

© А.В. Сгибнев, Е.А. Кремлева, 2017

А.В. СГИБНЕВ¹, Е.А. КРЕМЛЕВА^{1,2}**ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ МЕТАБОЛИТАМИ НОРМАЛЬНОЙ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ**¹ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Российская Федерация
²ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России**Цель исследования.** Изучение влияния метаболитов лактобацилл, выделенных от здоровых женщин, и пробиотического штамма LCR35 на чувствительность к антибиотикам.**Материал и методы.** Изучали влияние H₂O₂, лактата и сурфактантов, полученных от 24 вагинальных *Lactobacillus* spp., и метаболитов LCR35 на чувствительность к антибиотикам 172 штаммов условно-патогенных бактерий.**Результаты.** Наиболее эффективными в повышении чувствительности бактерий к антибиотикам были пероксид водорода и сурфактанты, но не молочная кислота. LCR35 повышала чувствительность к антибиотикам всех тест-штаммов, в большей мере – *G. vaginalis*, *E.coli* и *Klebsiella* spp.**Заключение.** Обнаружен феномен потенцирования действия антибиотиков метаболитами вагинальных лактобацилл и пробиотического штамма LCR35. Для эффективной терапии воспалительных заболеваний необходимо учитывать состояние нормальной микрофлоры на момент применения антибиотиков, при необходимости восполняя её дефицит пробиотическими штаммами, способными к продукции «ассистентов антибиотиков».**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, лактобациллы, молочная кислота, пероксид водорода, поверхностно-активные вещества.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Сгибнев А.В., Кремлева Е.А. Потенцирование активности антибиотиков метаболитами нормальной вагинальной микрофлоры. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3>.A.V. SGIBNEV¹, E.A. KREMLEVA^{1,2}**METABOLITES OF THE NORMAL VAGINAL MICROFLORA INCREASE THE ACTIVITY OF ANTIBIOTICS**¹Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Division of the Russian Academy of Sciences, Orenburg 460000, Pionerskaja str. 11, Russia²Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg 460000, Sovetskaya str. 6, Russia**Objective.** Investigation of the influence of metabolites from the lactobacilli isolated from healthy women and LCR35 probiotic strain on sensitivity to antibiotics.**Subject and methods.** We studied the effects of H₂O₂, lactate, and surfactants obtained from 24 vaginal *Lactobacillus* spp. and metabolites from LCR35 on sensitivity to antibiotics of 172 strains of opportunistic bacteria.**Results.** H₂O₂ and surfactants but no lactic acid were more effective for increasing the sensitivity of bacteria to antibiotics. Strain LCR35 increased sensitivity to antibiotics of all test strains, to a greater extent – *G. vaginalis*, *E.coli* and *Klebsiella* spp.**Conclusion.** The phenomenon of potentiation of activity of antibiotic by metabolites from vaginal lactobacilli and LCR35 probiotic strain was detected. For effective treatment of inflammatory diseases by antibiotics should take into account the status of the normal microflora, and if necessary, compensate deficit by probiotic strains able to produce “assistants antibiotics”.**Key words:** antibiotic resistance, hydrogen peroxide, lactic acid, lactobacillus, probiotics, surface-active agents.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Metabolites of the normal vaginal microflora increase the activity of antibiotics. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (3): <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3>.

Воспалительные заболевания – традиционно значимая проблема акушерства и гинекологии, весомость которой определяется как широкой распространенностью воспалительных заболеваний [1], так и тяжестью

их отдаленных последствий, проявляющихся в снижении или полной утрате фертильности [2].

