

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БАКТЕРИОФАГОВ ПРОТИВ ESKAPE – ПАТОГЕНОВ

Н. Сырым*^{ID}, Б.А. Еспембетов^{ID}, А.М. Анарбекова^{ID}, Н.Н. Зинина^{ID}, С.Е. Алпысбаева^{ID},
М.К. Сармыкова^{ID}, Е.Б. Серікбай^{ID}, А.Р. Әбдімұхтар^{ID}, А.Т. Төлеухан^{ID}, М.М.
Мауленбаева^{ID}, Б.Б. Ержігіт^{ID}, А.Ә. Абдықалық^{ID}, А.Д. Мауленбай^{ID}

ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»,
пгт Гвардейский, Казахстан
*n.syrym@biosafety.kz

Аннотация. Бактериальные инфекции, вызываемые МЛУ-штаммами, входят в список самых опасных угроз для мирового общественного здравоохранения. Наибольшее количество случаев устойчивости детектируют среди так называемых ESKAPE патогенов (от начальных букв *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter cloacae*). Бактерии этой группы вызывают угрожающие жизни внутрибольничные инфекции, особенно у людей с ослабленным иммунитетом и хроническими заболеваниями. В статье рассмотрены обоснования фаговой терапии, клинические проблемы и предложена фаготерапия как эффективное средство против ESKAPE патогенов, охарактеризованы их некоторые биологические свойства (действие высокой температуры, устойчивость к воздействию хлороформа и изучение влияния изменений значений pH на активность бактериофагов). В качестве физического фактора изучали действие высокой температуры на бактериофаги, а в качестве химического – действие хлороформа. В результате исследований температурной устойчивости нами было установлено, что прогревание фагов в течение 30 мин при 60 °C не оказывало влияния на их активность, бактериофаги сохраняют активность при значении pH в пределах от 7.0 до 8.0, устойчивы к воздействию хлороформом в течение 45 мин. При этом следует отметить, что щелочная среда буферного раствора незначительно влияла на снижение активности изучаемого бактериофагов. При этом нахождение бактериофага в кислой среде в большей степени отражалось на снижении его инфекционной способности.

Ключевые слова: микробиология; бактерий; бактериофаги; ESKAPE-патогены.

Введение

В современном мире большую угрозу для здоровья людей несут инфекции, возбудителями которых являются бактерии с множественной лекарственной устойчивостью. Сегодня такие патогенные бактерии именуются «супербактериями» [1–3]. Их огромная численность, удивительная пластичность генетического материала, а также способность обмениваться генетической информацией между совершенно разными видами открыли бактериям путь к бесконечной адаптации. Их количество и агрессивность возрастают, что становится глобальной проблемой не только здравоохранения, но практически всех государственных секторов, всего общества [4–6]. Считается, что появление и распространение высокорезистентных к антибиотикам бактерий спровоцировано интенсивным и длительным использованием и злоупотреблением антибиотиками в медицине и сельском хозяйстве. Прогнозное математическое моделирование это подтверждает: уровень использования антибиотиков бактериями существенно влияет на рост уровня их резистентности [7–10]. Распространение мультирезистентных штаммов бактерий требует срочного поиска средств

борьбы с ними. Перспективным направлением лечения мультирезистентных инфекций является использование бактериофагов, специфичных к возбудителям – фаготерапия [11–14].

В литературном обзоре установлено, что фаготерапия эффективна и безопасна для лечения инфекций, вызванных бактериями ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*) - патогенами, которые чаще всего демонстрируют устойчивость к антибиотикам и являются причиной большинства госпитальных инфекций.

В связи с вышеизложенным путем внедрения новых методов лечения, с использованием бактериофагов против штаммов ESCAPE, выделенных от пациентов, проходящих лечение в больницах различных регионов на территории республики является актуальной задачей и представляет огромный интерес для клинической практики.

Целью исследований является изучить биологических свойств выделенных бактериофагов против ESKAPE – патогенов.

Материалы и методы

Материалом служили 18-24 часовые культуры *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*.

