

# Эффективность бактериофага Pm3 и ципрофлоксацина при лечении ожоговой инфекции, вызванной *Proteus mirabilis*, у мышей

Борзилов А.И., Коробова О.В., Комбарова Т.И., Верёвкин В.В., Красильникова В.М., Ганина Е.А., Воложанцев Н.В.  
 Borzilov A.I., Korobova O.V., Kombarova T.I., Veriovkina V.V., Krasilnikova V.M., Ganina E.A., Volozhantsev N.V.  
 Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия  
 State research center for applied microbiology and biotechnology, Obolensk, Russia

## Введение

Бактерии рода *Proteus* нередко становятся причиной хронических инфекций мочевыводящих путей, сепсиса, пневмоний, инфекции ран, глаз, желудочно-кишечного тракта, менингитов. Клинически значимыми штаммами протей являются *P. mirabilis*, *P. rettgeri* и *P. morganii*, реже - *Proteus vulgaris*. Учащаются случаи выявления клинических изолятов протей, обладающих множественной лекарственной устойчивостью. В борьбе с полирезистентными штаммами протей важную роль могут сыграть литические бактериофаги важным свойством которых является высокая специфичность.

## Цель

Оценка эффективности бактериофага Pm3 и ципрофлоксацина на примере лечения ожоговой инфекции кожи у мышей, вызванной штаммом *Proteus mirabilis* M32.

## Материалы и методы

### Моделирование инфицированной раны у мышей.

В качестве модельных животных использовали аутбредных мышей весом 25-30 г. На выбритый участок кожи размером 2×2 см наносили стандартный термический ожог третьей степени с помощью разогретых до 100 °С металлических пластин, сжимая между ними кожную складку в течение 60 секунд. Через пять минут на поверхность ожога наносили культуру *P. mirabilis* M32 ( $1 \times 10^8$  КОЕ), после чего рану укрывали от высыхания. Подопытных мышей перед нанесением ожога анестезировали.

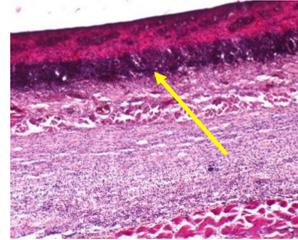
**Схема лечения экспериментальной инфекции.** Мыши с инфицированными ожоговыми ранами кожи были разделены на четыре лечебные и одну контрольную группы. Через 24 часа после заражения мышей начинали лечить литическим бактериофагом Pm3 или ципрофлоксацином (МПК < 5 мкг/мл). Лечение продолжали 2 дня. Фаг назначали в дозе  $5 \times 10^8$  БОЕ на кожно (группа № 1) и внутривенно (группа № 2) два раза в сутки. Pm3 наносили на рану в объёме 0,04 мл, а парентерально вводили 0,5 мл. Животным из группы № 3 раствором ципрофлоксацина (15 мг/мл) орошали рану (по 0,04 мл) дважды в день, а животным из группы № 4 антибиотик вводили подкожно в объёме 0,2 мл в дозе 100 мг/кг дважды в день. Группа № 5 являлась контрольной и не получала никаких антибактериальных препаратов.

Лечебное действие бактериофага и антибиотика оценивали по эффективности санации раны и предотвращения инвазии протейной инфекции.

## Результаты

В ходе предварительных экспериментов было установлено, что в течение трёх суток после нанесения на ожоговую поверхность кожи мышей бактерии *P. mirabilis* M32 колонизируют не только поверхность раны, но и её глубокие слои (рис. 1). Кроме того, у

большинства животных культура проникает в селезёнку (рис. 2), что говорит о склонности инфекции к инвазии через повреждённую кожу.



Стрелкой указан базофильный слой – скопление клеток протей

Рисунок 1 – Срез кожи мыши. 24 часа после инфицирования культурой *P. mirabilis* M32 ожоговой раны

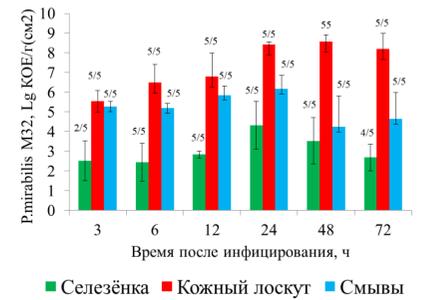


Рисунок 2 – Обсеменённость ожоговой раны и селезёнки клетками *P. mirabilis* M3

Мыши, 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. На поверхности ран, в кожном лоскуте и в селезёнке бактерии *P. mirabilis* M32 отсутствовали.

Через трое суток после наружного применения фагового препарата только у 1 из 5 мышей культура *P. mirabilis* M32 присутствовала в смывах с поверхности раны. При этом концентрация патогена в смывных водах была в 600 раз меньше, чем у контрольных животных (табл. 1). В кожном лоскуте патоген был обнаружен у 100 % мышей, при этом среднее количество клеток *P. mirabilis* M32 было в пятнадцать раз меньше, чем у нелеченых мышей.

При нахождении Pm3 только у 1 из 5 пяти мышей культура протей присутствовала в смывных водах и у 2 из 5 – в селезёнке. Обсеменённость клетками *P. mirabilis* M32 поверхности раны и кожного лоскута мышей была, соответственно, в 600 и 15 раз ниже по сравнению с нелечеными животными. Концентрация клеток протей в селезёнке не отличалась от контроля. В/бр введение фага Pm3 было не эффективным.

Таблица 1 – Количество клеток *P. mirabilis* M32, Log10 КОЕ/г (мл)

Группы	Селезёнка	Кожный лоскут	Смывы
1 Pm3, наочно	2,72±0,44 (2/5)	7,32±0,73 (5/5)	2,6 (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 ЦФ, наочно	<1 (5/5)	<1 (5/5)	<1,3 (5/5)
4 ЦФ, наочно	<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)

## Выводы

Бактериофаг Pm3 при наружном применении saniрует поверхность ожоговой раны (80 % случаев) от *P. mirabilis* M32, немного снижает обсеменённость этим патогеном глубоких слоёв кожи, предотвращает инвазию (60% случаев) протейной инфекции. Ципрофлоксацин как при парентеральном, так и при нахождении использовании полностью saniрует инфицированную рану и защищает от протейной инвазии 100 % мышей.

Орошение инфицированной ожоговой раны фагом Pm3 или раствором ципрофлоксацина способствует быстрейшему её заживлению.