Терапия воспалительных заболеваний половой сферы, направленная на быструю и радикальную

элиминацию возбудителей, затрудняется высокой частотой встречаемости микроорганизмов с множественной антибиотикорезистентностью [3]. Это проблема усугубляется тем, что новые антибактериальные препараты в последнее время практически не появляются, а устойчивость патогенов к вновь созданным развивается весьма быстро [4–6]. Таким образом, патогены оказываются более успешными в конфронтации между человеком и микроорганизмами, и если эта тенденция сохранится, мы рискуем вернуться в доантибиотическую эру [7]. Эта угроза заставляет искать новые способы сохранения эффективности имеющихся антибиотиков [8]. Одним из таких подходов является использование так называемых «ассистентов антибиотиков» — веществ, которые могут модифицировать чувствительность микроорганизмов к антибиотикам [9]. Мы полагаем, что потенциальными кандидатами на роль «ассистентов антибиотиков» могут быть метаболиты нормальной микрофлоры женского репродуктивного тракта. В пользу этого свидетельствуют данные о зависимости результатов терапии инфекций, передающихся половым путем от наличия или отсутствия нормальной микрофлоры [10], а также то, что совместное применение пробиотиков и антибиотиков более эффективно, чем их использование по отдельности [11]. Пока не известно, какие конкретно метаболиты вагинальных лактобацилл ответственны за этот феномен. Перспективными в этом отношении кажутся пероксид водорода [12], молочная кислота [13, 14] и сурфактанты [15, 16], продукцией которых принято объяснять способность лактобацилл предотвращать колонизацию патогенными микроорганизмами женских половых органов.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования стало изучение влияния метаболитов лактобацилл, выделенных из влагалища здоровых женщин и пробиотических препаратов на чувствительность оппортунистических микроорганизмов к антибиотикам.

Материал и методы исследования

В исследовании были использованы: 24 штамма *Lactobacillus spp.*, выделенных от здоровых женщин добровольцев репродуктивного возраста и идентифицированных по комплексу морфологических, культуральных и биохимических свойств [17]; *L. casei subsp. rhamnosus* (Lcr35) был выделен из пробиотического препарата лактожиналь. В качестве тест-штаммов использовали вагинальные клинические изоляты *Escherichia coli* (28 штаммов), метициллинчувствительных *Staphylococcus aureus* (31 штамм), *Klebsiella spp.* (15 штаммов), *Streptococcus spp.* (β-гемолитических стрептококков (36 штаммов)), коагулазоотрицательных *Staphylococcus spp.* (КОС (33 штамма)) и *Gardnerella vaginalis* (9 штаммов) из коллекции Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург. Штаммы лактобацилл культивировали на среде MRS; *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella spp.* и КОС на среде Mueller Hinton; *Streptococcus spp.* на среде Todd Hewitt и *Gardnerella vaginalis* на среде

Columbia в соответствующих атмосферных и температурных условиях.

Для получения бесклеточных супернатантов лактобациллы выращивали в среде MRS, бактерии осаждали центрифугированием (10000 g, 10 мин), двукратно отмывали и готовили взвесь (~107 КОЕ/мл) в стерильной среде (0,8 mM MgSO₄, 0,3 mM MnSO₄, 11,5 mM K₂HPO₄ и 11,5 mM глюкозы, pH=7,0) согласно методике [12]. Затем взвесь инкубировали 4 часа в аэробных условиях, бактерии удаляли центрифугированием, полученные супернатанты стерилизовали фильтрованием (0,22 μm, Millipore).

Продукцию сурфактантов оценивали по наличию эмульгирующей активности супернатантов по описанной ранее методике [18].

Для определения концентрации пероксида водорода в лунки 96-луночного планшета вносили по 50 мкл супернатантов и раствора, содержащего 5 mM тетраметилбензидина (Sigma-Aldrich) и 0,5 U/мл пероксидазы хрена (Sigma-Aldrich) в цитратнофосфатном буфере (pH=4,5). Калибровочные пробы готовили на основе вышеописанной среды. Реакцию останавливали через 5 минут инкубации при 25°C добавлением 50 мкл 5% раствора H₂SO₄ и измеряли оптическую плотность (λ=450 нм).

Концентрацию молочной кислоты в супернатантах измеряли с помощью наборов для определения молочной кислоты (kits stereo-specific D- and L-lactate (Sigma-Aldrich Co.)), согласно инструкции производителя.

