
ИЗ РАБОЧЕЙ ТЕТРАДИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

СИНЕРГИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИЗОЦИМА И КАРНОЗИНА С АНТИМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ОТНОШЕНИИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

© 2024 г. О.В. Бухарин^{а,*}, Е.В. Иванова^{а,**}, И.А. Здвижкова^{а,***}

^аИнститут клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН,
Оренбург, Россия

*E-mail: ofrc@list.ru

**E-mail: walerewna13@gmail.com

***E-mail: zdvizhkova.irina@gmail.com

Поступила в редакцию 02.04.2024 г.

После доработки 11.04.2024 г.

Принята к публикации 15.04.2024 г.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae* — условно-патогенные микроорганизмы, колонизирующие желудочно-кишечный тракт человека. Они способны распространяться в различные ткани и системы и вызывать широкий спектр тяжёлых заболеваний, в том числе пневмонию. В последнее время проблема клебсиеллёзных инфекций стала более актуальной в связи с распространением в популяции *K. pneumoniae* гипервирулентных и антибиотикорезистентных штаммов. Это обусловило необходимость разработки современных антимикробных средств. В качестве метода воздействия на возбудителей пневмонии рассматривается комбинирование лизоцима с антимикробными препаратами, что было успешно апробировано на базе детских стационаров Оренбурга. Новым кандидатом для борьбы с клебсиеллами может стать природный антиоксидант и антиокислитель карнозин. В условиях *in vitro* установлена синергидная комбинация карнозина с противомикробными препаратами против *Klebsiella pneumoniae*. Полученные результаты позволили расширить спектр эффективных и безопасных средств против возбудителей клебсиеллёзных инфекций.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, инфекция лёгких, лизоцим, карнозин, антимикробные препараты.

DOI: 10.31857/S0869587324040057, EDN: GEPSFE

В последнее время в России и мире заметно возрастает количество случаев бактериальных пневмоний [1, 2], которые на протяжении уже более 100 лет ассоциируются с культурами *Klebsiella pneumoniae*. Клебсиеллы — широко распространённые в природе условно-патогенные микроорганизмы, колонизиру-

ющие желудочно-кишечный тракт человека [3]. Со слизистой оболочки ослабленного организма бактерии могут распространяться в различные ткани и системы, становясь причиной развития серьёзных инфекций, прежде всего пневмоний [1, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения,



БУХАРИН Олег Валерьевич — академик РАН, научный руководитель ИКВС УрО РАН. ИВАНОВА Елена Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией инфекционной симбиологии ИКВС УрО РАН. ЗДВИЖКОВА Ирина Александровна — научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований ИКВС УрО РАН.

клебсиеллы представляют угрозу для жизни и здоровья населения, что стало актуальной проблемой современной медицины [4].

Появляется всё больше работ, где обсуждается распространение в популяции *K. pneumoniae* гипервирулентных и антибиотикорезистентных штаммов, поэтому возникают определённые сложности при подборе эффективных методов борьбы с данным возбудителем [3–5]. Учёные активно занимаются поиском новых средств на основе бактериофагов, ферментобактериоцидов и антител против поверхностных структур клебсиелл, но пока соединения-кандидаты с выраженной эффективностью не выявлены [4].

Результатом совместных исследований оренбургских микробиологов и педиатров стало получение в конце XX в. синергидной комбинации лизоцима с антимикробными препаратами для лечения бактериальной пневмонии у детей [6]. Это был принципиально новый подход в борьбе с возбудителями острых поражений лёгких у детей, который успешно прошёл клинические испытания.

Как известно, “новое — это хорошо забытое старое”. Эта цитата не случайна, поскольку переосмысление принципов, которые использовались прежде в терапии бактериальных инфекций, позволило нам рассмотреть новую синергидную комбинацию с противомикробными препаратами. Благодаря этому подходу можно расширить спектр эффективных средств борьбы с клебсиеллёзными инфекциями.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae* — условно-патогенные микроорганизмы и опасные возбудители инфекций человека. Штаммы *K. pneumoniae* относятся к семейству *Enterobacteriaceae* и являются условно-патогенными микроорганизмами, которые колонизируют поверхность слизистых желудочно-кишечного тракта человека и встречаются повсеместно в природе, включая воду, почву и животных [3]. Вместе с тем некоторые виды *Klebsiella* spp. могут контаминировать медицинское оборудование и объекты в учреждениях здравоохранения, вызывая внутригоспитальные инфекции [7]. Впервые культура *K. pneumoniae* была описана К. Фридлендером в 1882 г. как бактерия (палочка Фридлендера), выделенная из лёгких умерших от пневмонии. В настоящее время клебсиеллы по-прежнему считаются наиболее частой причиной тяжёлых пневмоний, особенно среди детского контингента [1, 8].

У людей с иммунокомпроментированным статусом (грипп и COVID-19, приём антибактериальных препаратов, соматическая патология, врождённая патология иммунной системы, детский или пожилой возраст) клебсиеллы способны преодолевать кишечный барьер и, проникая в кровь, распространяться в различные ткани и системы организма. Они вызывают широкий спектр тяжёлых заболеваний (острое поражение лёгких, инфекции мочевыводящих путей и кровотока, сепсис) и часто служат причиной летального исхода [4, 9]. По дан-

ным масштабного исследования “Глобальное бремя болезней” (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, GBD), треть летальных исходов в мире ассоциирована с инфекцией лёгких, желудочно-кишечного тракта и сепсисом. В 2019 г. было зафиксировано почти 2.5 млн летальных исходов, связанных с пневмонией. Более того, пневмония по-прежнему остаётся основной причиной смерти детей младшего возраста в странах с низким уровнем дохода и пожилых людей в развитых странах [10]. В половине случаев возбудителями являются условно-патогенные микроорганизмы, к которым относятся штаммы *K. pneumoniae*.

Клебсиеллы привлекают всё больше внимания исследователей в связи с их способностью быстро приобретать устойчивость к антимикробным препаратам. Более трети штаммов возбудителей клебсиеллёзной инфекции демонстрируют резистентность по крайней мере к одной группе антибиотиков, при этом наиболее распространённый фенотип характеризуется комбинированной устойчивостью к фторхинолонам, цефалоспорином третьего поколения и аминогликозидам [10]. Известно, что среди грамотрицательных бактерий клебсиеллы выступают основным продуцентом и резервуаром карбапенемаз — бактериальных ферментов, способных расщеплять все типы бета-лактамов антибиотиков, в том числе карбапенемы (антибиотики из группы резерва¹) [4].

Молекулярно-генетическому анализу полирезистентных изолятов *K. pneumoniae*, выявленных при мониторинге резистентных грамотрицательных бактерий в НИИЗ здоровья детей в 2014–2021 гг., была посвящена одна из последних работ коллектива Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи) [11]. Выявлено большое разнообразие генотипов штаммов *K. pneumoniae* с множественной резистентностью, выделенных из ликвора (спинномозговая жидкость) и крови детей. Авторы приводят данные за 2020 г. о циркуляции на территории России полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* клональных групп CG395, CG11, CG147 и CG307, относящихся к международным клоном особого риска [11, 12].

Актуальность проблемы клебсиеллёзных инфекций возрастает и в связи с распространением в популяции *K. pneumoniae* гипервирулентных штаммов, представляющих собой более вирулентный патотип, чем классический штамм клебсиелл [4, 13]. Д. Джус с соавторами описали явление конвергенции признаков двух генетических линий *K. pneumoniae*: с множественной резистентностью к антимикроб-

¹ Группа резерва — антибиотики и их классы, которые применяются исключительно для лечения подтверждённых или подозреваемых инфекций, вызванных бактериальными возбудителями с множественной лекарственной резистентностью. Антибиотики данной группы применяются в качестве крайней меры.

ным препаратам и гипервирулентностью [14]. К генетическим факторам, которые придают штаммам гипервирулентный фенотип, относят присутствующие в мобильных элементах их генома (плазмидах и хромосомных мобильных генетических элементах) детерминанты сидерофорных систем, продукцию капсул (типы капсул K1 и K2) и токсина колибактина. Эти элементы обуславливают генерализацию инфекции и развитие сепсиса [15] и считаются незаменимыми факторами вирулентности бактерий.

В лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (ИКВС УрО РАН) разработаны оригинальные праймеры для детекции аэробактина (*iucBC*) и колибактина (*clbBN*), использование которых, наряду с детерминантами специфических ингибиторов лизоцима (белки семейства *Iyu* и *Pli/Mli*), позволяют с помощью тест-системы ПЦР одновременно выявлять штаммы с вирулентным и персистентным потенциалом. Как и многие другие бактериальные патогены, штаммы *K. pneumoniae* в процессе эволюции выработали различные стратегии резистентности к защитным антимикробным пептидам, определяющие их персистенцию и выживание в организме хозяина [16]. Благодаря многочисленным экспериментальным и клиническим наблюдениям в ИКВС УрО РАН были получены данные об адаптивных возможностях патогена во внутренней среде хозяина, реализуемых через персистентный потенциал, что способствовало отнесению факторов персистенции к малым факторам патогенности и нашло воплощение в разработке и создании диагностических, прогностических и терапевтических технологий в инфекционной клинической практике [17].

Учитывая, что основным резервуаром штаммов *K. pneumoniae* служит кишечная микробиота, в изучении клебсиеллёзных инфекций, с одной стороны, важно исследовать защитную роль индигенной микробиоты — бифидобактерий. Существует множество доказательств роли кишечной микробиоты в предотвращении заражения патогенными бактериями и экспансии условно-патогенных микроорганизмов, что реализуется через симбиотические взаимодействия как внутри микросимбиоза, так и с иммунными факторами хозяина. С другой стороны, индигенная микробиота, принимая участие в метаболических превращениях лекарственных препаратов, существенно влияет на их эффективность.

В целом рост в популяции клебсиелл штаммов, устойчивых к противомикробным препаратам (в том числе из группы резерва), значительно сузил, а в некоторых случаях и вовсе ликвидировал возможности для лечения клебсиеллёзных инфекций. Кроме того, появление гипервирулентных вариантов в популяции антибиотикорезистентных штаммов *K. pneumoniae* обуславливает генерализованные

формы заболеваний и высокую смертность от пневмонии, инфекции кровотока и сепсиса. Всемирная организация здравоохранения включила клебсиеллу в критический список микроорганизмов, для противодействия которым необходимы современные терапевтические подходы. Одним из них служит комбинация лизоцима с антимикробными препаратами, которая была успешно апробирована на базе детских стационаров Оренбурга.

Синергидная комбинация лизоцима и противомикробных препаратов в отношении возбудителей пневмонии у детей. Рост резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в своё время повлёк за собой использование больших доз антибиотиков и способствовал увеличению длительности курсов лечения, что в свою очередь привело к выраженным негативным последствиям и снижению эффективности терапии [5]. Кроме того, использование антимикробных средств уменьшает естественную резистентность организма человека, что во многом определяет тяжесть протекания и исход инфекций у детей [6].

В начале 1980-х годов на кафедре микробиологии и педиатрии Оренбургского государственного медицинского института (ныне ОрГМУ) под руководством О.В. Бухарина и Г.П. Бондаренко была выполнена диссертационная работа Н.Ф. Тарасевич, которая позволила разработать принципиально новый подход в борьбе с возбудителями инфекций. В условиях *in vitro* установлена синергидная комбинация лизоцима и антибиотиков против возбудителей острых пневмоний у детей (табл. 1) [6]. Использование лизоцима при лечении пневмонии привлекло внимание клиницистов, поскольку данный природный антисептик является важным компонентом врождённой иммунной системы слизистой оболочки хозяина и обладает литическими эффектами в отношении широкого спектра микроорганизмов.

Известно, что лизоцим в высоких концентрациях содержится в секрете дыхательных путей млекопитающих (>500 мкг/мл), а также в грудном молоке, вакуолях фагоцитарных клеток, интерстициальной жидкости и слюне. Данный белок воздействует на клеточную стенку как мурамидаза (гликозидгидролаза), которая катализирует гидролиз 1,4-β-гликозидной связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетил-D-глюкозамином в пептидогликане — основном компоненте клеточной стенки грамположительных бактерий. Установлена и немуримидазная функция лизоцима как катионного антимикробного пептида, приводящего к изменению проницаемости микробной мембраны [18]. Лизоцим вездесущ в качестве первой линии иммунной защиты млекопитающих от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [19].

В работе Н.Ф. Тарасевич была установлена способность лизоцима усиливать антимикробное дей-

Таблица 1. Сравнительная характеристика синергидного эффекта лизоцима в комбинации с антибиотиками против возбудителей пневмонии (метод двойных градиентных пластинок)

Лизоцим с антибиотиком	Возбудитель	Стафило- кокки	Пневмо- кокки	Стрепто- кокки гемолитические	Стрепто- кокки зеленящие	Клебсиеллы
Бензилпенициллин		++	+++	++++	++++	+
Ампициллин		—	+	+	+	+
Ампиокс		++++	+++	++++	+++	+
Оксациллин		++	+	+	+	—
Диклоксациллин		+++	+	++	++	—
Метициллин		+++	++	+++	++	—
Линкомицин		++	+	+	+	—
Карбенициллин		++	+	+	++	+
Фузидин		+++	—	—	—	—
Цепорин		++++	++	++	+	—
Кефзол		+++	++	+	+	+
Морфоциклин		++	++++	++++	+++	—
Тетраолеан		+++	+	+	+	—
Олеандомицин		++	+	+	+	+
Эритромицин		+++	+++	+++	+++	—
Левомецетин		+	+	+	+	++
Стрептомицин		++	—	—	—	—
Ристомидин		+++	++	+	+	—
Гентамицин		+	+	+	+	++
Мономицин		+++	—	+	+	++
Канамицин		++++	—	—	—	++
Неомицин		++	—	—	—	++
Экмолин		++	+	+	+	—
Полимиксин		+++	—	—	—	—

Примечание: (+) — кратность усиления антимикробного действия антибактериальных препаратов под влиянием лизоцима до 4; (++) — 4–8; (+++) — 8–16; (++++) — 16 и более; (—) — отсутствие синергидного эффекта.

ствие антибиотиков в отношении бактериальных возбудителей пневмонии, а его выявленный дефицит в сыворотке крови и лейкоцитов обусловил целесообразность применения этой комбинации при комплексной терапии пневмонии у детей. Лечение больных острой пневмонией экспериментально подобранными комбинациями лизоцима с антибактериальными препаратами оказалось эффективнее обычной антибактериальной терапии, что проявлялось в более быстрой ликвидации (на 5–8 день) клинико-лабораторных признаков пневмонии и нормализации уровня показателей естественной резистентности (лизоцим сыворотки крови и лейкоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов), более редком развитии затяжных пневмоний. Вклю-

чение лизоцима в комплексную терапию позволило вдвое уменьшить дозы вводимых антибиотиков, что значительно снижало побочные эффекты у детей. Эта комбинированная схема была успешно апробирована при острой пневмонии на базе детских стационаров Оренбурга, а результаты диссертационной работы Н.Ф. Тарасевич высоко оценили в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи.

Разработка эффективных средств борьбы с возбудителями клебсиеллёзных инфекций очень важна по причине усугубления этой проблемы и появления её новых аспектов, связанных, в частности, с распространением в популяции клебсиелл гипervирулентных вариантов. Благодаря многолетней работе мы актуализировали использование лизоцима с анти-

микробными препаратами в отношении штаммов *K. pneumoniae*, сравнив эту комбинацию с природным антиоксидантом карнозином в условиях *in vitro*.

Карнозин — природный антиоксидант в борьбе с клебсиеллёзной инфекцией. Карнозин был открыт в 1900 г. русским биохимиком В.С. Гулевиным в составе безбелкового мышечного экстракта и стал первым известным биогенным пептидом. Это природное соединение в больших количествах содержится в мышечной и нервной ткани млекопитающих. Карнозин (β-аланил-L-гистидин) — дипептид с выраженными антиоксидантными и антиокислительными свойствами, который может быть перспективен при инфекции лёгких на этапе борьбы с процессами окислительного стресса, индуцируемого гидроксильными и свободными радикалами. Антиоксидантная активность карнозина подобна эффекту антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и включает способность улавливать свободные радикалы, что позволяет бороться с окислительным стрессом и уменьшает воспалительные процессы в организме человека [20].

Роль про- и антиоксидантов в обеспечении стабильного существования и функционирования симбиотических систем человека установлена на примере формирования механизмов защиты вагинального биотопа, благодаря этому возникают новые перспективы в регуляции инфекционного процесса [21, 22]. Биологическая активность карнозина продемонстрирована для самых разных систем организма [20]. Выявлена его эффективность на моделях острых поражений лёгких (вирусных и вызванных липополисахаридами), а также лёгочного фиброза [23, 24]. Известно, что окислительный стресс — важный механизм патогенеза поражений

лёгких у пациентов, поэтому противовоспалительная терапия в данном случае не всегда эффективна. Лёгкие относятся к органам с низким содержанием карнозина, в то же время в условиях *in vitro* установлен его защитный и регенерирующий эффект на модели культивированных фибробластов лёгких человека [25]. Всё это определяет актуальность и привлекает внимание исследователей к потенциальному использованию карнозина с антиоксидантным эффектом при лечении заболеваний лёгких.

Терапевтическое применение карнозина в эксперименте и при клинических испытаниях позволило охарактеризовать его как эффективный иммуномодулятор и противовоспалительный агент. Наблюдавшиеся эффекты могли быть объяснены на основании присущих карнозину антиоксидантных, мембраностабилизирующих и рН-буферных свойств. Карнозин нетоксичен и удобен для клинической практики [20].

Мы повторили опыты с использованием лизоцима с современными антимикробными препаратами в отношении штаммов *K. pneumoniae*, сравнив эту комбинацию с карнозином в условиях *in vitro* (табл. 2). Полученные результаты позволили установить стабильность синергидного влияния лизоцима и гентамицина, канамицина, а также определить новые комбинации с цефуроксимом. Достоверного увеличения чувствительности штаммов не отмечалось в комбинации с β-лактамами (ампициллин, цефтриаксон) и фторхинолонами.

Сравнительный анализ комбинаций с карнозином показал его способность усиливать действие антибиотиков в отношении штаммов *K. pneumoniae*. Оптимальные комбинации установлены для гентамицина, канамицина, цефуроксима, офлоксацина

Таблица 2. Сравнительная характеристика синергидного эффекта лизоцима и карнозина в комбинации с антибиотиками против штаммов *K. pneumoniae* (диско-диффузионный метод)

Диски с препаратами	Содержание препарата в диске, мкг	Диаметры зон подавления роста культур <i>K. pneumoniae</i> (n=33), мм и интерпретация результатов (S/I/R)					
		Контроль чистой культуры	S/I/R	Опыт с лизоцимом	S/I/R	Опыт с карнозином	S/I/R
Гентамицин	10	20–21	S	29–32*	S	30–32*	S
Ампициллин	10	7–7.5	R	10–12	R	14–16*	I/S
Цефуроксим	30	16–18	S	21–22*	S	22–24*	S
Цефтриаксон	30	30–32	S	31–32	S	30–32	S
Ципрофлоксацин	5	24–25	S	28–29	S	30–33	S
Офлоксацин	5	20–21	S	25–27	S	32–34*	S
Норфлоксацин	10	22–23	S	27–28	S	30–33*	S
Канамицин	5	20–21	S	25–28	S	31–32*	S

Примечание: S — чувствительность; I — промежуточная чувствительность; R — устойчивость к действию препарата; * — $p \leq 0.05$ в сравнении с контролем.

и норфлоксацина. В комбинации с ампициллином отмечалось изменение резистентности культур к антибиотикам на чувствительный и промежуточный варианты. Таким образом, сочетание карнозина с антимикробными препаратами может оказывать значительное ингибирующее действие на патогенные микроорганизмы, что подтверждает его потенциал в борьбе против возбудителей заболеваний человека.

* * *

Проблема клебсиеллёзных инфекций актуальна и активно обсуждается в научном сообществе, поскольку всё больше работ по данной теме, ведётся поиск современных терапевтических подходов. На примере данных инфекций ярко прослеживается несоответствие между потребностями здравоохранения и текущими разработками в области противомикробных препаратов, что в свою очередь ставит на передний план в современном здравоохранении разработку профилактических и терапевтических мер борьбы с этими инфекциями.

Оптимальная схема лечения больных острой пневмонией на основе установленной синергидной комбинации лизоцима с антибиотиками, разработанная в Оренбурге, продемонстрировала стабильность данного подхода. Кроме того, сочетанное применение карнозина (природный дипептид с антиоксидантами, антиокислительными и противовоспалительными свойствами) с противомикробными препаратами позволило получить эффективную комбинацию в отношении штаммов *K. pneumoniae*.

Анализируя полученные данные, нетрудно понять, что карнозин как природное средство может служить альтернативой при усилении антимикробного эффекта в борьбе с клебсиеллёзной инфекцией. Мы пришли к выводу, что это, вероятно, связано с реакцией Фентона². Совершенно очевидно, что для протекания реакции сложились все подходящие условия — формирование окислительного стресса при воспалении лёгких и наличие собственных антиоксидантов (карнозин, супероксиддисмутаза и др.), усиливающих защитные силы организма человека. Дальнейшее продвижение исследований карнозина открывает перспективы разработки эффективных и безопасных антимикробных средств, но это требует экспериментальных доказательств, времени и смелости ума.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИКВС УрО РАН “Исследование симбиотических систем про- и эукариот в биологии и медицине” (№ FUUG-2022-0007).

² Реакция Фентона — реакция пероксида водорода с ионами железа, которая используется для разрушения органических веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фесенко О.В., Швайко С.Н. (2019) Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии) // Практическая пульмонология. № 1. С. 22–31.
Fesenko O.V., Shvayko S.N. (2019) Pneumonia caused by Klebsiella pneumoniae (Friedlander's pneumonia). Practical pulmonology, no. 1, pp. 22–31. (In Russ.)
2. Eshwara V.K., Mukhopadhyay C., Rello J. (2020) Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. Indian J. Med. Res., vol. 151 (4), pp. 287–302. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1678_19.
3. Gonzalez-Ferrer S., Peñaloza H.F., Budnick J.A. et al. (2021) Finding Order in the Chaos: Outstanding Questions in *Klebsiella pneumoniae* Pathogenesis. Infect. Immun., vol. 89 (4), e00693-20.
4. Bengoechea J.A., Pessoa J.S. (2019) *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. FEMS Microbiology Reviews, vol. 43, iss. 2, pp. 123–144.
5. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. (2015) Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. Pathogens and Global Health, vol. 109 (7), pp. 309–318.
6. Тарасенко Н.Ф. (1983) Применение лизоцима в комплексной антибактериальной терапии острых пневмоний у детей // Автореф. ... канд. мед. наук. 18 с.
Tarasenko N.F. (1983) The use of lysozyme in the complex antibacterial therapy of acute pneumonia in children // Abstract for the degree of Candidate of medical Sciences. 18 p. (In Russ.)
7. Li B., Zhao Y., Liu C. et al. (2014) Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiol., no. 9, pp. 1071–1081.
8. Lokida D., Farida H., Triasih R. et al. (2022) Epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalised children in Indonesia: a multicentre, prospective study. BMJ Open, vol. 12 (6), e057957.
9. Ko W.C., Paterson D.L., Sagnimeni A.J. et al. (2002) Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: global differences in clinical patterns. Emerg. Infect. Dis., no. 8, pp. 160–166.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance (EARS-Net). ECDC. Annual Epidemiological Report for 2014. Stockholm: ECDC, 2018.
11. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. (2023) Геномные особенности резистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из кровяного русла и ликвора пациентов детского стационара // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. Т. 100 (6). С. 399–409.
Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N. et al. (2023) Genomic features of resistant Klebsiella pneumoniae

- isolates isolated from the bloodstream and cerebrospinal fluid of children's hospital patients. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, vol. 100 (6), pp. 399–409. (In Russ.)
12. Белобородов В.Б., Голощанов О.В., Гусаров В.Г. и др. (2022) Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации “Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов” (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. Т. 19 (2). С. 84–114.
Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G. et al. (2022) Methodological recommendations of the Russian non-profit public organization “Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant strains of microorganisms” (update 2022). Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care, vol. 19 (2), pp. 84–114. (In Russ.)
 13. Yao H., Qin S., Chen S. et al. (2018) Emergence of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet Infect. Dis.*, vol. 18 (1), 25.
 14. Gu D., Dong N., Zheng Z. et al. (2018) A fatal outbreak of ST11 car-bapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect. Dis.*, vol. 18 (1), pp. 37–46.
 15. Lam M.M.C., Wick R.R., Watts S.C. et al. (2021) A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. *Nat. Commun.*, vol. 12, 4188.
 16. Бухарин О.В., Валышев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. и др. (2006) Экология микроорганизмов человека / Отв. ред. О.В. Бухарин. Екатеринбург: УрО РАН.
Bukharin O.V., Valyshev A.V., Gilmudinova F.G. et al. (2006) Ecology of human microorganisms. Res. ed. O.V. Bukharin. Yekaterinburg: Ural Branch of the RAS. (In Russ.)
 17. Бухарин О.В. (1999) Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина.
Bukharin O.V. (1999) Persistence of pathogenic bacteria. Moscow: Medicine. (In Russ.)
 18. Ragland S.A., Criss A.K. (2017) From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.*, vol. 13 (9), e1006512.
 19. Бухарин О.В., Иванова Е.В. (2023) Особенности персистенции индигенных штаммов бифидобактерий кишечника человека // Вестник РАН. № 6. С. 549–556.
Bukharin O.V., Ivanova E.V. (2023) Persistence Features of Indigenous Strains of the Human Intestine Bifidobacteria. Herald of the Russian Academy of Sciences, no. 4, pp. 231–238. (In Russ.)
 20. Quinn P.J., Boldyrev A.A., Formazuik V.E. (1992) Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications. *Mol. Aspects Med.*, vol. 13 (5), pp. 379–444.
 21. Сгибнев А.В. (2013) Про- и антиоксиданты как факторы формирования и регуляции симбиотических систем с участием прокариот // Автореф. ... доктора биол. наук. 42 с.
Sgibnev A.V. (2013) Pro- and antioxidants as factors of formation and regulation of symbiotic systems involving prokaryotes. Abstract for the degree of Doctor of Biological Sciences. 42 p. (In Russ.)
 22. Бухарин О.В., Сгибнев А.В., Черкасов С.В. (2014) Роль про- и антиоксидантов микроорганизмов в регуляции механизмов гомеостаза симбиоза (на модели вагинального биотопа) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 3. С. 9–15.
Bukharin O.V., Shibnev A.V., Cherkasov S.V. (2014) The role of pro- and antioxidants of microorganisms in the regulation of mechanisms of symbiosis homeostasis (on the model of a vaginal biotope). Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, no. 3, pp. 9–15. (In Russ.)
 23. Xu T., Wang C., Zhang R. et al. (2015) Carnosine markedly ameliorates H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury. *J. Gen. Virol.*, vol. 96 (10), pp. 2939–2950.
 24. Hipkiss A.R. (2020) COVID-19 and Senotherapeutics: Any Role for the Naturally-occurring Dipeptide Carnosine? *Aging and disease*, vol. 11 (4), pp. 737–741.
 25. Тихомирова Е.В., Корнилова З.Х., Оглоблина Т.А., Перельман М.И. (1993) Влияние карнозина на состояние внутриклеточного pH в культивируемых лёгочных эмбриональных фибробластах человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Т. 116. С. 218–220.
Tikhomirova E.V., Kornilova Z.Kh., Ogloblina T.A., Perel'man M.I. (1993) The effect of carnosine on the intracellular pH in cultured human embryonic lung fibroblasts. Biull. Eksp. Biol. Med., vol. 116 (8), pp. 218–220. (In Russ.)

SYNERGID ACTIVITY OF LYSOZYME AND CARNOSINE WITH ANTIMICROBIAL DRUGS IN RELATION TO *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

O.V. Bukharin^{a,*}, E.V. Ivanova^{a,**}, I.A. Zdvizhkova^{a,***}

^a*Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia*

^{*}*E-mail: ofrc@list.ru*

^{**}*E-mail: walerewna13@gmail.com*

^{***}*E-mail: zdvizhkova.irina@gmail.com*

Klebsiella pneumoniae strains are opportunistic microorganisms that colonize the human gastrointestinal tract and can spread to various tissues and systems of the body, causing a wide range of severe diseases, including pneumonia. The problem of *Klebsiella* infections has become topical recently due to the spread of hypervirulent and antibiotic-resistant strains in the *K. pneumoniae* population, which indicated the need to develop modern antimicrobial agents. One of the approaches to combating pathogens of pneumonia is a combination of lysozyme with antimicrobial drugs, which was successfully tested in children's hospitals in Orenburg. A natural antioxidant and antioxidant, carnosine, is considered as a new candidate in the fight against *Klebsiella*. A synergistic combination of carnosine with antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* was established *in vitro*. The results obtained allowed us to expand the range of effective and safe means of combating pathogens of *Klebsiella* infections.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, lung infection, lysozyme, carnosine, antimicrobial drugs.