19(6):622-8. DOI: 10.4014/jmb.0808.493
  43. Kumari S, Harjai K, Chhibber S. Bacteriophage versus antimicrobial agents for the treatment of murine burn wound infection caused by *Klebsiella pneumoniae* B5055. *J Med Microbiol*. 2011 Feb;60(Pt 2):205-210. DOI: 10.1099/jmm.0.018580-0
  44. Matsuzaki S, Yasuda M, Nishikawa H, Kuroda, Ujihara T, Shuin T, et al. Experimental protection of mice against lethal *Staphylococcus aureus* infection by novel bacteriophage  $\Phi$  MR11. 2003 Feb 15;187(4):613-24. DOI: 10.1086/374001
  45. McVay CS, Velásquez M, Fralick JA. Phage therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a mouse burn wound model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun;51(6):1934-8. DOI: 10.1128/AAC.01028-06

**Информация о об авторах:**

Коробова Ольга Васильевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора  
 Адрес: 142279, д. 24, территория «Квартал А», п. Оболенск, г. Серпухов, Московская область, ГНЦ ПМБ  
 Телефон: (4967) 36-0147  
 E-mail: korobova@obolensk.org

Комбарова Татьяна Ивановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора  
Адрес: 142279, д. 24, территория «Квартал А», п. Оболensk, г. Серпухов, Московская область, ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-0147  
E-mail: kombarova@obolensk.org

Мякина Вера Павловна, научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и генно-инженерных препаратов ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора  
Адрес: 142279, п. Оболensk, Серпуховский район, Московская область, ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-0147  
E-mail: myakinina@obolensk.org

Красильникова Валентина Михайловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и генно-инженерных препаратов ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора  
Адрес: 142279, п. Оболensk, Серпуховский район, Московская область, ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-0147  
E-mail: krasilnikova@obolensk.org

Верёвкин Владимир Васильевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и генно-инженерных препаратов ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора  
Адрес: 142279, п. Оболensk, Серпуховский район, Московская область, ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-0147  
E-mail: verevkin@obolensk.org

Ганина Елена Анатольевна, научный сотрудник лаборатории нано-биотехнологий ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора  
Адрес: 142279, п. Оболensk, Серпуховский район, Московская область, ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-0147  
E-mail: info@obolensk.org

Воложанцев Николай Валентинович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и генно-инженерных препаратов ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора  
Адрес: 142279, п. Оболensk, Серпуховский район, Московская область, ГНЦ ПМБ  
Телефон: (4967) 36-0147  
E-mail: nikvol@obolensk.org

#### Information about authors:

Olga V. Korobova, PhD (Biology), senior researcher of biological testing laboratory, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор  
Address: 24 Territory «Quarter A», Obolensk, Serpukhov, Moscow region, 142279, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0147  
E-mail: korobova@obolensk.org

Tatiana I. Kombarova, PhD (Biology), senior researcher of biological testing laboratory of State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор  
Address: 24 Territory «Quarter A», Obolensk, Serpukhov, Moscow region, 142279, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0147  
E-mail: kombarova@obolensk.org

Vera P. Myakinina, researcher of the laboratory of molecular diagnostics and genetically engineered preparations, State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology  
Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0147  
E-mail: myakinina@obolensk.org

Valentina M. Krasilnikova, PhD (Biology), senior researcher of laboratory molecular diagnostics and genetic engineering preparations, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор  
Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Moscow region, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0147  
E-mail: krasilnikova@obolensk.org

Vladimir V. Verevkin, PhD (Biology), senior researcher of laboratory molecular diagnostics and genetic engineering preparations, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор  
Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Moscow region, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0147  
E-mail: verevkin@obolensk.org

Elena A. Ganina, researcher of nanobiotechnology laboratory, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор  
Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Moscow region, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0147  
E-mail: info@obolensk.org

Nikolay V. Volozhantsev, PhD (Biology), leading researcher of laboratory molecular diagnostics and genetic engineering preparations, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор  
Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Moscow region, Russian Federation  
Phone: (4967) 36-0147  
E-mail: nikvol@obolensk.org

## НОВОСТИ НАУКИ

### Обнаружен механизм защиты от антибиотиков у опасных бактерий

Группа ученых из Имперского колледжа Лондона (Великобритания) исследовала бактерии *Klebsiella pneumoniae*. Эта бактерия является опасной внутрибольничной инфекцией, проникающей в легкие и кровь пациентов с ослабленным иммунитетом.

Как и многие другие опасные бактерии, палочка Фридлиндера становится все более невосприимчивой к самым эффективным антибиотикам.

Исследователи сравнили структуры устойчивых и восприимчивых к карбапенемам бактерий *Klebsiella pneumoniae*. В структуре клеток бактерии существуют поверхностные поры, через которые антибиотики попадают внутрь возбудителя. В устойчивых к антибиотикам клетках исследователи обнаруживали измененные версии белка, формирующего поры в клеточной стенке, или вовсе не находили такого протеина.

В опытах на мышах выяснилось, что «закупорившиеся» бактерии потребляют меньше питательных веществ, что приводит к замедлению их роста и ослаблению, но не влияет на их резистентность к антибиотикам. Эти изыскания могут способствовать в разработке препаратов, способных «вскрывать замки» бактерий.

По оценкам ВОЗ, около 70 тыс. человек ежегодно умирают от устойчивых к лекарствам штаммов бактериальных инфекций, СПИДа, туберкулеза и малярии. Эксперты предупреждают, что к 2050 году эта цифра может увеличиться до 10 млн.

