



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 202 360** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 38/16, A 61 P 31/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 97121577/14, 21.06.1996
(24) Дата начала действия патента: 21.06.1996
(30) Приоритет: 23.06.1995 US 60/000,435
(43) Дата публикации заявки: 27.11.1999
(46) Дата публикации: 20.04.2003
(56) Ссылки: Навашин С.М. и др. Рациональная антибиотикотерапия. - М.: Медицина, 1982, с. 28, с. 29, 25-26. Реферат из АБД Medline: Israil A. Lantibiotics. Bacteriol-Virusol-Parasitol-Epidemiol. 1992 37(3-4):1-8. Реферат из АБД Medline: Bierbaum G, Sahl HG. Lantibiotics-unusually modified bacteriocin-like peptides from gram-positive bacteria. Zentralbl Bakteriол 1993 Feb; 278(I):1-22. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. - М.: Высшая школа, 1969, с. 216. "Bacteriocins, microcins and Lantibiotics" NATO ASI Series 1995 v.65 p.71. Реферат из АБД Medline: Greenway DL et al Mechanism of the inhibitory action of linoleic acid on the growth of Staphylococcus aureus J-Gen-Microbiol 1979 Nov, 115(1):233-45. US 4980163 (PUBLIC HEALT RESEARCH INSTITUTE OF THE CITY OF NEW YORK), Dec 25, 1990. Jay P. Sandford et al. Guide to antimicrobial therapy. 1994 Antimicrobial therapy, Inc., tabl. 4A.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 23.12.1997
(86) Заявка РСТ: US 96/10756 (21.06.1996)
(87) Публикация РСТ: WO 97/00694 (09.01.1997)
(98) Адрес для переписки: 127055, Москва, а/я 11, пат.пов. Н.К.Попеленскому, рег.№ 31

(71) Заявитель:
ЭЙЗМБИЙ ИНК. (US)
(72) Изобретатель: БЛЭКБЭН Питер (US),
ГОУЛДСТЕЙН Бесс П. (US)
(73) Патентообладатель:
ЭЙЗМБИЙ ИНК. (US)
(74) Патентный поверенный:
Попеленский Николай Константинович

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ШТАММАМИ РОДА STAPHYLOCOCCUS, STREPTOCOCCUS ИЛИ ENTEROCOCCUS С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

(57)
Предложено: способ лечения инфекции, вызываемой штаммами рода Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus с множественной лекарственной устойчивостью лантоцином типа А из группы: низин, субтилин, эпидермин, галлидермин, рер-5. Лантоцин, в

частности низин, обнаруживал литическую и быструю бактерицидную активность в отношении клинических штаммов перечисленных возбудителей. Изобретение расширяет арсенал средств указанного назначения. 4 з.п. ф-лы, 3 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 202 360** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 38/16, A 61 P 31/04**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97121577/14 , 21.06.1996
(24) Effective date for property rights: 21.06.1996
(30) Priority: 23.06.1995 US 60/000,435
(43) Application published: 27.11.1999
(46) Date of publication: 20.04.2003
(85) Commencement of national phase: 23.12.1997
(86) PCT application:
US 96/10756 (21.06.1996)
(87) PCT publication:
WO 97/00694 (09.01.1997)
(98) Mail address:
127055, Moskva, al/ja 11, pat.pov.
N.K.Popelenskomu, reg.№ 31

(71) Applicant:
EhJEhMBIAJ INK. (US)
(72) Inventor: BLEhKBEhN Piter (US),
GOULDSTEJN Bess P. (US)
(73) Proprietor:
EhJEhMBIAJ INK. (US)
(74) Representative:
Popelenskij Nikolaj Konstantinovich

(54) **METHOD OF TREATMENT OF INFECTION CAUSED BY STRAINS OF GENUS STAPHYLOCOCCUS, STREPTOCOCCUS OR ENTEROCOCCUS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, infectious diseases, microbiology. SUBSTANCE: invention proposes method of treatment of infections caused by strains of genus Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus with multiple drug resistance to lantocins of type A from

the group: nisin, subtilin, epidermin, gallidermin, pep-5. Lantocin, in part nisin, shows lytic and rapid bactericidal activity with regards to clinic strains of the above enumerated pathogens. EFFECT: expanded assortment of agents of indicated designation. 5 cl, 3 tbl, 3 ex

Низин является бактериоцином, антимикробным соединением, продуцируемым содержащимся в пищевых продуктах организмом, и относится к группе родственных веществ, обозначаемых как лантибиотики (или здесь - лантоцины). Указанная группа включает также субтилины, эпидермин, галлидермин, пер 5, циннамицин, дурамицин и анковенин.

Низин продуцируется *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, принадлежащим к серологической группе N Lancefield [Mattic A.T.R. and Hirsch A., 1947 Lancet, 2, 5]. Низин является пептидом, состоящим из 34 аминокислотных остатков, и содержит пять кольцевых структур, перекрестно связанных тиозэфирными мостиками, которые образуют лантионин или β-метиллантионин. Эти тиозэфирные группы формируются в результате конденсации сульфгидрильных групп цистеина с дегидробоксовыми цепями, образованными из остатков серина, либо треонина в результате посттрансляционных модификаций пептида - предшественника низина.

Было показано, что низин действует как катионный поверхностно-активный агент, его активность может быть нейтрализована анионными детергентами [Ramseier H.R., 1960, Arch. Mikrobiol., 37, 57] и на молекулярном уровне низин действует на цитоплазматическую мембрану и ингибирует биосинтез пептидогликана [Raisinger et al., 1980, Arch. Mikrobiol., 127, 187]. Действие низина на вегетативных бактерий скорее всего является результатом зависимой от напряжения деполяризации плазматической мембраны с последующим проникновением пептида в липидный бислой, возможно, вследствие взаимодействия соседних молекул низина с образованием временной поры или канала. Молекулярные свойства низина и механизм его биосинтеза широко обсуждаются в недавних обзорах [Jung G. and Sahl H. - G., 1991, Nisin and Novel Lantibiotics ESCOM Science Publishers, Leiden].

Низин, как считают, имеет узкий спектр активности и в основном он активен только в отношении грамположительных бактерий за исключением тех случаев, когда его комбинируют с хелатирующим агентом, и низин проявляет неожиданную активность в отношении грамотрицательных бактерий и повышенную активность в отношении грамположительных бактерий (Патенты США 5135910; 5217950 и 5260271, выданные Blackburn et al.). Низин использовался как антимикробный консервант для пищевых продуктов и сертифицирован как безопасный препарат JEFCA различными национальными учреждениями, регулирующими использование пищевых добавок, включая такие США, Объединенного королевства и ЕЭС.

Сущность изобретения

Изобретение относится к способам профилактики и лечения заболеваний, обусловленных инфицированием устойчивых к антибиотикам патогенов. В способах используют низин и другие лантионинсодержащие бактериоцины (лантоцины), а также их структурные варианты, полученные методами генетической инженерии или химическим синтезом (полусинтетические соединения).

Способы, заявленные согласно изобретению, могут быть соответствующим образом использованы наряду с другими для контроля устойчивых к антибиотикам штаммов родов *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterococcus*.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Бактериальные инфекции, особенно те, которые приобретаются в больницах, стали более трудно поддающимися лечению частично в результате селекции клинических изолятов, устойчивых к тем антибиотикам, которые постоянно используются для терапии. В частности, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и метициллин-резистентные коагулазоотрицательные стафилококки (MRSE) приобрели устойчивость к большинству постоянно применяемых антибиотиков, за исключением гликопептидных антибиотиков ванкомицина и тейкопланина.

Несмотря на то, что ванкомицин является лекарственным препаратом выбора для этих инфекций, он не всегда клинически эффективен [Karchmer A.W., 1991, Annals of Internal Medicine, 115:739]. Энтерококковые инфекции всегда трудно поддавались лечению отчасти потому, что энтерококки по своей природе устойчивы ко многим антибактериальным агентам и частично, вследствие своей толерантности (устойчивости к уничтожению), к агентам, которые в норме бактерицидны для других видов бактерий [Murrey B.E., 1990, Clin. Microbio. Rev., 3: 46]. Недавно энтерококки приобрели резистентность к ванкомицину, и частота инфекций, вызванных ванкомицинустойчивыми изолятами энтерококков, возрастает до тревожного уровня, особенно в отделениях интенсивной терапии [Emori T.G. and R.P. Gaynes. 1993, Clin. Microbio. Rev., 6:428]. Возможен конъюгационный перенос генетической информации между энтерококками и стафилококками, и перенос устойчивости к ванкомицину осуществлен в лабораторных условиях [Noble W. C. et al., 1992, FEMS Microbiol. Lett. 72:195]; вследствие этого, вероятно, появление устойчивых к ванкомицину стафилококков является только вопросом времени. С точки зрения передающихся контактным путем инфекций возникающая среди стрептококков устойчивость имеет отношение, в частности, к пневмококкам [Thornsberry C. et al., 1993, Infections in Medicine 10 Suppl. D: 15; Stutman H.R., 1993, Infections in Medicine 10 Suppl. D: 51]. Высокотоксигенные штаммы стрептококков группы A [Anonymous, 1994, Morbidity Mortality Weekly report 43:401] и стафилококки (вызывающие некротизирующий фасцит и синдром токсического шока и подобные им заболевания) трудно поддаются контролю и часто приводят к быстрой смерти пациента. Ясно, что для борьбы с этими инфекциями требуются новые, более эффективные и быстродействующие антимикробные агенты.

Несмотря на то, что в принципе низин можно было бы использовать в определенных случаях, когда необходимы антимикробные агенты, и бактериоцин, как было показано в предварительных исследованиях на животных моделях, является эффективным [Mattic

A.T.R. and Hirsch, 1947, Lancet. 2, 5; Bavin E. M., et al., Lancet 1, 127; Gowans J.L., et al., 1952, Brit J. Pharmacol., 7: 438; Hirsch A. and Mattick A.T.R., 1949, Lancetii: 190], низин, как было обнаружено, является недостаточно действенным для терапевтического применения в медицине и ветеринарии. Актагардин и мерсацидин являются более современными лантионинсодержащими антимикробными пептидами, но обладают только умеренной активностью в отношении стафилококков и энтерококков по сравнению с используемыми в настоящее время терапевтическими агентами [Arioli V.etal., 1976, J. Antibiotics, 29: 511; Somma et al., 1977, Antimicrob. Ad. Chemother; Barrett M. S., et al., 1992, Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 15: 641] и, маловероятно, чтобы они обладали терапевтической ценностью.

Однако авторы изобретения обнаружили, что низин является сильным бактерицидным агентом в отношении патогенных штаммов грамотрицательных бактерий. В частности, авторы установили, что низин является бактерицидным в отношении современных изолятов *Staphylococcus aureus* с множественной лекарственной устойчивостью, метициллин-резистентных коагулазоотрицательных стафилококков, некротизирующего штамма стрептококков группы А и пневмококков с множественной лекарственной устойчивостью. Более того, авторы обнаружили, что низин является эффективным бактерицидным агентом в отношении энтерококков, включая ванкомицин-резистентные энтерококки. Поскольку энтерококки, как известно, устойчивы к антимикробным агентам, это наблюдение удивительно и оно решительно предполагает, что низин может иметь необыкновенную терапевтическую ценность. Поскольку считается, что повсеместное применение антимикробных агентов широкого спектра действия, особенно при пероральном введении и в низких дозах, приводит к массовому возникновению патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, удивительно, что хотя низин вводят в низких дозах в пищевые продукты, устойчивость к низину и перекрестная устойчивость к другим антимикробным агентам не возникает. Несмотря на то, что при ранних исследованиях низина как антимикробного консерванта для пищевых продуктов не было обнаружено, что он селективирует перекрестную резистентность к кругу современных ему антибиотиков [Hossak D.J.N., April 6, 1988, Federal Register, Vol. 53, No 66; Szybalsky W., April 6, 1988, Federal Register, Vol. 53, No 66], активность низина в отношении современных ему патогенов с множественной лекарственной устойчивостью после многих лет его бесконтрольного применения в качестве консерванта пищевых продуктов не была до сих пор оценена.

Эти исследования демонстрируют, что не только низин, но и другие родственные соединения класса лантоциновых антимикробных пептидов, включая субтилиин, эпидермин, галлидермин, пер 5, циннамицин, дурамицин и анковенин, а также их структурные варианты, полученные методами генетической инженерии или химическим

синтезом (полусинтетические соединения), могли бы быть использованы для профилактики или терапии инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам бактериями у человека и животных.

5 К эффективным фармацевтическим препаратам указанных пептидов относятся простые водные растворы, пригодные для парентерального введения активного агента внутривенным (i.v.), внутримышечным (i.m.),
10 подкожным (s.c.) или внутрибрюшинным (i. p.) способами, таким образом, чтобы в крови и ткани были достигнуты уровни, превышающие минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) активного агента, и был обеспечен эффект снижения титра бактерий с целью профилактики, лечения или ослабления
15 инфекции. Принято, что лантоциновый антимикробный агент может вводиться совместно (одновременно или последовательно) с другими антимикробными агентами для того, чтобы эффективнее
20 обеспечить более широкое лечение, особенно специфического диагноза до начала терапии. Считается, что диапазон доз, равный приблизительно 2-200 мг/кг/сутки, обеспечивает эффективное снижение титров бактерий.

25 Кроме того, полагают, что фармацевтические препараты, пригодные для нанесения на кожу и/или слизистые оболочки, такие как мази, лосьоны, эмульсии или гели на водной или вазелиновой основе, будут
30 полезны для борьбы с устойчивыми к антибиотикам организмами. Например, препарат для наружного применения на основе лантоцина, пригодный для введения в ноздри с концентрацией активного агента, превышающей MIC, и вследствие этого
35 достаточной для снижения титров бактерий, как можно ожидать, будет особенно полезен для контроля MRSA-колонизации у больных и персонала лечебных учреждений, что таким образом уменьшит риск угрожающего жизни
40 инфицирования устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами.

Примеры

Штаммы бактерий.

Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) являются клиническими изолятами,
45 предоставленными различными европейскими больницами, тогда как высокотоксигенный штамм *Streptococcus pyogenes* и ванкомицин-резистентные штаммы *Enterococcus faecalis* являются клиническими
50 изолятами, полученными в США. В отдельных экспериментах тестируют штаммы MRSA из 4 различных стран, штаммы MRSE из Испании, пенициллин-резистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae* из 6 различных
55 стран и ванкомицин-резистентные энтерококки из двух больниц Нью-Йорка. Другие тестируемые изоляты получают из коллекций культур.

Минимальная ингибирующая концентрация (MIC).

60 MIC определяют, используя способ микроразведений бульона, разработанный NCCLS (Национальный Комитет клинических лабораторных стандартов). В экспериментах с клиническими изолятами MRSA и MRSE и ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecium* используют бульон Мюллера-Хинтона без добавок. В экспериментах с клиническими

изолятами MRSA и MRSE из различных европейских больниц и с клиническими изолятами *Streptococcus pyogenes* и ванкомицин-резистентного *Enterococcus faecalis* используют триптический соевый бульон. В последних тестах используют 0,02% бычий сывороточный альбумин (конечная концентрация 0,01%) в разбавителе для предотвращения адсорбции низина на пластмассовых лунках для микротитрования.

Минимальная бактерицидная концентрация (МБС).

После определения МИС из лунок, в которых отсутствует рост, отбирают образцы и помещают в счетчик колоний. МБС определяют как самую низкую концентрацию, при которой 99,9% первичного инокулюма погибает после 24 ч контакта.

Лизис бактериальных культур и быстрая бактерицидная активность.

Используемая среда содержит бульон "C+Y" для *S. pneumoniae*, триптический соевый бульон для стафилококков и бульон с экстрактом сердцевинки мозга и сердца для энтерококков. Различные виды бактерий инкубируют при 37°C в течение различных периодов времени с неодинаковыми фиксированными концентрациями низина, как указано в таблицах ниже. Степень лизиса определяют как процент снижения оптической плотности при 600 нм относительно таковой у культуры перед обработкой низином. Кроме того, в некоторых эксперимента образцы удаляют и число живых колоний определяют в основном, как указано выше для МБС.

Модель интраперитонеальной инфекции на мышах, *Staphylococcus aureus* NCTC 8325 выращивают в бульоне с телячьим экстрактом и инфицируют каждую из мышей внутрибрюшинно дозой, составляющей 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ), разведенных в бульоне, содержащем 10% бактериологического муцина (Difco). Группы по 5 мышей в каждой либо не получают лечения, либо получают по 10 мг/кг низина, который вводят внутривенно (через хвостовую вену в 0,5 мл водного раствора pH 5,0) через 10 мин после инфицирования. За мышами наблюдают 48 ч с целью регистрации гибели или неблагоприятных симптомов.

Пример 1. Определение МИС и МБС низина в отношении современных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью.

Как показано в табл. 1, низин проявляет высоко эффективную ингибирующую активность (МИС) в отношении как лабораторных штаммов ATCC, так и клинических изолятов различных видов стафилококков, энтерококков и стрептококков, тогда как грамотрицательные бактерии [*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*] являются значительно менее чувствительными. Клинические изоляты включают метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), мупиоцин-резистентные (mup-r) *S. aureus* и MRSA и ванкомицин-резистентные (van-r) *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*.

Для всех тестированных организмов МБС (та концентрация антибиотика, которая убивает по меньшей мере 99,9% бактерий в течение 24 ч) равна или в нескольких случаях вдвое превышает МИС, указывая на то, что

низин является высокобактерицидным агентом для этих микроорганизмов. Наблюдение, что низин бактерициден для энтерококков, в том числе ванкомицин-резистентных штаммов, является неожиданным, поскольку энтерококки устойчивы к бактерицидной активности большинства антибактериальных агентов.

Пример 2. Определение бактерицидной активности низина по отношению к патогенам с множественной лекарственной устойчивостью.

Результаты, полученные в примере 1, подтверждают и расширяют в дополнительных экспериментах, в которых многочисленные клинические изоляты стафилококков и энтерококков с множественной лекарственной устойчивостью, а также пневмококков с множественной лекарственной устойчивостью обрабатывают фиксированными концентрациями низина в течение периодов времени, составляющих от 20 до 240 мин. В конце этих коротких периодов обработки измеряют два параметра: выживаемость клеток (в одной серии экспериментов) и лизис клеток (в обеих сериях экспериментов). Как показано в табл. 2, большинство изолятов обнаруживают лизис, превышающий 50%, определенный по снижению оптической плотности культуры при 600 нм; многие из оставшихся штаммов обнаруживают выявляемый лизис, но не превышающий 50%. Кроме того, образцы обработанных низином изолятов оценивают на жизнеспособность, что также показано в табл. 2. Отмечают, что процент снижения жизнеспособных колоний превышает процент снижения оптической плотности и некоторые изоляты, которые обнаруживают сравнительно небольшое снижение оптической плотности, тем не менее обнаруживают значительное снижение жизнеспособности.

Таким образом, бактерицидное действие низина в отношении этих бактерий не приводит к лизису клеток, хотя лизис, как считают, является поздним событием в реакции бактерий на антибиотик. Все изоляты за исключением двух (оба представлены пневмококками, обработанными низкой концентрацией низина в течение короткого периода времени) интенсивно уничтожаются в течение коротких периодов обработки в экспериментах. Быстрое бактерицидное действие низина в отношении всех изолятов энтерококков ($\geq 99\%$ в течение 4 ч) действительно представляет собой значительный результат, полученный для этих организмов.

Пример 3. Эффективность низина при внутрибрюшинной инфекции *Staphylococcus aureus* у мышей.

Эффективность низина при инфекции демонстрируют на модельной системе с использованием мышей. В этом случае внутрибрюшинная инфекция приводит к гибели нелеченых животных в течение 18 ч после инфицирования. Как показано в табл. 3, пять из пяти нелеченых животных погибают, тогда как все пять инфицированных животных, которых лечат внутривенным введением 10 мг/кг низина, выживают после инфекции. Этот результат позволяет предположить, что низин является противоинфекционным агентом.

Нелеченые мыши погибают в течение 18 ч.

Формула изобретения:

1. Способ лечения инфекции, вызываемой штаммами рода *Staphylococcus*, *Streptococcus* или *Enterococcus* с множественной лекарственной устойчивостью, отличающийся тем, что лечение проводят лантоцином, выбранным из группы: низин, субтилин, эпидермин, галлидермин, пер-5, причем указанный лантоцин вводят в количестве, превышающем его минимальную ингибирующую концентрацию.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве лантоцина выбирают низин, который вводят в количестве, равном дозе приблизительно 2-200 мг/кг/сутки.

5

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что лечат инфекцию, вызываемую метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*, или *epidermidis*, или мупироцин-резистентным *Staphylococcus aureus*.

10

4. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что лечат инфекцию, вызываемую ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecalis* или *faecium*.

5. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что лечат инфекцию, вызываемую пенициллин-резистентным *Streptococcus pneumoniae* или некротизирующим *Streptococcus pyogenes*.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Активность низина в отношении современных патогенных бактерий, в том числе изолятов с множественной лекарственной устойчивостью

Вид	Штамм	Число изолятов	MIC (мкг/мл)	MBC (мкг/мл)
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC	1	1	
	MRSA	2	1-2	
	MRSA	8	0,5-4	0,5-8
	mup-r	5	4-16	4-16
	MRSE	2	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MRSE	8	4-16	4-16
<i>Enterococcus faecalis</i>	van-r	5	4-8	
	ATCC	1	4-32	8-32
<i>Enterococcus faecium</i>	van-r	10	8-16	8-32
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC	1	0,06	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	некроти- зирующий	1	<0,25	
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC	1	1	
<i>Escherichia coli</i>	ATCC	1	64	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC	1	>128	

Таблица 2

Литическая и быстрая бактерицидная активность низина в отношении клинических изолятов с множественной лекарственной устойчивостью

Вид	Штамм	Низин (мкг/мл)	Время (мин)	Лизис A590 $\geq$ 50% Лизированные изоляты/общее число изолятов	Потеря жизнеспособности $\geq$ 99% гибель Утратившие жизнеспособность изоляты/общее число изолятов
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	pen-r	1,0	20	45/47	16/18
		1,0	60	17/18	
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	10	120	27/30	33/33
		10	180	29/33	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MRSE	10	180	10/10	10/10
<i>Enterococcus faecalis</i>	van-r	10	240	10/10	6/6
		10-20	240	6/6	
<i>Enterococcus faecium</i>	van-r	10	240	53/60	23/23
		10-20	240	12/23	

Таблица 3.

Эффективность внутривенного введения низина при инфекции *Staphylococcus aureus* у мышей^a

Способ лечения	Выживаемость
Без лечения	0/5 ^a
Низин, 10 мг/кг	5/5