

Оценка эффективности фаговых коммерческих препаратов в отношении клинических штаммов бактерий

О.В.Азовскова, Р.П.Терехова, С.А.Прудникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Глобальное распространение антибиотикорезистентности микроорганизмов диктует необходимость внедрения в практику альтернативных методов профилактики и лечения инфекционных состояний. Такой альтернативой является использование вирулентных бактериофагов. Эффективность фаговой терапии напрямую зависит от литической активности предлагаемых лекарственных бактериофагов.

Цель. Оценка эффективности коммерческих фаговых препаратов производителя НПО «Микроген» в отношении как чувствительных, так и устойчивых к антибиотикам клинических штаммов бактерий.

Материалы и методы. В исследование было включено 5 комплексных препаратов бактериофагов и 3 монофага, изготовленных на производственных платформах НПО «Микроген», Россия. Для проведения микробиологического исследования был использован бактериологический метод исследования. Выделение и идентификацию выделенных бактериальных культур, а также определение чувствительности бактерий к антибиотикам проводили согласно общепринятым методикам в микробиологической лаборатории. Фагочувствительность выделенных клинических штаммов определяли согласно МР «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике 2022 г.», Москва, методом «spot-testa».

Результаты. Всего протестировано 350 клинических штаммов бактерий, из них 267 штаммов – грамотрицательные и 83 штамма – грамположительные бактерии. Чувствительность микроорганизмов к действию фагов варьировала от 16 до 90% для всех изученных штаммов бактерий. Наибольшей литической активностью в отношении коагулазоположительных и коагулазоотрицательных штаммов рода *Staphylococcus* обладали комплексные фаги: Пиофаг (90% и 86,6% соответственно), Интестифаг (Н. Новгород) (86,6% и 76,6% соответственно) и монофаг стафилококковый (Н. Новгород) – 90% и 76,6% соответственно). В отношении штаммов *Escherichia coli* наибольшей литической активностью обладал колипротейный бактериофаг (57,6%), в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* – Секстафаг (47,4% и 51,5% соответственно). Среди антибиотикорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) и гипермукоидных антибиотикорезистентных штаммов *K. pneumoniae* не обнаружено штаммов, обладающих резистентностью к заявленным коммерческим бактериофагам.

Заключение. Высокая гетерогенность популяций выделенных штаммов антибиотикочувствительных и антибиотикорезистентных бактерий, демонстрирующих изменение спектра фагочувствительности, диктует необходимость регулярного мониторинга за изменением чувствительности микроорганизмов к предлагаемым лекарственным фаговым препаратам.

Ключевые слова: бактерии, антибиотикорезистентность, бактериофаги, фагорезистентность, фагочувствительность

Для цитирования: Азовскова О.В., Терехова Р.П., Прудникова С.А. Оценка эффективности фаговых коммерческих препаратов в отношении клинических штаммов бактерий. Бактериология. 2025; 10(1): 63–70. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-1-63-70

Evaluation of the effectiveness of phage commercial drugs in relation to clinical strains of bacteria

O.V.Azovskova, R.P.Terekhova, S.A.Prudnikova

A.V.Vishnevsky Center of Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The global spread of antibiotic resistance among microorganisms necessitates the introduction of alternative methods for preventing and treating infectious diseases into clinical practice. Bacteriophage therapy presents a promising alternative. The effectiveness of this therapy hinges on the lytic activity of the proposed medicinal bacteriophages.

Material and methods. This study included five complex and three monophage preparations manufactured by NPO Microgen, Russia. A standard bacteriological research methodology was employed for the microbiological analysis. Isolation and identification of bacterial cultures, along with antibiotic susceptibility testing, were performed using established laboratory

Для корреспонденции:

Азовскова Ольга Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент, врач-бактериолог, лаборатория профилактики и лечения бактериальных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, стр. 4

E-mail: Azovskova@ixv.ru

ORCID: 0000-0002-2976-3381

Статья поступила 30.05.2024, принята к печати 31.03.2025

For correspondence:

Olga V. Azovskova, MD, PhD, Associate Professor, Bacteriologist, Laboratory for the Prevention and Treatment of Bacterial Infections, A.V.Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of Russia

Address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

E-mail: Azovskova@ixv.ru

ORCID: 0000-0002-2976-3381

The article was received 30.05.2024, accepted for publication 31.03.2025

protocols. Phage sensitivity of the isolated clinical strains was determined according to the “Rational use of bacteriophages in therapeutic and antiepidemic practice” guidelines (2022), Moscow, utilizing the “spot-test” method.

Results. A total of 350 clinical bacterial strains were tested, comprising 267 Gram-negative and 83 Gram-positive bacteria. The sensitivity of microorganisms to phage action varied considerably, ranging from 16% to 90% across all studied bacterial strains. Complex phages exhibited the highest lytic activity against coagulase-positive and coagulase-negative strains of *Staphylococcus*: Pyophage (90% and 86.6%, respectively), Intestinal phage (Nizhny Novgorod) (86.6% and 76.6%, respectively), and staphylococcal monophage (Nizhny Novgorod) (90% and 76.6%, respectively). Coliprotein bacteriophage demonstrated the highest lytic activity against *Escherichia coli* strains (57.6%), while Sextaphage showed efficacy against *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* (47.4% and 51.5%, respectively). Notably, no resistance to the commercially available bacteriophages was observed among antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains or hypermucoic antibiotic-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains.

Conclusion. The high heterogeneity observed in populations of both antibiotic-sensitive and antibiotic-resistant bacteria, coupled with variations in phage sensitivity spectra, emphasizes the need for ongoing surveillance of microbial susceptibility to proposed medicinal phage preparations.