Для культивирования бактерий и их фагов использовали питательные среды ГРМ агар и бульон.

При работе с бактериофагами были использованы следующие методы:

Изучение влияния изменений значений pH (водородного показателя) на активность бактериофагов. В опытные пробирки, содержащие стерильный 1,5% ГРМ бульон в объеме 4,5 мл, вносили по 0,4 мл суточных культур каждого вида ESKAPE бактерий и по 0,2 мл гомологичных бактериофагов. Пробирки помещали в термостат и культивировали при температуре: 35 °С в течение 6 часов. Далее опыт повторяли, но уже культивирование проводили при значениях pH 6.0; 6.5; 7.0; 7.5; 8.0. Помутнение пробирки указывало на отсутствие лизиса, просветление в сравнении с контролем на наличие лизиса.

Методы оценки температурной устойчивости бактериофагов. Исследуемые бактериофаги разводили 1:10 в ГРМ бульоне для того, чтобы получить бактериофаг определенной концентрации. Затем пробирки с фагами прогревали на водяной бане в диапазоне измеряемой температуры 60 – 65 °С с интервалом 5 °С в течение 30 мин. Параллельно титровали контроль – фаголизат без прогревания. Количество негативных колоний (титр бактериофага) определяли методом агаровых слоев по Грациа.

Устойчивость бактериофагов к воздействию хлороформа. Определение чувствительности бактериофагов к данному химическому веществу проводили методом обработки фаговой суспензии хлороформом в соотношении 1:10 при постоянном перемешивании на шейкер аппарате с последующим контролем титра фага по Грациа.

Результаты

Устойчивость бактериофагов к воздействию разных значений pH. При культивировании бактерий *in vitro* pH питательной среды создается условий, в которых произрастает тот или иной вид бактерий. От значений pH среды зависит стойкость агаризованной среды (при низких значениях pH стоит добавить больше агар-агара, в

противном случае питательная среда будет не полностью застывшей) и усвояемость ряда составляющих. Так же известно, что pH среды влияет на взаимодействие фага с бактериальными клетками.

В наших экспериментах, изучали pH со стартовым значением pH 6.0; 6.5; 7.0; 7.5; 8.0, которые были доведены с помощью 6 М HCl или 6 М NaOH.

Результаты опытов по изучению зависимости pH на лизогению бактериофагов ESKAPE, было обнаружено, что максимальная лизирующая активность была обнаружена при начальном значении pH среды 7.0, в котором эти численные значения достигали уровня 7.5 (рисунок 1).



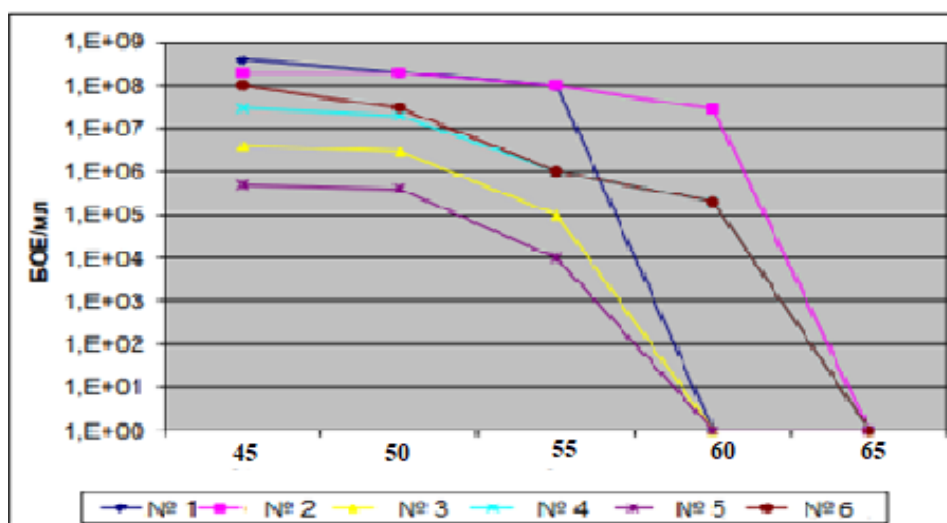
Рисунок 1 – Показатели водородных ионов бактериофагов ESKAPE

При изучении влияния изменений значений pH на активность бактериофагов ESKAPE установлено, что бактериофаги проявили высокую активность при значении pH в пределах от 6.0 до 8.0. При этом следует отметить, что щелочная среда буферного раствора незначительно влияла на снижение лизирующей активности изучаемых бактериофагов.

