

19. Behavioral–genetic associations in the Human Connectome Project/ Christova P., Joseph J., Georgopoulos A.P.// Exp Brain Res. – 2020. – №23. – P. 2445–2456.  
20. Славная Екатерина Ильинична Психогенетика. Природа против воспитания. Влияние генов на формирование поведения // Вестник науки и образования. – 2022. – №7-1. – с. 127

### **Сведения об авторах**

Д.Д. Ронжина\* – студент педиатрического факультета ОП-113  
А.А. Соколова – студент педиатрического факультета ОП-113  
О.А. Сатонкина - кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики  
О.Г. Макеев - заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор

### **Information about the authors**

D. D. Ronzhina\* – Student of Pediatric Faculty OP-113  
A.A. Sokolova – Student of Pediatric Faculty OP-113  
O.A. Satonkina – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor  
O.G. Makeev - Head of the Department, Doctor of Medical Sciences, Professor

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dara.homik@mail.ru

УДК: 616-092

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ микроРНК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ**

Рудаков Михаил Андреевич, Рудакова Анастасия Юрьевна, Бугаков Александр Сергеевич  
Кафедра патологической физиологии  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Рост онкологической заболеваемости определяет приоритетность разработки новых методов противоопухолевой терапии, в том числе, использование препаратов на основе микроРНК. **Цель исследования** – анализ данных литературных источников, описывающих применение препаратов на основе микроРНК для лечения меланомы. **Материал и методы.** Применение герменевтического и дедуктивного методов при анализе литературных источников с использованием формально-логического толкования. **Результаты.** Подробно изученные механизмы действия микроРНК являются основой для внедрения противоопухолевых препаратов на их основе. Одной из мишеней микроРНК является митохондриальный белок-переносчик ANT2, супрессирование которого оказывает положительный тера+певтический эффект и улучшает прогноз у пациентов с меланомой. Помимо ингибирования экспрессии ANT2, препараты на основе микроРНК могут быть использованы для реализации онколитических эффектов при воздействии на другие мишени. **Выводы.** Изучение и разработка препаратов на основе микроРНК является перспективной, поскольку данный вид противоопухолевой терапии обладает наименьшим количеством побочных эффектов и имеет высокоселективное действие на целевые опухолевые клетки.

**Ключевые слова:** опухоли, меланома, микроРНК, таргетная терапия, ANT2.

## **THE USE OF microRNA-BASED DRUGS FOR THE TREATMENT OF MELANOMA**

Rudakov Mikhail Andreevich, Rudakova Anastasia Yurievna, Bugakov Alexander Sergeevich  
Department of Pathological Physiology  
Ural State Medical University  
Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** The increase in cancer incidence determines the priority of developing new methods of antitumor therapy, including the use of microRNA-based drugs. **The aim of the study** is to analyze data from literature sources describing the use of microRNA-based drugs for the treatment of melanoma. **Material and methods.** The use of hermeneutical and deductive methods in the analysis of literary sources using formal logical interpretation. **Results.** The mechanisms of action of microRNAs studied in detail are the basis for the introduction of anticancer drugs based on them. One of the targets of microRNA is the mitochondrial carrier protein ANT2, the suppression of which has a positive therapeutic effect and improves the prognosis in patients with melanoma. In addition to inhibiting ANT2 expression, microRNA-based drugs can be used to realize oncolytic effects when exposed to other targets. **Conclusion.** The study and development of microRNA-based drugs is promising, since this type of antitumor therapy has the least number of side effects and has a highly selective effect on target tumor cells.