При необходимости супернатанты лактобацилл обрабатывали каталазой (10 мг/мл) или смесью хлороформ/метанол (2:1 об/об) для исключения влияния пероксида водорода или сурфактантов, соответственно. Действие молочной кислоты нейтрализовывали раствором 6 N NaOH до pH 7.0. Для исключения влияния бактериоцинов все супернатанты обрабатывали протеиназой К (20 мг/мл) и трипсином (20 мг/мл) и стерилизовали фильтрованием.

Чувствительность тест-штаммов к антибиотикам определяли методом серийных микроразведений, согласно рекомендациям Clinical and Laboratory Standards Institute [19]. Антибиотики использовали в концентрациях от 2 минимальных ингибиторных концентраций (МИК) и ниже с шагом разведения 10% МИК.

Влияние метаболитов лактобацилл на чувствительность изучали в 96 луночных полистироловых планшетах. Для этого в каждую лунку добавляли 20 мкл антибиотика в количестве, требуемом для достижения нужной конечной концентрации, 20 мкл супернатанта с известной концентрацией метаболитов лактобацилл и 160 мкл инокулята тест штамма в концентрации 10⁵ КОЕ/мл, приготовленного из ночной культуры в соответствующей питательной среде. В качестве позитивного контроля роста служил инокулят тест штаммов, негативного контроля роста — питательная среда, контроля отсутствия бактерицидного действия метаболитов — инокулят и нативный или частично инактивированный супернатант, контроля отсутствия влияния предобработки — инокулят и полностью обработанный супернатант. Планшеты инкубировали 12 часов с перемешиванием на орбитальном шейкере. Наименьшую концен-

трацию антибиотика, при которой не наблюдалось видимого роста, считали МИК.

Экспериментальные данные представлены в виде средних арифметических трех независимых серий экспериментов (М). Для оценки достоверности различий между группами использовался критерий Манна–Уитни и согласия Пирсона (χ^2). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