Установлено, что все бактериофаги бактерий ESKAPE, дали лизис при значении pH 6.0 – 8.0. Решено в дальнейшей работе для культивирования бактериофагов и бактерий ESKAPE использовать значение pH 6.0 – 8.0.

Были проведены исследования по изучению температурной устойчивости выделенных бактериофагов против бактерий ESKAPE в диапазоне измеряемой температуры 50 – 85 °C с интервалом 5 °C в течение 30 мин.

Результаты по изучению температурной устойчивости отражены на рисунке 2 и таблице 2.



Примечания: № 1 – *Enterococcus faecium*, № 2 – *Staphylococcus aureus*, № 3 – *Klebsiella pneumoniae*, № 4 – *Acinetobacter baumannii*, № 5 – *Pseudomonas aeruginosa*, № 6 – *Enterobacter cloacae* Рисунок 2 – Температурная устойчивость бактериофагов

Количество негативных колоний после воздействия температуры 65 °С определяли в 1 мл методом агаровых слоев по методу Грациа (таблица 2).

Таблица 2 – Титр исследуемых бактериофагов при пороговой температуре культивирования

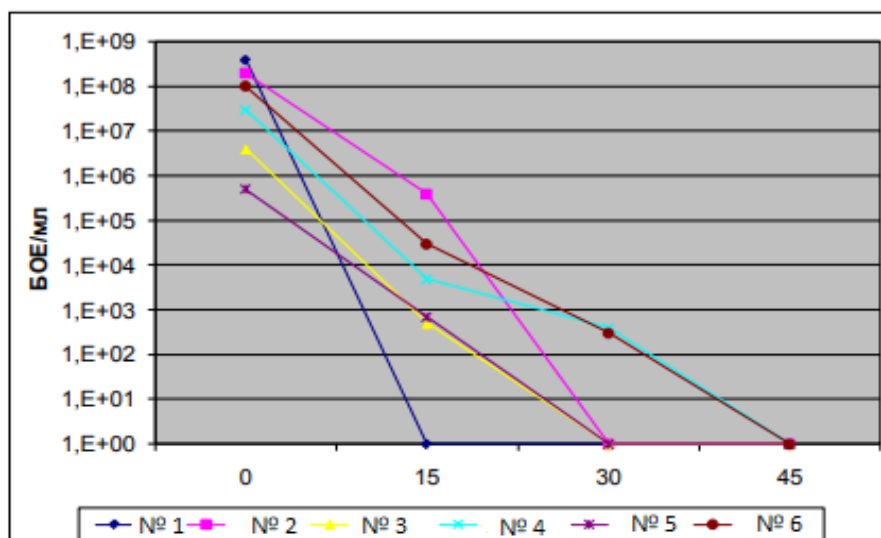
Название бактериофага	Температура °С	Титр исследуемых бактериофагов БОЕ/мл
№ 1 – <i>Enterococcus faecium</i>	60-65	5×10^8
№ 2 – <i>Staphylococcus aureus</i>	60-65	4×10^9
№ 3 – <i>Klebsiella pneumoniae</i>	60-65	5×10^9
№ 4 – <i>Acinetobacter baumannii</i>	60-65	3×10^8
№ 5 – <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60-65	4×10^9
№ 6 – <i>Enterobacter cloacae</i>	60-65	4×10^8
Контроль активности фагов	-	4×10^8

Как видно из таблицы 2, прогревание фагов при 60-65 °С не оказало значительного влияния на содержание активных корпускул фага в 1 мл.

В результате исследований температурной устойчивости бактериофагов нами было установлено, что бактериофаги сохраняли свои исходные показатели титра при 65 °С. Затем, при каждом повышении температурного режима, наблюдалось снижение титра, на газоне индикаторной культуры формировался разреженный рост негативных колоний. Дальнейшее повышение температуры до 65-75 °С приводило к потере активности фагов, температура в пределах 75-95 °С вызывал полную инактивацию фагов. В чашках Петри на ГРМ агаре не было отмечено негативных колоний, вместо лизиса или отсутствовали негативные колонии фага.

Устойчивость бактериофагов к воздействию хлороформа. Из данных литературы известно, что большинство бактериофагов устойчивы к хлороформу. Поэтому данный химический агент является хорошим средством для освобождения фаголизата от жизнеспособных микроорганизмов.

В этой связи изучали влияние хлороформа на активность бактериофагов против бактерий ESKAPE. Результаты отражены на рисунке 3.



Примечания: № 1 – *Enterococcus faecium*, № 2 - *Staphylococcus aureus*, № 3 - *Klebsiella pneumoniae*, № 4 - *Acinetobacter baumannii*, № 5 - *Pseudomonas aeruginosa*, № 6 - представители семейства *Enterobacteriaceae*

Рисунок 3 – Устойчивость бактериофагов к воздействию хлороформа

Активность фагов проверяли методом агаровых слоев через каждые 15 мин (таблица 3).

Таблица 3 – Устойчивость бактериофагов к воздействию хлороформа

Бактериофаги	Обработка 15 мин	Обработка 30 мин	Обработка 45 мин	Обработка 60 мин
	выживаемость фагов %	выживаемость фагов %	выживаемость фагов %	выживаемость фагов %
	100	100	100	80

Таблица 4 - Устойчивость бактериофагов к воздействию хлороформа

Определение количество негативных колоний после воздействия хлороформом через 60 мин в 1 мл методом агаровых слоев по Грациа (таблица 2).

Бактериофаги	Экспозиция выдержки хлороформом, мин				Контроль активности БОЕ/мл
	15	30	45	60	
№ 1 – <i>Enterococcus faecium</i>	+	+	+	–	4×10^9
№ 2 – <i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	–	4×10^7
№ 3 – <i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	+	+	–	3×10^6
№ 4 – <i>Acinetobacter baumannii</i>	+	+	+	–	2×10^4
№ 5 – <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	–	3×10^8
№ 6 – <i>Enterobacter cloacae</i>	+	+	+	–	5×10^7
Примечание: «-» - отсутствие лизиса, «+» - лизис.					

В результате все фаги были устойчивыми к хлороформу в течение 45 мин.

Обсуждение

Антибиотикотерапия, когда-то считавшаяся решенной проблемой здравоохранения при лечении инфекционных заболеваний, вновь стала глобальной проблемой, требующей неотложных действий. Важным является то, что многие ученые вновь увидели в фагах альтернативу антибиотикам.

Растущая потребность в противобактериальных препаратах требует неустанных и непрерывных исследований по поиску и открытию новых биологических агентов, адаптированных для борьбы с супербактериями. Проведенные нами испытания по созданию и изучению биологических свойств выделенных бактериофагов против бактерий ESKAPE позволяют раскрыть реальный потенциал их терапевтических эффектов при использовании в клинической практике. Это расширит наши знания о биологических событиях, лежащих в основе инфекционных заболеваний, и, можно надеяться, приведет к созданию более эффективных терапевтических средств.

Возможность получения активных фагов с высокой концентрацией частиц зависит от ряда условий: свойств среды, особенностей культуры и биологии самого фага. Классическим методом повышения активности фага является периодическое пассирование его на определенной культуре, в результате чего имеет место адаптация фага к хозяину, что выражается в повышении его урожайности на клетках, т. е. в увеличении его титра.

В этой связи нами были охарактеризованы некоторые биологические свойства (действие высокой температуры, устойчивость к воздействию хлороформа и изучение влияния изменений значений pH на активность бактериофагов), выделенных бактериофагов против бактерий ESKAPE.

Степень устойчивости бактериофагов и клеток хозяев к инактивирующим факторам физического воздействия, именно действие высокой температуры имеет теоретическое и практическое значение, поэтому при изучении биологических свойств фагов определение их чувствительности к таким агентам является обязательным.

Исследуемые бактериофаги обладают высокой температурной устойчивостью до 65 °C. При изучении влияния изменений значений pH на активность бактериофагов ESKAPE установлено, что бактериофаги проявили высокую активность в пределах от 6.0 до 8.0. При этом следует отметить, что щелочная среда незначительно влияла на снижение активности изучаемого бактериофагов. При этом нахождение бактериофага в кислой среде в большей степени отражалось на снижении его инфекционной способности.

Бактериофаги обычно устойчивы к хлороформу, чем клетки микроорганизмов, поэтому данный химический агент является хорошим средством для освобождения фаголизата от жизнеспособных бактерий.

Заключение

В качестве физического фактора мы изучали действие высокой температуры на бактериофаги, а в качестве химического - действие хлороформа.

В результате исследований температурной устойчивости нами было установлено, что прогревание фагов в течение 30 мин при 65 °C не оказывало влияния на их активность. Дальнейшее повышение температуры до 65-75° C приводит к потере активности фагов, температура в пределах 92-95 °C вызывает полную инактивацию фагов.

Изучаемые бактериофаги обладают высокой температурной устойчивостью до 60 °С, сохраняет активность при значении рН в пределах от 6.0 до 8.0, устойчивость к воздействию хлороформом в течение 45 мин.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № BR218004/0223).

Литература

1. Laxminarayan R. Antibiotic resistance – the need for global solutionsv [Текст] / R. Laxminarayan A. Duse, C. Wattal, A.K. Zaidi, H.F Wertheim, N. Sumpradit [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2013.-V. 13(12). – P. 1057–1098. [URL: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)].
2. Ayukekbong J A. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies [Текст] / J.A Ayukekbong, M. Ntemgwa, A.N. Atabe // Antimicrob Resist Infection Control. – 2017. V.15(6):47. [URL: <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>].
3. Bloom DE, Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengtheningthe Global Response [Текст] / D.E Bloom, D. Cadarette // Frontiers in Immunology. – 2019. - V. 10:549. [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00549>].
4. Collignon PJ. World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance from Food Animal Production [Текст] / P. J, Collignon, J.M., Conly, A Andremon, S.A. McEwen, A. Aidara-Kane [et al.] // Clinical Infection Diseases. – 2016. - V. 63(8): - P.1087–1093. [URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw475>].
5. Adeniji F. Global analysis of strategies to tackle antimicrobial resistance [Текст] / F. Adeniji International Journal Pharmacy Practice. – 2018. - V. 26(1). - P.85–89. [URL: <https://doi.org/10.1111/ijpp.12365>].
6. Veeraraghavan B. Antimicrobial susceptibility profile & resistance mechanisms of Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) priority pathogens from India [Текст] / B. Veeraraghavan, K. Walia // Indian Journal of Medical Research. – 2019. - V. 149(2). - P.87–96. [URL: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_214_18].
7. Arepyeva MA. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption [Текст] / M. A. Arepyeva, A. S Kolbin, S. V. Sidorenko, R. Lawson, AA. Kurylev, Y. E. Balykina [et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2017. - V. 8. - P.148–156. [URL: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010>].
8. Mulani MS. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review [Текст] / M.S. Mulani, E.E Kamble, S.N Kumkar, M.S Tawre, K.R Pardesi // Frontiers in Microbiology. – 2019. - V. 10:539. [URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>].
9. Santajit S. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens [Текст] / S. Santajit, N. Indrawattana // BioMed Research International. – 2016. - V. (2). - P. 1–8. [URL: <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>].
10. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing An informational supplement for global application developed through the Clinical and Laboratory Standards Institute consensus process // 29 th Edition. - 2019.

11. Джиоев, Ю.П. Анализ проблемы «супербактерий» и современные подходы к ее решению [Текст] / Ю.П. Джиоев, В.И. Злобин, В.П. Саловарова, Л.А. Степаненко, О.Н. Рева, А.Ю. Борисенко, Н.П. Перетолчина, Ю.С. Букин // Известия Вузов. Прикладная химия и биотехнология. - 2019. - Том 9. - N 4.

12. Adeniji F. Global analysis of strategies to tackle antimicrobial resistance [Текст] / F. Adeniji // International Journal Pharmacy Practice. – 2018. - V. 26 (1). - P. 85–89. [URL: <https://doi.org/10.1111/ijpp.12365>].

13. Mulani MS. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review [Текст] / MS. Mulani, EE. Kamble, SN. Kumkar, MS. Tawre, KR. Pardesi // Frontiers in Microbiology. – 2019. - V. 10:539. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>].

14. Aslam, S. Lessons learned from the first 10 consecutive cases of intravenous bacteriophage therapy to treat multidrug-resistant bacterial infections at a single center in the United States [Текст] / S. Aslam, E. Lampley, D. Wooten, M. Karris, C. Benson, S. Strathdee [et al.] // Open Forum Infect. Dis. - 2020. V. 7: ofaa 389. [URL: [doi: 10.1093/ofid/ofaa389](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa389)].

References

1. Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K., Wertheim, H. F., Sumpradit, N., ... & others. (2013). Antibiotic resistance – the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(12), 1057–1098. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9).

2. Ayukekbong, J. A., Ntemgwa, M., & Atabe, A. N. (2017). The threat of antimicrobial resistance in developing countries: Causes and control strategies. *Antimicrob Resist Infection Control*, 15(6), 47. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>.

3. Bloom, D. E., & Cadarette, D. (2019). Infectious disease threats in the twenty-first century: Strengthening the global response. *Frontiers in Immunology*, 10, 549. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00549>.

4. Collignon, P. J., Conly, J. M., Andremon, A., McEwen, S. A., Aidara-Kane, A., ... & others. (2016). World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies to control antimicrobial resistance from food animal production. *Clinical Infectious Diseases*, 63(8), 1087–1093. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw475>.

5. Adeniji, F. (2018). Global analysis of strategies to tackle antimicrobial resistance. *International Journal of Pharmacy Practice*, 26(1), 85–89. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12365>.

6. Veeraraghavan, B., & Walia, K. (2019). Antimicrobial susceptibility profile & resistance mechanisms of Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) priority pathogens from India. *Indian Journal of Medical Research*, 149(2), 87–96. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_214_18.

7. Arepyeva, M. A., Kolbin, A. S., Sidorenko, S. V., Lawson, R., Kurylev, A. A., Balykina, Y. E., ... & others. (2017). A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 8, 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010>.

8. Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. (2019). Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Frontiers in Microbiology*, 10, 539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>.

9. Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed Research International*, (2), 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>.
10. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. (2019). *An informational supplement for global application developed through the Clinical and Laboratory Standards Institute consensus process* (29th ed.).
11. Djioev, Y. P., Zlobin, V. I., Salovarova, V. P., Stepanenko, L. A., Reva, O. N., Borisenko, A. Y., Peretolchina, N. P., & Bukin, Y. S. (2019). Analysis of the problem of "superbugs" and modern approaches to solving it. *Izvestiya Vuzov. Applied Chemistry and Biotechnology*, 9(4).
12. Adeniji, F. (2018). Global analysis of strategies to tackle antimicrobial resistance. *International Journal of Pharmacy Practice*, 26(1), 85–89. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12365>.
13. Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. (2019). Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Frontiers in Microbiology*, 10, 539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>.
14. Aslam, S., Lampley, E., Wooten, D., Karris, M., Benson, C., Strathdee, S., ... & others. (2020). Lessons learned from the first 10 consecutive cases of intravenous bacteriophage therapy to treat multidrug-resistant bacterial infections at a single center in the United States. *Open Forum Infectious Diseases*, 7, ofaa 389. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa389>.

ESKAPE ПАТОГЕНДЕРІНЕ ҚАРСЫ БАКТЕРИОФАГТАРДЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Н. Сырым*, Б.А. Еспембетов, А.М. Анарбекова, Н.Н. Зинина,
С.Е. Алпысбаева, М.К. Сармыкова, Е.Б. Серікбай, А.Р. Әбдімұхтар, А.Т.
Толуехан, М.М. Мауленбаева, Б.Б. Ержігіт, А.Ә. Абдықалық, А.Д. Мауленбай

«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС,
Гвардейский қтк, Қазақстан
*n.syrym@biosafety.kz

Аннотация. Әлемдік денсаулық сақтау үшін ең үлкен қауіптер тізімінде МЛУ штамдары тудыратын бактериялық инфекциялар. Ең көп төзімділік жағдайлары ESKAPE деп аталатын қоздырғыштардың арасында анықталады (бастапқы әріптерден *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* және *Enterobacter spp.*). Бұл топтағы бактериялар өмірге қауіп төндіретін ауруханаішілік инфекцияларды тудырады, әсіресе иммунитеті төмен және созылмалы аурулары бар адамдарда. Мақалада фаг терапиясының негіздемелері, клиникалық проблемалар қарастырылып, фаготерапия ESKAPE патогендеріне қарсы тиімді құрал ретінде ұсынылған, олардың кейбір биологиялық қасиеттері сипатталған (жоғары температураның әсері, хлороформның әсеріне төзімділік және рН мәндерінің өзгеруінің бактериофагтардың белсенділігіне әсерін зерттеу). Физикалық фактор ретінде жоғары температураның әсері, ал химиялық ретінде хлороформның әсері зерттелді. Фагтардың температураға төзімділігін зерттеу нәтижесінде 60 °C температурада 30 минут қыздыру олардың белсенділігіне әсер етпейтінін, рН мәні 7.0-ден 7.5-ке дейін белсенді болатынын, 40 минут ішінде хлороформға

төзімді екенін анықтадық. Буферлік ерітіндінің сілтілі ортасында зерттелетін бактерияфактардың белсенділігі шамалы төмендеуін атап өткен жөн. Ал қышқыл ортада бактерияфактардың инфекциялық қабілетінің төмендеуіне көбірек әсер ететіні көрсетілді.

Түйін сөздер: микробиология; бактериялар; бактериофагтар; ESKAPE-патогендер.

STUDYING THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF BACTERIOPHAGES AGAINST ESKAPE PATHOGENS

N. Syrym^{ID}*, B.A. Espembetov^{ID}, A.M. Anarbekova^{ID}, N.N. Zinina^{ID}, S.E. Alpysbayeva^{ID}, M.K. Sarmykova^{ID}, E.B. Serikbay^{ID}, A.R. Abdimukhtar^{ID}, A.T. Toleukhan^{ID}, M.M. Maulenbaeva^{ID}, B.B. Erzhigit^{ID}, A.A. Abdykalyk^{ID}, A.D. Maulenbay^{ID}

«Research Institute for Biological Safety Problems» LLP, Gvardeysky, Kazakhstan

*n.syrym@biosafety.kz

Abstract. Bacterial infections caused by multidrug-resistant (MDR) strains are among the most dangerous threats to global public health. The highest number of resistance cases is detected among the so-called ESKAPE pathogens (from the initials of *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* spp.). These bacteria cause life-threatening nosocomial infections, especially in individuals with weakened immune systems and chronic diseases. The article discusses the rationale for phage therapy, clinical problems, and proposes phage therapy as an effective means against ESKAPE pathogens. It characterizes some of their biological properties (effect of high temperature, resistance to chloroform exposure, and the impact of pH changes on bacteriophage activity). High temperature was studied as a physical factor, and chloroform exposure as a chemical factor affecting bacteriophages. The study found that heating phages for 30 minutes at 60°C did not affect their activity. They maintained activity within a pH range of 7.0 to 7.5 and were resistant to chloroform exposure for 40 minutes. It should be noted that the alkaline environment of the buffer solution slightly affected the activity of the studied bacteriophages, while the acidic environment had a more significant impact on reducing their infectivity.

Keywords: microbiology; bacteria; bacteriophages; ESKAPE pathogens.