

## Антибактериальная терапия туляремии: современное состояние и перспективы

\*И. А. ЩИПЕЛЕВА, Е. И. МАРКОВСКАЯ, О. Ф. КРЕТЕНЧУК

ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону

## Antibacterial Therapy of Tularemia: Current Status and Prospects

\*I. A. SHCHIPELEVA, E. I. MARKOVSKAYA, O. F. KRETENCHUK

Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute, Rostov-on-Don

Обзорная статья включает обобщённые данные литературы об экспериментальной оценке восприимчивости *Francisella tularensis* к существующим антибиотикам и их эффективности при лечении туляремии человека. Представлены данные о способах повышения эффективности некоторых антибактериальных препаратов, проявляющих сниженную активность при терапии туляремийной инфекции. Обозначен спектр исследований, направленных на создание современных более результативных антибиотиков, обладающих новыми механизмами действия. Описаны некоторые способы модификации вариантов уже известных групп антибактериальных препаратов, а также способы предотвращения или замедления формирования антибиотикорезистентности у *F.tularensis*.

**Ключевые слова:** *Francisella tularensis*, туляремия, антибиотики, лечение, резистентность.

The review article includes summarized literature data on experimental evaluation of *Francisella tularensis* susceptibility to existing antibiotics, and their effectiveness in treatment of tularemia in humans population. The data on ways to improve the effectiveness of some antibacterial drugs that show reduced activity in treatment of tularemia infection are presented. The range of studies aimed at creating modern and more effective antibiotics with new mechanisms of action is defined. A number of methods for modifying variants of the already known groups of antibacterial drugs, as well as ways of prevention or limitation of antibiotic resistance formation in *F.tularensis* are described.

**Keywords:** *Francisella tularensis*, tularemia, antibiotics, treatment, resistance.

Крупные вспышки и спорадические случаи туляремии, относящейся к природно-очаговым особо опасным инфекционным болезням, периодически регистрируются во многих странах мира, в том числе и в России. Природные очаги туляремии распространены на большей части территории Российской Федерации.

Туляремия продолжает оставаться важной проблемой в системе обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: так, диагноз туляремии с 2009 по 2018 гг. был зарегистрирован в России у 1944 человек; 1005 из этих случаев произошли в Ханты-Мансийском автономном округе во время эпидемической вспышки в 2013 г.; в 2018 г. в стране зарегистрирован 71 случай инфицирования человека возбудителем туляремии [1].

*Francisella tularensis* — смертельно опасный патоген, отнесённый к потенциальным агентам биотерроризма [2–5].

Наибольшая патогенность для человека связана с *F.tularensis* подвида *tularensis* (*nearctica*), ко-

торый способен вызывать тяжёлые формы болезни с летальностью до 6% [6].

Усугубляет ситуацию тот факт, что штаммы *F.tularensis* имеют ограниченный спектр чувствительности к антибиотикам из-за природной устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, макролидам, клиндамицину и полимиксину [6–8]. Также установлена зависимость эффективности лечения не только от использованного препарата, но и от штамма возбудителя, выявлена возможность формирования персистирующей устойчивости возбудителя в макроорганизме на фоне интенсивного курса антибактериальной терапии [9], что повышает риск возникновения рецидивов инфекции.

Цель обзора — обобщение данных литературы об экспериментальной чувствительности *F.tularensis* к антибиотикам и эффективности различных антибактериальных препаратов при лечении туляремии человека.

На протяжении десятилетий стрептомицин считался препаратом выбора, несмотря на возможные побочные эффекты и ото-, и нефротоксичность, в частности.

Аминогликозиды до настоящего времени считаются наиболее надёжным средством лечения

тяжёлых случаев туляремии (например, лёгочной и других системных форм), что обосновано целым рядом исследований разных лет [10–12]. Показана перспективность использования амикацина при экспериментальной туляремийной инфекции белых мышей, обусловленной устойчивым к стрептомицину вариантом *F.tularensis* Schu [13].

Однако в работе Н. В. Павлович и др. [9] при лечении экспериментальной туляремии белых мышей аминогликозидами (стрептомицин, гентамицин, амикацин), проявивших *in vitro* высокий уровень активности в отношении возбудителя, продемонстрированы различия в их эффективности в зависимости от инфицирующего штамма.

Канамицин в экспериментах по лечению обезьян, интраназально инфицированных вирулентным штаммом *F.tularensis* Schu S4, позволил большинству обезьян пережить болезнь, но не предотвращал развитие стойких поражений у всех животных [14].

