

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61:578.81:619

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.78.84

**ОЦЕНКА ЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БАКТЕРИОФАГА В ОТНОШЕНИИ  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

\*Гузель Наилевна Генатуллина, Анна Леонидовна Ясенявская,  
Александра Александровна Цибизова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Цель исследования – оценка литической активности бактериофага в отношении *Staphylococcus aureus* в присутствии мурамидазы.

**Материалы и методы исследования.** Исследования противомикробной активности проводились *in vitro* на штамме *S. aureus* (B-6646) (эталонный штамм) и на тест-изоляте *S. aureus*, выделенном у пациента с хроническим пиелонефритом. Оценка чувствительности микроорганизмов к воздействию бактериофагов в присутствии мурамидазы проводили на чашках с готовой питательной средой. Бактериальную суспензию готовили из агаровой культуры. Концентрация микроорганизмов в инокуляте, согласно МУК 4.12.1890-04, составляла  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл. На питательную среду культура засеивалась газоном по всей поверхности чашки. После подсыхания культуры наносили бактериофаг с мурамидазой (SUNSON Industry Group Co., LTD, Китай) (1,0 г мурамидазы растворяли в 100 мл жидкого препарата бактериофага) каплями на поверхность агара, после чего чашки переворачивали агаром вверх и инкубировали в термостате при 37 °С. Первый учет результатов производили через 6 часов инкубации; окончательную оценку результатов проводили через 24 часа. В качестве контрольных использовали чашки со *S. aureus* (контроль 1), чашки со *S. aureus* и бактериофагом стафилококковым (контроль 2), чашки со *S. aureus* и препаратом сравнения – цефтриаксоном (1,0 г растворяли в воде для инъекций). Оценка результатов литической активности проводили визуально, а также подсчетом колоний эталонного штамма и клинического изолята *S. aureus*.

**Результаты.** Бактериофаг стафилококковый оказывал выраженную фаголитическую активность в отношении *S. aureus*, при этом наиболее выраженное воздействие было отмечено на клинический изолят. Сочетанное введение мурамидазы с бактериофагом увеличивало лизис бактериальных культур как эталонного штамма, так и клинического изолята *S. aureus*. Из полученных результатов следует, что наиболее чувствительным к бактериофагу микроорганизмами являлся клинический изолят *S. aureus*. Следует отметить, что цефтриаксон оказывал выраженное противомикробное действие в отношении эталонного штамма *S. aureus*, что вероятно связано с наличием устойчивости клинического изолята стафилококка к антибиотикам цефалоспоринового ряда, причиной которой могут являться курсы антибиотикотерапии при лечении хронического пиелонефрита.

**Заключение.** Таким образом, оценка литической активности бактериофага в отношении *S. aureus* в присутствии мурамидазы показала, что введение данного фермента способствовало увеличению лизиса бактериальных культур, при этом наиболее чувствительным к литическому действию являлся изолят *S. aureus*, выделенный у пациента с хроническим пиелонефритом.

**Ключевые слова:** бактериофаг, *Staphylococcus aureus*, литическая активность, мурамидаза.

**Для цитирования:** Генатуллина Г. Н., Ясенявская А. Л., Цибизова А. А. Оценка литической активности бактериофага в отношении *Staphylococcus aureus* // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 78–84. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.78.84.

**EVALUATION OF THE LYTIC ACTIVITY OF BACTERIOPHAGE AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS****Guzel N. Genatullina, Anna L. Yasenyavskaya, Alexandra A. Tsibizova**

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the lytic activity of the bacteriophage against *Staphylococcus aureus* in the presence of muramidase.

**Materials and methods.** Antimicrobial activity studies were performed in vitro on *S. aureus* strain (B-6646) (reference strain) and on a *S. aureus* test isolate obtained from a patient with chronic pyelonephritis. The sensitivity of microorganisms to the effects of bacteriophages in the presence of muramidase was assessed on plates with prepared nutrient medium. Bacterial suspension was prepared from agar culture. The concentration of microorganisms in the inoculum, according to MUK 4.12.1890-04, was  $1,5 \times 10^8$  CFU/ml. On a nutrient medium, the culture was sown with a lawn over the entire surface of the dish. After drying the culture, a bacteriophage with muramidase (SUNSON Industry Group Co., LTD, China) (1.0 g of muramidase was dissolved in 100 ml of bacteriophage liquid preparation) was applied dropwise to the surface of the agar, after which the dishes were turned over with agar upside down and incubated in a thermostat at 37° C. The first account of the results was made after 6 hours of incubation; the final evaluation of the results was carried out after 24 hours. As controls, dishes with *S. aureus* (control 1), dishes with *S. aureus* and staphylococcal bacteriophage (control 2), dishes with *S. aureus* and the reference drug ceftriaxone (1,0 g were dissolved in water for injection) were used. The evaluation of the results of lytic activity was performed visually, as well as by counting the colonies of the reference strain and the clinical isolate of *S. aureus*. **Results.** Staphylococcal bacteriophage had a pronounced phagolytic activity against *S. aureus*, with the most pronounced effect on the clinical isolate. The combined administration of muramidase with bacteriophage increased the lysis of bacterial cultures of both the reference strain and the clinical isolate of *S. aureus*. From the obtained results, it follows that the most sensitive microorganisms to the bacteriophage was the clinical isolate of *S. aureus*. It should be noted that ceftriaxone had a pronounced antimicrobial effect against the reference strain of *S. aureus*, which is probably due to the presence of resistance of the clinical staphylococcus isolate to cephalosporin antibiotics, which may be caused by courses of antibiotic therapy in the treatment of chronic pyelonephritis. **Conclusion.** Thus, the assessment of the lytic activity of the bacteriophage against *S. aureus* in the presence of muramidase showed that the introduction of this enzyme contributed to an increase in the lysis of bacterial cultures, while the *S. aureus* isolate isolated from a patient with chronic pyelonephritis was the most sensitive to lytic action.

**Keywords:** bacteriophage, *Staphylococcus aureus*, lytic activity, muramidase.

**For citation:** Genatullina G.N., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A. A. Evaluation of the lytic activity of bacteriophage against *Staphylococcus aureus*. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 78–84. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.78.84. (In Russ.).

**Введение.** В настоящее время остро стоит проблема лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, возбудителями которых являются антибиотикорезистентные микроорганизмы [1, 2]. Устойчивость бактерий к противомикробным препаратам является основной причиной развития тяжелых осложнений, приводящих часто к генерализации инфекционного процесса и, как следствие, повышению смертности [3]. В связи с чем поиск и разработка новых противомикробных средств является актуальной задачей [4]. Одним из приоритетных направлений преодоления антибиотикоустойчивости микроорганизмов является использование бактериофагов. Установлено, что эти вирусы, избирательно поражающие бактерии, имеют по сравнению с антибактериальными средствами значимые преимущества, такие как отсутствие препятствий для реализации терапевтического действия других лекарственных препаратов, а также осложнений – токсических, аллергических и в виде дисбактериоза [5]. Из-за своей высокой специфичности бактериофаги воздействуют только на целевые мишени – бактериальные возбудители инфекций, не влияя на нормальную микрофлору. В отличие от антибиотиков, бактериофаги являются самораспространяющимися и самоограничивающимися вирусами, регулирующими свое количество в очаге микробного заражения, что приводит к локализованному увеличению количества вирусных частиц при низкой начальной дозе [6]. Было установлено, что фаги способны лизировать

бактериальные клетки с множественной лекарственной устойчивостью. Доказано, что бактериофаги обладают иммуностимулирующей активностью, проявляющейся в активизации факторов специфического и неспецифического иммунитета, что особенно эффективно в лечении хронических заболеваний на фоне иммуносупрессивных изменений [7]. Однако с целью усиления вирулентных свойств бактериофагов требуется обеспечения оптимальных условий фаголизиса, что возможно достичь с помощью введения фермента, способного гидролизовать мукополисахарид бактерий, – N-ацетилмураמידгликоангидразы (мурамидаза), которая может действовать как дополнительный антибактериальный компонент [8].

На сегодняшний день *Staphylococcus aureus* является основной причиной госпитальных инфекций. Большинство клинических изолятов *S. aureus* определяются как продуценты бета-лактамаз [9, 10]. Спустя десятилетия после того, как об этом впервые сообщалось, β-лактам-резистентный *S. aureus* остается предметом интенсивных исследований из-за устойчивости к антибактериальным препаратам за счет стафилококковой пенициллиназы, проявляющей выраженную гидролитическую активность в отношении природных и полусинтетических бета-лактамных антибиотиков [11, 12, 13].

В связи с чем целью работы явилась оценка литической активности бактериофага в отношении *Staphylococcus aureus* в присутствии мурамидазы.

**Материалы и методы исследования.** Исследования противомикробной активности проводились *in vitro* на штамме *S. aureus* (B-6646) (эталонный штамм) и на тест-изоляте *S. aureus*, выделенном у пациента с хроническим пиелонефритом, находящегося на лечении в ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С. М. Кирова», г. Астрахань (клинический изолят). Подсчет колоний и принадлежность эталонного штамма и клинического изолята к роду и виду бактерий проводили с помощью системы BioMic V3 для микробиологического анализа («Giles Scientific», США).

Оценку чувствительности микроорганизмов к воздействию бактериофагов в присутствии мурамидазы проводили на чашках с готовой питательной средой. Бактериальную суспензию готовили из агаровой культуры. Концентрация микроорганизмов в инокуляте, согласно МУК 4.12.1890-04 [14], составляла  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл. На питательную среду культура засеивалась газоном по всей поверхности чашки. После подсыхания культуры наносили бактериофаг с мурамидазой (SUNSON Industry Group Co., LTD, Китай) (1,0 г мурамидазы растворяли в 100 мл жидкого препарата бактериофага) каплями на поверхность агара, после чего чашки переворачивали агаром вверх и инкубировали в термостате при 37 °С. Первый учет результатов производили через 6 часов инкубации, а окончательную оценку результатов проводили через 24 часа. В качестве контрольных использовали чашки со *S. aureus* (контроль 1), чашки со *S. aureus* и бактериофагом стафилококковым (контроль 2) (АО «НПО «Микроген», Россия), а также чашки со *S. aureus* и препаратом сравнения – цефтриаксоном (ПАО «Красфарма», Россия) (1,0 г растворяли в воде для инъекций).

Оценку результатов литической активности проводили визуально, а также подсчетом колоний эталонного штамма и клинического изолята *S. aureus*.

При проведении визуальной оценки посева микроорганизмов просматривали невооруженным глазом при дневном свете и определяли наличие или отсутствие подавления видимого роста (лизиса) *S. aureus*. Все исследования проводили в трехкратной повторности.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы BIOSTAT 2008. Показатель достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента с учетом нормальности распределения рядов. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты визуальной оценки литической активности стафилококкового бактериофага и его сочетания с мурамидазой представлены в таблице 1.

Таблица 1. Визуальная оценка литической активности бактериофага в отношении *S. aureus*

Table 1. Visual assessment of the lytic activity of the bacteriophage against *S. aureus*

№	Экспериментальная группа	Количество колоний <i>S. aureus</i>	
		Эталонный штамм	Клинический штамм
1	<i>S. aureus</i> (контроль 1)	–	–
2	<i>S. aureus</i> + бактериофаг (контроль 2)	+++	+++
3	<i>S. aureus</i> + бактериофаг + мурамидаза	+++	+++
4	<i>S. aureus</i> + цефтриаксон	++++	+++

Примечание: «–» отсутствие лизиса; «+++» зона лизиса с единичными колониями; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний

Note: “–” no lysis; “+++” lysis zone with single colonies; “++++” transparent lysis zone without colonies

При проведении визуальной оценки литической активности были получены результаты, характеризующие наличие фаголизиса как от воздействия бактериофага, так и его сочетания с мурамидазой, при этом отмечалось наличие единичных колоний вторичного роста. При использовании цефтриаксона отмечалось схожее воздействие на клинический изолят *S. aureus*.

Результаты оценки литической активности бактериофага в сочетании с мурамидазой в отношении *S. aureus*, выделенного от пациентов с хроническим пиелонефритом, показаны в таблице 2.

Таблица 2. Литическая активность бактериофага в отношении *S. aureus*  
Table 2. Lytic activity of bacteriophage against *S. aureus*

№	Экспериментальная группа	Количество колоний <i>S. aureus</i>	
		Эталонный штамм	Клинический штамм
1	<i>S. aureus</i> (контроль 1)	324,25±21,51	377,29±27,51
2	<i>S. aureus</i> + бактериофаг (контроль 2)	129,36±10,11***	123,86±8,65***
3	<i>S. aureus</i> + бактериофаг + мурамидаза	103,64±7,32***,#	89,68±6,63***,#
4	<i>S. aureus</i> + цефтриаксон	53,56±5,68***,###	79,87±7,76***,#

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$  - по отношению к контролю 1; # –  $p < 0,05$ ; ### –  $p < 0,001$  – по отношению контролю 2  
Note: \*\*\* –  $p < 0.001$  - in relation to control 1; # –  $p < 0.05$ ; ### –  $p < 0.001$  – in relation to control 2

Внесение бактериофага способствовало снижению количества колоний *S. aureus* эталонного штамма и клинического изолята в 2,5 и 3 ( $p < 0,001$ ) раза соответственно в сравнении с контролем 1. Сочетание бактериофага с мурамидазой привело к уменьшению количества колоний эталонного штамма и клинического изолята в сравнении с контролем 1 в 3,1 ( $p < 0,001$ ) и 3,8 ( $p < 0,001$ ) раза; по отношению к контролю 2 – в 1,2 ( $p < 0,05$ ) раза. Введение препарата сравнения способствовало снижению колоний эталонного и клинического штамма по отношению к контролю 1 в 5 ( $p < 0,001$ ) и 4,2 ( $p < 0,001$ ) раза; по сравнению с контролем 2 – в 2 ( $p < 0,001$ ) и 1,4 ( $p < 0,05$ ) раза.

Таким образом, бактериофаг стафилококковый оказывал выраженную фаголитическую активность в отношении *S. aureus*, при этом наиболее выраженное воздействие было отмечено на клинический изолят. Сочетание бактериофага с мурамидазой способствовало усиленному проявлению действия как в отношении эталонного штамма, так и в отношении клинического изолята *S. aureus*. Из полученных результатов следует, что наиболее чувствительным микроорганизмом к бактериофагу является клинический изолят *S. aureus*. Следует отметить, что цефтриаксон оказывал выраженное противомикробное действие в отношении эталонного штамма стафилококка, что вероятно связано с наличием устойчивости клинического изолята к антибиотикам цефалоспоринового ряда, причиной чего могут являться курсы антибиотикотерапии при лечении хронического пиелонефрита.

Полученные результаты подтверждаются данными научной литературой. Установлено, что стафилококковый бактериофаг является перспективным для предотвращения колонизации бактерий, образующих биопленки, и может быть использован в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний совместно с антибиотиками [15, 16, 17]. В середине прошлого века было установлено, что совместное применение бактериофагов и дополнительное введение лизоцима заметно усиливали вирулентные свойства бактериофагов, что приводило к значительному сокращению длительности заболевания [18, 19, 20].

**Закключение.** Таким образом, оценка литической активности бактериофага в отношении *Staphylococcus aureus* в присутствии мурамидазы показала, что комбинированное введение данного фермента с бактериофагом способствует увеличению лизиса бактериальных культур как эталонного штамма, так и клинического изолята *S. aureus*, при этом наиболее чувствительным является *S. aureus*, выделенный у пациента с хроническим пиелонефритом.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors contribution.** The authors declare compliance of their authorship with international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Разработка композиций для персонализированной антибактериальной терапии на основе вирулентных стафилококковых бактериофагов с контролируемой литической активностью»

**Funding source.** The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation in terms of conducting research on the topic "Development of compositions for personalized antibacterial therapy based on virulent staphylococcal bacteriophages with controlled lytic activity".

#### Список источников

1. Aslam B., Wang W., Arshad M. I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M. H., Nisar M. A., Alvi R. F., Aslam M. A., Qamar M. U., Salamat M. K. F., Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis // *Infection and drug resistance*. 2018. Vol. 11. C. 1645–1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.
2. MacLean R. C., San Millan A. The evolution of antibiotic resistance // *Science*. 2019. Vol. 365, no. 6458. C. 1082–1083. doi: 10.1126/science.aax3879.
3. Peterson E., Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens // *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9. Article 2928. doi: 10.3389/fmicb.2018.02928.
4. Guo Y., Song G., Sun M., Wang J., Wang Y. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus* // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020. Vol. 10, Article 107. doi: 10.3389/fcimb.2020.00107.
5. Principi N., Silvestri E., Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections // *Frontiers in pharmacology*. 2019. Vol. 10. Article 513. doi: 10.3389/fphar.2019.00513.
6. Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era // *Antibiotics*. 2018. Vol. 7, no. 3. Article 66. doi: 10.3390/antibiotics7030066.
7. Fabijan A. P., Lin R. C., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N. L., Iredell J. R. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection // *Nature microbiology*. 2020. Vol. 5, no. 3. C. 465–472. doi: 10.1038/s41564-019-0634-z.
8. Liu J., Wang N., Liu Y., Jin Y., Ma M. The antimicrobial spectrum of lysozyme broadened by reductive modification // *Poultry science*. 2018. Vol. 97, no. 11. C. 3992–3999. doi: 10.3382/ps/pey245.
9. Rai A., Khairnar K. Overview of the risks of *Staphylococcus aureus* infections and their control by bacteriophages and bacteriophage-encoded products // *Brazilian journal of microbiology*. 2021. Vol. 52, no. 4. C. 2031–2042. doi: 10.1007/s42770-021-00566-4.
10. Вакарина А. А., Алешкин А. В., Рубальский Е. О., Степанова Т. Ф., Киселева И. А., Катаева Л. В. Влияние вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность бактерий *Staphylococcus aureus* // *Астраханский медицинский журнал*. 2020. Т. 15, № 4. С. 29–39. doi: 10.17021/2020.15.4.29.39.
11. Álvarez A., Fernández L., Gutiérrez D., Iglesias B., Rodríguez A., García P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: Latest trends and treatments based on bacteriophages // *Journal of clinical microbiology*. 2019. Vol. 57, no. 12. Article e01006-19. doi: 10.1128/JCM.01006-19.
12. Кузнецова М. В., Маммаева М. Г., Нестерова Л. Ю., Кириченко Л. В., Демаков В. А. Антибиотикочувствительность и адаптивные свойства стафилококков, изолированных из наземных соляных сооружений // *Астраханский медицинский журнал*. 2022. Т. 17, № 2. С. 64–76. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.64.76.
13. Chang Y., Bai J., Lee J. H., Ryu S. Mutation of a *Staphylococcus aureus* temperate bacteriophage to a virulent one and evaluation of its application // *Food microbiology*. 2019. Vol. 82. C. 523–532. doi: 10.1016/j.fm.2019.03.025.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890–04) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004. Т. 6, № 4. С. 306–357. URL: <https://cmac-journal.ru/publication/2004/4/cmhc-2004-t06-n4-p306/cmhc-2004-t06-n4-p306.pdf>.
15. Tkhilaishvili T., Wang L., Tavanti A., Trampuz A., Di Luca M. Antibacterial efficacy of two commercially available bacteriophage formulations, staphylococcal bacteriophage and PYO bacteriophage, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Prevention and eradication of biofilm formation and control of a systemic infection of *Galleria mellonella* larvae // *Frontiers in microbiology*. 2020. Vol. 11. Article 110. doi: 10.3389/fmicb.2020.00110.
16. Kizziah J. L., Manning K. A., Dearborn A. D., Dokland T. Structure of the mechanism of recognition and penetration of host cells of the bacteriophage of *Staphylococcus aureus* // *Pathogens of PLoS*. 2020. Vol. 16, no. 2. Article e1008314. doi: 10.1371/journal.ppat.1008314.
17. Horiuk Y., Kukhtyn M., Kernychnyi S., Laiter-Moskaliuk S., Prosyanyi S., Boltyk N. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* cultures of different biological origin to commercial bacteriophages and phages of *Staphylococcus aureus* var. *bovis* // *Veterinary world*. 2021. Vol. 14, no. 6. C. 1588–1593. doi: 10.14202/vetworld.2021.1588-1593.
18. Kebraie R., Lev K., Morrisette T., Stamper K. C., Abdul-Mutakabbir J. C., Lehman S. M., Rybak M. J. Bacteriophage-antibiotic combination strategy: An alternative against methicillin-resistant phenotypes of *Staphylococcus aureus* // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020. Vol. 64, no. 7. Article e00461-20. doi: 10.1128/AAC.00461-20.
19. Ujmajuridze A., Chanishvili N., Goderdzishvili M., Leitner L., Mehnert U., Chkhotua A., Sybesma W. Adapted bacteriophages for treating urinary tract infections // *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9. Article 1832. doi: 10.3389/fmicb.2018.01832.
20. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria // *Emerging microbes & infections*. 2018. Vol. 7, no. 1. Article 168. doi: 10.1038/s41426-018-0169-z.

## References

1. Aslam B., Wang W., Arshad M. I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M. H., Nisar M. A., Alvi R. F., Aslam M. A., Qamar M. U., Salamat M. K. F., Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*. 2018; 11: 1645. doi: 10.2147/IDR.S173867.
2. MacLean R. C., San Millan A. The evolution of antibiotic resistance. *Science*. 2019; 365 (6458): 1082–1083. doi: 10.1126/science.aax3879.
3. Peterson E., Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9: 2928. doi: 10.3389/fmicb.2018.02928.
4. Guo Y., Song G., Sun M., Wang J., Wang Y. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020; 10: 107. doi: 10.3389/fcimb.2020.00107.
5. Principi N., Silvestri E., Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10: 513. doi: 10.3389/fphar.2019.00513.
6. Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics*. 2018; 7 (3): 66. doi: 10.3390/antibiotics7030066.
7. Fabijan A. P., Lin R. C., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N. L., Iredell J. R. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nature microbiology*. 2020; 5 (3): 465–472. doi: 10.1038/s41564-019-0634-z.
8. Liu J., Wang N., Liu Y., Jin Y., Ma M. The antimicrobial spectrum of lysozyme broadened by reductive modification. *Poultry science*. 2018; 97 (11): 3992–3999. doi: 10.3382/ps/pey245.
9. Rai A., Khairnar K. Overview of the risks of *Staphylococcus aureus* infections and their control by bacteriophages and bacteriophage-encoded products. *Brazilian journal of microbiology*. 2021; 52 (4): 2031–2042. doi: 10.1007/s42770-021-00566-4.
10. Vakarina A. A., Aleshkin A. V., Rubal'skiy E. O., Stepanova T. F., Kiseleva I. A., Kataeva L. V. Effect of virulent bacteriophages on antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* bacteria. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2020; 15 (4): 29–39. doi: 10.17021/2020.15.4.29.39 (In Russ.).
11. Álvarez A., Fernández L., Gutiérrez D., Iglesias B., Rodríguez A., García P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: Latest trends and treatments based on bacteriophages. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019; 57 (12): e01006-19. doi: 10.1128/JCM.01006-19.
12. Kuznetsova M. V., Mammaeva M. G., Nesterova L. Yu., Kirichenko L. V., Demakov V. A. Antibiotic sensitivity and adaptive properties of staphylococci isolated from terrestrial salt facilities. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (2): 64–76. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.64.76. (In Russ.).
13. Chang Y., Bai J., Lee J. H., Ryu S. Mutation of a *Staphylococcus aureus* temperate bacteriophage to a virulent one and evaluation of its application. *Food microbiology*. 2019; 82: 523–532. doi: 10.1016/j.fm.2019.03.025.
14. Guidelines for susceptibility testing of microorganisms to antibacterial agents (Methodical instructions MI 4.2.1890–04). *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2004; 6 (4): 306–357 (In Russ.). URL: <https://cmac-journal.ru/publication/2004/4/cmhc-2004-t06-n4-p306/cmhc-2004-t06-n4-p306.pdf>.
15. Tkhilaishvili T., Wang L., Tavanti A., Trampuz A., Di Luca M. Antibacterial efficacy of two commercially available bacteriophage formulations, staphylococcal bacteriophage and PYO bacteriophage, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Prevention and eradication of biofilm formation and control of a systemic infection of *Galleria mellonella* larvae. *Frontiers in microbiology*. 2020; 11: 110. doi: 10.3389/fmicb.2020.00110.
16. Kizziah J. L., Manning K. A., Dearborn A. D., Dokland T. Structure of the mechanism of recognition and penetration of host cells of the bacteriophage of *Staphylococcus aureus*. *Pathogens of PLoS*. 2020; 16 (2): e1008314. doi: 10.1371/journal.ppat.1008314.
17. Horiuk Y., Kukhtyn M., Kernychnyi S., Laiter-Moskaliuk S., Prosyanyi S., Boltyk, N. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* cultures of different biological origin to commercial bacteriophages and phages of *Staphylococcus aureus* var. *bovis*. *Veterinary world*. 2021; 14 (6): 1588–1593. doi: 10.14202/vetworld.2021.1588-1593.
18. Kebriaei R., Lev K., Morrisette T., Stamper K. C., Abdul-Mutakabbir J. C., Lehman S. M., Rybak M. J. Bacteriophage-antibiotic combination strategy: An alternative against methicillin-resistant phenotypes of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020; 64 (7): e00461-20. doi: 10.1128/AAC.00461-20.
19. Ujmajuridze A., Chanishvili N., Goderdzishvili M., Leitner L., Mehnert U., Chkhotua A., Sybesma W. Adapted bacteriophages for treating urinary tract infections. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9: 1832. doi: 10.3389/fmicb.2018.01832.
20. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerging microbes & infections*. 2018; 7 (1): 168. doi: 10.1038/s41426-018-0169-z.

## Информация об авторах

**Г.Н. Генатуллина**, кандидат биологических наук, заместитель руководителя Научно-исследовательского центра, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: genatullina@mail.ru.

*А.Л. Ясенявская*, кандидат медицинских наук, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: yasen\_9@mail.ru.

*А.А. Цибизова*, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

#### **Information about the authors**

*G.N. Ginatullina*, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head of the Research Center, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: genatullina@mail.ru.

*A.L. Yasenevskaya*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: yasen\_9@mail.ru.

*A.A. Tsibizova*, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sasha3633@yandex.ru.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 01.12.2022; одобрена после рецензирования 22.12.2022; принята к публикации 22.12.2022.

The article was submitted 01.12.2022; approved after reviewing 22.12.2022; accepted for publication 22.12.2022.