Key words: bacteriophages, phage resistance, phage sensitivity, antibiotic resistance, bacteria

For citation: Azovskova O.V., Terekhova R.P., Prudnikova S.A. Evaluation of the effectiveness of phage commercial drugs in relation to clinical strains of bacteria. Bacteriology. 2025; 10(1): 63–70. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2025-1-63-70

На протяжении века широкому кругу исследователей известно о существовании вирусов, паразитирующих на бактериях. Еще в 1897 г. российский микробиолог Н.Ф.Гамалея описывал явление лизиса сибиреязвенной палочки неизвестным перевиваемым агентом. Однако намного позже, благодаря исследованиям франко-канадского ученого Феликса д'Эрреля и английского микробиолога Фредерика Уильяма Туорта, мир впервые узнал об этих перевиваемых агентах, названных бактериофагами. С тех пор, когда впервые были опубликованы данные о существовании «убийц» бактерий и началась напряженная работа по применению самых передовых в то время методов исследования бактериофагов, включая физические, биохимические, физиологические, морфологические, генетические, прошло более 100 лет. Большую роль в фундаментальных исследованиях по бактериофагам и их практическом применении, в частности в медицине, сыграл грузинский ученый Г.Г.Элиава. В 30-е годы в Тбилиси Г.Элиава при личной поддержке Ф.Д'Эрреля организовал международный институт бактериофагов, который на сегодняшний день послужил основой для организации платформы НПО «Бактериофаг» в России с ее производственными площадками в Уфе, Нижнем Новгороде, Перми, Хабаровске. Однако в связи с открытием и широким использованием антибиотиков на протяжении XX столетия, фаготерапия, так же, как и фагопрофилактика, не получили должного развития в практическом здравоохранении.

В настоящее время научный и практический интерес к вирусам бактерий вновь стал неуклонно расти не только в России, но и во всем мире. Причиной заинтересованности специалистов являются назревшие проблемы в лечении и профилактике инфекционных осложнений, вызванных микроорганизмами, проявляющими устойчивость к антибиотикам. В стационарах (особенно многопрофильных) создаются условия, ускоряющие темпы эволюции микроорганизмов, формируются патогены с множественной и экстремальной резистентностью не только к антибиотикам, но и к дезинфекционным средствам. Глобальное распространение полирезистентных штаммов отягощает течение заболеваний и более чем в 13% процентов случаев лежит в основе летальности пациентов, особенно с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1, 2].

По мнению экспертов, при сохранении нынешней тенденции ситуация в борьбе с инфекционными заболеваниями в скором времени может стать такой же, какой была до открытия антибиотиков. В этой связи ВОЗ и национальные органы здравоохранения во всем мире привлекают внимание к острой необходимости срочного решения проблемы лекарственной устойчивости, призывая всемерно поддерживать усилия по разработке новых способов борьбы с инфекционными заболеваниями. В сложившихся условиях одним из эффективных компонентов борьбы с бактериальными инфекциями, в том числе вызванными антибиотикорезистентными штаммами, может стать использование бактериофагов.

Фаготерапия по праву имеет определенные преимущества перед антибиотикотерапией. При использовании бактериофагов отсутствуют выраженные побочные эффекты. Бактериофаги обладают гораздо более высокой специфичностью, чем антибиотики, что приводит к наименьшему повреждению нормальной микрофлоры организма и, следовательно, к снижению риска заболевания вторичными микробными инфекциями, сопровождающимися дисбактериозы. Бактериофаги самостоятельно контролируют свое воспроизведение, размножаясь только при наличии чувствительной культуры. Их также можно использовать в профилактических целях. Препараты местного применения на основе бактериофагов отличаются от антибиотиков способностью проникать глубже в ткани и размножаться там, где есть инфекция [3, 4]. Некоторые исследования указывают на то, что фаговые препараты можно использовать в сочетании с антибиотиками, что уменьшает вероятность развития резистентности бактерий [5–7].

Данные о литической активности имеющихся коммерческих бактериофагов представлены многими авторами, но отсутствует системный анализ чувствительности бактерий к вирионам, в том числе основанный на региональных особенностях. В доступной литературе имеется крайне ограниченное количество работ, посвященных изучению чувствительности клинических изолятов к коммерческим препаратам бактериофагов. Например, в разных публикациях на небольших выборках микроорганизмов показана чувствительность от 43 до 72% изолятов синегнойной палочки к различным фаговым препаратам [8–11]. Отсутствуют данные по чув-

ствительности к препаратам бактериофагов экстремально антибиотикорезистентных штаммов.

Так же, как и антибиотикотерапия, фаготерапия должна быть обоснована предварительным определением литической активности применяемых коммерческих бактериофагов. Быстрая смена циркулирующих в медицинских организациях штаммов–возбудителей инфекций, особенно ИСМП; формирование антифагового иммунитета у бактерий, структурные изменения биологических свойств рецепторов бактериальной клетки в ходе формирования антибиотикорезистентности – вот неполный перечень причин возможной фагорезистентности исследуемых бактерий.

Цель исследования: оценка эффективности коммерческих фаговых препаратов производителя НПО «Микроген» в отношении как чувствительных, так и устойчивых к антибиотикам клинических штаммов бактерий.

Материалы и методы

Для проведения микробиологического исследования был использован бактериологический метод. Клинический материал от больных (биопат, отделяемое из раны, пунктат, кровь, плевральная жидкость, моча) поступал из различных отделений НМИЦ им. А.В. Вишневского в течение 1–2 ч после взятия материала. Выделение и идентификацию чистых культур, а также определение чувствительности бактерий к антибиотикам проводили согласно общепринятым методикам в микробиологической лаборатории.

В исследование было включено 5 комплексных фагов: «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (Н. Новгород), «Секстафаг» (Пермь), «Интестифаг» (Пермь), «Интестифаг» (Н. Новгород), «Колипротейный бактериофаг» (Н. Новгород) и монофаги «Клебсиеллезный бактериофаг» (Уфа), «Стафилококковый бактериофаг (Пермь), «Стафилококковый бактериофаг (Н. Новгород).

Фагочувствительность выделенных клинических штаммов определяли согласно методическим рекомендациям [12], методом «spot-testa», с использованием плотной питательной среды Мюллера–Хинтон и с оценкой в «крестовой» системе. При литической активности «++++» или «+++» исследуемый штамм микроорганизма считался чувствительным к бактериофагу, «++» – зона лизиса с большим количеством колоний вторичного роста (более 15 колоний на месте капли) – штамм считался слабочувствительным, а бактериофаг низкоактивным, «+» – сплошной рост изолированных колоний бактерии на месте капли – штамм нечувствительный, бактериофаг низкоактивный, «-» – отсутствие литической активности лекарственного бактериофага.

Результаты исследования

Спектр литической активности поливалентных и моновалентных бактериофагов был изучен в отношении 350 штаммов бактерий, выделенных из материала больных с гнойно-септическими осложнениями хирургических и ожоговых ран. Среди этих штаммов 267 штаммов – грамотрицательные ферментирующие из семейства *Enterobacterales* (*E. coli*, *K. pneumoniae*), неферментирующие – *P. aeruginosa* и 83 штамма грамположительных бактерий – стафилококки

(52 штамма) и энтерококки (31 штамм). Все тестируемые штаммы бактерий были разделены на 2 группы: бактерии чувствительные и резистентные к разным группам антибиотиков.

Чувствительность микроорганизмов к действию фагов была различной и варьировала от 16% до 90% для всех изученных штаммов бактерий.

S. aureus. Литическая активность представленных коммерческих препаратов, содержащих специфические бактериофаги в отношении выделенных клинических изолятов, была высокой. Доля чувствительных к бактериофагам штаммов составила: 90% – для Пиофага и стафилококкового монофага (Н. Новгород), 86,6% – для ИНТЕСТИ (Н. Новгород) фага, 60% – для Секстафага, 56,6% – для стафилококкового монофага (Пермь), 50% – для Интести (Пермь). Среди клинических изолятов *S. aureus* не обнаружено штаммов, резистентных к Пиофагу и Интести (Н. Новгород) фагу. 38,7% штаммов *S. aureus* обладали перекрестной чувствительностью ко всем заявленным бактериофагам по сравнению с соответствующим показателем для *S. epidermidis* (6,4%). Выделенные антибиотикорезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) не обладали резистентностью к изученным фаговым препаратам, однако 9,8% из них явились слабочувствительными ко всем заявленным фагам.

S. epidermidis. Наибольшей литической активностью в отношении всех выделенных изолятов обладали коммерческие бактериофаговые препараты, приготовленные производственным объединением Института микробиологии и эпидемиологии (г. Нижний Новгород). Доля чувствительных штаммов составила: 81,9% – к Пиофагу, 76,6% – к поливалентному препарату Интести (Н. Новгород) и моновалентному стафилококковому бактериофагу (Н. Новгород). Наименьшей активностью в отношении *S. epidermidis* обладали Интестифаг (Пермь) и Секстафаг: доля чувствительных штаммов составила 19,1% и 28,5% соответственно. Среди штаммов, обладающих резистентностью к антибиотикам (в т.ч. MRSE-штаммы), 14,2% проявляли резистентность к Пиофагу, Интестифагу (Н. Новгород) и стафилококковому монофагу (Н. Новгород). Резистентность к коммерческим бактериофагам производства НПО «Биомед» (Пермь) была выше и составила 23,8% – для стафилококкового монофага и 33,3% – для Интестифага и Секстафага.

Enterococcus spp. Сравнительный анализ литической активности бактериофагов демонстрирует преимущества энтерококковых бактериофагов, входящих в состав коммерческих препаратов производства НПО Института эпидемиологии и микробиологии (Н. Новгород). Доля чувствительных штаммов *E. faecalis* составила 76,6% – к Пиофагу и Интестифагу (Н. Новгород) и 48% – к Интестифагу (Пермь). Среди небольшого количества штаммов *E. faecium* нами не обнаружено ни одного штамма, чувствительного к Интестифагу (Пермь), а доля чувствительных к Пиофагу и Интестифагу (Н. Новгород) составила 33,3% и 16% случаев соответственно.

P. aeruginosa. Сравнительный анализ активности бактериофагов в составе разных коммерческих бактериофагов в отношении тестируемой популяции *P. aeruginosa* показал наибольшую активность Секстафага (Пермь): 51,5% лизируемых культур *P. aeruginosa*, в отличие от Интестифага

(Пермь), Интестифага (Н. Новгород) и Пиофага (46,8%, 43,8%, 35,9% лизируемых культур соответственно). Все тестируемые штаммы обладали теми или иными механизмами резистентности к антибиотикам, из них 28 штаммов (43,7%) считались мультирезистентными (MDR – Multiple Drug Resistance штаммы) и 20 штаммов (31,3%) экстремально резистентными (XDR – Extensively Drug Resistance штаммы) к антибактериальным препаратам. Всего 8 мультирезистентных (MDR) (28,5%) и 2 – экстремально резистентных штаммов (XDR) (10%) обладали перекрестной чувствительностью ко всем заявленным коммерческим бактериофагам.

E. coli. Из всех протестированных поливалентных коммерческих бактериофагов наиболее активным в отношении бактериальных культур *E. coli* оказался колипротейный фаг (57,6% лизированных штаммов), наименее активным – Интестифаг (Пермь) (43,8% лизированных культур). Учитывая, что препарат Секстафаг содержит более высокую концентрацию активных фаговых частиц (10^6 по Аппельману, что соответствует титру 10^9 БОЕ на 1 мл), активность его была выше (51,9%), чем Пиофага (50,7%) и Интестифага (Н. Новгород) – 49,5% лизированных культур *E. coli*.

Уровень фагорезистентности в группе антибиотикочувствительных и антибиотикорезистентных штаммов *E. coli* был приблизительно одинаковым для следующих лекарственных бактериофагов: Интестифаг (Н. Новгород) – 41,4% и 41,6%; Интестифаг (Пермь) – 40% и 39%, Секстафаг – 40% и 41,4% соответственно группам. Штаммы *E. coli*, обладающие различными фенотипами резистентности к антибактериальным препаратам (58,6% штаммов всей изученной коллекции клинических штаммов), продемонстрировали наименьший уровень резистентности к Пиофагу (Н) – 37,2%, а антибиотикочувствительные штаммы *E. coli* – к колипротейному бактериофагу (33,3% резистентных культур)

K. pneumoniae. В отношении общей популяции выделенных штаммов *K. pneumoniae*, как антибиотикочувствительных, так и антибиотикорезистентных, литическая активность комбинированного Пиофага и моновалентного клебсиеллезного фага была приблизительно одинаковой (44,8% и 44,9% лизируемых штаммов соответственно) Наиболее активным действием в отношении выделенных культур обладал Секстафаг (47,4% лизированных культур). Однако для отдельно взятой группы антибиотикочувствительных и антибиотикорезистентных штаммов показатели фагочувствительности и фагорезистентности имели определенные различия. Так, для антибиотикорезистентных штаммов *K. pneumoniae* уровень фагорезистентности к Пиофагу и моновалентному клебсиеллезному бактериофагу был низким и составил 25,8% соответственно, а уровень фагорезистентности к Секстафагу (высококонцентрированный препарат) был самым высоким (44%). В группе антибиотикочувствительных штаммов *K. pneumoniae* доля резистентных к Пиофагу штаммов составила 22,7%, к Секстафагу – 36,4%, к клебсиеллезному монофагу – 72,8%.

Обсуждение

Возникшая глобальная проблема резистентности бактерий к антибактериальным и химиотерапевтическим препа-

ратам заставляет обратиться к ряду альтернативных методов профилактики и лечения инфекционных заболеваний, среди которых особое место принадлежит вирулентным бактериофагам. На сегодняшний день в России использование фагов предусмотрено «Национальной Концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», утвержденной Главным государственным санитарным врачом РФ. Создание и использование препаратов бактериофагов в качестве альтернативы антибактериальным препаратам также предусмотрено и утверждено Правительством в «Комплексной программе развития биотехнологий в РФ на период до 2020 г».

Сегодня в промышленных масштабах бактериофагами занимаются три российских завода: ОАО «НПО «Микроген» в Нижнем Новгороде, Уфе, Перми. Не менее 30% производственных штаммов бактерий ежегодно обновляют. На сегодня «Микроген» производит 11 различных фаговых препаратов, которые используют для лечения распространенных бактериальных инфекций. Препараты бактериофагов выпускают в форме раствора, которые можно принимать *per os*, использовать для полоскания полости рта, орошений, аппликаций, клизм, спринцеваний, а также обработки ран [13].

В связи со сложностью разработки и длительностью внедрения в практику новых антимикробных препаратов, а также растущей множественной резистентностью к антибиотикам возбудителей бактериальных инфекций становится очевидной необходимость создания и применения комбинированных схем лечения бактериальных инфекций, в том числе с назначением лекарственных бактериофагов [14, 15]. Однако эффективность фаготерапии напрямую зависит не только от качества созданного препарата, но и его литической активности.

Отсутствие системного анализа чувствительности бактерий к вирионам, в том числе с учетом региональных особенностей, которые диктуются циркуляцией не только чувствительных к антибиотикам штаммов, но и антибиотикорезистентных, не позволяет обеспечить полную оценку эффективности фаготерапии.

Нами был проанализирован спектр фагочувствительности для 267 штаммов грамотрицательных и 82 штаммов грамположительных бактерий.

Как видно из полученных нами данных, грамположительные бактерии сохраняли высокую чувствительность к предложенным бактериофагам на уровне 46,1–84,3% случаев, в отличие от грамотрицательной микрофлоры – от 28,9 до 57,6% случаев. Полученные данные согласуются с данными как отечественных, так и некоторых зарубежных исследователей [16–18]. В работах отечественных и зарубежных исследователей, посвященных вопросам влияния использования литических фагов на биологическое разнообразие и адаптационные возможности условно-патогенных и патогенных бактерий в окружающей среде, было показано изменение спектра фагочувствительности грамотрицательных бактерий и сохранение такового у грамположительных [19–22].

Как известно, лизабельность культур бактерий находится в прямой зависимости от специфичности взаимодействия фаговых и клеточных рецепторов. В отличие от фагов грамотрицательных бактерий, фаги грамположительных бактерий в качестве первичных рецепторов используют тейхое-

вые кислоты клеточной стенки бактерий. Данные клеточные рецепторы практически всегда остаются свободными от экранирования их специфическими белками (например, белком А у *S. aureus*). Высокая консервативность участков тейхоевых рецепторов, высокая концентрация ионов Са, в условиях которых происходит взаимодействие рецепторов фага и клетки, обеспечивают соответствующие условия физико-химической связи для специфической адгезии и интеграции бактериофагов в клетку. При этом, в отличие от фагов грамотрицательных бактерий, фаги грамположительных кокков не нуждаются в адгезии к так называемым вторичным рецепторам клетки, необходимым для конформационных изменений белковых структур вируса, обеспечивающих процесс успешной интернализации и последующего размножения вирусных частиц.

Литическая активность заявленных препаратов бактериофагов была неоднозначной даже в отношении одного и того же штамма бактерий и могла выглядеть как высоко-, так и низкоактивной.

Низкая литическая активность комбинированных и монофагов, возможно, объясняется очень узкой специфичностью используемых фагов, когда инфекционность каждого отдельного вируса проявляется, как правило, в отношении только близкородственных штаммов бактерий, обладающих определенным сходным набором рецепторов. «Выживание» некоторых клеток бактериальных популяций при взаимодействии их с фагами, наблюдаемое нами в условиях *in vitro*, лишней раз подтверждает разнообразие жизненных циклов бактериофагов. Так, доказано, что иногда заведомо вирулентные фаги способны после размножения в клетке хозяина выходить из клетки почкованием, оставляя клетку жизнеспособной.

Чтобы расширить представление о сложившейся ситуации в популяциях циркулирующих штаммов бактерий и возможных вариантах их взаимодействия с вирусами, в группу анализируемых штаммов бактерий были включены как антибиотикочувствительные, так и антибиотикорезистентные штаммы бактерий. В группах грамотрицательных микроорганизмов, в отличие от грамположительных бактерий (стафилококков и энтерококков), литическая активность заявленных лекарственных фагов была различной. Так, в группе антибиотикорезистентных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* доля высокочувствительных клеток к фагам была выше, чем в группе антибиотикочувствительных.

В случае эмпирического назначения клебсиеллезного монофага лечение инфекции, вызванной штаммами *K. pneumoniae*, вряд ли будет успешным, поскольку данный препарат был неактивным в отношении 72,8% антибиотикочувствительных и 68% антибиотикорезистентных штаммов. Для выяснения причины низкой литической активности клебсиеллезного монофага необходимо проведение дополнительных микробиологических и генетических исследований.

Высококонцентрированные лекарственные препараты бактериофагов (Пиофаг и Секстафаг) оказались наиболее эффективны в отношении гипермукоидных штаммов *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, которые обладали определенными механизмами резистентности к антибиотикам.

Уровень фагорезистентности *P. aeruginosa* также был высок и составил от 43 до 62,5% случаев. Особое внимание

привлекают высокорезистентные штаммы *P. aeruginosa* (20,8% мульти- и панрезистентные к антибиотикам штаммы), сохраняющие перекрестную чувствительность ко всем заявленным лекарственным бактериофагам. Данные штаммы микроорганизмов, в коэволюции которых место вируса остается лидирующим, возможно, также должны быть включены в коллекции микроорганизмов, представляющих интерес при адаптивном обновлении коммерческих лекарственных бактериофагов.

Нами обнаружено, что все штаммы *E. coli*, как антибиотикочувствительные, так и антибиотикорезистентные, проявляющие резистентность к колипротейному бактериофагу, обладали перекрестной резистентностью и к другим анализируемым комплексным лекарственным колибактериофагам. В связи с этим определение чувствительности к колипротейному фагу в лабораториях может служить скрининговым тестом по определению чувствительности к различным колифагам

Было установлено, что коагулазоотрицательные стафилококки обладали более низким уровнем чувствительности к заявленным лекарственным бактериофагам, чем коагулазоположительные. Возможно, это объясняется различием в строении тейхоевых кислот, которые являются основным субстратом для рецепции бактериофагов и успешного проникновения в клетку с сохранением потенциала литического фага.

Штаммы *S. aureus*, обладающие резистентностью ко всем антибиотикам пенициллинового ряда (метициллинрезистентные штаммы – MRSA), демонстрировали 100% чувствительность к заявленным комбинированным и моновалентным лекарственным бактериофагам, в отличие от MRSE-штаммов (метициллинрезистентный *S. epidermidis*). Поскольку отсутствует генетическая характеристика выявленных резистентных штаммов MRSA, можно лишь предполагать о возможных механизмах 100% литической активности фагов. Так, проведенные различными авторами исследования по метаболомике и протеомике микроорганизмов показали, что для ослабления действия на микробную клетку антибиотиков и иных неблагоприятных воздействий в клетках патогенного стафилококка могут происходить адаптивные изменения метаболических процессов. Они считают, что у MRSA метаболическая адаптация детерминирована генетическими перестройками в определенных генах (SCCmecA), вследствие чего снижается антибактериальная активность препарата, но биосинтез пептидогликана, играющего определенную роль в адгезии фага к клетке, не нарушается [24, 25]. По-видимому, данные изменения способствуют освобождению дополнительных клеточных рецепторов на поверхности клеточной мембраны для бактериофага (увеличение плотности рецепторов для фагов за счет блокады связи рецепторов с антибиотиком), способствуя формированию высокоавидной и высокоаффинной связи фагов с клетками MRSA.

MRSA-штаммы характеризуются замедленными процессами клеточного роста, и формируемые ими биопленки имеют низкую биомассу по сравнению с биопленками, образованными MSSA. В составе биопленки развиваются варианты малых колоний (small colony variants, SCV) с различной метаболической активностью, с различными метаболи-

ческими фенотипами, адаптированными к разным стрессовым воздействиям. Согласно опубликованным научным данным, процесс адгезии специфического бактериофага на рецепторах клеток, подобных MRSA может сопровождаться активацией специфических белков капсида вируса [26–28]. Белки, выполняя функцию протеолитических ферментов, способствуют проникновению в клетку, при необходимости разрушая внеклеточный матрикс. Данные обстоятельства способствуют успешной интернализации фага в клетку, сохраняя статус клетки как высокочувствительной к литическому действию вируса.

Несмотря на идентичность состава комбинированных фагов, литическая активность для некоторых видов микроорганизмов была различной, в зависимости от производственной платформы изготовления. Так, наибольшую литическую активность в отношении грамположительных микроорганизмов (стафилококков и энтерококков) проявляли лекарственные бактериофаги, приготовленные производственным объединением Института микробиологии и эпидемиологии г. Нижний Новгород, а в отношении грамотрицательных бактерий – бактериофаги производственной площадки г. Пермь.

Большую проблему в оценке эффективности лекарственных бактериофагов представили штаммы бактерий, демонстрирующие литическую активность препаратов на «++», «+» креста. Все эти штаммы бактерий, согласно регламентирующему документу, были отнесены к группе «нечувствительных». Однако при проведении нами дополнительных микробиологических исследований было установлено, что колонии бактерии, растущие в зоне литического пятна, не всегда оставались жизнеспособными, и при пересеве культуры роста таких популяций не наблюдалось. Выявленные признаки свидетельствуют о гетерогенности изучаемых популяций и требуют дополнительного изучения процессов взаимодействия фагов и бактерий не только в условиях *in vitro*, но и в условиях *in situ*.

В создавшейся ситуации с трудностями в лечении инфекций внимание исследователей привлекают не только антибиотикорезистентные, но и фагорезистентные штаммы бактерий. На сегодняшний день известно 13 механизмов резистентности бактерий к вирусам, среди которых выделяют как природные, так и приобретенные [29–32]. Как свидетельствуют ряд исследовательских работ [33, 34], в т.ч. и полученные нами данные, строгой корреляции между устойчивостью штаммов к бактериофагам и их устойчивостью к антибактериальным препаратам, а также корреляции между устойчивостью штаммов к бактериофагам и принадлежностью бактерий к определенному клональному комплексу не обнаружено.

Учитывая высокую гетерогенность популяций выделенных штаммов антибиотикочувствительных и антибиотикорезистентных бактерий, демонстрирующих изменение спектра фагочувствительности, возникает необходимость сбора и создания коллекций микроорганизмов для более детального изучения биологических свойств фагорезистентных микроорганизмов.

Следуя рациональному принципу фаготерапии, полученные нами данные еще раз подтверждают необходимость регулярного мониторинга за изменением чувствительности

микроорганизмов к предлагаемым лекарственным фаговым препаратам.

Заключение

Спектр литической активности заявленных коммерческих лекарственных бактериофагов в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий различен.

Лекарственные фаги оказались высокоактивными в отношении грамположительных кокковых микроорганизмов и менее активными в отношении грамотрицательных бактерий.

В группе грамотрицательных бактерий антибиотикорезистентных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* доля высокочувствительных клеток к фагам была выше, чем в группе антибиотикочувствительных.

Высокорезистентные штаммы *P. aeruginosa* (20,8% мульти- и панрезистентные к антибиотикам штаммы) сохраняют перекрестную чувствительность ко всем заявленным лекарственным бактериофагам.

Для подавления жизнеспособности гипермукоидных штаммов (в т.ч. антибиотикорезистентных – MDR и XDR штаммов) *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* рекомендуется применять высококонцентрированные лекарственные бактериофаги

Гетерогенность выявляемых популяций бактерий требует актуализации вопросов мониторинга фагочувствительности выявляемых изолятов, что поможет усилить эффективность антибактериального лечения.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования.

Financial support

The work was carried out within the framework of budgetary financing.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Зуева ЛП, Асланов БИ, Акимкин ВГ. Современный взгляд на роль бактериофагов в эволюции госпитальных штаммов и профилактике ИСМП. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014;1(74):43-48.
2. Ильина ТС, Толордава ЭР, Романова ЮМ. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019;3:103-112.
3. Дрюккер ВВ, Горшкова АС. Бактериофаги и их функционирование в биопленках. Серия «Биология. Экология». 2012;5(3):8-16.
4. Lu TK, Collins JJ. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jul 3;104(27):11197-202. DOI: 10.1073/pnas.0704624104
5. Вакарина АА, Катаева ЛВ, Степанова ТФ. Влияние бактериофагов на чувствительность условно патогенных бактерий к антибактериальным препаратам. Журнал микробиологии. 2019;2:3-7.
6. Comeau AM, Tétart F, Trojet SN, Prère MF, Krisch HM. La "synergie phages-

- antibiotiques": Un enjeu pour la phagothérapie [The discovery of a natural phenomenon, "Phage-Antibiotic Synergy". Implications for phage therapy]. *Med Sci (Paris)*. 2008 May;24(5):449-51. (In French). DOI: 10.1051/medsci/2008245449
7. Саканделидзе ВМ. Комплексное применение специфических фагов и антибиотиков при различных инфекционных аллергиях. *Врачебное. Дело*. 1991;3:60-62.
 8. Тапальский ДВ, Козлова АИ. Чувствительность к препаратам бактериофагов клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с различными уровнями антибиотикорезистентности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;4:56-62.
 9. Катаева ЛВ, Вакарина АА, Степанова ТФ, Степанова КБ, Бычкова ЛА. Литическая активность бактериофагов в отношении возбудителей острых кишечных инфекций. *Здоровье населения и среда обитания*. 2015;3(264):39-42.
 10. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):35-45. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1
 11. Тапальский ДВ. Чувствительность госпитальных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* к препаратам для фаготерапии. *Вестник ВГМУ*. 2018;17(2):47-54.
 12. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике: Федеральные Клинические Рекомендации. 2014.
 13. Сайт ФГУН НПО «Микроген». Режим доступа: <http://www.bacteriophage.ru/press/news/na-kongresse-rossiyskogo-obshchestvarinologov-v-nizhnem-novgorodetmetilipreimushchestva-bakterio/>
 14. Костюкевич ОИ. Применение бактериофагов в клинической практике: эпоха Возрождения. *РМЖ*. 2015;21:1258-1262.
 15. Падруль ММ, Кобаидзе ЕГ, Олина АА, Садыкова ГК. «Ренессанс» фаготерапии воспалительных процессов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1:1358-1370.
 16. Красильников ИВ, Лыско КА, Лобастова АК. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: современное состояние применения и производства. *Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария*. 2010;4:9-11.
 17. Захаренко СМ. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее. *Журнал Медицинский Совет*. 2013;10:72-74. DOI: 10.21518/2079-701x-2013-10-72-75
 18. Бахрушина ЕО, Анурова МН, Алешкин АВ, Демина НБ, Краснюк ИИ, Пятигорская НВ и др. Современные тенденции применения и создания лекарственных препаратов бактериофагов. *Вестник РАМН*. 2021;76(4):351-360.
 19. Лашин СА, Матушкин ЮГ, Сулов ВВ, Колчанов НА. Эволюционные тренды в системах «прокариотическое сообщество» и «прокариотическое сообщество-фаг». *Генетика*. 2011;47(12):1676-1685.
 20. Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol Lett*. 2016 Feb;363(4):fnw002. DOI: 10.1093/femsle/fnw002
 21. Storms ZJ, Sauvageau D. Modeling tailed bacteriophage adsorption: Insight into mechanisms. *Virology*. 2015 Nov;485:355-62. DOI: 10.1016/j.virol.2015.08.007
 22. Аршба ИМ, Орлов СВ, Рубальский Черкашина ЕВ. Влияние применения литических бактериофагов на динамику фагочувствительности патогенных и условно-патогенных бактерий на индивидуальном и групповом уровне на модели обезьян. *Материалы четвертой научно-практической конференции с международным участием «Бактериофаги. Теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности»*. 24-26 сентября 2018, г. Нижний Новгород.
 23. Чанышева РФ, Ковалишена ОВ. Состояние фагочувствительности стафилококков – возбудителей инфекций в медицинских организациях нижегородской области РФ. *Медицинский Альманах*. 2014;2:32-35.
 24. González S, Fernández L, Gutiérrez D, Campelo AB, Rodríguez A, García P. Analysis of Different Parameters Affecting Diffusion, Propagation and Survival of Staphylophages in Bacterial Biofilms. *Front Microbiol*. 2018 Sep 28;9:2348. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02348
 25. Brüßow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004 Sep;68(3):560-602, table of contents. DOI: 10.1128/MMBR.68.3.560-602.2004
 26. Гордина ЕМ, Божкова СА, Смирнова ЛН. Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. *KMAX*. 2022;24(3):283-288.
 27. Шевченко ТН. Влияние стафилококкового бактериофага на процесс пленкообразования штаммов золотистого стафилококка. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2019;8(1):71-77.
 28. Алмагамбетов КХ. Молекулярная биология *Staphylococcus aureus*. *Astana Medical Journal*. 2021;1(107):61-68.
 29. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol*. 2010 May;8(5):317-27. DOI: 10.1038/nrmicro2315
 30. Goldfarb T, Sberro H, Weinstock E, Cohen O, Doron S, Charpak-Amikam Y, et al. BREX is a novel phage resistance system widespread in microbial genomes. *EMBO J*. 2015 Jan 13;34(2):169-83. DOI: 10.15252/embj.201489455
 31. van Houte S, Buckling A, Westra ER. Evolutionary Ecology of Prokaryotic Immune Mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016 Jul 13;80(3):745-63. DOI: 10.1128/MMBR.00011-16
 32. Doron S, Melamed S, Ofir G, Leavitt A, Lopatina A, Keren M, et al. Systematic discovery of antiphage defense systems in the microbial pangenome. *Science*. 2018 Mar 2;359(6379):eaar4120. DOI: 10.1126/science.aar4120
 33. Купцов НС, Корниенко МА, Городничев РБ, Данилов ДИ, Малахова МВ, Парфенова ТВ, и др. Эффективность препаратов бактериофагов против патогенов группы ESKAPE *Bulletin of RSMU Vestnikrgmu.ru* 2020;3:18-24. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.029
 34. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol*. 2010 May;8(5):317-27. DOI: 10.1038/nrmicro2315

References

1. Zueva LP, Aslanov BI, Akimkin VG. Modern view on the role of bacteriophages in the evolution of hospital strains and prevention of ISMP. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2014;1(74):43-48. (In Russian).
2. Il'ina TS, Tolordava ER, Romanova YuM. A look at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2019;3:103-112. (In Russian).
3. Drukker VV, Gorshkova AS. Bacteriophages and their functioning in biofilms. Series "Biology. Ecology". 2012;5(3):8-16. (In Russian).
4. Lu TK, Collins JJ. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jul 3;104(27):11197-202. DOI: 10.1073/pnas.0704624104
5. Vakarina AA, Kataeva LV, Stepanova TF. Influence of bacteriophages on the sensitivity of opportunistic bacteria to antibacterial drugs. *Journal of Microbiology*. 2019;2:3-70. (In Russian).
6. Comeau AM, Tétart F, Trojet SN, Prère MF, Krisch HM. La "synergie phages-antibiotiques": Un enjeu pour la phagothérapie [The discovery of a natural phenomenon, "Phage-Antibiotic Synergy". Implications for phage therapy]. *Med Sci (Paris)*. 2008 May;24(5):449-51. (In French). DOI: 10.1051/medsci/2008245449
7. Sakandelidze VM. Complex application of specific phages and antibiotics in various infectious allergoses. *Medical services. A business*. 1991;3:60-62. (In Russian).
8. Tapalsky DV, Kozlova AI. Sensitivity to preparations of bacteriophages of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* with different levels of antibiotic resistance. *Health and environmental issues*. 2018;4:56-62. (In Russian).
9. Kataeva LV, Vakarina AA, Stepanova TF, Stepanova KB, Bychkova LA. Lytic activity

- of bacteriophages against pathogens of acute intestinal infections. Population health and habitat. 2015;3(264):39-42. (In Russian).
10. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):35-45. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1
11. Tapalsky DV. Sensitivity of hospital isolates *Pseudomonas aeruginosa* to preparations for phage therapy. *Bulletin of VSMU*. 2018;17(2):47-54. (In Russian).
12. Rational use of bacteriophages in medical and anti-epidemic practice: Federal Clinical Guidelines. 2014.
13. Sait FGUN NPO «Mikrogen». Available at: <http://www.bacteriofag.ru/press/news/na-kongresse-rossiyskogo-obshchestvarinologov-v-nizhnem-novgorodetmetilpreimushchestva-bakterio/> (In Russian).
14. Kostyukovich OI. The use of bacteriophages in clinical practice: the Renaissance Era. *RMJ*. 2015;21:1258-1262. (In Russian).
15. Padrul MM, Kobaidze EG, Olina AA, Sadykova GK. "Renaissance" of phagotherapy of inflammatory processes. *Modern problems of science and education*. 2015;1:1358-1370. (In Russian).
16. Krasilnikov IV, Lysko KA, Lobastova AK. Therapeutic and prophylactic preparations of bacteriophages: current state of application and production. *Medical alphabet. Epidemiology and sanitation*. 2010;4:9-11. (In Russian).
17. Zakharenko C M. Bacteriophages: modern aspects of application, prospects for the future p. 72-74. DOI: 10.21518/2079-701x-2013-10-72-75 (In Russian).
18. Bakhrushina EO, Anurova MN, Aleshkin AV, Demina NB, Krasnyuk II, Pyatigorskaya NV, et al. Modern trends in the use and development of medicinal preparations of bacteriophages. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):351-360. (In Russian).
19. Lashin CA, Matushkin YuG, Suslov VV, Kolchanov NA. Evolutionary trends in the "prokaryotic community" and "prokaryotic community-phage" systems. *Genetics*. 2011;47(12):1676-1685 (In Russian).
20. Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol Lett*. 2016 Feb;363(4):fnw002. DOI: 10.1093/femsle/fnw002
21. Storms ZJ, Sauvageau D. Modeling tailed bacteriophage adsorption: Insight into mechanisms. *Virology*. 2015 Nov;485:355-62. DOI: 10.1016/j.virol.2015.08.007
22. Arshba IM, Orlov SV, Rubal'skii Cherkashina EV. Influence of the use of lytic bacteriophages on the dynamics of phage sensitivity of pathogenic and opportunistic bacteria at the individual and group level on the monkey model. *Materials of the fourth scientific and practical conference with international participation "Bacteriophages. Theoretical and practical aspects of application in medicine, veterinary medicine and food industry"*. September 24-26, 2018, Nizhny Novgorod, Russia. (In Russian).
23. Chanysheva RF, Kovalishena OV. State of phage sensitivity of staphylococci-infectious agents in medical organizations of the Nizhny Novgorod region of the Russian Federation. *Medical Almanac*. 2014;2:32-35. (In Russian).
24. González S, Fernández L, Gutiérrez D, Campelo AB, Rodríguez A, García P. Analysis of Different Parameters Affecting Diffusion, Propagation and Survival of Staphylophages in Bacterial Biofilms. *Front Microbiol*. 2018 Sep 28;9:2348. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02348
25. Brüßow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004 Sep;68(3):560-602, table of contents. DOI: 10.1128/MMBR.68.3.560-602.2004
26. Gordina EM, Bozhkova SA, Smirnova LN. Influence of bacteriophages on biofilms isolated from patients with orthopedic infection. *CMAJ*. 2022;24(3):283-288. (In Russian).
27. Shevchenko TN. Influence of staphylococcal bacteriophage on the process of film formation of *Staphylococcus aureus* strains. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2019;8(1):71-77. (In Russian).
28. Almagambetov KH. Molecular biology of *Staphylococcus aureus*. *Astana Medical Journal*. 2021;1(107):61-68. (In Russian).
29. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol*. 2010 May;8(5):317-27. DOI: 10.1038/nrmicro2315
30. Goldfarb T, Sberro H, Weinstock E, Cohen O, Doron S, Charpak-Amikam Y, et al. BREX is a novel phage resistance system widespread in microbial genomes. *EMBO J*. 2015 Jan 13;34(2):169-83. DOI: 10.15252/embj.201489455
31. van Houte S, Buckling A, Westra ER. Evolutionary Ecology of Prokaryotic Immune Mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016 Jul 13;80(3):745-63. DOI: 10.1128/MMBR.00011-16
32. Doron S, Melamed S, Ofir G, Leavitt A, Lopatina A, Keren M, et al. Systematic discovery of antiphage defense systems in the microbial pangenome. *Science*. 2018 Mar 2;359(6379):eaar4120. DOI: 10.1126/science.aar4120
33. Kuptsov NS, Kornienko MA, Gorodnichev RB, Danilov DI, Malakhova MV, Parfenova TV, et al. Effectiveness of bacteriophage preparations against ESKAPE pathogens *Bulletin of RSMU Vestnikrgmu.ru* 2020; 3:18-24. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.029.(In Russian).
34. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol*. 2010 May;8(5):317-27. DOI: 10.1038/nrmicro2315

Информация о соавторах:

Терехова Раиса Петровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией профилактики и лечения бактериальных инфекций лаборатория профилактики и лечения бактериальных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России
ORCID: 0000-0002-4622-1429

Прудникова Светлана Александровна, врач бактериолог лаборатории профилактики и лечения бактериальных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России

Information about co-authors:

Raisa P. Terekhova, MD, PhD, Head of the Laboratory for the Prevention and Treatment of Bacterial Infections, A.V.Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery
ORCID: 0000-0002-4622-1429

Svetlana A. Prudnikova, bacteriologist of the laboratory of prevention and treatment of bacterial infections, A.V.Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery