

УДК 579.861.2:615.015.8]:579.61

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-12>



## Исследование чувствительности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и препаратам бактериофагов

Л. В. Лагун, Е. А. Кульвинский, Н. А. Кульвинская

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить чувствительность штаммов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и лечебно-профилактическим препаратам бактериофагов.

**Материалы и методы.** Выполнено исследование антибиотикочувствительности штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* диско-диффузионным методом, определение минимальных подавляющих концентраций ванкомицина и линезолида методом серийных разведений в бульоне и цефтаролина — методом E-тестов. Изучена чувствительность метициллинрезистентных *S. aureus* к препаратам бактериофагов.

**Результаты.** Установлено, что линезолид и ванкомицин — достаточно активные препараты в отношении метициллинрезистентных *S. aureus* (MRSA), однако и к ним начинает развиваться резистентность. Резистентность MRSA к фторхинолонам и цефокситину оказалась самой высокой из всех протестированных антибиотиков; полученные результаты с цефокситином можно интерпретировать и для других цефалоспоринов (кроме цефтаролина) и всех пенициллинов. Чувствительность к цефтаролину сохраняют только 67,9 % штаммов MRSA, однако цефтаролиноустойчивые штаммы имели невысокие уровни минимальной подавляющей концентрации. Препараты бактериофагов «Секстафаг» и «Пиобактериофаг Фагио» проявили свою литическую активность лишь в отношении 35,8 и 18,9 % изолятов MRSA соответственно.

**Заключение.** Контроль за развитием антибиотикостойчивости метициллинрезистентных *S. aureus* является важной частью стратегии рациональной антибиотикотерапии стафилококковых инфекций. Только с учетом предварительного поэтапного определения фагочувствительности возбудителя заболевания препараты бактериофагов можно рассматривать как вполне возможную альтернативу антибиотикам для терапии гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных MRSA.

**Ключевые слова:** метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, бактериофаги

**Вклад авторов.** Лагун Л.В., Кульвинский Е.А., Кульвинская Н.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Лагун ЛВ, Кульвинский ЕА, Кульвинская НА. Исследование чувствительности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и препаратам бактериофагов. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):93–101. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-12>

## Study of the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to antibiotics and bacteriophage preparations

Ludmila V. Lagun, Yauheni A. Kulvinsky, Natallia A. Kulvinskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### Abstract

**Objective.** To evaluate the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains to antibiotics and therapeutic and prophylactic preparations of bacteriophages.

**Materials and methods.** The antibiotic sensitivity of strains of methicillin-resistant *S. aureus* was studied by the disc-diffusion method, the determination of the minimum inhibitory concentrations of vancomycin and linezolid by broth

microdilution method, and ceftaroline by E-tests. The sensitivity of methicillin-resistant *S.aureus* to bacteriophage preparations was studied.

**Results.** It has been established that linezolid and vancomycin are quite active drugs against methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA), however, resistance to them begins to develop. MRSA resistance to fluoroquinolones and ceftazidime was the highest of all antibiotics tested; the results obtained with ceftazidime can be interpreted for other cephalosporins (except ceftaroline) and all penicillins. Only 67.9% of MRSA strains retained sensitivity to ceftaroline, but ceftaroline-resistant strains had low levels of minimal inhibitory concentration. The preparations of the bacteriophages “Sextaphage” and “Piobacteriophage Phagio” showed their lytic activity only in relation to 35.8% and 18.9% of MRSA isolates, respectively.

**Conclusion.** Monitoring the development of antibiotic resistance in methicillin-resistant *S.aureus* is an important part of the strategy of rational antibiotic therapy for staphylococcal infections. Only taking into account the preliminary step-by-step determination of the phage sensitivity of the causative agent of the disease, bacteriophage preparations can be considered as a completely possible alternative to antibiotics for the treatment of purulent inflammatory diseases caused by MRSA.

**Keywords:** methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, bacteriophages.

**Author contributions.** Lagun L.V., Kulvinsky Ya. A., Kulvinskaya N.A.: research concept and design, collection of material and creation of a sample database, experimental data acquisition, statistical data processing, editing, data discussion, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The work was carried out without sponsorship.

**For citation:** Lagun LV, Kulvinsky YaA, Kulvinskaya NA. Study of the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to antibiotics and bacteriophage preparations. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):93–101. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-12>

## Введение

Метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) являются одними из ведущих возбудителей внутрибольничных инфекций во всем мире. Стафилококковые инфекции, вызванные MRSA, представляют серьезную проблему для современного практического здравоохранения, так как являются бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, особенно к традиционным антибактериальным препаратам. И тенденция роста антибиотикорезистентности данных микроорганизмов имеет прогрессирующий характер [1–3].

Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* стали проблемой для специалистов только к середине 70-х гг. прошлого века, когда стало очевидным, что в отличие от золотистого стафилококка с характерными свойствами MRSA имеют свои биологические особенности. Это, во-первых, уникальный биохимический механизм резистентности к метициллину, который обеспечивает им устойчивость ко всем полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином. Устойчивость *S. aureus* к бета-лактамам обусловлена модификациями мишени действия, к которой относят пенициллинсвязывающий белок (ПСБ), участвующий в синтезе бактериальной клеточной стенки. Маркером наличия модифицированного ПСБ являлась устойчивость данных бактерий к метициллину или оксациллину, а в настоящее время маркером является резистент-

ность к цефокситину. Во-вторых, штаммы MRSA способны «аккумулировать» гены антибиотикорезистентности и поэтому нередко обладают устойчивостью к нескольким классам антимикробных препаратов одновременно, тем самым значительно затрудняя лечение пациентов. В-третьих, такие штаммы способны к эпидемическому распространению, вызывают тяжелые формы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, такие как бактериемия, пневмония, септический артрит, остеомиелит и другие, требующие длительного и дорогостоящего лечения [4].

В последнее десятилетие во многих странах отмечен значительный рост частоты MRSA в общей структуре гнойно-воспалительных стафилококковых инфекций. Частота выделения MRSA в стационарах США, Японии, многих стран Западной Европы достигает 40–70 % [5, 6]. Исключение составляет, по-видимому, только ряд скандинавских стран, где исторически были приняты жесткие противоэпидемические меры по контролю за распространением таких штаммов [6]. В стационарах Российской Федерации частота выделения MRSA колеблется от 25 до 89 %. Наибольшая частота выделения отмечается в реанимационных, ожоговых, травматологических и хирургических отделениях стационаров [1, 2, 7]. Ситуация в Беларуси с распространенностью MRSA при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, остается недостаточно ясной в связи с

отсутствием данных широкомасштабных исследований по этому вопросу. Установлено высокое распространение штаммов MRSA в стационарах города Минска в 2015 г. [4].

Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* устойчивы ко всем  $\beta$ -лактамам антибиотикам: пенициллинам, в том числе ингибиторозащитным, цефалоспорином I–IV поколений и карбапенемам. Кроме того, MRSA обычно имеют ассоциированную устойчивость к антибиотикам других классов (макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.). Они гораздо быстрее, чем метициллинчувствительные, приобретают устойчивость к препаратам из группы фторхинолонов. Таким образом, продолжает нарастать спектр антибиотикорезистентности эпидемических штаммов MRSA [1].

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных MRSA, считаются антибактериальные средства «Ванкомицин» и «Линезолид». Линезолид из класса антибактериальных средств оксазолидинонов зарекомендовал себя как перспективный антибиотик с высокой антистафилококковой активностью, но стали выделяться штаммы стафилококков, резистентные к данному препарату [7]. Ванкомицин долгое время оставался эффективным антибиотиком в отношении метициллинрезистентных *S. aureus*, однако появились сообщения о штаммах MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину [1, 7, 8].

Цефтаролин является уникальным цефалоспориновым антибиотиком V поколения со значимой активностью в отношении MRSA, что делает его многообещающим препаратом для лечения тяжелых форм стафилококковой инфекции [1, 9, 10].

В связи со сложностями при назначении адекватной антибактериальной терапии заболеваний, вызванных полирезистентными микроорганизмами, хорошие перспективы в качестве антимикробной терапии имеют лечебные препараты бактериофагов. Бактериофаги (вирусы бактерий) способны к специфическому лизису определенных бактерий в очаге воспаления, чем и достигается их антимикробное действие. Существенные преимущества лечебно-профилактических препаратов бактериофагов перед антибиотиками создают им основательные перспективы для применения в качестве антимикробной терапии ряда гнойно-воспалительных заболеваний [11].

Так как инфекции, вызванные MRSA, продолжают оставаться очень серьезной проблемой для современной практической медицины, являясь клинически значимыми микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, на современном этапе постоянное совершенствование методов эпидемиологического и ми-

кробиологического мониторингов, которые направлены на выявление эпидемически значимых штаммов бактерий, приобретает все более важное значение.

### Цель исследования

Оценить чувствительность штаммов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и лечебно-профилактическим препаратам бактериофагов.

### Материалы и методы

В исследование включены 53 клинических штамма метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, которые были выделены от пациентов с различными гнойно-воспалительными заболеваниями (остеомиелит, пневмония, инфекции мочевыделительной системы, эндокардит, раневые инфекции, сепсис) в лечебных учреждениях Гомельской области, а также Российской Федерации (из коллекции микроорганизмов НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск) за период 2020–2023 гг. Все клинические изоляты MRSA выделены у пациентов из гнойного отделяемого, мочи, мокроты в диагностически значимом количестве ( $10^5$  и более колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл исследуемого материала).

Предварительно выделенным штаммам стафилококков была проведена детекция (скрининг) метициллинрезистентности фенотипическим методом на основе диско-диффузионного метода с помощью тестов с дисками, содержащими оксациллин и цефокситин. Исследуемые штаммы *S. aureus* проявляли резистентность к оксациллину и цефокситину.

Для исследования чувствительности выделенных штаммов *Staphylococcus aureus* к антибиотикам использовались следующие методы: диско-диффузионный метод, метод E-тестов, метод серийных разведений в бульоне.

С помощью стандартного диско-диффузионного метода определяли чувствительность 53 исследуемых клинических изолята MRSA и контрольных штаммов бактерий (*S. aureus* ATCC 29213 — для контроля качества исследований) к следующим антибактериальным препаратам: ципрофлоксацину, тигециклину, амикацину, линезолиду, рифампицину и цефокситину. Диски, пропитанные данными антибиотиками, наносили с помощью диспенсера после посева на агаризованную питательную среду Мюллера – Хинтона суспензии чистой культуры штаммов стафилококков, которую готовили на 0,9 % растворе натрия хлорида до оптической плотности 0,5 по МакФарланду (контроль с помощью денситометра). После 18–24 ч инкубации при температуре

37 °С в термостате проводился учет полученных результатов с измерением диаметра зоны отсутствия роста бактерий вокруг дисков с антибиотиками.

При характеристике исследуемых бактерий *S. aureus* использовали соответствующие общепринятые показатели и критерии — чувствительные, чувствительные при увеличенной экспозиции и резистентные к антибиотику.

Для исследования минимальной подавляющей концентрации (МПК) таких антибиотиков, как ванкомицин и линезолид (в мкг/мл), к изучаемым изолятам MRSA (n = 53) и контрольным штаммам (*S. aureus* ATCC 29213 и *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) применяли метод определения антибиотикочувствительности — серийных разведений в бульонной среде. Исследования проводили с использованием субстанций ванкомицина и линезолида с известной активностью и разведением их в диапазоне 0,125–128 мкг/мл в бульонной среде Мюллера – Хинтона [12].

Определение МПК цефалоспоринов V поколения цефтаролина для 53 штаммов MRSA и контрольных штаммов бактерий (*S. aureus* ATCC 29213 и *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) проводили с применением метода E-тестов, который выполняется аналогично тестированию диско-диффузионным методом. Отличие в данной методике состоит в том, что вместо бумажного диска с антибиотиком применяли полоску E-теста, содержащую определенный градиент концентраций антибактериального препарата от максимального значения к минимальному. При учете результатов в месте пересечения эллипсоидной зоны подавления роста бактерий с полоской E-теста с антибиотиком получали значение МПК антибиотика цефтаролина.

При выполнении исследований интерпретация полученных результатов чувствительности MRSA к антибиотикам проводилась в соответствии с критериями и рекомендациями EUCAST [13].

Для определения фагочувствительности MRSA в исследование включены следующие лечебно-профилактические фаговые препараты:

«Секстафаг», который содержит очищенный фильтрат фаголизатов следующих бактерий: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli* (производства НПО «Микроген», Российская Федерация).

«Бактериофаг стафилококковый» (производства НПО «Микроген», Российская Федерация).

«Пиобактериофаг Фагио», содержащий смесь фильтратов фаголизатов бактерий *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *E. coli*, *Paeruginosa* (производства АО «Биохимфарм», Грузия).

Бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» (производства АО «Биохимфарм», Грузия).

Для определения спектра действия бактериофагов в отношении изучаемых клинических изолятов MRSA использовался капельный метод (СПОТ-тест) [14]. Для осуществления данной методики на поверхность агаризованной питательной среды наносили суспензию чистой чистой бактериальной культуры (посев газоном) и чашки с посевом подсушивали при комнатной температуре. После этого на поверхность засеянной чашки пипеткой по определенному шаблону наносили препараты бактериофагов, такие как «Секстафаг», «Бактериофаг стафилококковый», а также «Пиобактериофаг Фагио» и бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» в объеме по 20 мкл каждого. Чашки повторно в течение 15–30 мин подсушивали, а далее инкубировали в термостате 18–20 ч (температура 37 °С). После 20 ч инкубации в термостате при взаимодействии бактериофагов с бактериальной культурой появлялись пятна лизиса. Учет степени лизиса исследуемой бактериальной культуры определяли по четырехкестной системе. Результаты от «3+» (полусливной лизис, рост культуры в зоне лизиса) до «4+» (сливной (полный) лизис) учитывали как положительные реакции, а «2+» (наличие в месте нанесения капли фага свыше 50 колоний фага (пятен лизиса)), «1+» (наличие в месте нанесения капли фага 20–50 колоний фага), «+/-» (наличие в месте нанесения капли фага менее 20 колоний фага) и «-» (полное отсутствие лизиса) — как отрицательные реакции [14].

Статистическая обработка данных и полученных результатов была выполнена с применением статистического модуля компьютерной программы Microsoft Office Excel, 2017, а также пакета статистических программ «Statistica» for Windows, 6.0 («Stat-Soft», США). Для качественных переменных в исследовании определяли частоту случаев (n) и удельный вес — относительную величину (в %) от всего общего количества случаев в изучаемой группе микроорганизмов.

## Результаты и обсуждение

Результаты определения чувствительности клинических штаммов MRSA с использованием диско-диффузионного метода представлены в таблице 1.

Таблица 1. Чувствительность клинических штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* (n = 53) к антибиотикам

Table 1. Sensitivity of clinical strains of methicillin-resistant *S. aureus* (n = 53) to antibiotics

| Антибиотик     | Чувствительные |      | Чувствительные при увеличенной экспозиции |      | Резистентные |      |
|----------------|----------------|------|---|------|--------------|------|
|                | абс.           | %    | абс.                                      | %    | абс.         | %    |
| Ципрофлоксацин | 2              | 3,8  | 7   | 13,2 | 44           | 83,0 |
| Тигециклин     | 37             | 69,8 | 0   | 0    | 16           | 30,2 |
| Амикацин       | 43             | 84,9 | 0   | 0    | 8            | 15,1 |
| Линезолид      | 47             | 88,7 | 0   | 0    | 6            | 11,3 |
| Рифампицин     | 28             | 52,8 | 0   | 0    | 25           | 47,2 |
| Цефокситин     | 0              | 0    | 0   | 0    | 53           | 100  |

Согласно полученным данным, к цефокситину из группы цефалоспоринов были устойчивы все штаммы *S. aureus*, что позволяет отнести их к MRSA. Очень низкая активность из препаратов, включенных в наше исследование, регистрировалась у фторхинолонового антибиотика ципрофлоксацина — лишь 3,8 % чувствительных штаммов *S. aureus*.

К линезолиду установлена наименьшая частота устойчивости (11,3 %), а чувствительность штаммов MRSA к данному антибиотику сохранялась на высоком уровне (88,7 %).

Активность аминогликозидов, в частности амикацина, проявлялась в отношении 84,9 %

штаммов *S. aureus*, таким образом, данный антибиотик в нашем исследовании занимает вторую позицию по активности после линезолида.

Рифампицин был активен в отношении 52,8 % исследованных изолятов *S. aureus*, а чувствительность к тигециклину регистрировалась на уровне 69,8 %.

Результаты определения чувствительности штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* к ванкомицину и линезолиду методом серийных разведений в бульонной среде с определением МПК представлены на рисунках 1 и 2.

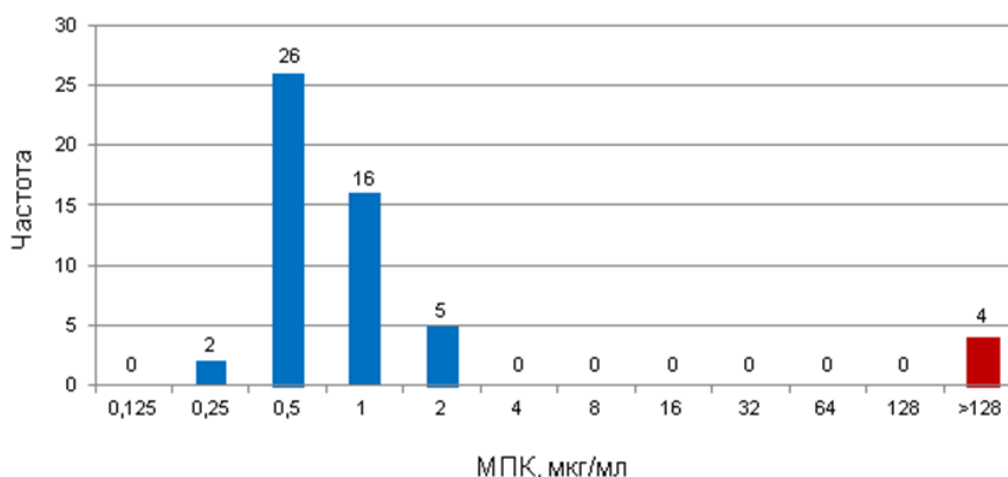


Рисунок 1. Распределение МПК ванкомицина  
Figure 1. Distribution of MIC vancomycin

К ванкомицину подавляющее большинство исследуемых штаммов *S. aureus* оставались чувствительными — 92,5 % (n = 49), среди которых

значительная доля изолятов с МПК = 0,5 мкг/мл (53,1 %) и также 1 мкг/мл (32,6 %). Были установлены показатели МПК<sub>50</sub> ванкомицина у исследуемых

дованных стафилококков на уровне 0,5 мкг/мл, а МПК<sub>90</sub> — со значением 2 мкг/мл, что по критериям EUCAST находится в пределах чувствительности. Лишь 4 (7,5 %) штамма оказались ванкомицинорезистентными с высоким показателем минимальной подавляющей концентрации ванкомицина (> 128 мкг/мл).

Согласно литературным данным, важным клиническим феноменом является наличие изолятов *S. aureus* с умеренно повышенной МПК ванкомицина, находящейся в диапазо-

не 1–2 мкг/мл, которые, как и указывалось ранее, относятся к категории чувствительных по критериям EUCAST. И при проведении российского многоцентрового исследования «МАРАФОН» доля изолятов MRSA с МПК ванкомицина 1 мкг/мл составила 58,7 %, а 2 мкг/мл — 3,9 %. Однако частота клинической неэффективности ванкомицина при вызванных такими штаммами инфекциях оказывается значительно выше по сравнению со штаммами, характеризующимися более низкой МПК ванкомицина [15].

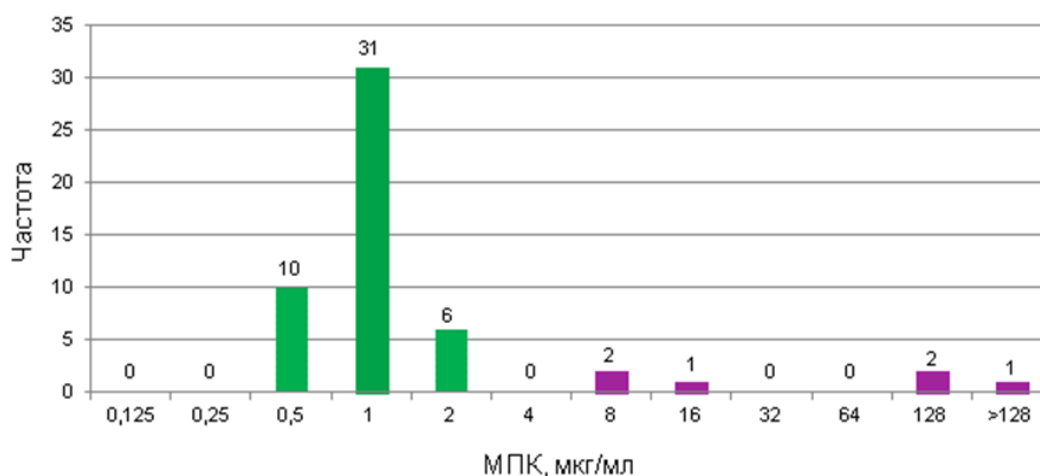


Рисунок 2. Распределение МПК линезолида  
Figure 2. Distribution of MIC linezolid

При определении антибиотикочувствительности с помощью метода серийных разведений в бульонной среде к линезолиду у клинических изолятов MRSA превалировала чувствительность с показателем на уровне 88,7 % (n = 47). Среди данной категории бактерий значительная доля штаммов с МПК = 1 мкг/мл (65,9 %). Отмечены показатели МПК<sub>50</sub> линезолида у исследованных изолятов на уровне 1 мкг/мл. Однако с учетом критериев и рекомендаций EUCAST значение МПК<sub>90</sub> линезолида (8 мкг/мл) в отношении выделенных штаммов MRSA соответствовало диапазону резистентности. Линезолидорезистентными проявили себя 6 штаммов *S. aureus* (11,3 %), среди которых высокий уровень минимальной подавляющей концентрации антибиотика линезолида отмечен у 3 выделенных штаммов: МПК = 128 мкг/мл у 2 штаммов и МПК > 128 мкг/мл у 1 штамма MRSA.

По данным российских исследователей, также зарегистрированы случаи выявления линезолидорезистентных штаммов стафилококков. Например, в педиатрических стационарах России

был выделен 1 штамм *S. aureus* с устойчивостью к линезолиду с уровнем МПК = 8 мкг/мл и 6 линезолидорезистентных штаммов MRSA с МПК от 8 до 32 мкг/мл [7].

В ходе проведенного исследования при тестировании штаммов MRSA с помощью E-тестов к цефалоспорино V поколения цефтаролину с учетом критериев EUCAST установлено, что доля чувствительных к цефтаролину штаммов MRSA составила 67,9 % (n = 36). При этом уровень МПК цефтаролина с показателями 0,75–1 мкг/мл выявлен в отношении превалирующего количества цефтаролиночувствительных штаммов стафилококков (83,3 %). Удельный вес чувствительных при увеличенной экспозиции антибиотика штаммов *S. aureus* составил 18,9 % (n = 10), среди которых 70,0 % изолятов с уровнем минимальной подавляющей концентрации цефтаролина 2 мкг/мл и 30,0 % — с показателем МПК = 1,5 мкг/мл. Количество цефтаролидорезистентных штаммов MRSA в нашем исследовании было 13,2 % (n = 7), уровень МПК которых составлял 3 мкг/мл.

По данным исследований, проведенных коллегам из Европы, доля резистентных к цефтаролину штаммов MRSA составляла 7,8 % [16]. А по результатам международной программы ATLAS, включавшей изоляты из США, Азии, Океании, количество устойчивых изолятов *S. aureus*

составляло 0,4 %, количество изолятов с промежуточной чувствительностью (МПК = 2 мкг/мл) — 6,2 % [17].

Результаты исследования фагочувствительности исследуемых клинических изолятов MRSA (n = 53) представлены в таблице 2.

Таблица 2. Литическая активность препаратов бактериофагов в отношении штаммов MRSA  
Table 2. Lytic activity of bacteriophage preparations against MRSA strains

| Фаговые препараты             | Количество штаммов MRSA в зависимости от степени фаголизиса бактериальной культуры (n, %) |             |             |             |            |             |
|-------------------------------|---|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|
|                               | «4+»  | «3+»        | «2+»        | «1+»        | «+/-»      | «-»         |
| «Секстафаг»                   | 6 (11,3 %)  | 13 (24,5 %) | 16 (30,2 %) | 8 (15,1 %)  | 5 (9,4 %)  | 5 (9,4 %)   |
| «Пиобактериофаг Фагио»        | 0   | 10 (18,9 %) | 5 (9,4 %)   | 5 (9,4 %)   | 6 (11,3 %) | 27 (50,9 %) |
| «Бактериофаг стафилококковый» | 0   | 0           | 6 (11,3 %)  | 11 (20,8 %) | 6 (11,3 %) | 30 (56,6 %) |
| «Фагестаф»                    | 0   | 0           | 3 (5,7 %)   | 2 (3,8 %)   | 4 (7,5 %)  | 44 (83,0 %) |

При проведении исследования фагочувствительности исследуемых клинических изолятов MRSA спектр литической активности лечебно-профилактического фагового препарата «Секстафаг» был самый разнообразный: результат с лизисом культуры бактерий с активно-

стью «4+» (рисунок 3) был выявлен в отношении 11,3 % выделенных штаммов, активность фагов «3+» отмечена в отношении 24,5 % штаммов, «2+» – 30,2 %, «1+» — 15,1 %, «+/-» — 9,4 % и полное отсутствие лизиса бактерий также наблюдалось у 9,4 % исследуемых штаммов.

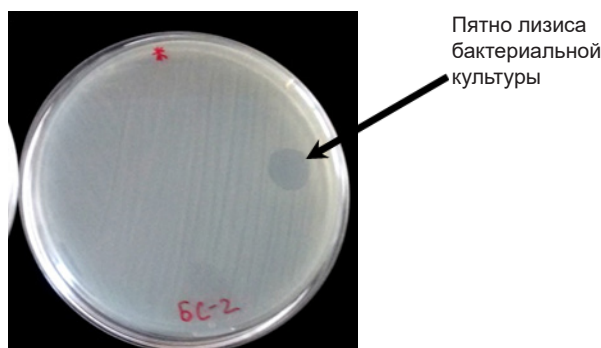


Рисунок 3. Вариант литической активности препарата «Секстафаг» в отношении MRSA  
Figure 3. A variant of the lytic activity of the drug «Sextafag» in relation to MRSA

При учете результатов отмечено, что положительные реакции наблюдались с литической активностью препарата бактериофага «Секстафаг» «4+» и «3+» и составили 35,8 % чувствительных изолятов *S. aureus*. У остальных 64,2 % штаммов MRSA спектр литической активности бактериофагового препарата «Секстафаг» учитывался как отрицательные реакции («2+», «1+», «+/-» и «-»), т. е. данные исследуемые штаммы *S. aureus* были резистентны либо со слабой активностью по отношению к тестируемому препарату бактериофага.

В отличие от фагового препарата «Секстафаг» при оценке фагочувствительности исследуемых штаммов MRSA спектр литической активности препарата «Пиобактериофаг Фагио» в преобладающем большинстве случаев (81,1 %, n = 43) учитывался как отрицательные реакции. При этом фаголизис с активностью «2+» и «1+» в каждом случае была выявлена в отношении 9,4 % штаммов, «+/-» — 11,3 % и полное отсутствие фаголизиса было отмечено у 50,9 % клинических изолятов. Оценка фаголизиса к изучаемым штаммам стафилококков с пока-

зателем «4+» не зафиксирована. Степень лизиса «3+» установлена в пределах 18,9 % штаммов MRSA, что соответствовало положительному результату.

При исследовании фагочувствительности исследуемых штаммов MRSA спектр литической активности лечебно-профилактического препарата «Бактериофаг стафилококковый» (Российская Федерация) представлен «2+» (выявлен в отношении 11,3 % штаммов), «1+» — 20,8 %, «+/-» — 11,3 % и полное отсутствие лизиса наблюдалось у большинства штаммов (56,6 %), что в совокупности учитывалось лишь как отрицательные реакции.

Бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» (Грузия) свою литическую активность в отношении исследуемых штаммов стафилококков проявил следующим образом: полное отсутствие фаголизиса наблюдалось у большинства штаммов (83,0 %), «2+» — 5,7 %, «1+» — 3,8 %, «+/-» — 7,5 %. Полученные результаты литической активности данного фагового препарата соответствовали отрицательным реакциям.

## Заключение

1. Ванкомицин, линезолид и амикацин в целом являются наиболее активными препаратами в отношении штаммов метициллинрезистентных *S. aureus*, однако и к ним начинает формироваться устойчивость.

2. Активность цефтаролина в отношении клинических изолятов MRSA не слишком высока: чувствительность сохраняют только 67,9 % исследуемых штаммов. Однако устойчивые к цефтаролину штаммы имели невысокие уровни минимальной подавляющей концентрации.

3. К цефокситину из группы цефалоспоринов были устойчивы все штаммы *S. aureus*, что позволяет их отнести к MRSA. Полученные результаты также можно интерпретировать и для

других антибиотиков из группы цефалоспоринов (кроме цефтаролина), которые используются для терапии различных стафилококковых инфекций. Штаммы *S. aureus*, резистентные к цефокситину, также можно расценивать и как устойчивые ко всем пенициллинам.

4. Активность таких антибиотиков, как тигециклин и рифампицин, удерживается на относительно среднем уровне (69,8 и 52,8 % чувствительных штаммов стафилококков соответственно), а к ципрофлоксацину уровень чувствительности исследуемых штаммов MRSA лишь 3,8 %.

5. Чувствительность штаммов MRSA к исследуемым лечебно-профилактическим препаратам бактериофагов «Бактериофаг стафилококковый» (Российская Федерация), бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» (Грузия) либо отсутствовала, либо проявлялась на очень низком уровне. Только препараты бактериофагов «Секстафаг» (Российская Федерация) и «Пиобактериофаг Фагио» (Грузия) проявили свою фаголитическую активность в отношении 35,8 и 18,9 % штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* соответственно.

Таким образом, только с учетом предварительного поэтапного определения фагочувствительности возбудителя фаговые препараты можно рассматривать как вполне возможную альтернативу антибиотикам для терапии гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных MRSA. Исследование распространения штаммов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* и мониторинг их антибиотикорезистентности необходимы не только на глобальном, мировом, но и на региональном уровне, чтобы разработать основную стратегию рациональной антибиотикотерапии гнойно-септических стафилококковых инфекционных заболеваний, адаптированную к локальным условиям.

## Список литературы / References

1. Зырянов С.К., Сычев И.Н., Гущина Ю.Ш. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(7-8):69-79.

Zyryanov SK, Sychev IN, Gushchina YuS. Current problems of infections caused by MRSA and ways to address them. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(7-8):69-79. (In Russ.).

2. Гостев В.В., Калиногорская О.С., Попенко Л.Н., Черненко Т.В., Науменко З.С., Ворошилова Т.М. и др. Антибиотикорезистентность метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(1-2):3-9.

Gostev VV, Kalinogorskaya OS, Popenko LN, Chernenkaya TV, Naumenko ZS, Voroshilova TM, et al. Antibiotic Resistance of MRSA in the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(1-2):3-9. (In Russ.).

3. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel G, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-

associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2013; 34(1):1-14.

DOI: <https://doi.org/10.1086/668770>

4. Тонко О.В., Коломиец Н.Д., Ханенко О.Н., Кицаева О.Ф., Левшина Н.Н. и др. Характеристика мультирезистентности изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных в организациях здравоохранения г. Минска. / Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии»; редкол. Л.П. Титов [и др.]. Минск; 2016; Вып. 9: 94-99.

Tonko OV, Kolomiets ND, Hanenko ON, Kitsaeva OF, Levshina NN, et al. Characteristic multiresistant isolates *Staphylococcus aureus*, isolated in health organization Minsk. / Modern problems of human infectious pathology: collection. scientific tr. / State Institution «Republican Scientific and Practical Center of



- Epidemiology and Microbiology»; redol. L.P. Titov [and others]. Minsk; 2016; Vol. 9:94–99. (In Russ.).
5. Dukic VM, Lauderdale DS, Wilder J, et al. Epidemics of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1):e52722. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052722>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. DOI: <https://doi.org/10.2900/23549>
7. Гординская Н.А., Беляева Е.В., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Проблема антибиотикорезистентности стафилококков в педиатрических стационарах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(4):272-275. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.272-275>
- Gordinskaya NA, Belyaeva EV, Borisкина EV, Kryazhev DV. Antimicrobial resistance of staphylococci in pediatric hospitals. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;22(4):272-275. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.272-275>
8. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet*. 2013;382(9888):205. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61219-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61219-2)
9. Ортенберг Э.А. Цефтаролин: накануне использования в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(3):212-218.
- Ortenberg EA. Ceftriaxone: on the eve of use in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013;15(3):212-218. (In Russ.).
10. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftriaxone: a novel cephalosporin with activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 52(9):1156-1163. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir147>
11. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. *Клиническая практика*. 2010;1(4):48-54. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract1448-54>
- Akimkin VG, Darbeeva OS, Kolkov VF. Historical and modern aspects of bacteriophages application: experience and prospects // *Journal of Clinical Practice*. 2010;1(4):48-54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract1448-54>
12. ISO 20776-1:2019, Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices — Part 1: Broth microdilution reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases, IDT. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://files.stroyinf.ru/Data/791/79135>
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical Breakpoint Tables v.13.0; valid from 2023-01-01. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://www.eucast.org/>
14. Тапальский Д.В., Козлова А.И. Чувствительность к препаратам бактериофагов клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с различными уровнями антибиотикорезистентности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(1):56-62. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-1-9>
- Tapalsky DV, Kozlova AI. Sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with various levels of antibiotic resistance to bacteriophage preparations. *Health and Ecology Issues*. 2018;(1):56-62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-1-9>
15. Попов Д.А. Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(3):189-195. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.3.189-195>
- Popov D.A. Unresolved issues of antibiotic therapy of infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22(3):189-195. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.3.189-195>
16. Гостев В.В., Пунченко О.Е., Сидоренко С.В. Современные представления об устойчивости *Staphylococcus aureus* к бета-лактамам антибиотикам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(4):375-387. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.375-387>
- Gostev V.V., Puchenko O.E., Sidorenko S.V. The current view on betalactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(4):375-387. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.375-387>
17. Zhang H., Xu Y., Jia P., Zhu Y., Zhang G., Zhang J., et al. Global trends of antimicrobial susceptibility to ceftazidime and ceftazidime-avibactam: a surveillance study from the ATLAS program (2012-2016). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):166. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-02000829-z>

## Информация об авторах / Information the author

**Лагун Людмила Васильевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7384-3461>

e-mail: [llagun@mail.ru](mailto:llagun@mail.ru)

**Кульвинский Евгений Александрович**, студент лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4920-435X>

e-mail: [ekulvinsky@yandex.by](mailto:ekulvinsky@yandex.by)

**Кульвинская Наталья Анатольевна**, студент лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5994-3799>

e-mail: [nat\\_kashina@mail.ru](mailto:nat_kashina@mail.ru)

**Ludmila V. Lagun**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7384-3461>

e-mail: [llagun@mail.ru](mailto:llagun@mail.ru)

**Yauheni A. Kulvinsky**, Student of the Faculty of General Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4920-435X>

e-mail: [ekulvinsky@yandex.by](mailto:ekulvinsky@yandex.by)

**Natalia A. Kulvinskaya**, Student of the Faculty of General Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5994-3799>

e-mail: [nat\\_kashina@mail.ru](mailto:nat_kashina@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Лагун Людмила Васильевна**

e-mail: [llagun@mail.ru](mailto:llagun@mail.ru)

**Ludmila V. Lagun**

e-mail: [llagun@mail.ru](mailto:llagun@mail.ru)

Поступила в редакцию / Received 19.01.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 01.02.2024

Принята к публикации / Revised 23.02.2024