**Keywords:** tumors, melanoma, microRNA, targeted therapy, ANT2.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Современные реалии показывают, что онкологические заболевания продолжают быть одними из труднодиагностируемых и поддающихся эффективному лечению патологий. Тенденция к увеличению процента смертности от рака неуклонно растет и многие перспективные исследования показывают, что значительного снижения заболеваемости не стоит ожидать [1-3]. Однако важно понимать, что общая статистика не говорит о повышении заболеваемости в целом, во многом она связана с усовершенствованием методов диагностики и с более частым выявлением заболеваний опухолевой природы [4]. Так, с 1991 года наблюдается общемировая тенденция снижения смертности от онкологических патологий в связи с уменьшением процента курящих среди населения, более ранним выявлением опухолей и усовершенствованием методик лечения, что в совокупности позволило избежать более 4 миллионов летальных исходов [2]. Однако при более детальном рассмотрении современной статистики, можно отметить, что на фоне общего снижения заболеваемости с 2015 года отмечается рост численности пациентов, у которых диагностировали такие заболевания как: опухоль молочной железы, поджелудочной железы и матки (на 0,6-1% ежегодно); опухоли предстательной железы, печени, почек и меланомы (на 2-3% ежегодно) [2].

**Цель исследования** - анализ данных литературных источников, описывающих применение препаратов на основе микроРНК для лечения меланомы.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В ходе работы был проведен анализ и теоретическая обработка специализированной научной литературы по теме исследования, использован герменевтический и дедуктивный методы с вовлечением формально-логического толкования.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В Российской Федерации ежегодно диагноз, связанный с наличием опухоли, впервые получают в среднем 560–600 тыс. россиян [5]. Существует множество заболеваний опухолевой природы, однако одним из наиболее агрессивных считается меланома [6]. Несмотря на относительно небольшой процент заболеваемости по сравнению с другими опухолями [2], меланома остается наиболее злокачественным видом из-за способности к скрытому течению и быстрому метастазированию [6].

Существует несколько способов лечения меланомы – хирургическая резекция, лучевая терапия и химиотерапия, включающая таргетную терапию [26]. Основным методом лечения является хирургическая резекция, однако в качестве монотерапии, этот метод не всегда позволяет достичь реконвалесценции [7-9]. Исторически сложилось так, что неоперативное лечение меланомы основывалось на химиотерапевтических агентах, что объясняется невозможностью применения хирургической резекции при обнаружении опухоли у пациента в стадии метастазирования [8, 10]. К более современным методам лечения относят таргетную терапию [7]. Этот метод лечения основывается на воздействии препаратов на молекулярные мишени злокачественных новообразований, чаще всего такими мишенями служат рецепторы или белки сигнальных путей. Данные препараты способны ингибировать рост, пролиферацию и метастазирование опухолей, что делает их применение наиболее эффективным [11].

Одними из наиболее перспективных представителей данной вида терапии являются препараты на основе микроРНК [12]. МикроРНК – это короткие некодирующие молекулы одноцепочечной РНК, состоящей из 18-22 нуклеотидов, регулирующие экспрессию различных генов как внутриклеточных физиологических процессов, так и молекулярных патологических путей [13]. МикроРНК представлены малыми интерферирующими, длинноцепочечными и короткими шпилечными РНК. Их функция заключается в способности регулировать экспрессию генов после транскрипции посредством взаимодействия с РНК, что ведёт к последующему прекращению трансляции. Одна микроРНК может контролировать несколько мишеней мРНК. Между тем, разные микроРНК также могут совместно контролировать одну мишень мРНК, образуя таким образом сложную сеть микроРНК-мРНК [12].

Механизм действия и биогенез микроРНК достаточно хорошо изучен. Биогенез микроРНК происходит посредством многоэтапного процесса, требующего как ядерной, так и цитоплазматической фазы. Весь каскад реакций контроля экспрессии мРНК осуществляется с помощью белков Argonaute (AGO). Обычно микроРНК транскрибируются РНК-полимеразами II или III в виде длинной первичной микроРНК (при-миРНК). При-миРНК процессируются в короткие 70-нуклеотидные структуры, известные как предшественники микроРНК (пре-миРНК), с помощью белков микропроцессорного комплекса, который состоит из фермента РНКазы III (Drosha) и белка, связывающего двухцепочечную РНК - ген критической области 8 синдрома Ди Джорджа (DGCR8) [16].

Дальнейший процессинг происходит в цитоплазме, где пре-миРНК фермент РНКазы III (Dicer 1) приводит к образованию дуплексов микроРНК. Один из концевых участков формирует комплекс RISC (РНК-индуцируемый комплекс включения генов). В связывании микроРНК в составе комплекса RISC с мРНК участвует специфический участок микроРНК – «seed region» (затравочный регион), степенью комплементарности которого с мРНК определяется механизм регуляции экспрессии генов. При полной комплементарности микроРНК с мРНК происходит разрезание и деградация последней, при неполной – трансляция мРНК подавляется, мРНК дестабилизируется и направляется в Р-тельца (тельца процессинга) (Рис. 1) [16].

Важно выделить роль микроРНК в патогенезе онкологических заболеваний. Их влияние на развитие опухоли различно, так как микроРНК могут быть как супрессорами, так и индукторами опухолевых процессов. МикроРНК-индукторы способны ингибировать мРНК генов белков апоптоза и генов, регулирующих пролиферацию клеток, тем самым оказывая онкогенный эффект. В отличие от индукторов, микроРНК-супрессоры подавляют экспрессию онкогенов [17].

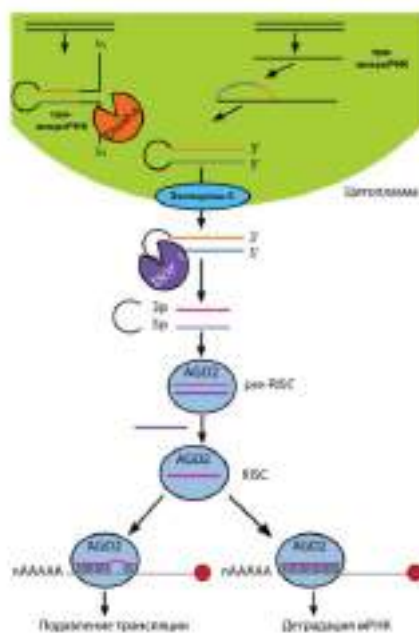


Рис. 1 Биогенез микроРНК

Помимо участия в регуляции эффектов на внутриклеточном уровне, микроРНК могут осуществлять передачу информационных сигналов между клетками, являясь компонентами экзосом, которые представляют собой мембраносвязанные везикулы и в большом количестве присутствуют в различных жидкостях организма. Недавние исследования документально подтверждают, что опухолевые клетки часто выделяют экзосомы, которые имеют решающее значение для ряда ранних и поздних событий, связанных с развитием опухоли и метастазированием. [18].

Как и другие опухолевые клетки, клетки меланомы секретирует экзосомы, обогащенные микроРНК. С помощью секвенирования было выделено 250 микроРНК [14].

МикроРНК, входящие в состав экзосом, играют ключевую роль в метастазировании меланомы, так, например, клетки, находящиеся на стадии метастазирования, способны секретировать экзосомы, которые передаются опухолевым клеткам со слабо выраженной метастатической активностью. Так реализуется механизм межклеточной коммуникации, что способствует более агрессивному течению заболевания [15].

Наличие множества микроРНК и их механизмов реализации функций обязывает определить мишень воздействия при применении их в качестве терапии опухолей, в том числе при меланоме. Такой мишенью является тканеспецифический митохондриальный фермент адениннуклеотид-транслоказа (ANT). ANT представляет собой семейство белков, участвующих в путях гибели клеток, которые выполняют совершенно противоположные функции, регулируя клеточный метаболизм и апоптоз. С одной стороны, ANT катализирует экспорт аденозинтрифосфата из митохондриального матрикса в межмембранное пространство с одновременным импортом АДФ из межмембранного пространства в матрикс. С другой стороны, в периоды стресса ANT способны запускать процесс увеличения проницаемости митохондриальных мембран, что необратимо приводит к гибели клеток [19].

Человеческий ANT представлен четырьмя изоформами (ANT 1-4), каждая из которых имеет специфическую экспрессию, зависящую от природы ткани, типа клеток, стадии развития и статуса пролиферации клеток. Таким образом, ANT1 специфичен для мышечных и мозговых тканей; ANT2 встречается главным образом в активно пролиферирующих недифференцированных клетках; ANT3 распространен повсеместно; ANT4 обнаруживается в зародышевых клетках [20]. ANT1 и ANT3 экспортируют АТФ, полученный в результате окислительного фосфорилирования, из митохондрий в цитозоль, импортируя при этом АДФ. Напротив, экспрессия ANT2, связанная со скоростью гликолитического метаболизма, является важным индикатором канцерогенеза. Фактически, опухолевый процесс характеризуется серьезными метаболическими изменениями, которые переключают клетки со стандартного двойного окислительного и гликолитического метаболизма на почти исключительно гликолитический метаболизм. Когда активность окислительного фосфорилирования нарушена, ANT2 импортирует гликолитически произведенный АТФ в митохондрии. В митохондриальном матриксе АТФ ферментативно гидролизуется, что позволяет выбросить протон в межмембранное пространство. Обратные операции, осуществляемые с помощью ANT2 в гликолитических условиях, способствуют поддержанию мембранного потенциала митохондрий, обеспечивая выживание и пролиферацию клеток (Рис. 2) [19].

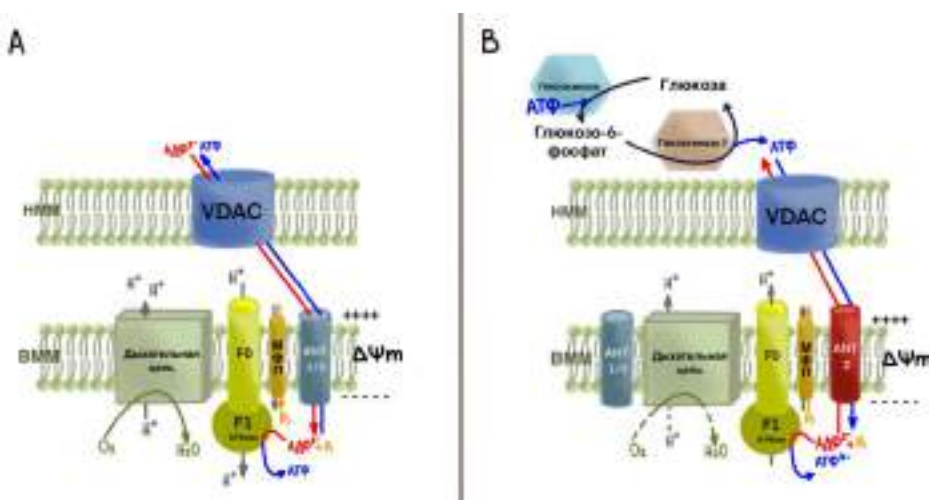


Рис. 2 Роль изоформ ANT в окислительном фосфорилировании и гликолизе. А: ANT1 и ANT3 опосредуют синтез митохондриального АТФ в неопухолевых клетках. В: Роль ANT2 при анаэробном гликолизе в опухолевых клетках.

Помимо участия в переносе АТФ и АДФ, ANT1 регулирует апоптоз клеток, что дает дополнительную причину сосредоточить внимание на ANT в развитии опухолей. Было

показано, что ANT1 и ANT3 и проапоптотические белки семейства Bcl2-Bax (Bcl2-ассоциированный X-белок), формируют места контакта между внутренней и внешней мембранами митохондрий. ANT1,3 взаимодействует с Bax, матричным циклофилином D и потенциал-зависимым анионным каналом внешней мембраны (VDAC), образуя пору перехода проницаемости (PTP) - летальную пору - во время апоптоза. В открытом состоянии этот белковый комплекс действует как неспецифический канал, позволяя молекулам массой менее 1500 дальтон свободно проходить через внутреннюю мембрану митохондрий [23]. PTP могут открываться во время длительного анаэробного гликолиза, что сопровождается выходом цитохрома C в цитозоль [22]. Высвобождение цитохрома C считается ключевым регуляторным этапом, который необратимо приводит клетки к апоптозу. Таким образом, сверхэкспрессия ANT1,3 обладает выраженным проапоптотическим эффектом [21]. Однако важно отметить, что изоформа ANT2 не является проапоптотической [21].

Повышенная экспрессия ANT2 наблюдается в опухолевых клетках, это связано с отличием биоэнергетических процессов по сравнению с другими клетками организма. Так, в норме в клетках организма человека преобладают аэробные процессы окисления с формированием молекул АТФ в результате окислительного фосфорилирования, поэтому в норме происходит транспорт АТФ из митохондрий в обмен на АДФ. Напротив опухолевые клетки характеризуются преобладанием анаэробных гликолитических процессов [19]. Увеличение гликолитического метаболизма связано с повреждением или инактивацией митохондриального окислительного фосфорилирования. Депривация кислорода приводит к остановке активности дыхательной цепи митохондрий, вызывая снижение элеткрического потенциала митохондриальной мембраны, что приводит к гибели клеток. В связи с этим, клетки, которые могут пережить полное подавление окислительного фосфорилирования за счет гликолитического метаболизма, зависят главным образом от поглощения АТФ для генерации потенциала митохондриальной мембраны [24]. Именно поэтому индукция экспрессии ANT2 в опухолевых клетках напрямую связана с более высоким гликолитическим метаболизмом, так как в условиях гипоксического стресса рост клеток зависит от быстрой метаболической адаптации к снижению продукции митохондриального АТФ. Поскольку экспрессия ANT2 тесно связана с митохондриальной биоэнергетикой опухолей, именно ее супрессирование будет лежать в основе противоопухолевой терапии, в том числе лечения меланомы [21].

Клинически доказано, что применение определённых микроРНК в качестве супрессоров ANT2 является эффективным методом лечения некоторых видов рака, таких как рак молочной железы, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, гепатоцеллюлярная карцинома и меланома. В настоящее время разработаны два основных метода избирательного ингибирования экспрессии генов: доставка в цитоплазму коротких олигонуклеотидов микроРНК, имитирующих активные интермедиаты эндогенной микроРНК – микроРНК-мимики, и ядерная доставка кассет экспрессии генов, кодирующих короткие шпилечные РНК (короткие молекулы рибонуклеиновых кислот, образующие во вторичной структуре плотные шпильки), которые имитируют микроРНК.

На сегодняшний день синтезировано несколько коротких шпилечных РНК, на основе нуклеотидных последовательностей ДНК-матриц, способных приводить к супрессии ANT2 и апоптозу опухолевых клеток. Трансфекция короткими шпилечными РНК, тропных к ANT2, приводит к усилению регуляции Bax (проапоптотическое) и снижению регуляции Bcl-xL (антиапоптотическое). В совокупности короткие шпилечные РНК, нацеленные на ANT2, изменяют баланс белков семейства Bcl-2 в митохондриальных мембранах, способствуя открытию летальной поры, и, тем самым, вызывают нарушение мембранных потенциалов митохондрий, что приводит к апоптозу клеток [25].

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Основываясь на приведенных выше данных, можно сказать, что онкологические заболевания продолжают представлять серьезную угрозу для жизни людей. Так как одной из наиболее злокачественных опухолей является меланома, то приоритетным является

использование методов лечения, приводящих к полной реконвалесценции. К такой терапии можно отнести препараты на основе микроРНК. Селективность воздействия относительно выбранной мишени, позволяет использовать микроРНК для реализации онколитических эффектов. Для лечения меланомы в настоящее время используют препараты микроРНК, ингибирующие митохондриальный белок-переносчик ANT2, что приводит к проапоптогенным эффектам в опухолевых клетках. Однако понимание молекулярных механизмов действия микроРНК позволяет использовать их и для реализации противоопухолевых эффектов через другие мишени воздействия.

## **ВЫВОДЫ**

Важно сказать, что влияние микроРНК на опухолевые клетки изучено не до конца. Так ещё одним возможным эффектом применения супрессоров ANT2 является избирательное влияние на TNF- $\alpha$ , приводящее к увеличению его синтеза, что может обосновывать дополнительное антионкогенное действие [22]. Изучение и разработка препаратов на основе микроРНК является перспективной, поскольку данный вид противоопухолевой терапии обладает наименьшим количеством побочных эффектов и имеет высокоселективное действие на целевые опухолевые клетки.

## **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Clancy E. ACS Report Shows Prostate Cancer on the Rise, Cervical Cancer on the Decline //Renal & Urology News. – 2023. – С. NA-NA.
2. Siegel R. L., Giaquinto A. N., Jemal A. Cancer statistics, 2024 //CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2024.
3. Henley S. J. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics //Cancer. – 2020. – Т. 126. – №. 10. – С. 2225-2249.
4. Кононова И. В., Пахомов В. Е., Мамаева С. Н. Статистика рака в Республике Саха (Якутия): возможности применения моделей базы данных GLOBOCAN 2018 //Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2019. – №. 2 (15). – С. 39-42.
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). – 2023.
6. Wakkee M. Polygenic risk scores for melanoma: a stepwise process towards clinical implementation //Br J Dermatol. – 2022. – Т. 186. – №. 768. – С. 13.
7. Davis L. E., Shalin S. C., Tackett A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment //Cancer biology & therapy. – 2019. – Т. 20. – №. 11. – С. 1366-1379.
8. Nguyen K., Hignett E., Khachemoune A. Current and emerging treatment options for metastatic melanoma: A focused review //Dermatology Online Journal. – 2020. – Т. 26. – №. 7.
9. Ralli M. et al. Immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma: current knowledge and future directions //Journal of immunology research. – 2020. – Т. 2020.
10. Sung W. W., Chang C. H. Nevi, dysplastic nevi, and melanoma: Molecular and immune mechanisms involving the progression //Tzu-Chi Medical Journal. – 2022. – Т. 34. – №. 1. – С. 1.
11. Семенкин А. А. и др. Таргетная терапия в онкологии //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 9 (205). – С. 222-228.
12. Ye Q. et al. Exosome-Derived microRNA: Implications in Melanoma Progression, Diagnosis and Treatment //Cancers. – 2022. – Т. 15. – №. 1. – С. 80.
13. Шестаков А. В. и др. МикроРНК и их мишени: основы биоинформационного поиска //Молекулярная медицина. – 2021. – Т. 19. – №. 6. – С. 3-10.
14. Vignard V. et al. MicroRNAs in tumor exosomes drive immune escape in melanoma //Cancer immunology research. – 2020. – Т. 8. – №. 2. – С. 255-267.
15. Liu D. et al. Exosomal microRNA-4535 of melanoma stem cells promotes metastasis by inhibiting autophagy pathway //Stem Cell Reviews and Reports. – 2023. – Т. 19. – №. 1. – С. 155-169.
16. Чулкова С. В. и др. Перспективы использования микроРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров меланомы //Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18. – №. 4. – С. 51-56.
17. Poursheikhani A. et al. Non-coding RNAs underlying chemoresistance in gastric cancer //Cellular oncology. – 2020. – Т. 43. – С. 961-988.
18. Джугашвили Е. И. и др. Сравнительная оценка уровней опухолеассоциированных микроРНК экзосом плазмы крови и асцитической жидкости пациентов с раком яичников //Успехи молекулярной онкологии. – 2023. – Т. 10. – №. 2. – С. 108-116.
19. Chevrollier A. et al. Adenine nucleotide translocase 2 is a key mitochondrial protein in cancer metabolism //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. – 2021. – Т. 1807. – №. 6. – С. 562-567.
20. Lee C. H. et al. Adenine nucleotide translocase 2 as an enzyme related to [18 F] FDG Accumulation in Various Cancers //Molecular Imaging and Biology. – 2019. – Т. 21. – С. 722-730.
21. Yan J. et al. VDAC oligomer pores: A mechanism in disease triggered by mtDNA release //Cell Biology International. – 2020. – Т. 44. – №. 11. – С. 2178-2181.
22. Grosser J. A., Maes M. E., Nickells R. W. Characteristics of intracellular propagation of mitochondrial BAX recruitment during apoptosis //Apoptosis. – 2021. – Т. 26. – №. 1. – С. 132-145.
23. Li T. et al. Mitochondrial PAK6 inhibits prostate cancer cell apoptosis via the PAK6-SIRT4-ANT2 complex //Theranostics. – 2020. – Т. 10. – №. 6. – С. 2571.