Y. Caspar и M. Maurin [15] показали, что аминогликозиды (особенно гентамицин) активны при определении чувствительности бактерий *in vitro*, однако их бактерицидное действие на внутриклеточно локализованных микробов проявляется только через 72 ч вследствие медленного проникновения через клеточную мембрану эукариот.

В то же время данные по использованию аминогликозидов в клинике не столь однозначны. Например, неэффективность терапии гентамицином была зарегистрирована при лечении детей с ротоглоточной туляремией [16]. Положительный результат лечения в этом случае был достигнут благодаря применению стрептомицина. Данный факт свидетельствует о том, что стрептомицин сохраняет свои позиции и в настоящее время, являясь эффективным препаратом выбора первой линии при лечении туляремии.

Рядом авторов [9, 15] в экспериментах по определению чувствительности *F.tularensis* разных подвидов к рифампицину была установлена его высокая активность в отношении возбудителя. Однако монотерапия туляремии данным антибиотиком нецелесообразна из-за высокой вероятности быстрого появления устойчивых к препарату мутантов [17].

Хлорамфеникол и тетрациклины, с момента их появления, были предложены для лечения туляремии в качестве альтернативы стрептомицину. Так, С. N. Baker и соавт. [10] в опытах *in vitro* показали активность этих препаратов в отношении 15 штаммов *F.tularensis*. Однако в экспериментах на белых мышах, заражённых различными вариантами возбудителя, ни тетрациклин, ни хлорамфеникол не обеспечили выживания лабораторных животных [9].

Активность полусинтетического антибиотика группы тетрациклинов — доксициклина была ус-

тановлена в отношении 36 изолятов *F.tularensis* из Японии [12]. Отсутствия чувствительности к доксициклину не было выявлено *in vitro* ни у одного из 900 штаммов *F.tularensis* разных подвидов, взятых в работу Y. Caspar и M. Maurin [15], однако при использовании доксициклина в экспериментах на животных авторы отмечали частые случаи рецидивов, что согласовывалось с более высокими показателями неудачи лечения этим антибиотиком туляремии у людей. О большом количестве рецидивов также свидетельствуют и исследования P. Russell и соавт. [18]. Эти данные коррелируют с высокими показателями неудачного лечения этим антибиотиком туляремии у людей. На основании полученных результатов С. Rojas-Moreno и соавт. [19] делают вывод о вероятности неэффективного использования тетрациклинов и высоком риске возникновения рецидивов при лечении туляремии у человека. Более того, повышенным уровнем устойчивости к тетрациклинам характеризовались штаммы новой группы *F.tularensis* subsp. *holarctica*, выделенные недавно в Швейцарии [20].

В исследовании А. Ulu Kiliç и соавт. [21] с помощью Е-теста в отношении *F.tularensis* subsp. *holarctica* была установлена более высокая, в сравнении с доксициклином, активность тигециклина — препарата, входящего в новый класс глицилциклинов. Авторы считают, что тигециклин может быть важным терапевтическим альтернативным агентом в случае, если другие антибиотики не могут быть использованы или требуется внутривенная терапия. Однако ограничением применения тигециклина считается его неэффективность при лечении мультирезистентных бактериальных инфекций, его парентеральный способ введения и общая стоимость.

Неоднозначные результаты были получены в результате большого спектра исследований, направленных на изучение перспектив применения препаратов класса бета-лактамов (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) в лечении туляремии у человека. Об активности *in vitro* моксалактама, цефтазидима, цефотаксима, цефтриаксона в отношении 15 штаммов *F.tularensis* свидетельствовали результаты опытов С. N. Baker и соавт. [10]. А. Hotta и соавт. [12], применив Е-тест, показали отсутствие чувствительности 36 изолятов *F.tularensis* из Японии к бензилпенициллину и цефалотину; чувствительность к семи другим бета-лактамам (азтреонам, цефотаксим, цефокситин, цефтриаксон, цефуроксим, имипенем и меропенем) варьировала среди изолятов. V. Sutura и соавт. сообщили об отсутствии активности карбапенемов в отношении экстра- и внутриклеточных форм двух штаммов *F.tularensis* [22].

При сравнительном изучении антибактериальной активности *in vitro* широкого набора бета-лактамовых антибиотиков М. В. Цимбалитовой и Н. В. Павлович [23] установлено, что представите-

ли рода *Francisella* вне зависимости от подвиговой принадлежности характеризуются высокой природной устойчивостью к пенициллинам и цефалоспорином, и только незначительное количество штаммов обладают средней чувствительностью к цефалоспорином III–IV поколений. Авторами высказано предположение о том, что основной причиной резистентности *F.tularensis* является не ферментативная инактивация антибиотика, а непроницаемость внешних структур микробной клетки или модификация мишени действия препарата.

В исследовании причин множественной лекарственной устойчивости *F.tularensis* Schu S4 E. J. Kopping и соавт. [24] определили значимость эффлюксных насосов и роль белка внешней мембраны TolC в их функционировании.

Эксперименты, направленные на изучение перспектив применения препаратов класса макролидов при туляремии, дают разноплановые результаты, характеризующие возможность или невозможность их применения в лечении туляремии. Известно, что голарктические штаммы туляремийного микроба, циркулирующие в Европе, обладают природной устойчивостью к эритромицину. В то же время голарктические штаммы из очагов Сибири, Дальнего Востока и Японии проявляют чувствительность к антибиотикам группы макролидов [6]. Чувствительность к эритромицину подтверждена в опытах *in vitro* с использованием модифицированного бульона Мюллер–Хинтона в отношении 15 штаммов *F.tularensis* [10] и 36 изолятов *F.tularensis* из Японии [12]. Штаммы *F.tularensis*, выделенные в Швейцарии, показали устойчивость к эритромицину [20], в связи с чем, авторы данного исследования не рекомендуют применять этот антибиотик для лечения случаев туляремии, вызванной голарктическими европейскими штаммами, без предварительной оценки антибиотикочувствительности.

Межштаммовая разница в чувствительности к макролидам установлена в работе H. S. Heine и соавт. [11]. В экспериментах Y. Caspar и M. Maurin [15] активность макролидов была более выражена против *F.tularensis*, выращенного в фагоцитарных клетках, чем в бесклеточных средах. Авторы считают, что макролиды (особенно азитромицин) могут быть альтернативой у пациентов, инфицированных чувствительными к эритромицину штаммами *F.tularensis*.

В последние годы всё более широкое применение в этиотропной терапии инфекционных болезней отводится препаратам группы фторхинолонов. Активность фторхинолонов в отношении 900 штаммов *F.tularensis* разных подвигов была показана как на питательных средах, так и на культуре фагоцитарных клеток [15]. Чувствительность к ципрофлоксацину с помощью E-теста установлена у 36 изолятов *F.tularensis* из Японии [12].

В исследованиях многих авторов показана высокая эффективность фторхинолонов при лечении экспериментальной туляремийной инфекции на различных биологических моделях. В частности, в работе Т. А. Бондаревой и др. [25] при лечении морских свинок, заражённых голарктическим штаммом возбудителя туляремии, показана эффективность спарфлоксацина, пефлоксацина и моксифлоксацина.

Однако эксперименты P. Russell и соавт. [18] свидетельствуют о большом количестве рецидивов при лечении ципрофлоксацином экспериментальной туляремии мышей, заражённых *F.tularensis* Schu S4. Более того, согласно данным М.В. Цимбалистовой и соавт. [26], эффективность этиотропной терапии туляремии на модели лабораторных животных существенно зависит как от биологических особенностей инфицирующего штамма, так и от используемого препарата. Следует обратить особое внимание на тот факт, что даже при выживании мышей после курса лечения, фторхинолоны не обеспечивали полную санацию организма хозяина от бактерий. По-видимому, это и объясняет частоту рецидивирования при туляремийной инфекции.

Эффективность профилактики пероральным введением левофлоксацина установлена на модели ингаляционной туляремии обыкновенной мартышки [27]. Левофлоксацин защищает мышей, интраназально инфицированных летальной дозой *F.tularensis* Schu S4, даже в случае позднего начала лечения (через 72 ч после заражения). Кроме того, авторами показано, что левофлоксацин не препятствует формированию иммунитета и выработке защитных антител. Мыши, успешно леченные левофлоксацином, были почти полностью устойчивы к повторному заражению *F.tularensis* Schu S4 интраназальным путём [28].

Необходимость поиска новых способов антибактериальной терапии туляремии обусловлена рядом причин: потенциальная токсичность препаратов первой линии, высокая частота рецидивов и неудач лечения, особенно при тяжёлых формах болезни, а также возможное использование антибиотикорезистентных штаммов *F.tularensis* в контексте биологической угрозы.

Одним из путей решения проблемы резистентности возбудителя туляремии к антимикробным препаратам является создание современных более результативных антибиотиков, обладающих новыми механизмами действия, а также модификация вариантов уже известных групп антибактериальных препаратов.

В качестве потенциальных новых альтернативных препаратов для лечения туляремии предложены новые синтетические бис-индольные соединения [29], бензоксазолы, фталазины и соединения на основе арилмочевины [30].

Обосновано использование замещённых дифениловых эфиров в качестве платформы для разработки новых химиотерапевтических препаратов для лечения туляремии [31].

Высокую эффективность на моделях мышей и макак, аэрозольно инфицированных *F.tularensis* Schu S4, и низкую степень рецидивов обеспечивает новый синтетический фторциклин TP-271 [32].

Определённым потенциалом для дальнейшей разработки новых антитюляремийных агентов обладает AR-13 (производное ингибитора циклооксигеназы-2 цеlexоксига) [33].

Положительные результаты получены при оценке бактерицидного эффекта в отношении *F.tularensis* нового противомикробного средства резазурина [34].

Осуществляются исследования по отбору грибных метаболитов [35, 36] и пептидов насекомых [37], ингибирующих рост возбудителя туляремии.

В связи с нарастанием у многих бактериальных агентов антибиотикорезистентности возобновлён интерес исследователей к поиску специфических бактериофагов, перспективных для лечения инфекций. В то же время, к сожалению, неоднократные попытки выявить вирулентные фаги у туляремийного микроба пока не увенчались успехом. Тем не менее, некоторые авторы предполагают целесообразность проведения таких исследований, которые, помимо научной новизны, могут открыть альтернативные подходы к этиотропной терапии туляремии [38].

Другим вектором научного поиска является поиск способов предотвращения или замедления формирования антибиотикорезистентности у *F.tularensis*. Важность данного направления аргументированно показана в ходе анализа математической модели, в которой сопоставление скорости разработки новых антибактериальных препаратов со скоростью их устаревания за счёт формирования антибиотикорезистентности, продемонстрировало, что в долгосрочной перспективе работа над замедлением формирования антибиотикорезистентности у бактерий для борьбы с инфекциями эффективнее, чем создание новых антибиотиков [39]. Авторы проведённого исследования считают, что разработка таких методов станет основным направлением развития антимикробной терапии в будущем.

В данном направлении усилия ряда учёных нацелены на поиск способов повышения эффективности аминогликозидов при туляремии. Так, установлен синергизм при комбинированном лечении инфицированных *F.tularensis* мышей гентамицином и галлием [40]. Выдвинута гипотеза о том, что галлий, связываясь системами всасывания железа и ингибируя его поглощение, может потенцировать действие гентамицина в отношении *F.tularensis* Schu S4 *in vitro* и *in vivo*.

Для решения проблемы биодоступности стрептомицина, для которого характерна плохая проницаемость мембран микробной клетки и быстрая элиминация, разработаны полимерные липосомы, которые на модели совместного культивирования возбудителя туляремии и макрофагов обеспечивают улучшенную цитозольную доставку стрептомицина в альвеолярные макрофаги [41]. Это исследование свидетельствует о потенциале полимерных липосом в качестве полезной платформы для доставки антибиотиков при терапии внутриклеточных инфекций.

Эффективным способом предотвращения формирования антибиотикорезистентности у возбудителей инфекционных болезней и повышения эффективности этиотропной терапии является использование для лечения комбинаций антибактериальных препаратов, обладающих синергидным характером взаимодействия. Исследования Н. В. Павлович и др. [9] показали, что комбинация аминогликозидов и рифампицина предохраняет от гибели 90–100% животных, заражённых штаммами возбудителя туляремии, вызывающими инфекцию, при которой монотерапия этими препаратами малоэффективна.

Экспериментальные данные Y. Caspar и M. Maugin [15] свидетельствуют о том, что комбинация аминогликозида с фторхинолоном может быть наиболее эффективной альтернативой у пациентов с тяжёлой формой болезни, обеспечивая быструю бактерицидную активность в отношении внеклеточных и внутриклеточных *F.tularensis*.

Относительно малая токсичность и хорошая биодоступность цефалоспоринов обуславливает актуальность исследований, направленных на поиск путей преодоления природной устойчивости *F.tularensis* к данным препаратам. Для повышения эффективности при лечении туляремии предложен способ снижения резистентности возбудителя к цефалоспорином с использованием нетоксичного неионогенного детергента — твина 80 [42]. Авторами доказано, что повышение проницаемости наружной мембраны под воздействием неионогенных ПАВ приводит к существенному снижению устойчивости *F.tularensis* к цефалоспорином *in vitro* и повышению эффективности лечения цефтазидимом в комбинации с твином 80 *in vivo* при экспериментальной туляремии, вызванной голарктическим штаммом.

В качестве способа повышения эффективности ципрофлоксацина в отношении внутриклеточного патогена *F.tularensis* предложен метод его липосомной инкапсуляции [43]. Показано, что однократная доза липосомального ципрофлоксацина, введённая интраназальным или ингаляционным путём, может обеспечить защиту от лёгочной туляремии в экспериментах с мышами [44].

Ряд исследований направлен на поиск вариантов подавления способности возбудителя туляремии к образованию биоплёнок. Так, С. Siebert и соавт. [45], с целью получения модели для изучения антибиотикорезистентности и персистенции франциселл и способов их преодоления, создали вариант *F.tularensis* с мутацией FurA, способствующей устойчивости к ципрофлоксацину за счёт повышенной везикуляции бактерий и образования биоплёнки. Кроме устойчивости к ципрофлоксацину полученный штамм проявлял толерантность ещё и к гентамицину. М. Е. Milton и соавт. [46] в качестве средства, ингибирующего образование бактериальных биоплёнок, предлагают использовать соединения 2-аминоимидазола. Результаты экспериментов S. N. Dean и M. L. van Noek [47] свидетельствуют о потенциале применения при лечении туляремии антибиотиков в сочетании с мапротилином — препаратом, обладающим антибиоплёночной активностью.

Одним из перспективных направлений повышения антибактериальной активности лекарственных препаратов является их целенаправленная доставка к очагу воспаления. Например, С. N. Propst и соавт. [48] показали возможность значительного прогресса в применении дорогостоящих терапевтических средств и методов лечения при использовании наноаэрозольной доставки инкапсулированного в липосомы левофлоксацина. Так, для выживания мышей, заражённых 100 LD<sub>50</sub> *F.novicida*, необходимая доза левофлоксацина в такой форме была приблизительно в 94 раза ниже, чем требуемая оральная доза, и в 8 раз ниже, чем эффективная внутрибрюшинная доза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Пакскина Н.Д., Холлин А.В., Мазепа А.В. и соавт. Эпидемическая активность природных очагов туляремии на территории Российской Федерации в 2018 г. и прогноз ситуации на 2019 г. Проблемы особо опасных инфекций. — 2019. — № 1. — С. 32–41. / Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Paksina N.D., Kholin A.V., Mazepa A.V. i soavt. Epidemicheskaya aktivnost' prirodnikh ochagov tyularemii na territorii Rossijskoj Federatsii v 2018 g. i prognoz situatsii na 2019 g. Problemy osobo opasnykh infektsij 2019; 1: 32–41. [in Russian]
2. Воробьев А.А. Оценка вероятности использования биоагентов в качестве биологического оружия. Эпидемиол и инф болезни. — 2001. — № 6. — С. 54–56. / Vorob'ev A.A. Otsenka veroyatnosti ispol'zovaniya bioagentov v kachestve biologicheskogo oruzhiya. Epidemiol i inf bolezni 2001; 6: 54–56. [in Russian]
3. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Тихонов Н.Г. и соавт. Противодействие биотерроризму как новая проблема эпидемиологии. Эпидемиол и инф болезни. — 2003. — № 2. — С. 4–6. / Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Tikhonov N.G. i soavt. Protivodejstvie bioterrorizmu kak novaya problema epidemiologii. Epidemiol i inf bolezni 2003; 2: 4–6. [in Russian]
4. Kietmann W.F., Ruoff K.L. Bioterrorism: Implications for the Clinical Microbiologist. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 2: 364–381.
5. Oyston P.C., Sjostedt A., Titball R.W. Tularaemia: bioterrorism defence renews interest in *Francisella tularensis*. Nat Rev Microbiol 2004; 2:12: 967–978.
6. Олсуфьев Н.Г. Таксономия, микробиология и лабораторная диагностика возбудителя туляремии. М.: Медицина, 1975. / Olsuf'ev N.G. Taksonomiya, mikrobiologiya i laboratornaya diagnostika vozбудителя tyularemii. M.: Meditsina, 1975. [in Russian]
7. Павлович Н.В. Биологические свойства и факторы патогенности *Francisella tularensis* Диссертация на соискание канд. мед. наук. Саратов; 1993. / Pavlovich N.V. Biologicheskie svojstva i faktory patogenosti *Francisella tularensis* Dissertatsiya na soiskanie kand. med. nauk. Saratov; 1993. [in Russian]
8. Ellis J., Oyston C.F., Grenn M., Titball R.W. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 4: 631–646.
9. Павлович Н.В., Тынкевич Н.К., Рыжко И.В., Данилевская Г.И. Обнаружение персистирующей устойчивости к антибактериальным препаратам у некоторых штаммов *Francisella tularensis*. Антибиотики и химиотер. — 1992. — № 10. — С. 29–31. / Pavlovich N.V., Tynkevich N.K., Ryzhko I.V., Danilevskaya G.I. Obnaruzhenie persistiruyushchej ustojchivosti k antibakterial'nym preparatam u nekotorykh shtammov *Francisella tularensis*. Antibiotiki i khimioter 1992; 10: 29–31. [in Russian]
10. Baker C.N., Hollis D.G., Thomsberry C. Antimicrobial susceptibility testing of *Francisella tularensis* with a modified Mueller-Hinton broth. J. Clin Microbiol 1985; 22: 2: 212–215.
11. Heine H.S., Miller L., Halasohoris S., Purcell B.K. In Vitro Antibiotic Susceptibilities of *Francisella tularensis* Determined by Broth Microdilution following CLSI Methods. Antimicrob Agents Chemother 2017; 24: 61: 9.
12. Hotta A., Fujita O., Uda A., Sharma N., Tanabayashi K., Yamamoto Y. et al. In vitro antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolates from Japan. Jpn J Infect Dis 2013; 66: 6: 534–536.
13. Тынкевич Н.К., Павлович Н.В., Рыжко И.В. Сравнительное изучение эффективности амиксина и стрептомицина при экспериментальной туляремии. Антибиотики и химиотер. — 1990. — № 8. — С. 35–37. / Tynkevich N.K., Pavlovich N.V., Ryzhko I.V. Sravnitel'noe izuchenie effektivnosti amikatsina i streptomitsina pri eksperimental'noj tyularemii. Antibiotiki i khimioter 1990; 8: 35–37. [in Russian]
14. Baskerville A., Hambleton P., Dowsett A.B. The pathology of untreated and antibiotic-treated experimental tularemia in monkeys. British journal of experimental pathology 1978; 59: 615–623.
15. Caspar Y., Maurin M. *Francisella tularensis* Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained In vitro and in Animal Models. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2017; 7: 122.

16. Kaya A., Uysal I.Ö., Güven A.S., Engin A., Gültürk A., İçagasioglu F.D., Cevit Ö. Treatment failure of gentamicin in pediatric patients with oropharyngeal tularemia. *Med Sci Monit* 2011; 17: 7: 376–380.
17. Bhatnagar N., Getachew E., Straley S., Williams J., Meltzer M., Fortier A. Reduced virulence of rifampicin-resistant mutants of *Francisella tularensis*. *J Infect Dis* 1994; 170: 4: 841–847.
18. Russel P., Eley S.M., Fulop M.J., Bell D.L., Titball R.W. The efficacy of ciprofloxacin and doxycycline against experimental tularemia. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 4: 461–465.
19. Rojas-Moreno C., Bhartee H., Vasudevan A., Adiga R., Salzer W. Tetracyclines for Treatment of Tularemia: A Case Series. *Open Forum Infect Dis* [serial online] 2018 Sep 3; 5 (9). Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122728/>.
20. Origi F.C., Frey J., Pilo P. Characterisation of a new group of *Francisella tularensis* subsp. holarctica in Switzerland with altered antimicrobial susceptibilities, 1996 to 2013. *Euro Surveill* [serial online] 2014 Jul 24; 19 (29). Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080140>.
21. Ulu Kiliç A., Kiliç S., Celebi B., Sencan I. *In Vitro* Activity of Tigecycline Against *Francisella tularensis* Subsp. holarctica in Comparison with Doxycycline, Ciprofloxacin and Aminoglycosides. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 1: 189–191.
22. Sutura V., Caspar Y., Boisset S., Maurin M. A new dye uptake assay to test the activity of antibiotics against intracellular *Francisella tularensis*. *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4: 36: 1–7.
23. Цимбалистова М.В., Павлович Н.В. Особенности формирования устойчивости *Francisella tularensis* subsp. Mediasiatica к β-лактамам антибиотикам. *Журн микробиол.* — 2014. — № 1. — С. 3–8. / Tsimbalistova M.V., Pavlovich N.V. Osobennosti formirovaniya ustojchivosti *Francisella tularensis* subsp. Mediasiatica k β-laktamnym antibiotikam. *Zhurn mikrobiol* 2014; 1: 3–8. [in Russian]
24. Kopping E.J., Doyle C.R., Sampath V., Thanassi D.G. Contributions of TolC Orthologs to *Francisella tularensis* Schu S4 Multidrug Resistance, Modulation of Host Cell Responses, and Virulence. *Infection and immunity* 2019 Mar 25; 87 (4). Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434128/>
25. Бондарева Т.А., Калининский В.Б., Борисевич И.В., Барамзина Г.В., Фоменков О.О. Сравнительная оценка эффективности современных фторхинолонов при лечении экспериментальной туляремии. Проблемы особо опасных инфекций. — 2008. — № 3 (97). — С. 43–45. / Bondareva T.A., Kalinskij V.B., Borisevich I.V., Baramzina G.V., Fomenkov O.O. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti sovremennykh florkhinolonov pri lechenii eksperimental'noj tulyaremii. *Problemy Osobo OPasnykh Infektsij* 2008; 3: 97: 43–45. [in Russian]
26. Цимбалистова М.В., Рыжко И.В., Павлович Н.В. Сравнительный анализ антибактериальной активности фторхинолонов в отношении штаммов возбудителя туляремии трёх основных подвидов. *Клин микробиол и антимикроб химиотер.* — 2009. — Т. 11. — № 2. — С. 37–38. / Tsimbalistova M.V., Ryzhko I.V., Pavlovich N.V. Sravnitel'nyj analiz antibakterial'noj aktivnosti florkhinolonov v otnoshenii shtammov vozbuditelya tulyaremii trekh osnovnykh podvidov. *Klin mikrobiol i antimikrob khimioter* 2009; 11 (2): 37–38. [in Russian]