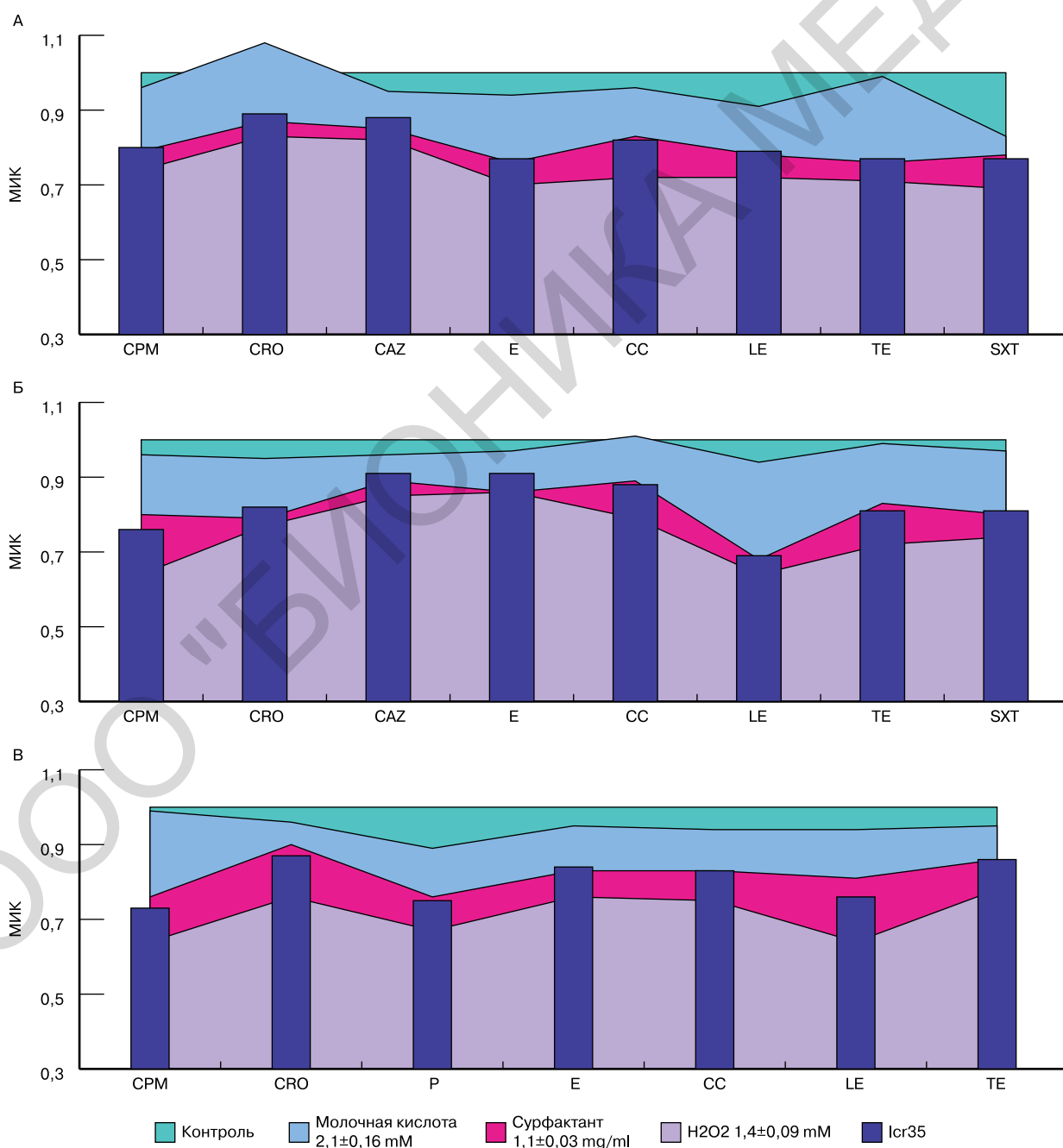
Результаты исследования

Предварительная обработка тест-штаммов метаболитами перексидпродуцирующих лактобацилл

повышала их чувствительность к антибиотикам на 16–54%. Наиболее выражено увеличивалась чувствительность *S. aureus* к макролидам, триметоприму, фторхинолонам и тетрациклином (рис. 1А), КОС – к фторхинолонам и цефалоспорином (рис. 1Б), β -гемолитических стрептококков – к фторхинолонам, цефалоспорином и пенициллином (рис. 1В), *E.coli* – к цефалоспорином и защищенном пенициллином (рис. 2А) и *Klebsiella spp.* – к фторхинолонам (рис. 2Б). Чувствительность *Gardnerella vaginalis* ко всем тестируемым антибиотикам возрастала практически двукратно (рис. 2В).

Молочная кислота не оказывала значительного влияния на чувствительность тест штаммов к

Рис. 1. Влияние метаболитов лактобацилл на чувствительность к антибиотикам *S. aureus* (А), КОС (Б), *Streptococcus spp.* (В)

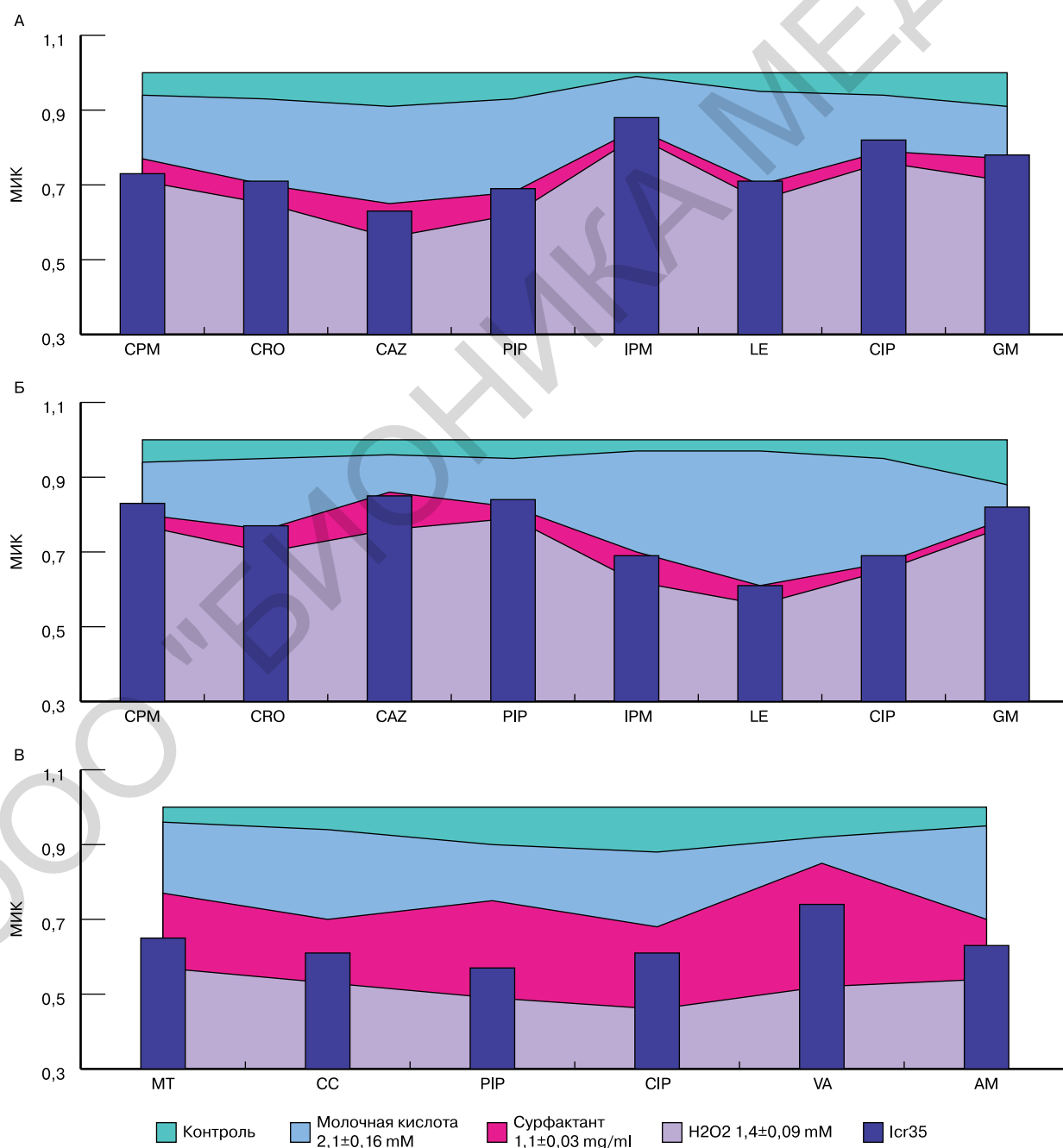


антибиотикам, за исключением некоторых случаев. В частности, молочная кислота снижала МИК гентамицина в отношении *Klebsiella spp.* на 13% (рис. 2Б), МИК триметоприма в отношении *S. aureus* на 17% (рис. 1А), МИК пенициллина против β -гемолитических стрептококков на 11% (рис. 1В) и МИК ципрофлоксацина в отношении *Gardnerella vaginalis* на 12% (рис. 2В). Кроме того, устойчивость КОС к клиндамицину (рис. 1Б) и *S. aureus* к цефтриаксону (рис. 1А) под влиянием молочной кислоты даже усиливалась.

Предварительная обработка метаболитами лактобацилл, продуцирующих сурфактанты, повышала чувствительность к антибиотикам всех тест-штам-

мов, но существеннее этот эффект был в отношении грамотрицательных микроорганизмов (на 20–44%). Наиболее значительно повышалась чувствительность *E. coli* к фторхинолонам, цефалоспорином и пенициллинам (рис. 2А), *Klebsiella spp.* – к фторхинолонам и карбапенемам (рис. 2Б). В отношении *Gardnerella vaginalis* наиболее существенно повышалась чувствительность к ципрофлоксацину и клиндамицину (рис. 2В). В отношении грамположительных бактерий мы наблюдали снижение МИК от 10 до 32%. Наиболее выражено повышалась чувствительность *S. aureus* к макролидам, тримето-

Рис. 2. Влияние метаболитов лактобацилл на чувствительность к антибиотикам *E. coli* (А), *Klebsiella spp.* (Б), *G.vaginalis* (В)



приму, фторхинолонам и тетрациклинам (рис. 1А) и чувствительность КОС к фторхинолонам (рис. 1Б).

Данные результаты свидетельствуют о том, что повышение чувствительности к антибиотикам происходит под влиянием сурфактантов или H_2O_2 , но не молочной кислоты.

Описанные выше результаты, полученные с использованием клинических изолятов лактобацилл, обнадеживают в отношении возможностей повышения эффективности антибиотикотерапии. Однако в реальной клинической практике допустимо использование только хорошо изученных и одобренных к применению пробиотических препаратов. Кроме того, для использования пробиотика не только после антибиотикотерапии, но и непосредственно во время неё, необходимо, чтобы сам пробиотический штамм обладал устойчивостью к большинству антибиотиков. Это позволит пробиотической культуре, сохраняя жизнеспособность, продуцировать метаболиты, необходимые для потенцирования действия антибиотиков. Учитывая выше изложенное, для оценки влияния нативных метаболитов пробиотических штаммов на антибиотикорезистентность мы посчитали возможным [20] использовать культуру Lcr35, выделенную из препарата лактожиналь.

Культуральная жидкость не продуцирующего перексид водорода пробиотического штамма LCR35, содержащая $0,8 \pm 0,01$ мг/мл сурфактантов и $1,9 \pm 0,12$ мМ молочной кислоты, повышала чувствительность к антибиотикам всех тест-штаммов. Наиболее выраженное влияние было зафиксировано в отношении грамвариабельной *Gardnerella vaginalis* (снижение МИК в среднем на 37% (рис. 2В)), несколько меньше (рис. 2А и 2Б) в отношении грамотрицательных *E. coli* и *Klebsiella spp.* – в среднем на 25%. Чувствительность к антибиотикам грамположительных *S. aureus*, β -гемолитических стрептококков и КОС под влиянием метаболитов LCR35 повышалась в среднем на 18%. Несмотря на то, что содержание сурфактантов в культуральной жидкости штамма Lcr35 было ниже, чем у исследованных клинических штаммов, эффект пробиотика был сопоставим и в половине случаев даже превосходил последние (рис. 1, 2).

Обсуждение

Лактобациллы являются доминирующими представителями нормальной микрофлоры влагалища, обеспечивающими защиту половых органов от колонизации патогенами [21]. Это становится возможным за счет продукции широкого спектра антимикробных веществ, таких как перексид водорода, молочная кислота, бактериоцины и др. [12, 22]. Кроме того, помимо прямой защиты биотопы, лактобациллы обладают свойством повышать эффективность антимикробного действия факторов естественной резистентности [12] и, как было показано в настоящем исследовании, антибиотиков. Это позволяет рассматривать метаболиты лактобацилл в качестве «ассистентов антибиотиков». Удалось выяснить, что этот феномен обусловлен

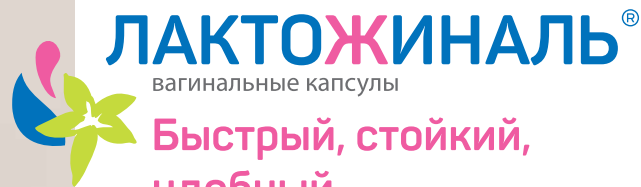
в основном продукцией пероксида водорода и сурфактантов. Вероятно, это связано с похожими механизмами действия этих веществ. Известно, что эффект антибиотиков опосредован оксидативным стрессом [23–25], а дополнительное смещение баланса про- и антиоксидантов в клетках патогенов под влиянием пероксида водорода и сурфактантов облегчает действие антимикробных веществ [26]. Лактат сам по себе заметно не усиливал чувствительность бактерий к антибиотикам, но его комбинация с сурфактантами, как было показано на примере пробиотического штамма LCR35, значительно повышала эффективность антибиотиков. Следует иметь в виду, что концентрация молочной кислоты, используемая в нашем исследовании, ниже, чем в вагинальной жидкости здоровых женщин, поэтому в дальнейшем необходимо изучить влияние более высоких концентраций лактата. Кроме того, молочная кислота может влиять на эффективность антибиотиков опосредованно, например, за счет инактивации бактериальных аминов [27], обеспечивающих резистентность микроорганизмов к антибиотикам в условиях бактериального вагиноза. Можно предположить, что в этом случае, применение пробиотической культуры LCR35 может повышать чувствительность к антибиотикам как прямо, за счет сурфактантов, так и опосредованно за счет нейтрализации аминов молочной кислотой. С учетом того, что препарат лактожиналь помимо клеток лактобацилл LCR35 уже содержит их лиофилизированные метаболиты, которые, как мы показали, могут служить в качестве «ассистентов антибиотиков», его применение должно быть особенно эффективным. Однако для доказательства этого необходимы дальнейшие клинические исследования в отношении конкретных инфекций и антибиотиков.

Заключение

Проведенное исследование обнаружило феномен потенцирования действия антибиотиков метаболитами нормальной микрофлоры влагалища и пробиотического штамма LCR35. Это заставляет задуматься о том, что для повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний необходимо учитывать состояние нормальной микрофлоры половых органов на момент применения антибиотиков, при необходимости восполняя ее дефицит антибиотикорезистентными пробиотическими штаммами, способными к продукции «ассистентов антибиотиков».

Литература/References

1. Women and health: today's evidence, tomorrow's agenda. Geneva: World Health Organization; 2009. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44168/1/9789241563857_eng.pdf
2. Додова Е.Г., Аполухина И.А., Горбунова Е.А., Бородина Е.А. Комплексное лечение воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у женщин. Акушерство и гинекология. 2015; 6: 129–35. [Kurchakova T.A., Veresova A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. Current approaches to treating papillomavirus infection. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2015; (6): 129–35. (in Russian)]



ЛАКТОЖИНАЛЬ®

вагинальные капсулы

**Быстрый, стойкий,
удобный**

ЛАКТОЖИНАЛЬ®
быстро восстанавливает
интимную микрофлору
и устраняет выделения

ЛАКТОЖИНАЛЬ®:

- **Быстрое** восстановление pH влагалища, начиная с первых суток терапии¹
- Нормализация микрофлоры влагалища за счет лактобактерий²
- **Стойкий** лечебный эффект и профилактика рецидивов бактериального вагиноза³
- **Удобный** в применении: не требуется специальных условий хранения²



1. Савичева А. М., Рыбина Е. В. «Акушерство и гинекология» 2014, №7.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Лактожиналь®.
3. Провоторова Т. В. Российский вестник акушера-гинеколога, №4, 2014, стр. 87–94.

ООО «Безен Хелскеа РУС».
Россия, 123022, г. Москва,
ул. Сергея Макеева, д.13.
Тел.: (495) 980 10 67;
факс: (495) 980 10 68.

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

реклама

ЛАКТОЖИНАЛЬ® 2016.01.04

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

3. Levy S.B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat. Med.* 2004; 10(12, Suppl.): S122-9.
4. Bancroft E.A. Antimicrobial resistance: it's not just for hospitals. *JAMA.* 2007; 298(15):1803-4.
5. Roca I., Akova M., Baquero F., Carlet J., Cavaleri M., Coenen S. et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015; 6: 22-9.
6. Worthington R.J., Melander C. Combination approaches to combat multidrug-resistant bacteria. *Trends Biotechnol.* 2013; 31(3):177-84.
7. Viens A.M., Littmann J. Is Antimicrobial resistance a slowly emerging disaster? *Public Health Ethics.* 2015; 8(3): 255-65.
8. Mandal S.M., Roy A., Ghosh A.K., Hazra T.K., Basak A., Franco O.L. Challenges and future prospects of antibiotic therapy: from peptides to phages utilization. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 105.
9. Mishra R.K., Segal E., Lipovsky A., Natan M., Banin E., Gedanken A. New life for an old antibiotic. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015; 7(13): 7324-33.
10. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R., Gloor G.B., Reid G. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 27799.
11. Bodean O., Munteanu O., Cirstoiu C., Secara D., Cirstoiu M. Probiotics - a helpful additional therapy for bacterial vaginosis. *J. Med. Life.* 2013; 6(4): 434-6.
12. Sgibnev A., Kremleva E. Vaginal protection by H2O2-producing lactobacilli. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015; 8(10): e22913.
13. Aldunate M., Srbinoyski D., Hears A.C., Latham C.F., Ramsland P.A., Gugasyan R. et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front. Physiol.* 2015; 6: 164.
14. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One.* 2013; 8(11): e80074.
15. Sambanthamoorthy K., Feng X., Patel R., Patel S., Paranjitana C. Antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactants isolated from lactobacilli against multi-drug-resistant pathogens. *BMC Microbiology.* 2014; 14: 197.
16. Shokouhfar M., Kermanshahi R.K., Shahandashti R.V., Feizabadi M.M., Teimourian S. The inhibitory effect of a *Lactobacillus acidophilus* derived biosurfactant on biofilm producer *Serratia marcescens*. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2015; 18(10): 1001-7.
17. Whitman W.B., Goodfellow M., Kämpfer P., Busse H.-J., Trujillo M.E., Ludwig W. *Bergey's manual of systematic bacteriology.* 2nd ed. vol. 5(Pt A and B). New York: Springer-Verlag; 2012.
18. Willumsen P.A., Karlson U. Screening of bacteria, isolated from PAH-contaminated soils, for production of biosurfactants and bioemulsifiers. *Biodegradation.* 1997; 7(5): 415-23.
19. CLSI. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. 10th ed. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
20. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Исследование in vitro роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. *Акушерство и гинекология.* 2014; 7: 79-83. [Savicheva A.M., Rybina E.V. In vitro study of the growth, reproduction, antibiotic resistance, and competitive relationships of a *Lactobacillus casei rhamnosus* strain. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2014; (7): 79-83. (in Russian)]
21. Borges S., Silva J., Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289(3): 479-89.
22. Dover S.E., Aroutcheva A.A., Faro S., Chikindas M.L. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: a short review. *Int. J. Probiotics Prebiotics.* 2008; 3(4): 219-30.
23. Albesa I., Becerra M.C., Batán P.C., Pérez P.L. Oxidative stress involved in the antibacterial action of different antibiotics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 317(2): 605-9.
24. Dwyer D.J., Belenky P.A., Yang J.H., MacDonald I.C., Martell J.D., Takahashi N. et al. Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(20): E2100-9.
25. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Hayete B., Lawrence C.A., Collins J.J. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell.* 2007; 130(5): 797-810.
26. Grant S.S., Hung D.T. Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. *Virulence.* 2013; 4(4): 273-83.
27. Bernier S.P., Létoffé S., Delepierre M., Ghigo J.M. Biogenic ammonia modifies antibiotic resistance at a distance in physically separated bacteria. *Mol. Microbiol.* 2011; 81(3): 705-16.

Поступила 07.02.2017

Принята в печать 17.02.2017

Received 07.02.2017

Accepted 17.02.2017

Сведения об авторах:

Сгбнев Андрей Викторович, д.б.н., доцент, в.н.с. лаборатории по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека; ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. Адрес: 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11. Телефон: 8 (3532) 77-05-12. E-mail: andrej-sgibnev@yandex.ru
 Кремлева Елена Александровна, д.м.н., в.н.с. лаборатории по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека; ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России. Адрес: 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11. Телефон: 8 (3532) 77-05-12, 8 (919) 862-12-36. E-mail: kremlena@mail.ru

About the authors:

Sgibnev Andrey, doctor of biology, associate professor, leading researcher, Laboratory for the study of the mechanisms of formation microbiocenoses of humans; Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS. 460000, Russia, Orenburg, Pionerskaja str. 11. Tel.: +73532770512. E-mail: andrej-sgibnev@yandex.ru
 Kremleva Elena, MD, leading researcher, Laboratory for the study of the mechanisms of formation microbiocenoses of humans; Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology „Orenburg State Medical University,” Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 460000, Russia, Orenburg, Pionerskaja str. 11. Tel.: +73532770512, +79198621236. E-mail: kremlena@mail.ru