

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ  
МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАТОГЕННЫХ СВОЙСТВ  
НЕКОТОРЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ**

Анисимова А. С. <sup>1</sup>,

Аронова Н. В. <sup>1</sup>,

Цимбалистова М. В. <sup>1</sup>,

Павлович Н. В. <sup>1</sup>,

Левченко А. С. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория природно–очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора.

**COMPARATIVELY ASSESSED BIOLOGICAL MODELS FOR  
DETERMINING THE PATHOGENIC PROPERTIES OF CERTAIN  
PATHOGENS CAUSING COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

Anisimova A. S. <sup>a</sup>,

Aronova N. V. <sup>a</sup>,

Tsimbalistova M. V. <sup>a</sup>,

Pavlovich N. V. <sup>a</sup>,

Levchenko A. S. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor.

**Резюме**

В последние годы представляет интерес поиск альтернативных, т.н. суррогатных моделей для изучения биологических свойств различных микроорганизмов. Целью настоящей работы явилась оценка применения личинок *Galleria mellonella* для определения патогенного потенциала возбудителей внебольничных пневмоний по сравнению с моделью лабораторных животных (белые мыши). Все исследованные штаммы были выделены из мокроты больных на базе ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора и идентифицированы методом времяпролетной масс-спектрометрии. Вирулентность штаммов оценивали при экспериментальной инфекции белых мышей и личинок *G. mellonella* при заражении различными концентрациями микробов (КОЕ/мл). Как установлено, гипермукоидный вариант клебсиелл вызывал гибель белых мышей в дозе  $\leq 10^3$  КОЕ/мышь, тогда как классический морфотип был апатогенным даже в дозе  $10^6$  КОЕ/мышь. В тоже время, при инфицировании личинок двумя морфотипами достоверной разницы в патогенности исследуемых морфотипов выявить не удалось. Клинические изоляты семейства *Enterobacteriaceae* не вызывали заболевания у белых мышей даже при дозе заражения  $10^6$  КОЕ/мышь. При этом *E. coli* и *E. kobei* обуславливали летальный процесс у (90%) *G. mellonella*. Исключение составил *E. cloacae*, который вызывал гибель лишь у 10% особей. В отличие от модели белых мышей, такие редко изолируемые условно-патогенные бактерии как *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium gleum*, *Rhizobium radiobacter*, *Pantoea agglomerans* вызывали 100% гибель личинок. Изучение вирулентности разных видов стафилококков показало, что *S. aureus* и *S. haemolyticus* обладали высоким патогенным потенциалом для личинок, тогда как *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* характеризовались достоверно меньшей способностью вызывать инфекцию. При использовании суррогатной модели на клинических изолятах различных видов грибов обнаружено, что

наибольшей патогенностью для личинок характеризовались *C. albicans*, *C. tropicalis* и *G. capitatum*, а *C. glabrata* и *C. krusei*, рассматриваемые как более инвазивные виды вызывали лишь частичную гибель группы особей в отдаленные сроки. Таким образом, изучение патогенности различных видов микроорганизмов требует подбора наиболее адекватной биологической модели.

**Ключевые слова:** *Galleria mellonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., дрожжи и дрожжеподобные грибы, патогенность, биомодели.

**Abstract**

In recent years, it has been of interest to search for alternative, so-called surrogate models to investigate bacterial pathogenicity. The current work was aimed at comparing two biological models (using white mice and *Galleria mellonella* larvae) to evaluate the pathogenic potential of community-acquired pneumonia agents. All the studied strains were isolated from the sputum of patients at the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor and identified by time-of-flight mass spectrometry. The virulence of the pathogen strains was evaluated when white mice and *G. mellonella* larvae were experimentally infected by microbes at various doses (CFU/ml). It was found that the hypermucoid variant of *Klebsiella pneumoniae* caused death of white mice at a dose of  $<10^3$  CFU/mouse, whereas the classical morphotype was apathogenic even at a dose of  $10^6$  CFU/mouse. At the same time, when the larvae were infected with two morphotypes, no difference in pathogenicity was observed. Other clinical isolates of the *Enterobacteriaceae* family caused no disease in white mice even at an infection dose of  $10^6$  CFU/mouse. However, *E. coli* and *E. kobei* caused the lethal process in (90%) in *G. mellonella* larvae. The exception was *E. cloacae*, which caused death in as few as 10% of individuals. In contrast to white mice, 100% of larvae died upon infection with *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium gleum*, *Rhizobium radiobacter*, and *Pantoea agglomerans*. The virulence study of different staphylococcal species showed that *S. aureus* and *S. haemolyticus* had a high pathogenic potential for larvae, whereas *S. epidermidis* and *S. saprophyticus* were characterized by significantly lower potential to cause infection. In the surrogate model, clinical isolates of various fungal species: *C. albicans*, *C. tropicalis*, and *G. capitatum* – were most pathogenic for larvae, whereas *C. glabrata* and *C. krusei*, known as most invasive species, caused the delayed death of several individuals. Thus, the pathogenicity study of various microbial species requires to choose most appropriate biological model.

**Keywords:** *Galleria mellonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., yeast and yeast-like fungi, pathogenicity, biomodels.

1 **1 Введение**

2 Патогенность является генетически обусловленным свойством бактерий  
3 вызывать инфекционный процесс [4]. Традиционными лабораторными  
4 биологическими моделями для изучения патогенных свойств возбудителей  
5 инфекционных болезней являются позвоночные, такие как белые мыши,  
6 морские свинки, кролики и др. [10]. Однако, их использование в  
7 исследованиях связано с этическими вопросами, что является одной из  
8 проблем в современном мире.

9 В 1986 году в Страсбурге была принята первая европейская конвенция о  
10 защите животных, используемых для экспериментов или в иных научных  
11 целях, которая постоянно пересматривается, а регулирование процесса по их  
12 использованию в исследованиях становится более жестким [29]. В основу этой  
13 программы легли руководящие принципы, известные как «три R»: замена  
14 (Replacement), уменьшение (Reduction) и уточнение (Refinement), впервые  
15 предложенные Расселом и Берчем в 1959 году [30]. Эти правила были  
16 выдвинуты не только для того, чтобы помочь исследователям в поиске  
17 доступных в настоящее время методов, но и для стимулирования разработки  
18 новых инструментов и методологий, выражая фундаментальные цели науки  
19 [34].

20 Все работы по экспериментальному заражению биологических моделей  
21 требуют разрешений и соответствия руководящим принципам этического  
22 обращения с ними, что приводит к значительному удлинению сроков  
23 получения результатов [15].

24 В качестве альтернативы в последние годы все чаще применяются иные,  
25 т.н. суррогатные модели [26]. Например, известны различные виды  
26 беспозвоночных, которые применяются для исследования взаимодействий  
27 хозяин–паразит, в частности, плодовая мушка *Drosophila melanogaster*,  
28 нематода *Caenorhabditis elegans* и большая восковая моль *Galleria mellonella*  
29 [25]. Следует особо подчеркнуть, что они не имеют болевых рецепторов

30 (ноцицепторов), следовательно, для них не существует ограничительных  
31 этических правил [14].

32 *G. mellonella*, а точнее ее личинки, в последние годы являются одними  
33 из наиболее изучаемых беспозвоночных для различных целей – оценки  
34 вирулентности микроорганизмов, антимикробной эффективности  
35 лекарственных препаратов (ЛП) и др. [11, 13, 24, 27, 35, 36]. Исследователями  
36 отмечено множество преимуществ личинок по сравнению с млекопитающими,  
37 а именно: их низкая стоимость и обслуживание; отсутствие  
38 специализированного оборудования и помещений; инкубация при 37°C, т.е.  
39 оптимальной температуре теплокровных хозяев [20, 21, 33]. Более того, они в  
40 качестве биологических моделей позволяют получать результаты  
41 экспериментов в более короткие сроки [32].

42 В литературе имеются сведения о широком использовании личинок в  
43 качестве модели инфекции для изучения патогенного потенциала  
44 бактериальных и грибковых возбудителей *Klebsiella pneumoniae*,  
45 *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.* и другие [12, 16, 23, 28]. Тем не менее,  
46 сведения о влиянии индивидуальных межштаммовых различий крайне  
47 малочисленны. Поэтому, вопрос о том, насколько эта модель адекватна для  
48 характеристики различных видов микроорганизмов изучен недостаточно.

49 Целью настоящей работы явилась оценка адекватности применения  
50 личинок *Galleria mellonella* по сравнению с моделью лабораторных животных  
51 (белые мыши) для определения патогенного потенциала возбудителей  
52 внебольничных пневмоний.

## 53 2 Материалы и методы

54 Все исследованные штаммы были выделены из мокроты больных с  
55 внебольничными пневмониями в период с 2020 по 2024 гг. на базе ФКУЗ  
56 Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора с помощью  
57 бактериологического метода в соответствии с регламентирующими  
58 документами [6, 7].

59 Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом  
60 времяпролетной масс–спектрометрии с матрично–активированной лазерной  
61 десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) на масс–спектрометре  
62 Autoflexspeed III BrukerDaltonics (Германия) с программным обеспечением  
63 MALDI Biotyper. Полученные масс–спектры сравнивали с базой данных  
64 компании Bruker версия 3.1.66 (BrukerDaltonics, Германия). Значение  
65 показателя Score 2,0–2,3 оценивали как высокую вероятность видовой  
66 идентификации. Подготовку образцов для исследования всех видов  
67 микроорганизмов, кроме *Candida* spp., выполняли методом прямого нанесения  
68 материала на мишень в соответствии с инструкцией к прибору. Для грибов  
69 пробоподготовку проводили с помощью экстракции этанолом и муравьиной  
70 кислотой [1].

71 Для индукции инфекционного процесса изучены клинические изоляты  
72 *Klebsiella pneumoniae* (классического и гипермукоидного морфотипов),  
73 *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*,  
74 *Chryseobacterium gleum*, *Staphylococcus* spp., *Candida* spp., *Geotrichum capitatum*  
75 и других редковстречающихся патогенов (*Rhizobium radiobacter*, *Pantoea*  
76 *agglomerans*).

77 Для эксперимента были использованы суточные культуры  
78 микроорганизмов, выращенных на соответствующих питательных средах при  
79 температуре 37° С в течение 24 часов.

80 Вирулентность отобранных штаммов оценивали на традиционной  
81 модели экспериментальной инфекции белых мышей при внутрибрюшинном  
82 заражении в дозе 10<sup>3</sup> и 10<sup>6</sup> КОЕ/животное (по 4 мыши на каждую  
83 концентрацию) и оценивали по степени гибели животных. В случае гибели от  
84 заражающей дозы 10<sup>3</sup> КОЕ/животное культуру рассматривали как  
85 вирулентную, а при отсутствии гибели от заражающей дозы 10<sup>6</sup>  
86 КОЕ/животное – как слабовирулентную (авирулентную). Протоколы работы с  
87 животными одобрены комиссией по биоэтике ФКУЗ Ростовский-на-Дону

88 противочумный институт Роспотребнадзора (протоколы №14 от 08.12.2022 г.,  
89 №10 от 10.10.2023 г., №2 от 17.01.2024 г., №9 от 02.04.2024 г., №13 от  
90 14.05.2024 г.).

91 Стандартизированных по весу и цвету личинок *G. mellonella* хранили в  
92 темноте при 4° С. Для экспериментов отбирали особей массой около 250-300  
93 мг без изменения окраски и инкубировали при комнатной температуре в  
94 течение 2 часов перед инъекцией, затем помещали в холодильник на 15-20  
95 мин. (для обездвиживания) и обрабатывали место введения 70% этанолом.  
96 Инфицирование осуществляли с использованием шприца Hamilton (10 мкл), в  
97 объеме 5-10 мкл бактериальной взвеси в различных концентрациях (КОЕ/мл),  
98 а зараженных личинок помещали в чашки Петри, инкубировали при 37°С.  
99 Гибель контролировали ежедневно в течение 5-6 дней. Контролем служили  
100 группы интактных личинок, и которым вводили 5-10 мкл стерильного  
101 физиологического раствора [8].

102 Профили выживаемости *G. mellonella* определяли с использованием  
103 критерия логарифмического ранга и графиков выживаемости Каплана-  
104 Мейера. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [5].

105 Статистическую обработку полученных результатов проводили с  
106 помощью Z-теста и "Критерий хи-квадрат Пирсона". Достоверными считали  
107 различия при  $p < 0,05$  [5].

### 108 3 Результаты исследования

109 Проведено сравнительное изучение использования разных  
110 биологических моделей для оценки патогенного потенциала клинических  
111 изолятов различных видов микроорганизмов.

112 Ранее нами было отмечено, что большинство гипермукоидных  
113 вариантов *K. pneumoniae* обладали достоверно более высокой вирулентностью  
114 для белых мышей ( $DCL \leq 10^3$  КОЕ/мышь), чем классические, которые не  
115 вызывали гибели животных даже при заражении  $10^6$  КОЕ/мышь ( $p < 0,05$ ) [2].

116 В то же время, представляло интерес изучить патогенность этих же

117 клинических изолятов для другой т.н. суррогатной модели – *G. mellonella*. Как  
118 установлено, при инфицировании личинок двумя вариантами клебсиелл в  
119 дозах  $10^4$ – $10^7$  КОЕ/личинку достоверной разницы в патогенности  
120 исследуемых морфотипов выявить не удалось. Следовательно, для этого вида  
121 микроорганизмов результаты оценки их патогенности с использованием  
122 белых мышей и личинок существенно отличались. Так, в отличие от  
123 авирулентного для белых мышей классического варианта *K. pneumoniae*, эти  
124 штаммы обуславливали смертельную инфекцию у *G. mellonella* (рис. 1).

125 Полученные данные обосновывают целесообразность изучения  
126 сопоставимости этих двух биологических моделей для других видов  
127 инфекционных агентов, в частности, таких представителей семейства  
128 *Enterobacteriaceae* как *E. coli*, *E. cloacae*, *E. kobei* (рис. 1). Как оказалось,  
129 изученные клинические изоляты этих видов, выделенные в этиологически  
130 значимых количествах от больных, не вызывали заболевания у белых мышей  
131 даже при дозе заражения  $10^6$  КОЕ/мышь. Вместе с тем, *E. coli* и *E. kobei*  
132 обуславливали летальный процесс у (90%) *G. mellonella* в дозе  $10^6$   
133 КОЕ/личинку. Исключение составил *E. cloacae*, который вызывал гибель лишь  
134 у 10% особей (рис. 1).

135 В последние годы особую настороженность вызывает возрастающая  
136 этиологическая роль возбудителей оппортунистических инфекций, которые  
137 на фоне снижения общего иммунного статуса человеческой популяции при  
138 коронавирусной инфекции приобрели значимость. Поэтому следующий этап  
139 исследования включал изучение патогенного потенциала этих  
140 микроорганизмов (*S. maltophilia*, *Chryseobacterium gleum*, *Rhizobium*  
141 *radiobacter*, *Pantoea agglomerans*), патогенность которых изучена  
142 недостаточно. Выявлено, что если эти виды апатогенны для белых мышей, то  
143 они способны вызывать 100% гибель личинок моли (исключение составил *S.*  
144 *maltophilia*, который вызывал гибель только у 30% особей) (рис.2).

145 Учитывая тот факт, что разные виды стафилококков занимали  
146 значительную долю в этиологической структуре возбудителей ВП,  
147 представлялось заманчивым изучение *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S.*  
148 *haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) на суррогатной модели (*G.*  
149 *mellonella*). Сравнительный анализ вирулентности разных видов  
150 стафилококков показал, что *S. aureus* и *S. haemolyticus* обладали высоким  
151 патогенным потенциалом, вызывая гибель большинства личинок, тогда как *S.*  
152 *epidermidis* и *S. saprophyticus* характеризовались достоверно меньшей  
153 способностью вызывать инфекцию (рис. 3).

154 Ранее нами была зарегистрирована высокая частота изоляции дрожжей  
155 и дрожжеподобных грибов у больных с ВП на фоне коронавирусной инфекции  
156 [3]. В работе была проведена оценка возможности использования суррогатной  
157 модели для определения патогенности клинических изолятов различных  
158 видов грибов (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* и *G. capitatum*).  
159 Результаты проведенного исследования выявили, что наибольшей  
160 патогенностью для личинок характеризовались *C. albicans*, *C. tropicalis* и *G.*  
161 *capitatum* (рис. 4).

162 При этом *C. glabrata* и *C. krusei* вызывали либо частичную гибель  
163 группы особей, либо гибель в отдаленные сроки.

#### 164 4 Обсуждение результатов

165 В результате проведенного исследования установлено, что белые мыши  
166 позволяют дифференцировать по признаку патогенности гипермукоидные и  
167 классические варианты *K. pneumoniae*. В тоже время при использовании  
168 модели *G. mellonella* нам не удалось выявить достоверную разницу в  
169 патогенном потенциале различных морфотипов клебсиелл. Наши данные  
170 согласуются с результатами других авторов, также показавших, что  
171 использование личинок не позволяет четко разделять гипервирулентные и  
172 классические варианты этого вида [31]. Таким образом, показана

173 неадекватность применения суррогатной модели для выявления патогенного  
174 потенциала различных морфотипов *K. pneumoniae*.

175 Согласно данным литературы, известно, что стафилококки являются  
176 слабопатогенными для белых мышей при заражении менее  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/мл [9,  
177 17]. Более того, для оценки их вирулентности применяются трудоемкие и не  
178 гуманные эксперименты (ожоговая модель инфекции, стоматит крыс и т.д.)  
179 [22]. При использовании белых мышей внутрибрюшинно инфицированных  
180 стафилококками нам не удалось зарегистрировать гибель лабораторных  
181 животных даже в дозе  $10^6$  КОЕ/мышь. В противоположность этому, виды  
182 *S. aureus* и *S. haemolyticus* обладали высоким патогенным потенциалом при  
183 личиночной модели инфекции. Другие изученные виды (*S. epidermidis*, *S.*  
184 *saprophyticus*) характеризовались достоверно меньшей вирулентностью для  
185 личинок. В отличие от полученных нами результатов, по данным других  
186 исследователей, именно гемолитический стафилококк проявлял большую  
187 вирулентность для *G. mellonella* [28]. Нельзя исключить, что подобное  
188 расхождение результатов обусловлено межштаммовыми различиями, что  
189 требует дальнейшего изучения стафилококков на этой модели.

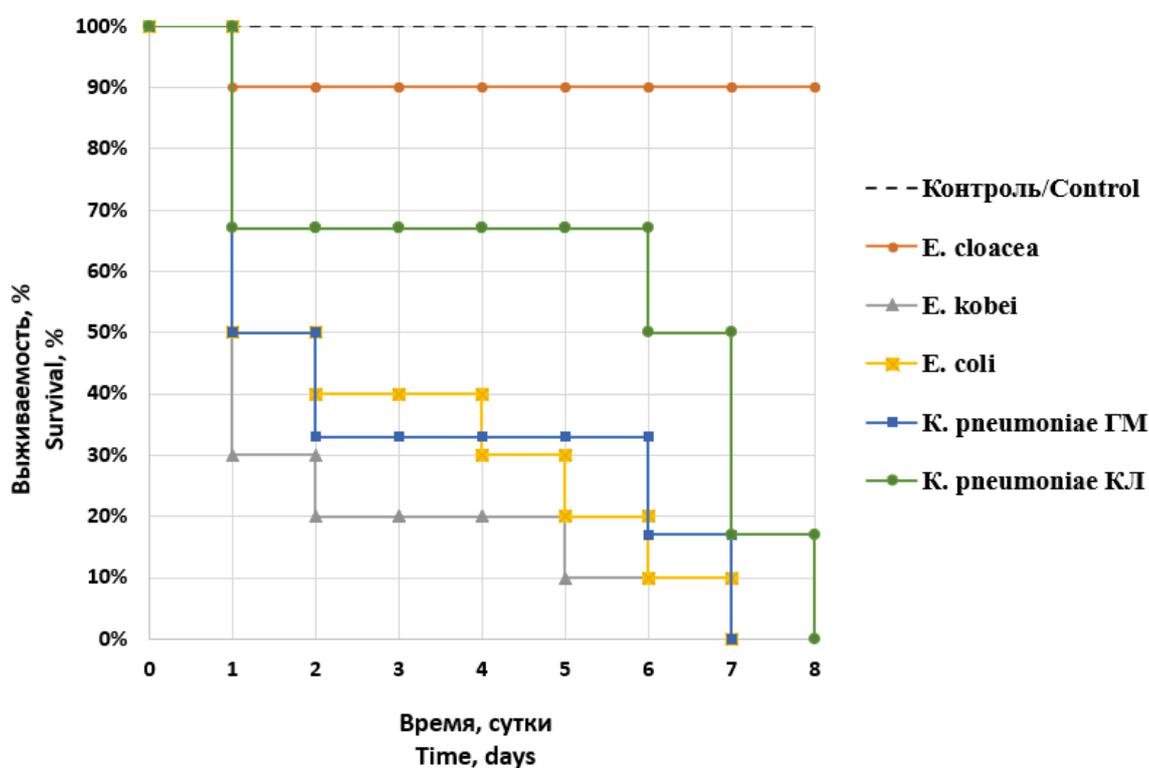
190 Как было установлено, *C. albicans*, *C. tropicalis* и *G. capitatum* обладали  
191 способностью вызывать летальную инфекцию у личинок. При этом  
192 удивительно, что *C. glabrata* и *C. krusei*, которые являются более патогенными  
193 для человека, вызывали лишь частичную гибель группы особей в отдаленные  
194 сроки [18, 19].

195 Несмотря на многолетнее использование личинок в качестве модельных  
196 организмов для определения патогенного потенциала возбудителей  
197 инфекционных болезней, многие вопросы изучены недостаточно. Поэтому для  
198 их уточнения необходимо накопление экспериментального материала по  
199 изучению различных видов микроорганизмов и адекватности применения той  
200 или иной биологической модели.

## РИСУНКИ

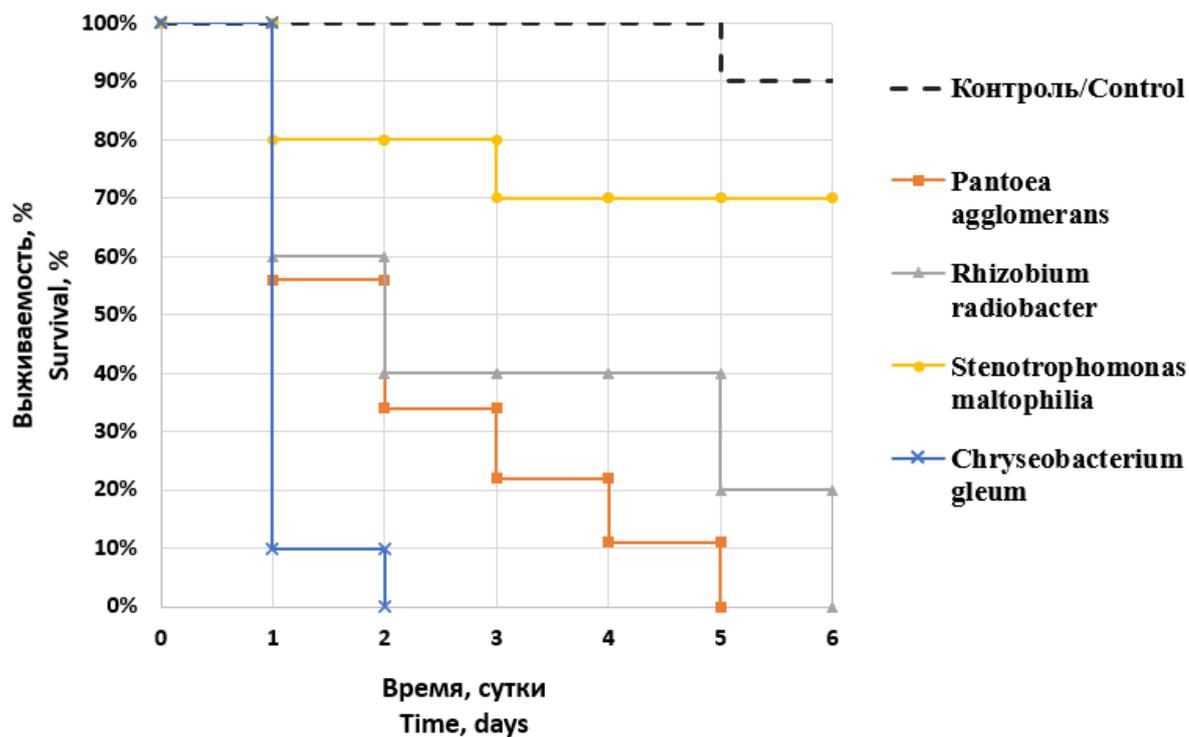
**Рисунок 1.** Кривая выживаемости личинок экспериментальных групп, зараженных суспензиями штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae* ( $10^6$  КОЕ/личинку). Метод Каплана-Мейера.

**Figure 1.** Survival curve of larvae of experimental groups infected with suspensions of strains of representatives of the *Enterobacteriaceae* family ( $10^6$  CFU/larva). The Kaplan-Meyer method.



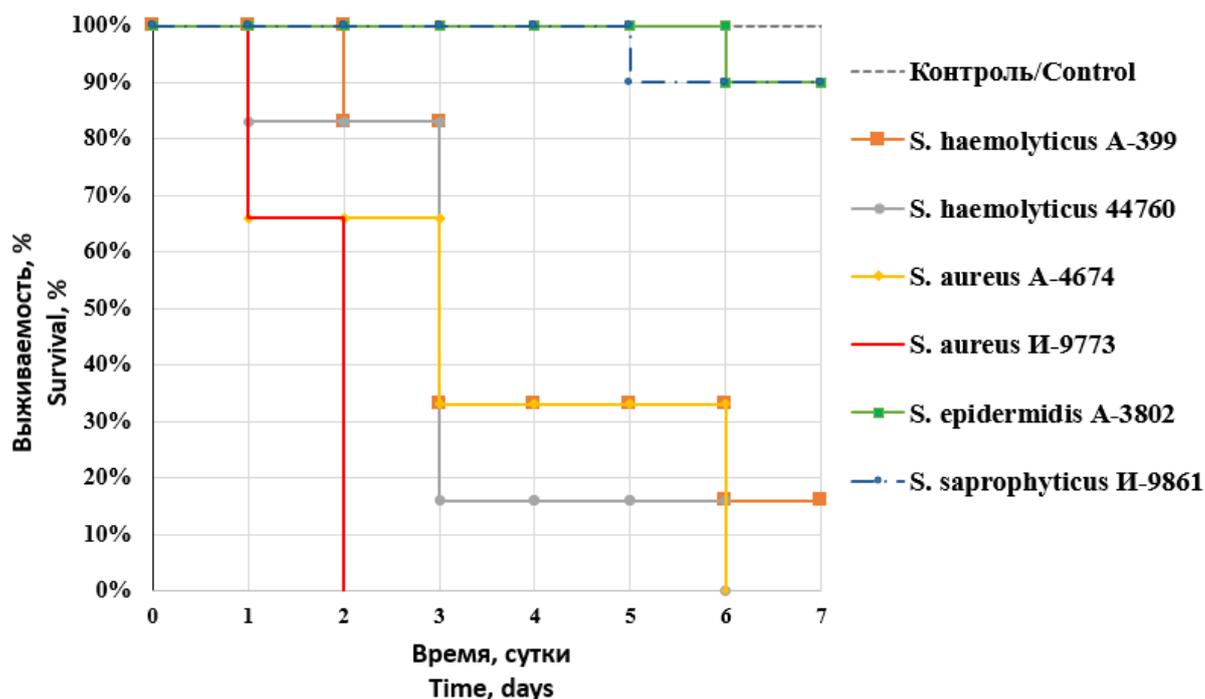
**Рисунок 2.** Кривая выживаемости личинок экспериментальных групп, зараженных суспензиями штаммов редких патогенов ( $10^6$  КОЕ/личинку). Метод Каплана-Мейера.

**Figure 2.** Survival curve of larvae of experimental groups infected with suspensions of rare pathogen strains ( $10^6$  CFU/larva). The Kaplan-Meier method.



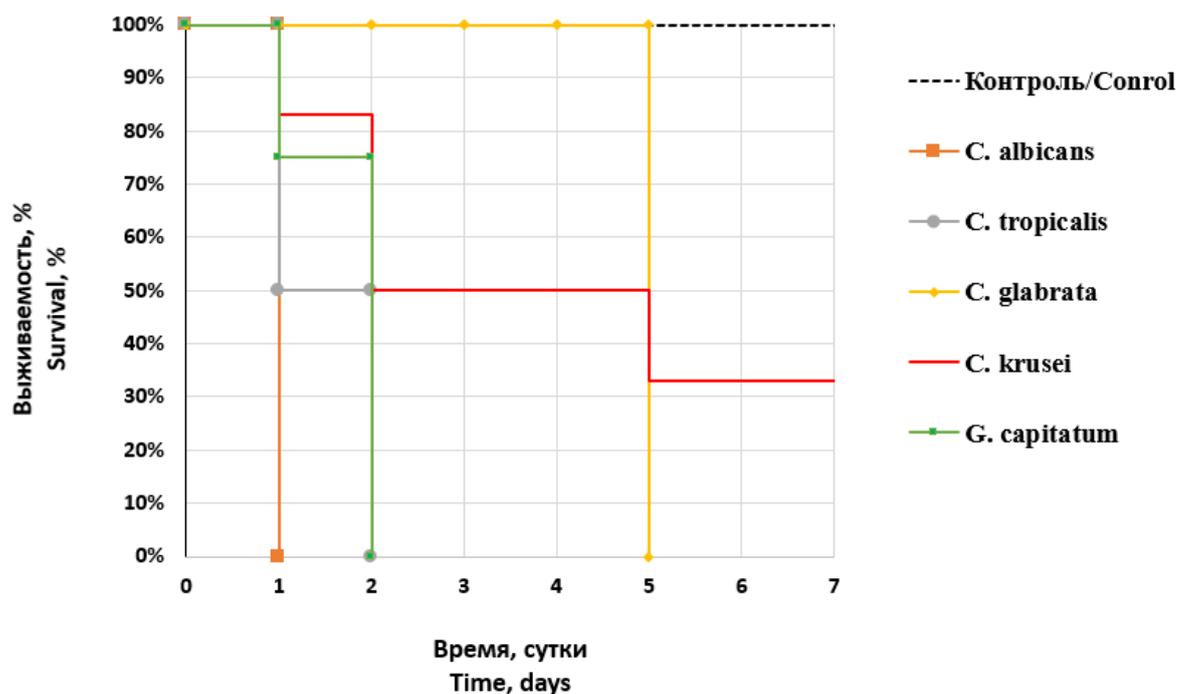
**Рисунок 3.** Кривая выживаемости личинок групп особей, зараженных суспензиями штаммов *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. saprophyticus* и *S. epidermidis* ( $10^6$  КОЕ/личинку). Метод Каплана-Мейера.

**Figure 3.** Survival curve of larvae of groups of individuals infected with suspensions of *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. saprophyticus* and *S. epidermidis* strains ( $10^6$  CFU/larva). The Kaplan-Meier method.



**Рисунок 4.** Кривая выживаемости групп особей, зараженных суспензиями штаммов грибов ( $10^6$  КОЕ/личинку). Метод Каплана-Мейера.

**Figure 4.** Survival curve of groups of individuals infected with suspensions of fungal strains ( $10^6$  CFU/larva). The Kaplan-Meyer method.



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Анисимова А.С.** – младший научный сотрудник;

адрес: г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40, 344002;

телефон: 8(928)177-17-10;

e-mail: anisimova\_as@antiplague.ru

**Anisimova A.S.** – Junior Researcher;

telephone: 8(928)177-17-10;

e-mail: anisimova\_as@antiplague.ru

### **Блок 2. Информация об авторах**

**Аронова Н.В.** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник;

**Aronova N.V.** – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher;

**Цимбалистова М.В.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;

**Tsimbalistova M.V.** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher;

**Павлович Н.В.** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, и.о. начальника отдела природно-очаговых и зоонозных инфекций;

**Pavlovich N.V.** – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Acting Head of the Department of Natural Focal and Zoonotic Infections;

**Левченко А.С.** – заведующий питомником (виварием) ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора;

**Levchenko A.S.** – Head of the nursery (vivarium) of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor.

**Блок 3. Метаданные статьи**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ  
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАТОГЕННЫХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ  
ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

COMPARATIVE ASSESSMENT OF DIFFERENT BIOLOGICAL MODELS  
FOR DETERMINING THE PATHOGENIC PROPERTIES OF CERTAIN  
PATHOGENS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОМОДЕЛЕЙ  
COMPARATIVE ASSESSMENT OF BIOMODELS

**Ключевые слова:** *Galleria mellonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., дрожжи и дрожжеподобные грибы, патогенность, биомодели.

**Keywords:** *Galleria mellonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., yeast and yeast-like fungi, pathogenicity, biomodels.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 7,

количество таблиц – 0,

количество рисунков – 4.

28.03.2025

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Анисимова А.С., Полеева М.В., Аронова Н.В., Цимбалистова М.В., Павлович Н.В. Особенности идентификации грибов рода <i>Candida</i> с помощью масс-спектрометрического анализа (MALDI-ToF MS) // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 4. С. 244-249.	Anisimova A.S., Poleeva M.V., Aronova N.V., Tsimbalistova M.V., Pavlovich N.V. Peculiarities of <i>Candida</i> yeast identification by mass spectrometric analysis (MALDI-ToF MS). <i>Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika</i> (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2022; 67 (4): 244-249 (in Russ.)	DOI: <a href="https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-4-244-249">https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-4-244-249</a>

2	<p>Анисимова А.С., Павлович Н.В., Аронова Н.В., Цимбалистова М.В., Гудуева Е.Н., Пасюкова Н.И., Теплякова Е.Д., Носков А.К. Биологические свойства и антибиотикорезистентность <i>Klebsiella pneumoniae</i> и её роль в этиологической структуре возбудителей внебольничных пневмоний // Антибиотики и Химиотерапия. 2023. Т. 68, № 5-6. С. 11-18.</p>	<p>Anisimova A. S., Pavlovich N. V., Aronova N. V., Tsimbalistova M. V., Gudueva E. N., Pasyukova N. I., Teplyakova E. D., Noskov A. K. Biological properties and antibiotic resistance of <i>Klebsiella pneumoniae</i> and its role in the etiological structure of community-acquired pneumonia pathogens. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2023; 68 (5–6): 11–18.</p>	<p>DOI: <a href="https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-11-18">https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-11-18</a></p>
3	<p>Аронова Н.В., Павлович Н.В., Цимбалистова М.В., Полеева М.В., Анисимова А.С., Водопьянов С.О.,</p>	<p>Aronova N.V., Pavlovich N.V., Tsymbalistova M.V., Poleeva M.V., Anisimova A.S.,</p>	<p>DOI: <a href="https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-38-44">https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-38-44</a></p>

	Носков А.К. Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода <i>Candida</i> у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями // Антибиотики и Химиотерапия. 2021. Т. 66, № 7-8. С. 38-44.	Vodopyanov S.O., Noskov A.K. Species Diversity And Resistance Markers of <i>Candida</i> Yeasts In COVID Positive and COVID Negative Patients With Community-Acquired Pneumonia. <i>Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy</i> . 2021; 66(7-8):38-44. (In Russ.)	
4	Большая российская энциклопедия		<a href="https://bigenc.ru/c/patogennost-b0e100">https://bigenc.ru/c/patogennost-b0e100</a>
5	Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М., Практика, 1998. — 459 с.	Glants S.A. <i>Medical and biological statistics</i> . Translated from English. Moscow, Praktika, 1998. 459 p.	

6	Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания МУК 4.2.3115-13. М. 2013.	Laboratory diagnostics of community-acquired pneumonia: Methodological guidelines MUK 4.2.3115-13. Moscow, 2013.	
7	Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации МР 4.2.0114-16. М. 2016.	Laboratory diagnostics of community-acquired pneumonia of pneumococcal etiology: Methodological recommendations MR 4.2.0114- 16. Moscow, 2016.	
8	Салмова Ю.В., Никифорова Л.Р., Боровкова К.Е. Разработка модели бактериальной инфекции личинок <i>Galleria mellonella</i> (большая восковая моль // Лабораторные животные для	Salmova J.V., Nikiforova L.R., Borovkova K.E. Development of a bacterial infection model of <i>Galleria mellonella</i> larvae (greater wax moth). Laboratory	DOI: <a href="https://doi.org/10.57034/2618723">https://doi.org/10.57034/2618723</a> X-2022-03-05.

	научных исследований. 2022. Т. 3. С. 40–49.	Animals for Science. 2022; 3 40–49.	
9	Akinkunmi E.O., Adeyemi O.I., Igbeneghu O.A., Olaniyan E.O., Omonisi A.E., Lamikanra A. The pathogenicity of <i>Staphylococcus epidermidis</i> on the intestinal organs of rats and mice: an experimental investigation. BMC Gastroenterol., 2014, vol. 14, pp. 126.	–	DOI: 10.1186/1471-230X-14-126
10	Baumans V. Science-based assessment of animal welfare: laboratory animals. Rev. Sci. Tech., 2005, vol. 24, no. 2, pp. 503-13.	–	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16358504/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16358504/</a>
11	Champion O.L., Wagley S., Titball R.W. <i>Galleria mellonella</i> as a model host for microbiological and toxin research. Virulence, 2016, vol. 7, no. 7, pp. 840–845.	–	DOI: 10.1080/21505594.2016.1203486

12	Curtis A., Binder U., Kavanagh K. <i>Galleria mellonella</i> larvae as a model for investigating fungal-host interactions. <i>Front. Fungal. Biol.</i> , 2022, vol. 3, pp. 893494.	–	DOI: 10.3389/ffunb.2022.893494
13	Cutuli M.A., Petronio P.G., Vergalito F., Magnifico I., Pietrangelo L., Venditti N., Di Marco R. <i>Galleria mellonella</i> as a consolidated in vivo model hosts: new developments in antibacterial strategies and novel drug testing. <i>Virulence</i> , 2019, vol. 10, no. 1, pp. 527–541.	–	DOI: 10.1080/21505594.2019.1621649
14	Eisemann C.H., Jorgensen W.K., Merritt D.J., Rice M.J., Cribb B.W., Webb P.D., Zalucki M.P. Do insects feel pain? — A biological view. <i>Experientia</i> , 1984, vol. 40, pp. 164–167.	–	DOI: 10.1007/BF01963580

15	<p>García-Lara J., Needham A. J., Foster S. J. Invertebrates as animal models for <i>Staphylococcus aureus</i> pathogenesis: a window into host–pathogen interaction. FEMS. Immunol. Med. Microbiol., 2005, vol. 43, no. 3, pp. 311–323.</p>	–	<p>DOI: 10.1016/j.femsim.2004.11.003</p>
16	<p>Giammarino A., Bellucci N., Angiolella L. <i>Galleria mellonella</i> as a model for the study of fungal pathogens: advantages and disadvantages. Pathogens., 2024, vol. 13, no. 3, pp. 233.</p>	–	<p>DOI: 10.3390/pathogens13030233</p>
17	<p>Gunn B.A. Comparative virulence of human isolates of coagulase-negative staphylococci tested in an infant mouse weight retardation model. J. Clin. Microbiol., 1989, vol. 27, no. 3, pp. 507-511.</p>	–	<p>DOI: 10.1128/jcm.27.3.507-511.1989</p>

18	Hassan Y., Chew S.Y., Than L.T.L. <i>Candida glabrata</i> : pathogenicity and resistance mechanisms for adaptation and survival. J. Fungi. (Basel)., 2021, vol. 7, no. 8, pp. 667.	–	DOI: 10.3390/jof7080667
19	Jamiu A.T., Albertyn J., Sebolai O.M., Pohl C.H. Update on <i>Candida krusei</i> , a potential multidrug-resistant pathogen. Med. Mycol., 2021, vol. 59, no. 1, pp. 14-30.	–	DOI: 10.1093/mmy/myaa031
20	Kavanagh K., Sheehan G. The use of <i>Galleria mellonella</i> larvae to identify novel antimicrobial agents against fungal species of medical interest. J. Fungi. (Basel), 2018, vol. 4, no. 3, pp. 113.	–	DOI: 10.3390/jof4030113
21	Lemaitre B., Hoffmann J. The host defense of <i>Drosophila melanogaster</i> . Annu. Rev. Immunol., 2007, vol. 25, pp. 697-743.	–	DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022 106.141615.

22	Liang H., Wang Y., Liu F., Duan G., Long J., Jin Y., Chen S., Yang H. The application of rat models in <i>Staphylococcus aureus</i> infections. <i>Pathogens.</i> , 2024, vol. 13, no. 6, pp. 434.	–	DOI: 10.3390/pathogens13060434
23	Mai D., Wu A., Li R., Cai D., Tong H., Wang N., Tan J. Identification of hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> based on biomarkers and <i>Galleria mellonella</i> infection model. <i>BMC. Microbiol.</i> , 2023, vol. 23, no 1, pp. 369.	–	DOI: 10.1186/s12866-023-03124-0
24	Ménard G., Rouillon A., Cattoir V., Donnio P.Y. <i>Galleria mellonella</i> as a suitable model of bacterial infection: past, present and future. <i>Front. Cell. Infect. Microbiol.</i> , 2021, no. 11, pp. 782733.	–	DOI: 10.3389/fcimb.2021.782733

25	Nathan S. New to <i>Galleria Mellonella</i> . Virulence, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 371–374.	–	DOI: 10.4161/viru.28338
26	Pereira T.C., de Barros P.P., Fugisaki L.R.O., Rossoni R.D., Ribeiro F.C., de Menezes R.T., Junqueira J.C., Scorzoni L. Recent advances in the use of <i>Galleria mellonella</i> model to study immune responses against human pathogens. J. Fungi. (Basel), 2018, vol. 4, no. 4, pp. 128.	–	DOI: 10.3390/jof4040128
27	Pereira M.F., Rossi C.C., da Silva G.C., Rosa J.N., Bazzolli D.M.S. <i>Galleria mellonella</i> as an infection model: an in-depth look at why it works and practical considerations for successful application. Pathog. Dis., 2020, vol. 78, no. 8, pp. ftaa056.	–	DOI: 10.1093/femspd/ftaa056
28	Qin M., Chen P., Deng B., He R., Wu Y., Yang Y., Deng W., Ding X., Yang F., Xie C.,	–	DOI: 10.1128/spectrum.02342-21

	Yang Y., Tian G.B. The emergence of a multidrug-resistant and pathogenic ST42 lineage of <i>Staphylococcus haemolyticus</i> from a hospital in China. <i>Microbiol. Spectr.</i> , 2022, vol. 10, no. 3, pp. e0234221.		
29	Richmond J. The 3rs - Past, Present and Future. <i>Scand. J. Lab. Anim. Sci.</i> , 2000, vol. 27, no. 2, pp. 84–92.	–	DOI: 10.23675/sjlas.v27i2.19
30	Russell, W. M. S., Burch, R. L., & Hume, C. W. (1959). The principles of humane experimental technique (Vol. 238). London: Methuen	–	<a href="https://www.semanticscholar.org/paper/The-Principles-of-Humane-Experimental-Technique-Russell-Burch/7fe3176121a3885e484eb154c381139bc6c2312d">https://www.semanticscholar.org/paper/The-Principles-of-Humane-Experimental-Technique-Russell-Burch/7fe3176121a3885e484eb154c381139bc6c2312d</a>
31	Russo T.A., MacDonald U. The <i>Galleria mellonella</i> infection model does not accurately differentiate between hypervirulent and classical <i>Klebsiella</i>	–	DOI: 10.1128/mSphere.00850-19

	<i>pneumoniae</i> . mSphere., 2020, vol. 5, no. 1, pp. e00850-19.		
32	Serrano I., Verdial C., Tavares L., Oliveira M. The virtuous <i>Galleria mellonella</i> model for scientific experimentation. Antibiotics (Basel), 2023, vol. 12, no. 3, pp. 505.	–	DOI: 10.3390/antibiotics12030505
33	Sheehan G., Garvey A., Croke M., Kavanagh K. Innate humoral immune defences in mammals and insects: The same, with differences? Virulence, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 1625-1639.	–	DOI: 10.1080/21505594.2018.1526531
34	Tannenbaum J., Bennett B.T. Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci., 2015, vol. 54, no. 2, pp. 120-132.	–	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4382615/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4382615/</a>

35	Tsai C.J.-Y., Loh J.M.S., Proft T. <i>Galleria mellonella</i> infection models for the study of bacterial diseases and for antimicrobial drug testing. <i>Virulence</i> , 2016, vol. 7, no. 3, pp. 214–229.	–	DOI: 10.1080/21505594.2015.1135289
36	Wojda I., Staniec B., Sulek M., Kordaczuk J. The greater wax moth <i>Galleria mellonella</i> : biology and use in immune studies. <i>Pathog. Dis.</i> , 2020, vol. 78, no. 9, pp. ftaa057.	–	DOI: 10.1093/femspd/ftaa057