24. Trisolini L. et al. Differential expression of adp/atp carriers as a biomarker of metabolic remodeling and survival in kidney cancers //Biomolecules. – 2020. – Т. 11. – №. 1. – С. 38.
25. Misbah M. et al. Identification of novel miRNAs, targeting genes, signaling pathway, and the small molecule for overcoming oxaliplatin resistance of metastatic colorectal cancer //BioMed Research International. – 2022. – Т. 2022.
26. Яргуни С. А., Шойхет Я. Н., Пятаков С. Н. Пластическая хирургия меланомы кожи как фактор лучшей выживаемости пациентов //Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 22. – С. 120-128.

### Сведения об авторах

М.А. Рудаков\* – студент лечебно-профилактического факультета  
А.Ю. Рудакова – студент лечебно-профилактического факультета  
А.С. Бугаков – ассистент

### Information about the authors

M.A. Rudakov\* – student of the Faculty of Medicine and Prevention  
A.Y. Rudakova - student of the Faculty of Medicine and Prevention  
A.S. Bugakov – assistant

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
mikhailrudakov2004@gmail.com

УДК: 615.339

## АКТИВНОСТЬ КОММЕРЧЕСКИХ ФАГОВЫХ КОКТЕЙЛЕЙ ПРОТИВ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ

Сац Ольга Александровна<sup>1</sup>, Ставровская Софья Александровна<sup>1</sup>, Костенев Ярослав Алексеевич<sup>1</sup>, Пономарев Александр Игоревич<sup>1</sup>, Аминева Полина Геннадьевна<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра медицинской биологии и генетики

<sup>2</sup>Кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>3</sup>ООО «Кволити Мед»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** В последние годы значительное внимание мирового сообщества привлекают альтернативные антибиотикам терапевтические возможности. К таким возможностям относится фаготерапия. Однако одним очевидным ограничением фаготерапии является неизбежная эволюция устойчивости бактерий к фагам. Поэтому для успешного клинического применения необходимо определять чувствительность штаммов бактерий к фагам *in vitro*. **Цель исследования** – оценить ретроспективные данные по чувствительности штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* к бактериофагам за 3 года (с 2021 по 2023). **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов по чувствительности к бактериофагам *in vitro* бактерий, выделенных из клинического материала пациентов с инфекцией, с 2021 по 2023 г. В исследование включены клинические изоляты следующих микроорганизмов *E. coli* - 2377 штамма, *K. pneumoniae* – 1482, *S. aureus* - 3069, *P. aeruginosa* - 282, *S. enterica* – 285. Производили оценку коммерческих препаратов бактериофагов производства НПО «Микроген» (Россия). **Результаты.** Фагочувствительность штаммов *S.aureus* к Ингести и Пиобактериофагу составляет на 2023 год 87,1% и 89,5% соответственно, фагочувствительность *S.enterica* к Бактериофагу сальмонеллезному составляет 87,2%. Доля чувствительных штаммов *E. coli* к Бактериофагу колипротейному увеличилась с 2021 г. к 2023 г. – на 53,9% и составляет 66,4%. Фагочувствительность ключевых госпитальных патогенов *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* остается достаточно низкой: 24-25% для синегнойной палочки, и около 30% для клебсиеллы. **Выводы.** Проведенное исследование показало растущую фагочувствительность штаммов *S.aureus*, *E.coli*, *S. enterica* и, в меньшей степени, *K.pneumoniae* с 2021 по 2023 год. Анализ данных показал, что необходим постоянный микробиологический мониторинг за уровнем устойчивости штаммов бактерий к бактериофагам с целью актуализации состава фаговых препаратов.

**Ключевые слова:** бактериофаги, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, фаготерапия.

## ACTIVITY OF COMMERCIAL PHAGE COCKTAILS AGAINST STRAINS OF BACTERIAL PATHOGENS

Sats Olga Alexandrovna<sup>1</sup>, Stavrovskaya Sofya Alexandrovna<sup>1</sup>, Kostenev Yaroslav Alekseevich<sup>1</sup>, Ponomarev Alexander Igorevich<sup>1</sup>, Amineva Polina Gennadievna<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Biology and Genetics

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics

Ural State Medical University