27. Nelson M., Lever M.S., Dean R.E., Pearce P.C., Stevens D.J., Simpson A.J. Bioavailability and efficacy of levofloxacin against *Francisella tularensis* in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010; 54: 9: 3922–3926.
28. Klimpel G.R., Eaves-Pyles T., Moen S.T., Taormina J., Peterson J.W., Chopra A.K. et al. Levofloxacin rescues mice from lethal intra-nasal infections with virulent *Francisella tularensis* and induces immunity and production of protective antibody. *Vaccine* 2008; 26: 52: 6874–6882.
29. Caspar Y., Sutura V., Boisset S., Denis J.N., Maurin M. Bis-indolic compounds as potential new therapeutic alternatives for tularemia. *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4: 24.
30. Gorla S.K., Zhang Y., Rabideau M.M., Qin A., Chacko S., House A.L. et al. Benzoxazoles, Phthalazinones, and Arylurea-Based Compounds with IMP Dehydrogenase-Independent Antibacterial Activity against *Francisella tularensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: 10.
31. England K., am Ende C., Lu H., Sullivan T.J., Marlenee N.L., Bowen R.A. et al. Substituted diphenyl ethers as a broad-spectrum platform for the development of chemotherapeutics for the treatment of tularemia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 5: 1052–1061.
32. Grossman T.H., Anderson M.S., Christ D., Gooldy M., Henning L.N., Heine H.S. et al. The Fluorocycline TP-271 Is Efficacious in Models of Aerosolized *Francisella tularensis* SCHU S4 Infection in BALB/c Mice and *Cynomolgus* Macaques. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2017; 61 (8). Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527625/>
33. Hoang K.V., Adcox H.E., Fitch J.R., Gordon D.M., Curry H.M., Schlesinger L.S. et al. AR-13, a Celecoxib Derivative, Directly Kills *Francisella In Vitro* and Aids Clearance and Mouse Survival *In Vivo*. *Front Microbiol* 2017; 8: 1695.
34. Schmitt D.M., O'Dee D.M., Cowan B.N., Birch J.W., Mazzella L.K., Nau G.J. et al. The use of resazurin as a novel antimicrobial agent against *Francisella tularensis*. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 93.
35. Лиховидов В.Е., Мокриевич А.Н., Вахрамеева Г.М., Быстрова Е.В. Получение грибных субстанций и их лабораторные испытания на активность в отношении возбудителя туляремии. *Успехи медицинской микологии.* — 2015. — № 14. — С. 442–445. / Likhovidov V.E., Mokrievich A.N., Vakhrameeva G.M., Bystrova E.V. Poluchenie gribnykh substantzij i ikh laboratornye ispytaniya na aktivnost' v otnoshenii vozbuditelya tulyaremii. *Uspekhi Meditsinskoj Mikologii* 2015; 14: 442–445. [in Russian]
36. Шариков А.М., Пашенова Н.В., Нешумаев Д.А., Новицкий И.А. Исследование антибиотической активности гриба чаги в отношении возбудителя туляремии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* — 2010. — № 1(39). — С. 64–65. / Sharikov A.M., Pashenova N.V., Neshumaev D.A., Novitskij I.A. Issledovanie antibioticheskoj aktivnosti griba chagi v otnoshenii vozbuditelya tulyaremii. *Tikhookeanskij Meditsinskij Zhurnal* 2010; 1: 39: 64–65. [in Russian]
37. Vonkavaara M., Pavel S.T., Hölzl K., Nordfelth R., Sjöstedt A., Stöven S. *Francisella* is sensitive to insect antimicrobial peptides. *J Innate Immun* 2013; 5: 1: 50–59.
38. Кочеткова А.О., Гаевская Н.Е., Павлович Н.В., Погужова М.П. Туляремиальные бактериофаги и перспективы их использования. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова.* — 2019. — Т. 15. — № 1. — С. 42–46. / Kochetkova A.O., Gaevskaya N.E., Pavlovich N.V., Pogozhova M.P. Tulyaremiynye bakteriofagi i perspektivy ikh ispol'zovaniya. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im. Jyu.A. Ovchinnikova* 2019; 15: 1: 42–46. [in Russian]
39. McClure N.S., Day T. A theoretical examination of the relative importance of evolution management and drug development for managing resistance. *Proc Biol Sci* 2014; 281: 1797.
40. Lindgren H., Sjöstedt A. Gallium Potentiates the Antibacterial Effect of Gentamicin against *Francisella tularensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 1: 288–295.
41. Su F.Y., Chen J., Son H.N., Kelly A.M., Convertine A.J., West T.E. et al. Polymer-augmented liposomes enhancing antibiotic delivery against intracellular infections. *Biomater Sci* 2018; 6: 7: 1976–1985.
42. Павлович Н.В., Цимбалистова М.В. Способ снижения резистентности возбудителя туляремии к цефалоспорином (варианты). Патент на изобретение RUS 2630645, 2016 март 31. / Pavlovich N.V., Tsimbalistova M.V. Sposob snizheniya rezistentnosti vozbuditelya tulyaremii k tsefalosporinam (varianty). Patent na izobretenie RUS 2630645, 2016 mart 31. [in Russian]
43. Conley J., Yang H., Wilson T., Blasetti K., Di Ninno V., Schnell G. et al. Aerosol delivery of liposome-encapsulated ciprofloxacin: aerosol characterization and efficacy against *Francisella tularensis* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 6: 1288–1292.
44. Hamblin K.A., Wong J.P., Blanchard J.D., Atkins H.S. The potential of liposome-encapsulated ciprofloxacin as a tularemia therapy. *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4: 79.
45. Siebert C., Lindgren H., Ferré S., Villers C., Boisset S., Perard J. et al. *Francisella tularensis*: FupA mutation contributes to fluoroquinolone resistance by increasing vesicle secretion and biofilm formation. *Emerg Microbes Infect* 2019; 8: 1: 808–822.
46. Milton M.E., Minrovic B.M., Harris D.L., Kang B., Jung D., Lewis C.P. et al. Re-sensitizing Multidrug Resistant Bacteria to Antibiotics by Targeting Bacterial Response Regulators: Characterization and Comparison of Interactions between 2-Aminoimidazoles and the Response Regulators BfmR from *Acinetobacter baumannii* and QseB from *Francisella* spp. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2018; 5: 15.
47. Dean S.N., van Hoek M.L. Screen of FDA-approved drug library identifies maprotiline, an antibiofilm and antivirulence compound with QseC sensor-kinase dependent activity in *Francisella novicida*. *Virulence* 2015; 6: 5: 487–503.
48. Propst C.N., Nwabueze A.O., Kanev I.L., Pepin R.E., Gutting B.W., Morozov V.N. et al. Nanoaerosols reduce required effective dose of liposomal levofloxacin against pulmonary murine *Francisella tularensis* subsp. novicida infection. *J Nanobiotechnology* 2016; 14: 29.
49. Sutherland M.D., Goodyear A.W., Troyer R.M., Chandler J.C., Dow S.W., Belisle J.T. Post-exposure immunization against *Francisella tularensis* membrane proteins augments protective efficacy of gentamicin in a mouse model of pneumonic tularemia. *Vaccine* 2012; 30: 33: 4977–4982.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Щипелева Ирина Александровна — к. б. н., в. н. с., учёный секретарь, врио начальника научного отдела ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону

Марковская Елена Ивановна — к. м. н., с. н. с. научного отдела ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону

Кретенчук Оксана Фёдоровна — к. б. н., с. н. с. научного отдела ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону