

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61:578.81:619

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.117.125

ИНТРАНАЗАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ БАКТЕРИОФАГА STAPHYLOCOCCUS PHAGE CH1 ПРИ ИНДИВИДУАЛЬНОМ И ГРУППОВОМ СОДЕРЖАНИИ ОБЕЗЬЯН

*Елена Владимировна Черкашина¹, Алвард Варткесовна Демерчян¹,
Вероника Игоревна Полякова¹, Ирина Анатольевна Киселева²,
Адиля Джигангировна Даудова³, Олег Васильевич Рубальский³,
Илона Мурмановна Аршба¹, Марина Александровна Самотруева³,
Ольга Александровна Башкина³, Евгений Олегович Рубальский²,
Сергей Владимирович Орлов¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, Сочи, Адлерский район, Веселое, Россия

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

³Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Антибиотикорезистентность возбудителей инфекционных заболеваний, таких как *Staphylococcus aureus* приводит к необходимости поиска дополнительных средств борьбы с бактериальными инфекциями, в качестве которых могут выступать бактериофаги. Обезьяны вида *Macaca mulatta* (макаки резус) с подтвержденным носительством *S. aureus* получали интраназально очищенные фаголизаты *Staphylococcus phage* CH1 при индивидуальном и групповом содержании. Определяли наличие бактерий и бактериофага в назальном соскобе обезьян. Проведенное исследование показало эффективность бактериофага CH1 в качестве препарата для лечения инфекции, вызванной *S. aureus*, его высокую литическую активность, а также способность длительно персистировать в организме животных.

Ключевые слова: бактериофаги, *Staphylococcus phage* CH1, *Staphylococcus aureus*, обезьяны, макаки резусы

Для цитирования: Черкашина Е. В., Демерчян А. В., Полякова В. И., Киселева И. А., Даудова А. Д., Рубальский О. В., Аршба И. М., Самотруева М. А., Башкина О. А., Рубальский Е. О., Орлов С. В. Интраназальное введение бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 при индивидуальном и групповом содержании обезьян // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 117–125. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.117.125.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

INTRANASAL ADMINISTRATION OF BACTERIOPHAGE STAPHYLOCOCCUS PHAGE CH1 IN INDIVIDUAL AND GROUP HOUSING OF MONKEYS

Elena V. Cherkachina¹, Alvard V. Demerchyan¹, Veronica I. Polyakova¹, Irina A. Kiseleva²,
Adilya D. Daudova³, Oleg V. Rubalsky³, Iona M. Arshba¹, Marina A. Samotrueva³,
Olga A. Bashkina³, Evgenii O. Rubalskii², Sergei V. Orlov¹

¹Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Adlersky district, Vesnyoloye, Russia

²Gabrichovsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

* © Черкашина Е.В., Демерчян А.В., Полякова В.И., Киселева И.А., Даудова А.Д., Рубальский О.В., Аршба И.М., Самотруева М.А., Башкина О.А., Рубальский Е.О., Орлов С.В., 2022

Abstract. Antibiotic resistance of pathogens of infectious diseases, such as *Staphylococcus aureus*, leads to the need to search for additional means of combating bacterial infections, which can be bacteriophages. An individual and family group of *Macaca mulatta* (rhesus monkeys) with confirmed carriage of *S. aureus* received purified *Staphylococcus phage* CH1 phagolysates intranasally. The presence of bacteria and bacteriophage in nasal scrapings of monkeys was determined. The study showed the effectiveness of bacteriophage CH1 as a drug for the treatment of infection caused by bacteria *S. aureus*, its high lytic activity, as well as the ability to persist for a long time in the body of animals.

Key words: bacteriophages, *Staphylococcus phage* CH1, *Staphylococcus aureus*, monkeys, *Macaca mulatta*

For citation: Cherkachina E. V., Demerchyan A. V., Polyakova V. I., Kiseleva I. A., Daudova A. D., Rubalsky O. V., Arshba I. M., Samotrueva M. A., Bashkina O. A., Rubalskii E. O., Orlov S. V. Intranasal administration of bacteriophage *Staphylococcus phage* CH1 in individual and group housing of monkeys. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 117–125. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.117.125. (In Russ.).

Введение. Бактериофаги широко распространены в биосфере и являются природными ограничителями распространения бактерий, что предопределяет интерес к их применению в профилактике и лечении бактериальных инфекций [1]. За последние 15 лет количество публикаций в ведущих мировых медицинских изданиях, затрагивающих вопросы лечебного и профилактического применения бактериофагов, возросло в несколько раз и превысило уже 3000 (в базе данных PubMed), что свидетельствует о возрождении интереса к фаготерапии. Недавно завершившиеся клинические исследования представляют убедительные доказательства в отношении безопасности и эффективности фаготерапии у животных и человека [2, 3, 4]. Однако необходимо отметить, что применение бактериофагов, как и любых антибактериальных препаратов, должно основываться на рациональных принципах. Умеренные бактериофаги играют существенную роль в эволюции бактерий, способствуя приобретению возбудителями дополнительных факторов вирулентности. В связи с этим, бактериофаги, применяемые для лечения инфекционных заболеваний, должны быть исключительно вирулентными [5]. Для обеспечения такого подхода литическая активность препаратов бактериофагов, назначаемых для лечения, должна быть предварительно проверена в бактериологической лаборатории.

В то же время остается неизученным влияние массового использования литических бактериофагов на состояние микроэкологии биотопов живых организмов, а также на биологическое разнообразие и адаптационные возможности патогенных бактерий в окружающей среде [6, 7, 8, 9].

Целью настоящего исследования являлось изучить влияние интраназального введения вирулентного бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 при индивидуальном и групповом содержании обезьян.

Материалы и методы исследования. В исследовании были использованы 11 обезьян вида *Macaca mulatta* (макаки резусы), содержащихся на территории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» в г. Сочи.

При эксперименте на индивидуальном уровне животные содержались в индивидуальных клетках, оборудованных автоматическими поилками, при температуре окружающего воздуха 22–26 °C и относительной влажности 60–70 %.

При эксперименте на групповом уровне животные содержались в клетках по 4–7 особей. Клетки имели зимние домики с центральным отоплением и водоснабжением.

Пищевой рацион у всех обезьян состоял из полнорационного гранулированного корма, хлеба, яиц, фруктов, овощей. Животные без ограничения получали воду из центрального водопровода.

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами Российской Федерации, принципам Базельской декларации и требования Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных целей, ETS №123 и Директивы №2010/63/EU, принятой Европейским Парламентом 22.09.2010. Разрешение на проведение работ было получено от Биоэтической комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», который работает в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации.

Во время эксперимента использованы: представитель рода *Karyvirus* – бактериофаг *Staphylococcus phage* CH1 – бактериофаг CH1 (из коллекции ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора); штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (в качестве референс-штамма для выявления стафилококковых бактериофагов); изоляты *Staphylococcus aureus*, выделенные от обезьян; образцы крови и назальных соскобов, полученные от животных согласно дизайну исследования.

Видовую идентификацию стафилококков проводили на основании изучения комплекса

биологических свойств: наличия лецитоветилазы на желточно-солевом агаре по Чистовичу (на основе солевого агара ООО «Биотехновация», Россия), гемолизирующих свойств на 5% кровяном агаре (основа кровяного агара «HiMedia», Индия), утилизацию углеводов, сбраживанию маннита (ООО «НИЦФ», Россия), плазмокоагулазы (НПО «Микроген», Россия). Дополнительно использовали коммерческий набор «Мультимикротесты для биохимической идентификации стафилококков» (набор «ММТ С», производства ООО НПО «Иммунотэкс», Россия).

Спектр литического действия бактериофага CH1 в отношении изолятов, выделенных от обезьян, определяли методом спот-теста с подтверждением наличия продуктивной фаговой инфекции с использованием метода агаровых слоев Грация.

Идентификацию штамма бактериофага CH1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров при условии амплификации фрагмента генома заданного размера. Полногеномная последовательность фага CH1 представлена в базе данных GenBank под номером MK331930.1.

Использованные олигонуклеотидные праймеры к гену варибельного белка фага CH1 с размером продукта реакции 118 пар нуклеотидов обеспечивали родо- и видоспецифичную ПЦР:

1. KV_var_fw (прямой праймер) с нуклеотидной последовательностью 5'-TTACGTCCTCGTGTTCGTAG-3',
2. KV_var_rv (обратный праймер) с нуклеотидной последовательностью 5'-GGTCTCTAACTTCTCTAGGC-3', синтезированные в ЗАО Евrogen (Россия).

Для выделения ДНК из исследуемых образцов (назальных соскобов) использовали набор реагентов «К-Сорб-100» (ООО «НПФ Синтол», Россия) согласно протоколу производителя, при объеме элюирующего буфера равному объему образца бактериофага. Для обнаружения в выделенных препаратах ДНК бактериофага CH1 использовали готовую смесь для ПЦР 5X qPCRmix-HS (ЗАО Евrogen, Россия) с детекцией продуктов амплификации в агарозном геле.

Общие клинические исследования проводили на автоматическом гематологическом анализаторе HumaCount 30^{TS} (HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH, Германия) согласно инструкциям производителя прибора и наборов реагентов. Определяли следующие параметры: WBC – лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$; HGB – гемоглобин, г/л; RBC – эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$; HCT – гематокрит, %; PLT – тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$; PCT – тромбокрит, %. СОЭ определяли методом Панченкова.

Определение С-реактивного белка (мг/л) проводили на биохимическом анализаторе BioLit-8020 (URIT Medical Electronic Co., Ltd, Китай) с набором реактивов ООО «НПО Ренам» (Россия), согласно инструкции производителя.

Сбор крови проводили утром до кормления обезьян из подкожной вены предплечья на грудной конечности (vena cephalica) или бедренной вены в области паха (vena femoralis).

Клинический осмотр и термометрию животных проводили каждое утро в течение всего эксперимента. Посредством визуального контроля определяли общее состояние животных, упитанность, состояние шерстного покрова. При фиксации животных для интраназального введения препарата определяли состояние слизистых оболочек, размер и подвижность регионарных лимфоузлов. В течение дня следили за поведением животных и поедаемостью кормов.

Результаты исследования и их обсуждение. До начала эксперимента на индивидуальном уровне из назальных соскобов были выделены изоляты *Staphylococcus aureus* и определена литическая активность бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 в отношении этих изолятов (табл. 1).

Таблица 1. Результаты оценки активности штамма бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 в отношении изолятов *Staphylococcus aureus*
Table 1. Results of activity evaluation of bacteriophage strain *Staphylococcus phage* CH1 against *Staphylococcus aureus* isolates

Номера образцов и обезьян	Выделенные микроорганизмы	Активность бактериофага CH1	
		Спот-тест	Продуктивная инфекция
№ 45975	<i>Staphylococcus aureus</i>	++++	да
№ 45923	<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	да
№ 46198	<i>Staphylococcus aureus</i>	++++	да
№ 44944	<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	да
№ 45676	<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	да
№ 45934	<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	да
№ 45876	<i>Staphylococcus aureus</i>	++++	да

Как показано в таблице 1, в отношении всех 7 изолятов *S. aureus*, выделенных от обезьян, *Staphylococcus phage* CH1 обладал литической активностью.

Очищенные фаголизаты *Staphylococcus phage* CH1 вводили обезьянам в концентрации 10^8 БОЕ/мл. Введение очищенного фаголизата проводили каждой особи в течение 5 дней назально при помощи пастеровской пипетки в объеме 1 мл (по 500 мкл в каждую ноздрю). У всех животных проводили сбор материала для бактериологических, гематологических и молекулярно-генетических исследований в следующих контрольных точках: до введения, через 24 часа и через 5 дней во время введения, через 3, 6 и 10 дней после введения очищенного фаголизата CH1.

В таблице 2 представлена динамика выявления ДНК бактериофага CH1 в назальном соскобе.

Таблица 2. Выявление ДНК бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 в назальном соскобе
Table 2. Detection of DNA of *Staphylococcus phage* CH1 in nasal swabs

Номера обезьян	До начала введения	1 сутки после начала введения	4 сутки после начала введения	7 сутки после начала введения	10 сутки после начала введения	14 сутки после начала введения
45975	—	+	+	+	+	+
45923	—	+	+	+	+	+
46198	—	+	+	+	+	+
44944	—	+	+	—	+	+
45676	—	+	+	—	+	+
45934	—	+	+	—	+	+
45876	—	+	+	—	+	+

До начала эксперимента во всех образцах назальных соскобов обезьян не была выявлена ДНК фага CH1. Во время и после окончания применения бактериофага эта специфическая ДНК детектировалась у всех животных.

В таблице 3 представлена динамика выявления *S. aureus* методом ПЦР в назальных соскобах.

Таблица 3. Выявление ДНК *Staphylococcus aureus* в назальных соскобах
Table 3. Detection of DNA of *Staphylococcus aureus* in nasal swabs

Номера обезьян	До начала введения	1 сутки после начала введения	4 сутки после начала введения	7 сутки после начала введения	10 сутки после начала введения	14 сутки после начала введения
45975	+	+	+	+	+	—
45923	+	+	+	+	+	—
46198	+	+	+	+	+	—
44944	+	+	+	+	—	—
45676	+	+	+	—	—	—
45934	+	+	+	—	—	—
45876	+	+	—	—	—	—

Через две недели после начала санации бактериофагом золотистый стафилококк перестал высеваться из назального секрета у всех животных в группе.

В течение всего эксперимента общие клинические и биохимические показатели крови были в пределах нормы.

Для эксперимента на групповом уровне за месяц до начала эксперимента у троих из четырех обезьян, находящихся в групповом содержании, из назальных соскобов был выделен *S. aureus*. В отношении выделенных изолятов определили спектр литического действия штамма бактериофага CH1, который показал высокую активность (табл. 4). Поэтому для дальнейшей работы был выбран бактериофаг *Staphylococcus phage* CH1.

Как показано в таблице 4, у троих из четырех обезьян был выделен золотистый стафилококк и представлен широкий спектр литической активности бактериофага *Staphylococcus phage* CH1.

На дату начала опыта у всех животных проводили оценку наличия *S. aureus* микробиологическими методами. Далее оценку выполняли на второй и пятый дни введения бактериофага, а также через 3, 6 и 10 дней после окончания введения очищенных фаголизатов.

Таблица 4. Результаты оценки активности штамма бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 в отношении изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных из назальных соскобов

Table 4. Results of evaluation of the activity of bacteriophage strain *Staphylococcus phage* CH1 against *Staphylococcus aureus* isolates isolated from nasal swabs

Номера обезьян	Активность бактериофага CH1	
	Спот-тест	Продуктивная инфекция
№ 38065	++++	да
№ 35100	++++	да
№ 45903	++++	да
№ 44866	—	нет

До введения бактериофага *S. aureus* высевался только у детеныша под номером 45903 (исходно *S. aureus* был выявлен у трех из четырех животных в назальном соскобе). С начала интраназального введения бактериофага CH1 количество колоний с положительной реакцией на лецитовителлазу у обезьяны 45903 постепенно уменьшалось. Данное уменьшение количества колоний с положительной реакцией на лецитовителлазу продолжалось и после окончания введения препарата. На десятый день после последнего введения фаголизата отмечено полное отсутствие роста колоний золотистого стафилококка на желточно-солевом агаре. Это свидетельствовало о хорошей литической активности бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 и продолжении фаголизиса после окончания введения фаголизата с бактериофагом CH1.

На шестой день после введения бактериофага CH1 у двух других животных из этой группы (35100 и 44866) наблюдался незначительный рост колоний золотистого стафилококка на желточно-солевом агаре, но на десятый день отмечено полное отсутствие роста колоний *S. aureus*. Нельзя исключить вероятность носительства данного возбудителя вследствие его передачи во время близкого контакта между особями в группе. За время проведения эксперимента у самца под номером 38065 *S. aureus* не был выделен ни из одного образца назального соскоба.

Наличие бактериофага CH1 определяли в назальных соскобах методом ПЦР (табл. 5). До начала эксперимента у всех обезьян ДНК фага CH1 не определялось.

Таблица 5. Результаты ПЦР по выявлению ДНК штамма бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 в назальном соскобе

Table 5. PCR results for DNA detection of bacteriophage strain *Staphylococcus phage* CH1 in nasal swabs

Номера обезьян	Фоновые значения	2 день введения	5 день введения	3 день после введения	6 день после введения	10 день после введения
38065	—	+	+	—	—	+
35100	—	+	+	+	+	+
44866	—	+	+	+	+	+
45903	—	+	+	—	+	+

С начала интраназального введения бактериофага и после окончания введения препарата, специфическая ДНК бактериофага CH1 детектировалась у всех животных. С учетом отсутствия роста колоний стафилококка на средах можно сделать заключение о сохранении свободной ДНК фага CH1 на слизистой оболочке носа в количестве выше порога чувствительности ПЦР.

О переносимости фаготерапии судили по данным общего клинического и биохимического анализа крови животных и термометрии (рис.).

У самки 35100 и самца 38065 уровень лейкоцитов во все контрольные дни опыта не превышал фоновые показатели, что свидетельствует об отсутствии реакции на введение бактериофага. В целом, Результаты клинического осмотра и общий анализ крови у всех животных в течение всего эксперимента не выявлял серьезных патологических изменений.

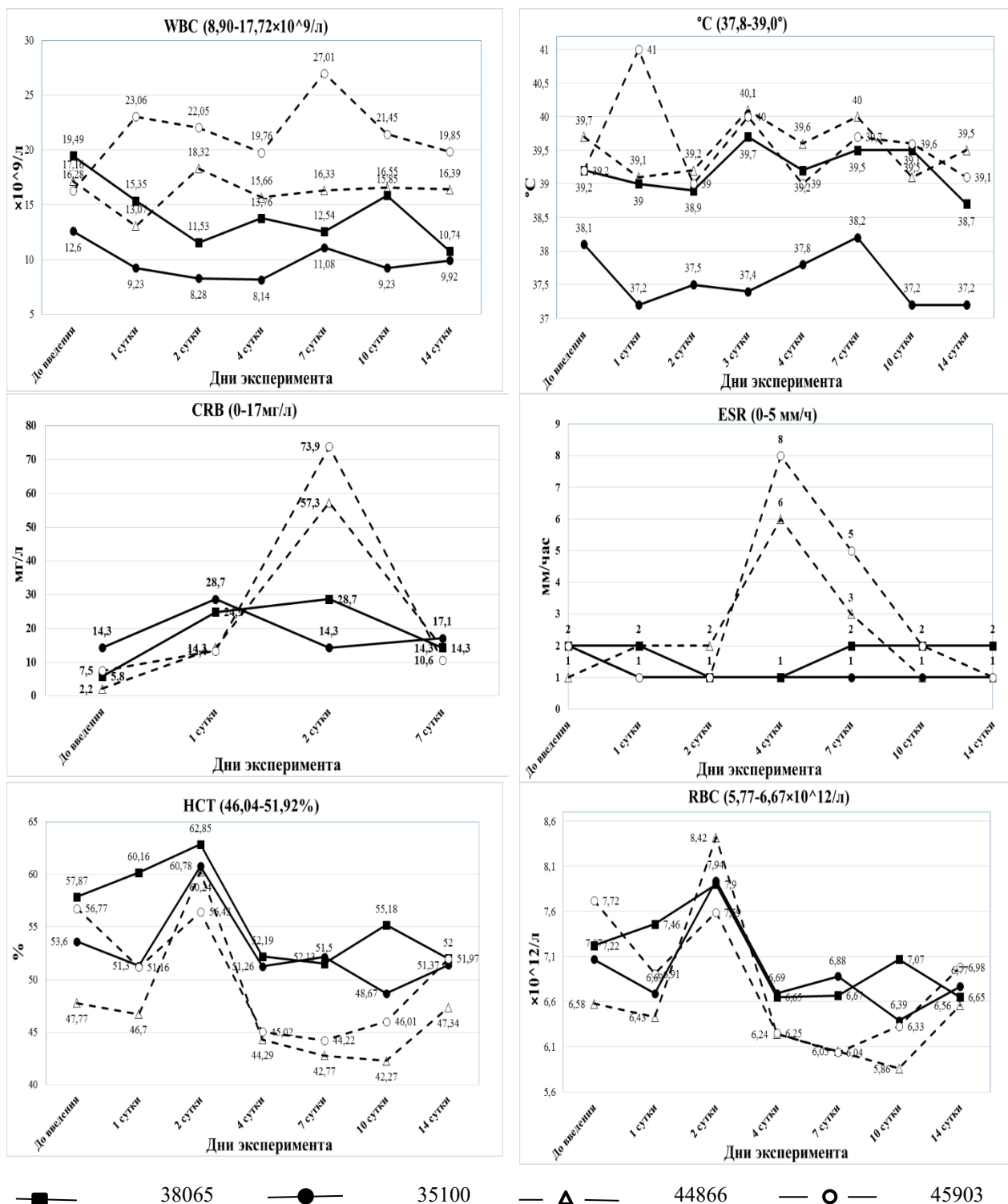


Рис. Изменения общих клинических, биохимических и физикальных показателей у животных в разные дни эксперимента: количество лейкоцитов – WBC; ректальная температура – T (°C); С-реактивный белок – CRP; скорость оседания эритроцитов – ESR; гематокрит – HCT; количество эритроцитов – RBC
Fig. Changes in general clinical, biochemical and physical parameters in animals on different days of the experiment: the number of leukocytes – WBC; rectal temperature – T (°C); C-reactive protein – CRP; erythrocyte sedimentation rate – ESR; hematocrit – HCT; erythrocyte count – RBC

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 в качестве препарата для элиминации *S. aureus* из носовой полости обезьян при индивидуальном и групповом содержании животных, его высокую литическую активность, а также способность длительно персистировать в организме животных.

ПЦР позволила обнаружить персистирование ДНК бактериофага после завершения введения препарата при отрицательном результате посева для выделения бактерии – мишени, а также при отсутствии микробиологически детектируемого штамма фага *Staphylococcus phage* CH1, что может свидетельствовать о защитной роли бактериофага при хроническом реинфицировании бактериями из окружающей среды.

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 the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список литературы

1. Асланов, Б. И., Зуева Л. П., Кафтырева Л. А., Бойцов А. Г., Акимкин В. Г., Долгий А. А. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. М. : Издательство «Ремедиум Приволжье», 2014. 39 с.
2. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J. G. Jr. Bacteriophage therapy // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001. Vol. 45, no. 3. С. 649–659. doi: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.
3. Sillankorva S. M., Oliveira H., Azeredo J. Bacteriophages and their role in food safety // International journal of microbiology. 2012. Vol. 2012. Article 863945. doi: 10.1155/2012/863945.
4. Housby J. N., Mann N. H. Phage therapy // Drug discovery today. 2009. Vol. 14, no. 11–12. С. 536–540. doi: 10.1016/j.drudis.2009.03.006.
5. Зуева Л. П., Асланов Б. И., Долгий А. А., Гончаров А. Е., Архангельский А. И. Бактериофаги – факторы эволюции госпитальных штаммов и средства борьбы с инфекциями // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 1. С. 9–13. URL: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11406>.
6. Габидуллин З. Г., Габидуллин Ю. З., Ахтариева А. А., Алсынбаев М. М., Мамбетова Э. Ф., Туйгунов М. М., Гашимов Д. Т., Билалов С. Ф., Гибазов Н. Н., Ахмадеев Р. М., Булгаков А. К. Характеристика свойств определяющих, персистенцию моно- и ассоциированных культур условно-патогенных энтеробактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006. № 4. С. 62–64.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая. Тула : Гриф и К, 2013. 536 с.
8. Human P., Abedon S. T. Bacteriophage host range and bacterial resistance // Advances in applied microbiology. 2010. Vol. 70. С. 217–248. doi: 10.1016/S0065-2164(10)70007-1.
9. Дроздова О. М., Брусина Е. Б. Применение бактериофагов в эпидемиологической практике: взгляд через столетие // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. Т. 15, № 5. С. 20–24. URL: <https://rjeid.com/1560-9529/article/view/40456>.

References

1. Aslanov B. I., Zueva L. P., Kaftyreva L. A., Boitsov A. G., Akimkin V. G., Dolgiy A. A. Rational use of bacteriophages in medical and anti-epidemic practice. Federal clinical guidelines. Moscow : Publishing house «Remedium Privolzh'e», 2014. 39 p. (In Russ.).
2. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J. G. Jr. Bacteriophage therapy. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001; 45 (3): 649–659. doi: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.
3. Sillankorva S. M., Oliveira H., Azeredo J. Bacteriophages and their role in food safety. International journal of microbiology. 2012; 2012: 863945. doi: 10.1155/2012/863945.
4. Housby J. N., Mann N. H. Phage therapy. Drug discovery today. 2009; 14 (11–12): 536–540. doi: 10.1016/j.drudis.2009.03.006.
5. Zueva L. P. Aslanov B. I., Dolgiy A. A., Goncharov A. E., Arkhangelsky A. I. Bacteriophages are factors for evolution of nosocomial strains and means for combating infections. Topical issues. 2012; (1): 9–13. URL: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11406>. (In Russ.).

6. Gabidullin Z. G., Gabidullin Yu. Z., Akhtarieva A. A., AIsynbaev M. M., Mambetova E. F., Tuigunov M. M., Gashimov D. T., Bilalov S. F., Gibazov N. N., Akhmadeev R. M., Bulgakov A. K. Characteristic of properties determining the persistence of mono- and associated cultures of conditionally pathogenic enterobacteria. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2006; (4): 62–64. (In Russ.).
7. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products (Immunobiological medicinal products). Part two. Tula : Grif and K, 2013. 536 p. (In Russ.).
8. Hyman P., Abedon S. T. Bacteriophage host range and bacterial resistance. Advances in applied microbiology. 2010; 70: 217–248. doi: 10.1016/S0065-2164(10)70007-1.
9. Drozdova O. M., Brusina Ye. B. Use of bacteriophages in epidemiological practice: a view after a century. Epidemiology and infectious diseases. 2010; (5): 20–24. URL: <https://rjeid.com/1560-9529/article/view/40456>. (In Russ.).

Информация об авторах

Е.В. Черкашина, аспирант, ветеринарный врач клинко-ветеринарного отделения, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: cherkashina.e78@mail.ru.

А.В. Демерчян, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: demerchyan71@mail.ru.

В.И. Полякова, младший научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: veronika-9509@mail.ru.

И.А. Киселева, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия, e-mail: irina6804@mail.ru.

А.Д. Дудова, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: adaudova@mail.ru.

О.В. Рубальский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: rubalsky6@mail.ru.

И.М. Аршба, кандидат биологических наук, и. о. заведующей лабораторией инфекционной патологии, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: aim26@mail.ru.

М.А. Самотруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ms1506@mail.ru.

О.А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Е.О. Рубальский, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории коковых инфекций, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия, e-mail: rubalsky@phage.pro.

С.В. Орлов, доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент РАН, директор института, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: orloff-sv@mail.ru.

Information about the authors

E.V. Cherkachina, Post-graduate Student, Veterinarian, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: cherkashina.e78@mail.ru.

A.V. Demerchyan, Researcher, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: demerchyan71@mail.ru.

V.I. Polyakova, Junior Researcher, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: veronika-9509@mail.ru.

I.A. Kiseleva, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, e-mail: irina6804@mail.ru.

A.D. Daudova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: adaudova@mail.ru.

O.V. Rubalsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: rubalsky6@mail.ru.

I.M. Arshba, Cand. Sci. (Biol.), Acting Head of Laboratory, Leading Researcher, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: aim26@mail.ru.

M.A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ms1506@mail.ru.

O.A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: bashkina1@mail.ru.

E.O. Rubalskii, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, e-mail: rubalsky@phage.pro.

S.V. Orlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: orloff-sv@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 01.12.2022; одобрена после рецензирования 19.12.2022; принята к публикации 22.12.2022.

The article was submitted 01.12.2022; approved after reviewing 19.12.2022; accepted for publication 22.12.2022.