DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.2.47

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИЗОЛЯТОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* К ПРЕПАРАТАМ ДЛЯ ФАГОТЕРАПИИ

ТАПАЛЬСКИЙ Д.В.

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №2. – С. 47-54.

SENSITIVITY OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* NOSOCOMIAL ISOLATES TO THE PREPARATIONS FOR PHAGOTHERAPY

TAPALSKI D.V.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(2):47-54.

Резюме.
Цель – определить чувствительность клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* с различными уровнями антибиотикорезистентности к препаратам для фаготерапии.
Материал и методы. Для 162 клинических изолятов *P.aeruginosa*, выделенных в 2010-2014 гг. от госпитализированных пациентов в пяти регионах Беларуси, определена чувствительность к 4 препаратам для фаготерапии (спот-тест) и 8 антибиотикам (диско-диффузионный метод). Проведено выделение литических бактериофагов из речной воды и определен спектр их активности.
Результаты. Показано широкое распространение *P.aeruginosa* с экстремальной антибиотикорезистентностью (25,9% от общего числа изолятов). Нечувствительными к цефтазидиму были 31,5% изолятов, цефепиму – 66,0%, имипенему – 84,6%, меропенему – 95,7%, азтреонаму – 82,1%, ципрофлоксацину – 96,9%, амикацину – 87,0%. Все изоляты сохраняли чувствительность к колистину. Чувствительными к «Бактериофагу псевдомонас аеругиноза» (г. Пермь) были 25,3% изолятов *P.aeruginosa*, к «Бактериофагу псевдомонас аеругиноза» (г. Н. Новгород) – 22,2%, к «Секстафагу» (г. Пермь) – 24,1%, к «Пиобактериофагу поливалентному очищенному (г. Уфа) – 15,4%. Показано, что уровень литической активности препаратов бактериофагов в 1,3-2,6 ниже в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P.aeruginosa* по сравнению с антибиотикочувствительными изолятами. Из объектов внешней среды получены фаголизаты, способные с интенсивностью «4+» лизировать XDR изоляты *P.aeruginosa*, устойчивые к действию имеющихся препаратов для фаготерапии.
Заключение. Выявлена недостаточная микробиологическая активность коммерчески доступных препаратов бактериофагов с заявленной активностью в отношении *P.aeruginosa*. Расширение спектра активности препаратов для фаготерапии может быть выполнено путем включения в их состав новых литических бактериофагов *P.aeruginosa*, выделенных из водных объектов.
Ключевые слова: Pseudomonas aeruginosa, антибиотики, антибиотикорезистентность, бактериофаги, вода, литическая активность.

Abstract.
Objectives. To determine the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates with different antibiotic resistance levels to the preparations for phagotherapy.
Material and methods. Sensitivity of 162 *P.aeruginosa* clinical isolates obtained in 2010-2014 from hospitalized patients in five Belarusian regions to 4 preparations for phagotherapy (spot-test) and 8 antibiotics (disk-diffusion method) was determined. The lytic bacteriophages from river water samples were isolated and their activity spectrum was determined.
Results. The high prevalence of extremely antibiotic-resistant *P.aeruginosa* (25,9% of the total number of isolates) was shown. 31,5% of isolates were insensitive to ceftazidime, 66,0% – to cefepime, 84,6% – to imipenem, 95,7% – to meropenem, 82,1% – to aztreonam, 96,9% – to ciprofloxacin, and 87,0% – to amikacin. All isolates were sensitive to colistin. 25,3% of *P.aeruginosa* isolates were sensitive to «Pseudomonas aeruginosa bacteriophage» (Perm city), 22,2% –

to «Pseudomonas aeruginosa bacteriophage» (Nizhni Novgorod city), 24.1% – to «Sextaphage» (Perm city), 15.4% – to «Pyobacteriophage polyvalent, purified» (Ufa city). The lytic activity level of bacteriophages preparations was shown to be 1.3-2.6 times lower in relation to extremely antibiotic-resistant *P.aeruginosa* isolates as compared with the antibiotic-sensitive isolates. The phage lysates capable to lyse with intensity «4+» the XDR *P.aeruginosa* isolates resistant to the action of existing phagotherapy preparations were obtained from external environment objects.
Conclusions. Insufficient microbiological activity of commercially available bacteriophages preparations with the claimed activity in relation to *P.aeruginosa* was found. The expansion of the activity spectrum of preparations used for phagotherapy can be performed by including in their composition new lytic *P.aeruginosa* bacteriophages isolated from environmental water samples.
Key words: Pseudomonas aeruginosa, antibiotics, antibiotic resistance, bacteriophages, water, lytic activity.

Pseudomonas aeruginosa является важным для системы здравоохранения оппортунистическим микроорганизмом, входящим в группу «ESKAPE» [1]. Это один из наиболее распространенных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [2]. Опасность *P.aeruginosa* определяется рядом ее уникальных свойств, среди которых выраженная генетическая пластичность и способность в течение короткого времени приобретать устойчивость ко многим антимикробным препаратам (АМП) [3]. Важной проблемой антибиотикотерапии инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, является повсеместное увеличение резистентности к карбапенемам, связанное в том числе с приобретением генов металло-β-лактамаз (МБЛ). Продуценты МБЛ как правило имеют ассоциированную устойчивость к большинству не-β-лактамных АМП за счет сцепления генов антибиотикорезистентности и сохраняют чувствительность только к полимиксинам [4]. На фоне неуклонно нарастающей антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* и появления штаммов с экстремальной и полной антибиотикорезистентностью (XDR – extensively drug resistance, PDR – pandrug resistance) ведется поиск альтернативных стратегий антимикробной терапии, одной из которых является использование литических бактериофагов [5, 6]. Накоплен значительный опыт использования синегнойных бактериофагов для лечения раневых инфекций и инфекций мочевыделительной системы [7]. В Великобритании успешно завершена II фаза клинических исследований поливалентного препарата бактериофагов BioPhage-PA, предназначенного для лечения хронических отитов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *P.aeruginosa* [8].

Важными достоинствами фаготерапии являются специфичность взаимодействия и узкий спектр активности бактериофагов, что позволяет избежать характерных для антибиотикотерапи осложнений, связанных с подавлением нормальной микрофлоры. При этом узкий спектр активности отдельных фагов *P.aeruginosa* может быть компенсирован путем использования «фаговых коктейлей» – комбинаций из нескольких литических фагов с разными спектрами активности [9]. Имеется целый ряд коммерчески доступных препаратов для фаготерапии инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, выпускаемых предприятиями иммунобиологической промышленности Российской Федерации (предприятия НПО «Микроген» в Уфе, Перми и Нижнем Новгороде) и Грузии (АО «Биохимфарм», Тбилиси), из них на белорусском фармацевтическом рынке представлен только «Секстафаг» (НПО «Биомед», Пермь).

Важной проблемой фаготерапии инфекций может стать формирование устойчивости к бактериофагам у возбудителей. Первичная фагорезистентность бактерий может быть связана с отсутствием специфических рецепторов для бактериофагов на поверхности микробной клетки [10]. Заслуживает внимания распространение приобретенной устойчивости к бактериофагам среди *P.aeruginosa* [11, 12]. В этой связи, определение чувствительности микроорганизмов к препаратам бактериофагов является не менее важным, чем определение чувствительности к антибиотикам, и должно выполняться перед проведением фаготерапии [13].

В доступной литературе имеется ограниченное количество работ, посвященных изучению чувствительности *P.aeruginosa* к препаратам бактериофагов. На ограниченных выборках микроорганизмов показана чувствительность от 43 до 72% изолятов *P.aeruginosa* к различным препаратам для фаготерапии [12, 14]. Практически отсутствуют данные по чувствительности к препаратам для фаготерапии микроорганизмов XDR- и PDR-фенотипами.

Цель работы – определить чувствительность клинических изолятов *P.aeruginosa* с раз-

личными уровнями антибиотикорезистентности к препаратам для фаготерапии.

Материал и методы

В исследование включено 162 клинических изолята *P.aeruginosa*, выделенных в 2010-2014 гг. от госпитализированных пациентов в организациях здравоохранения пяти регионов Беларуси (Гомель – 56 изолятов, Могилев – 56 изолятов, Витебск – 28 изолятов, Минск – 20 изолятов, Гродно – 2 изолята).

Все микроорганизмы были выделены из различных видов клинического материала – мокроты, крови, раневого отделяемого, экссудатов, интраоперационного материала, мочи в диагностически значимых количествах. Повторные штаммы, выделенные от одного пациента, исключались. Первичная идентификация микроорганизмов была выполнена с использованием ручных коммерческих тест-систем API 20NE (bioMérieux, Франция) или автоматизированным методом на микробиологических анализаторах VITEK 2 Compact с использованием идентификационных карт VITEK 2 GN (bioMérieux, Франция). Реидентификация выполнена методом матричной лазерной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI – TOF) на анализаторе VITEK MS (bioMérieux, Франция).

В исследование включено 4 фаговых препарата производства НПО «Микроген» с заявленной производителем активностью против *P.aeruginosa*: «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (г. Уфа), «Секстафаг» (г. Пермь) «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза» (г. Пермь), «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза» (г. Н.Новгород). Препараты бактериофагов транспортировались в лабораторию в термоконтейнерах с хладоэлементами, до использования хранились в лаборатории при температуре 6±2ºС. Перед тестированием необходимые объемы препаратов выдерживались в течение 2 ч при комнатной температуре.

Определение диапазона действия бактериофагов в отношении клинических изолятов микроорганизмов проводился капельным методом (спот-тест) в 90-мм чашках Петри на агаре Мюллера-Хинтона (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия). Для приготовления инокулюма использовали чистые суточные бактериальные культуры, выращенные на скошенном ГРМ-агаре (ГНЦ ПМБ, Оболенск). В центрифужную пробирку с 5 мл изотонического раствора хлорида натрия стерильным хлопковым тампоном вносили необходимое количество бактериальной культуры до оптической плотности 0,5 по МакФарланду (контроль с помощью денситометра), соответствующей $1{,}5 \times 10^8$ микробных клеток/мл. Инокуляцию проводили хлопковым тампоном. Удаляли избыток инокулюма, отжимая тампон о стенки пробирки. Инокулюм наносили на поверхность среды частыми штриховыми движениями в трех направлениях, поворачивая чашку Петри на 60°. После инокуляции чашки подсушивали в течение 30-60 мин при комнатной температуре, накрыв их стерильными бумажными фильтрами. На подсушенную поверхность пипеткой по шаблону наносились препараты бактериофагов в объеме 20 мкл. Чашки повторно подсушивали 15-30 мин, закрывали, переворачивали и инкубировали 18-20 ч при температуре 37°С. Учет степени лизиса выполняли по четырехкрестной системе (рис. 1). Результаты от 3+ до 4+ учитывали как положительные реакции. Исследование проводили в трех повторах.

Чувствительность *P.aeruginosa* к 8 антибактериальным препаратам (цефепиму, цефтазидиму, имипенему, меропенему, азтреонаму, ципрофлоксацину, амикацину, колистину) определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона. При выполнении исследования, учете и интерпретации результатов руководствовались стандартом EUCAST [15]. Использовали стандартные картонные диски для определения чувствительности в картриджах (BD Sensi-Disc Susceptibility Test Discs, Becton Dickinson, США). Качество исследований контролировали штаммами *E.coli* ATCC 25922 и *P.aeruginosa* ATCC 27853. Для характеристики микроорганизмов использовались общепринятые категории: чувствительные (S), умеренно устойчивые (I), устойчивые (R). Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовали термин «нечувствительные» штаммы, объединяющий умеренно устойчивые и устойчивые микроорганизмы.

Профили резистентности штаммов выстраивались автоматически по результатам интерпретации диаметров зон подавления роста с помощью программного обеспечения микробиологической лаборатории WHONET 5.6 (ВОЗ, Женева). При попадании значения в категорию «устойчивый» (R) или «умеренно устойчивый» (I) в профиле указывается краткое обозначение

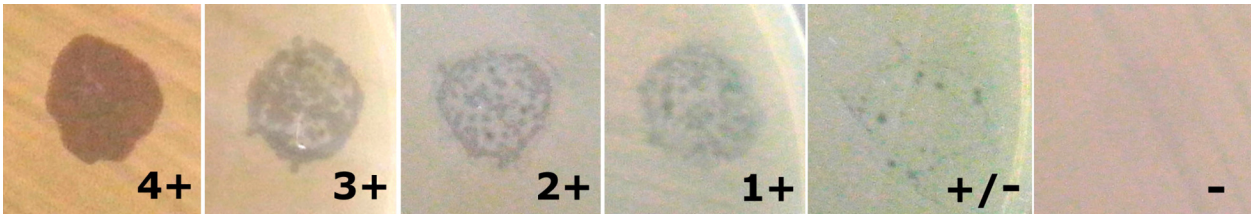

Рисунок 1 – Учет степени лизиса бактериальных изолятов препаратами бактериофагов:
4+ – сливной (полный) лизис;
3+ – полусливной лизис, рост культуры в зоне лизиса;
2+ – наличие в месте нанесения капли фага свыше 50 колоний фага (пятен лизиса);
1+ – наличие в месте нанесения капли фага от 20 до 50 колоний фага;
+/- – наличие в месте нанесения капли фага менее 20 колоний фага;
- – полное отсутствие лизиса.

антибактериального препарата. При попадании в категорию «чувствительный» (S) − буквенное обозначение препарата в профиле не приводится. Если бактериальный изолят был чувствителен ко всем протестированным препаратам («нулевой» профиль резистентности), профиль обозначался как (0).

Для обнаружения бактериофагов, активных в отношении XDR изолятов *P.aeruginosa,* проведен отбор проб речной воды (р. Сож, р. Днепр, р. Березина, р. Свислочь). Вода отбиралась в стерильные стеклянные флаконы в объеме 500 мл и до выполнения исследования хранилась в термоконтейнерах при 6±2°С. Для проведения исследования 100 мл воды смешивали со 100 мл триптон-соевого бульона (BD, США) двойной концентрации (60 г дегидратированной среды на 1 л воды).

Для тестирования использовали культуры *P.aeruginosa*, устойчивые к препаратам бактериофагов производства ФГУП «НПО «Микроген». Из суточных культур, выращенных на ГРМ-агаре, готовили бактериальные суспензии с оптической плотностью 3,0 по МакФарланду (контроль с помощью денситометра) в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия. Во флаконы со смесью из образца воды и питательной среды вносили бактериальные суспензии (одновременно 4-5 изолятов) до конечной концентрации $5x10^6$ микробных клеток/мл. Инкубацию проводили в течение 48 ч в шейкере-инкубаторе при 35°С с постоянным низкоамплитудным встряхиванием. Бульонные культуры переносили в стерильные 50 мл полипропиленовые пробирки (Sarstedt, Германия) и центрифугировали для осаждения микробных клеток 15 мин при 5000 об/мин. Супернатант фильтровали через фильтры Filtropur S 0,45 (Sarstedt, Германия). Спектр активности полученных фаголизатов определяли в спот-тесте.

Результаты и обсуждение

Результаты определения литической активности коммерчески доступных препаратов бактериофагов представлены в таблице 1. В целом отмечен невысокий уровень активности препаратов в отношении *P.aeruginosa*. Так, достаточный уровень литической активности (3+ или 4+) препарата «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза», (г. Пермь) определен только для 25,4% изолятов. Другие препараты, потенциально эффективные против *P.aeruginosa*, лизировали с достаточной активностью еще меньшее количество изолятов (от 15,4% до 24,1%).

Выявлены значительные уровни резистентности *P.aeruginosa* к антибактериальным препаратам. Нечувствительными к цефтазидиму были 31,5% изолятов, к цефепиму – 66,0%, к имипенему – 84,6%, к меропенему – 95,7%, к азтреонаму – 82,1%, к ципрофлоксацину – 96,9%, к амикацину – 87,0%. Все изоляты сохраняли чувствительность к колистину. Профили антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* представлены на рисунке 2. Преобладающими профилями являлись FEP IMP MEM ATM CIP AN (нечувствительность к цефепиму, имипенему, меропенему, азтреонаму, ципрофлоксацину и амикацину) – 25,9% изолятов и FEP CAZ IMP MEM ATM CIP AN (нечувствительность ко всем тестируемым препаратам, за исключением колистина) – 25,9% изолятов. Таким образом, среди *P.aeruginosa* выявлено 25,9% XDR изолятов (чувствительность сохраняется только к колистину).

Фаготерапия могла бы явиться альтернати-

Таблица 1 – Спектр литической активности препаратов бактериофагов в отношении P.aeruginosa

	Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (г. Пермь)		Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (г. Н. Новгород)		Секстафаг (г. Пермь)		Пиобактериофаг поливалентный очищенный (г. Уфа)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
«4+»	12	7,4	13	8,0	10	6,2	9	5,6
«3+»	29	17,9	23	14,2	29	17,9	16	9,9
«2+»	34	21,0	28	17,3	39	24,1	26	16,0
«1+»	34	21,0	23	14,2	25	15,4	26	16,0
«+/-»	19	11,7	8	4,9	15	9,3	17	10,5
«-»	34	21,0	67	41,4	44	27,2	68	42,0
Всего чувствительных	41	25,3	36	22,2	39	24,1	25	15,4
Всего устойчивых	121	74,7	126	77,8	123	75,9	137	84,6

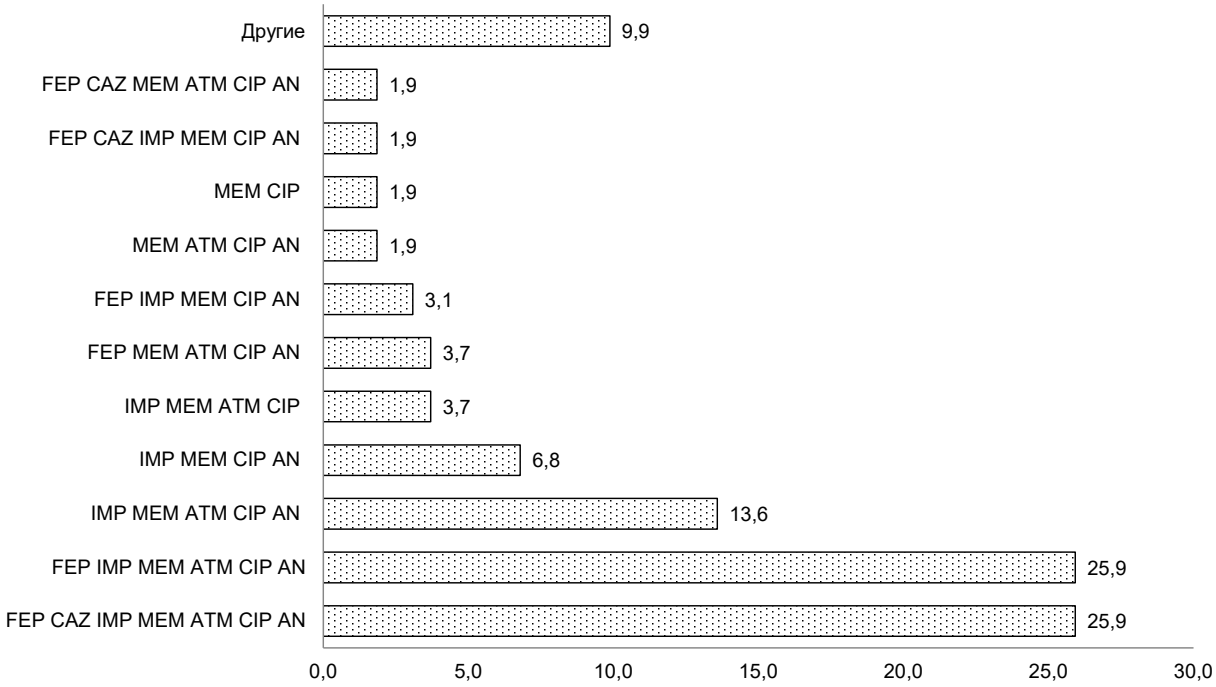

Рисунок 2 – Профили антибиотикорезистентности клинических изолятов *P.aeruginosa:* FEP – цефепим, CAZ – цефтазидим, IMP – имипенем, MEM – меропенем, ATM – азтреонам, CIP – ципрофлоксацин, AN – амикацин.

вой для лечения инфекций, вызванных XDR микроорганизмами. В этой связи проведен сравнительный анализ чувствительности к препаратам бактериофагов для антибиотикочувствительных изолятов *P.aeruginosa* (имеющих чувствительность к четырем или более из восьми протестированных антибактериальных препаратов) и XDR изолятов, чувствительных только к колистину. Результаты представлены на рисунке 3. Отмечено значительное снижение (в 1,3-2,6 раза) доли фагочувствительных изолятов среди XDR штаммов микроорганизмов по сравнению со штаммами, сохраняющими чувствительность к четырем и более антибиотикам. Различия для «Пиобактериофага поливалентного очищенного» являются статистически значимыми ($p<0,05$).

Из речной воды были выделены бактериофаги, активные в отношении ряда XDR карбапенемрезистентных изолятов *P.aeruginosa*, устойчивых к действию препаратов бактериофагов

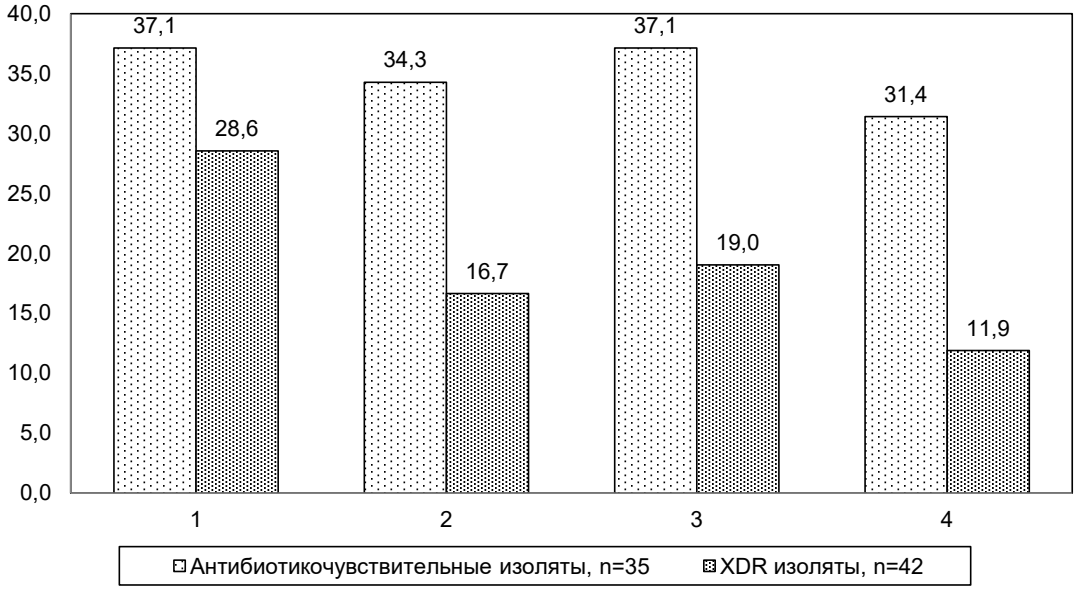

Рисунок 3 – Чувствительность к препаратам бактериофагов клинических изолятов *P.aeruginosa* с различными уровнями антибиотикорезистентности (% фагочувствительных изолятов с активностью лизиса «3+» или «4+»): 1 – «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза» (г. Пермь), 2 – «Бактериофаг псевдомонас аеругиноза» (г. Н. Новгород), 3 – «Секстафаг», 4 – «Пиобактериофаг поливалентный очищенный».

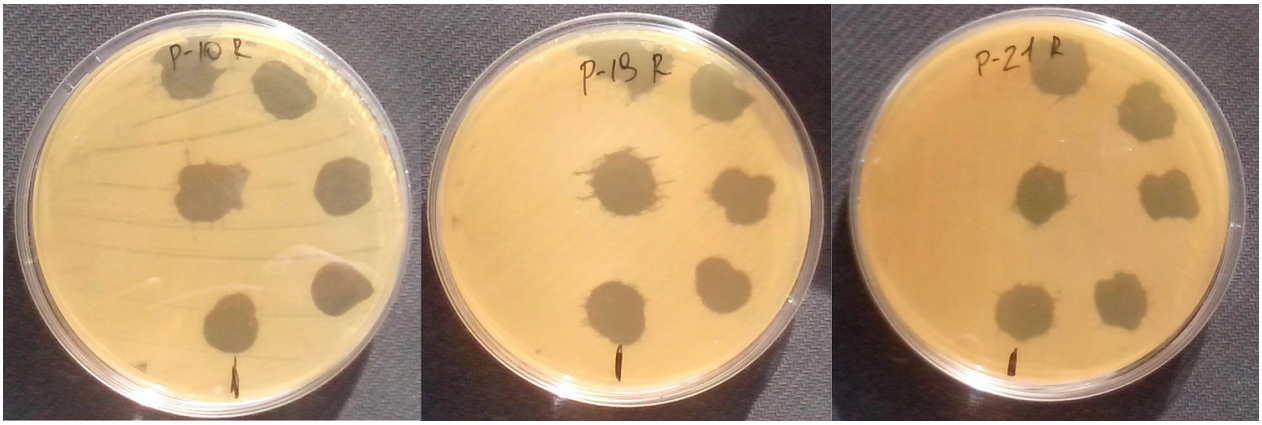

Рисунок 4 – Результаты определения чувствительности изолятов *P.aeruginosa* Р-10, Р-19 и Р-21 к бактериофагу FP-33 из образцов речной воды, спот-тест.

производства ФГУП «НПО «Микроген». Получены фаголизаты, которые с интенсивностью не менее «3+» лизировали изоляты *P.aeruginosa.* Наиболее широким спектром литической активности обладал бактериофаг FP-33, который с интенсивностью «4+» лизировал 47,2% изолятов, устойчивых ко всем из коммерчески доступных препаратов (рис. 4, табл. 2).

Заключение

Обнаружено широкое распространение *P.aeruginosa* с XDR-фенотипом, 25,9% включенных в исследование изолятов сохраняли чувствительность только к колистину. Выявлена недостаточная микробиологическая активность (не более 15,4-25,3% чувствительных изолятов) коммерчески доступных препаратов бактериофагов с заявленной активностью в отношении *P.aeruginosa*.

Показано, что уровень литической активности препаратов бактериофагов в 1,3-2,6 ниже в отношении XDR-изолятов *P.aeruginosa* по сравнению с антибиотикочувствительными изолятами ($p<0,05$ для «Пиобактериофага поливалентного очищенного»).

Из объектов внешней среды получены фаголизаты, способные с интенсивностью не менее 3+ лизировать XDR изоляты *P.aeruginosa*, устой-

Таблица 2 – Спектр литической активности препаратов для фаготерапии и бактериофага FP-33, выделенного из речной воды, в отношении P.aeruginosa (спот-тест)

Изолят	Лаб. №	Город	Фагочувствительность (интенсивность лизиса)			
			Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (г. Пермь)	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг FP-33 (фаголизат из образца речной воды)
P.aeruginosa	Р-2	Могилев	1	0	0	4
P.aeruginosa	Р-10	Могилев	0	0	0	4
P.aeruginosa	Р-14	Могилев	0	0	0	4
P.aeruginosa	Р-15	Могилев	0	0	0	4
P.aeruginosa	Р-19	Могилев	0	0	0	4
P.aeruginosa	Р-20	Могилев	0	0	0	4
P.aeruginosa	Р-21	Могилев	0	0	0	4
P.aeruginosa	Р-143	Минск	0	0	0	4
P.aeruginosa	Р-154	Могилев	0,5	0	0	4

чивые к действию фаговых препаратов производства ФГУП «НПО «Микроген».

Работа выполнена при финансовой поддержке Научно-производственного объединения по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Министерства здравоохранения Российской Федерации (договор №767/14 от 13 мая 2014 г., № госрегистрации 20142463 от 06.10.2014).

Литература

1. Pendleton, J. N. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens / J. N. Pendleton, S. P. Gorman, B. F. Gilmore // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2013 Mar. – Vol. 11, N 3. – P. 297–308.
2. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 / М. В. Эйдельштейн [и др.] // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37–41.
3. Чеботарь, И. В. Механизмы резистентности Pseudomonas aeruginosa к антибиотикам и их регуляция / И. В. Чеботарь, Ю. А. Бочарова, Н. А. Маянский // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 308–319.
4. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане / М. В. Эйдельштейн [и др.] // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 132–152.
5. Loc-Carrillo, C. Pros and cons of phage therapy / C. Loc-Carrillo, S. T. Abedon // Bacteriophage. – 2011 Mar. – Vol. 1, N 2. – P. 111–114.
6. Viertel, T. M. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against mul-tidrug-resistant pathogens / T. M. Viertel, K. Ritter, H. P. Horz // J. Antimicrob. Chemother. – 2014 Sep. – Vol. 69, N 9. – P. 2326–2336.
7. Асланов, Б. И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам / Б. И. Асланов // Мед. совет. – 2015. – № 13. – С. 106–110.
8. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to an-tibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa; a preliminary report of efficacy / A. Wright [et al.] // Clin. Otolaryngol. – 2009 Aug. – Vol. 34, N 4. – P. 349–357.
9. Krylov, V. N. Bacteriophages of Pseudomonas aeruginosa: long-term prospects for use in phage therapy / V. N. Krylov // Adv. Virus Res. – 2014. – Vol. 88. – P. 227–278.
10. Labrie, S. J. Bacteriophage resistance mechanisms / S. J. Labrie, J. E. Samson, S. Moineau // Nat. Rev. Microbiol. – 2010 May. – Vol. 8, N 5. – P. 317–327.
11. Асланов, Б. И. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике / Б. И. Асланов, Р. Х. Яфаев, Л. П. Зуева // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – № 5. – С. 72–76.
12. Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники / Н. И. Габриэлян [и др.] // Вестн. трансплантологии и искусствен. органов. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 26–32.
13. Инновационные направления использования бактериофагов в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации / А. В. Алешкин [и др.] // Бактериология. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 22–31.
14. Тапальский, Д. В. Препараты бактериофагов и комбинации антибиотиков: in vitro активность в отношении изолятов Pseudomonas aeruginosa ST235 с экстремальной антибиотикорезистентностью / Д. В. Тапальский //

Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 242–248.
15. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0 [Electronic resource] / The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. – 2016. – Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.

Поступила 03.03.2018 г.
Принята в печать 29.03.2018 г.

References

1. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Mar;11(3):297-308. doi: 10.1586/eri.13.12
2. Eydel'shteyn MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Mikotina AV, Shek EA, i dr. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Pseudomonas aeruginosa in Russian hospitals: results of multi-center epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. Klin Mikrobiologiia Antimikrob Khimioterapiia. 2017;19(1):37-41. (In Russ.)
3. Chebotar' IV, Bocharova YuA, Mayanskiy NA. Mechanisms of resistance of Pseudomonas aeruginosa to antibiotics and their regulation. Klin Mikrobiologiia Antimikrob Khimioterapiia. 2017;19(4):308-19. (In Russ.)
4. Eydel'shteyn MV, Skleenova EYu, Shevchenko OV, Tapal'skiy DV, Azizov IS, Dsouza DV, i dr. Prevalence and molecular epidemiology of gram-negative bacteria producing metal-beta-lactamase in Russia, Belarus and Kazakhstan. Klin Mikrobiologiia Antimikrob Khimioterapiia. 2012;14(2):132-52. (In Russ.)
5. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. Bacteriophage. 2011 Mar;1(2):111-114. doi: 10.4161/bact.1.2.14590
6. Viertel TM, Ritter K, Horz HP. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. J Antimicrob Chemother. 2014 Sep;69(9):2326-36. doi: 10.1093/jac/dku173
7. Aslanov BI. Bacteriophages are effective antibacterial agents in the context of global resistance to antibiotics. Med Sovet. 2015;(13):106-10. (In Russ.)
8. Wright A, Hawkins CH, Anggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to an-tibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa; a preliminary report of efficacy. Clin Otolaryngol. 2009 Aug;34(4):349-57. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x
9. Krylov VN. Bacteriophages of Pseudomonas aeruginosa: long-term prospects for use in phage therapy. Adv Virus Res. 2014;88:227-78. doi: 10.1016/B978-0-12-800098-4.00005-2
10. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. Nat Rev Microbiol. 2010 May;8(5):317-27. doi: 10.1038/nrmicro2315
11. Aslanov BI, Yafaev RKh, Zueva LP. Ways of rational use of Pseudomonas aeruginosa bacteriophages in therapeutic and anti-epidemic practice. Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii. 2003;(5):72-6. (In Russ.)
12. Gabrielyan NI, Gorskaya EM, Spirina TS, Prudnikova SA, Romashkina LYu. Investigation of antibiotic and phage sensitivity of nosocomial strains of microbes isolated from patients of Transplantology clinic. Vestn Transplantologii Iskusstven Organov. 2011;13(3):26-32. (In Russ.)
13. Aleshkin AV, Svetoch EA, Volozhantsev NV, Kiseleva IA, Rubal'skiy EO, Ershova ON, i dr. Innovative directions of use of bacteriophages in the sphere of sanitary and epidemiological welfare of the population of the Russian Federation. Bakteriologiia. 2016;1(1):22-31. (In Russ.)
14. Tapal'skiy DV. Bacteriophage preparations and antibiotic combinations: in vitro activity against isolates Pseudomonas aeruginosa ST235 with extreme antibiotic resistance. Klin Mikrobiologiia Antimikrob Khimioterapiia. 2016;18(4):242-8. (In Russ.)
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0 [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 14]. Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.

Submitted 03.03.2018
Accepted 29.03.2018

Сведения об авторах:
Тапальский Д.В. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Гомельский государственный медицинский университет.

Information about authors:
Tapalski D.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Medical Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: tapalskiy@gsmu.by – Тапальский Дмитрий Викторович.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 246050, Gomel, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Medical Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: tapalskiy@gsmu.by – Dmitry V. Tapalski.*