

6. Coutsooudis A., Pillay K., Kuhn L., Spooner E., Tsai W. Y., Coovadia H. M. & South African Vitamin A Study Group. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: Prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS (London, England)*, 2001, vol. 15, no. 3, pp 379–387. doi:10.1097/00002030-200102160-00011.
7. Davanzo R., Moro G., Sandri F., Agosti M., Moretti C., Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern. Child Nutr.*, 2020, vol. 16, no. 3. doi: 10.1111/mcn.13010.
8. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 18, pp. 1846–1848. doi:10.1001/jama.2020.4621.
9. Fornari F. Vertical Transmission of Covid-19 – A Systematic Review. *J. Pediatr. Perinatol. Child Health*, 2020, vol. 4 (2), pp. 007–013.
10. Gagneur A., Dirson E., Audebert S., Vallet S., Legrand-Quillien M. C., Laurent Y., Collet M., Sizun J., Oger E., Payan C. Materno-fetal transmission of human coronaviruses: a prospective pilot study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, vol. 27, no. 9, pp. 863–866. doi: 10.1007/s10096-008-0505-7.
11. Guo, L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F., Dela Cruz C. S., Wang Y., Wu C., Xiao Y., Zhang L., Han L., Dang S., Xu Y., Yang Q. W., Xu S. Y., Zhu H. D., Xu Y. C., Jin Q., Sharma L., Wang L., Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 778–785. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
12. Iliff P. J., Piwoz E. G., Tavengwa N. V., Zunguza C. D., Marinda E. T., Nathoo K. J., Moulton L. H., Ward B. J., Humphrey J. H. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS (London, England)*, 2005, vol. 19, no. 7, pp. 699–708.
13. Jain P., Thakur A., Kler N., Garg P. Manifestations in Neonates Born to COVID-19 Positive Mothers. *Indian J. Pediatr.*, 2020, vol. 87, no. 8, p. 644. doi:10.1007/s12098-020-03369-x.
14. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S. A., Abbasi H., Mirjalili S. R., Behforouz A., Ferdosian F., Bahrami R. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr. Pathol.*, 2020, vol. 39, no. 3, pp. 246–250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.
15. Robertson C. A., Lowther S. A., Birch T., Tan C., Sorhage F., Stockman L., McDonald C., Lingappa J. R., Bresnitz E. SARS and pregnancy: a case report. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, vol. 10, no. 2, pp. 345–348. doi: 10.3201/eid1002.030736.
16. Stagno S., Cloud G. A. Working parents – The impact of day-care and breast-feeding on cytomegalovirus infections in offspring. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, vol. 91, no. 7, pp. 2384–2389. doi:10.1073/pnas.91.7.2384.
17. Wang L., Shi Y., Xiao T., Fu J., Feng X., Mu D., Feng Q., Hei M., Hu X., Li Z., Lu G., Tang Z., Wang Y., Wang C., Xia S., Xu J., Yang Y., Yang J., Zeng M., Zheng J., Zhou W., Zhou X., Zhou X., Du L., Lee S. K., Zhou W. Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First Edition). *Ann. Transl. Med.*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 47. doi: 10.21037/atm.2020.02.20.
18. Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 2020, vol. 99, no. 7, pp. 823–829. doi: 10.1111/aogs.13867.
19. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., Zhou W. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*, 2020, vol. 174, no. 7, pp. 722–725. e200878. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
20. Ziegler J. B., Cooper D. A., Johnson R. O., Gold J. Postnatal transmission of aids-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet*, 1985, vol. 1, no. 8434, pp. 896–898. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91673-3.

03.02.03 –Микробиология (медицинские науки)

УДК 579.6:616.9

DOI 10.17021/2020.15.4.29.39

© А.А. Вакарина, А.В. Алешкин, Е.О. Рубальский,
Т.Ф. Степанова, И.А. Киселева, Л.В. Катаева, 2020

ВЛИЯНИЕ ВИРУЛЕНТНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ НА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БАКТЕРИЙ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Вакарина Арина Александровна, младший научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Республики, д. 147, тел.: (3452)28-99-92, e-mail: VakarinaA.A@Tniikip.rosпотребнадzor.ru.

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, профессор РАН, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Рубальский Евгений Олегович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-965-447-90-84, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Степанова Татьяна Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Республики, д. 147, тел.: (3452) 28-99-92, e-mail: info@tniikip.rosпотребнадzor.ru.

Киселева Ирина Анатольевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: irina6804@mail.ru.

Катаева Любовь Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая бактериологической лабораторией, ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Республики, д. 147, тел.: (3452) 28-99-92, e-mail: KataevaLV@Tniikip.rosпотребнадzor.ru.

Изучено влияние вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность бактерий *Staphylococcus aureus*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что до и после совместного культивирования штаммов *S. aureus* со специфичным бактериофагом интерпретация диаметров зон задержки роста микроорганизмов под воздействием антибактериальных препаратов находилась в пределах своей категории: «чувствительный», «умеренно-резистентный» и «устойчивый». Зарегистрированы незначительные колебания показателей измерения зон подавления роста бактерий после культивирования с бактериофагом. По расчетам критериев знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок представленные данные не обладали статистической значимостью. Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об отсутствии влияния вирулентных бактериофагов на чувствительность микроорганизмов *S. aureus* к антибактериальным препаратам, что позволяет рекомендовать проведение терапии бактериальных инфекций вирулентными бактериофагами совместно с антибиотиками.

Ключевые слова: антибиотикочувствительность, бактерии, вирулентные бактериофаги, антибактериальные препараты, зоны задержки роста.

EFFECT OF VIRULENT BACTERIOPHAGES ON ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS BACTERIA

Vakarina Arina A., Junior Researcher of the Bacteriological Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, 147 Republic St., Tyumen, 625026, Russia, tel.: (3452) 28-99-92, e-mail: VakarinaA.A@Tniikip.rosпотребнадzor.ru.

Aleshkin Andrey V., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology G. N. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Rubalskii Evgenii O., Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of bacteriophages, Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology G. N. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, tel.: 8-965-447-90-84, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Stepanova Tat'yana F., Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, 147 Republic St., Tyumen, 625026, Russia, tel.: (3452) 28-99-92, tel.: (3452) 28-99-92, e-mail: info@tniikip.rosпотребнадzor.ru.

Kiseleva Irina A., Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of bacteriophages, Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology G. N. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: irina6804@mail.ru.

Kataeva Lyubov' V., Cand. Sci. (Med.), Leading researcher, Head of the Bacteriological Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, 147 Republic St., Tyumen, 625026, Russia, tel.: (3452) 28-99-92, e-mail: KataevaLV@Tniikip.rospotrebnadzor.ru.

The influence of virulent bacteriophages in the antibiotic susceptibility of the bacteria *Staphylococcus aureus*. The results indicate that before and after the joint cultivation of the strains of *S. aureus* with a specific bacteriophage, the interpretation of the diameters of zones of growth inhibition of microorganisms under the influence of ABP (antibacterial drugs) was within its category: "sensitive", "moderately resistant" and "stable". Minor fluctuations in the measurement parameters of zones of inhibition of bacterial growth after cultivation with bacteriophage were recorded. According to the calculation of Wilcoxon's sign rank criteria for related samples, the data presented did not have statistical significance. Thus, the results of experimental studies indicate the absence of the effect of virulent bacteriophages on the sensitivity of *S. aureus* microorganisms to antibacterial preparation. This makes it possible to recommend the treatment of bacterial infections with virulent bacteriophages in conjunction with antibiotics.

Key words: antibiotic sensitivity, bacteria, virulent bacteriophages, antibacterial agents, growth retardation zones.

Введение. В настоящее время проблема устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) приобрела глобальный характер. В создавшихся условиях препараты бактериофагов имеют большую перспективу для использования в лечебных целях в качестве моно- и совместной терапии с антимикробными средствами [19, 22]. В современных зарубежных литературных источниках описаны примеры, посвященные успешному лечению инфекционных заболеваний с комбинированием антибиотико- и фаготерапии [3, 8, 27]. В связи с появлением множества клональных линий возбудителей бактериальных инфекций необходимо глубокое понимание закономерностей и ключевых факторов развития устойчивости к антибиотикам с разработкой соответствующих мер реагирования [5]. Целесообразно накапливать данные о механизмах возникновения резистентности микроорганизмов, изучать влияние бактериофагов на бактериальную клетку и ее популяцию.

Цель: изучить влияние вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность бактерий *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной задачи использовали 3 штамма бактериофагов *S. aureus*, выделенных из коммерческих лекарственных препаратов АО НПО «Микроген», Россия (интести-фаг: серия Н-125, выпуск 08.2019 г., годен до 08.2021 г.; бактериофаг стафилококковый: серия П-15, выпуск 05.2019 г., годен до 05.2021 г.; бактериофаг стафилококковый: серия Н-159, выпуск 07.2019 г., годен до 07.2021 г.) и 1 штамм бактериофага (Sa30, номер депонирования GenBank MK331931.1) из коллекции ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора. Бактериофаги в мягком агаре образовывали прозрачные, четкие, ровные, круглые негативные колонии, без ореола, диаметром 1–2 мм. Титр фагов составлял не менее 10^8 БОЕ/мл по методу Грация [1]. Бактериофаги были протестированы на предмет отсутствия умеренных фагов, несущих известные гены интеграз стафилококковых умеренных фагов Sa1int – Sa7int [15], а также умеренных фагов PsP3, P2, Kp6, P21, Lambda при помощи специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Перед выделением ДНК фаголизат пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм с последующей обработкой ДНКазой I. Выделение ДНК проводили при помощи набора K-Corb (ООО «НПФ Синтол», Россия) согласно протоколу производителя [23]. Реакцию ПЦР осуществляли на амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия) по методам, изложенным ранее, с последующей детекцией специфического продукта методом горизонтального гель-электрофореза [10, 23]. Кроме того, посредством родоспецифической ПЦР подтвердили таксономическую принадлежность штаммов фагов к порядку *Caudovirales*, семейству *Herelleviridae*, подсемейству *Twortvirinae*, роду *Kayvirus* как к наиболее распространенному таксону вирулентных стафилококковых фагов, используемых в клинических целях.

Для изучения влияния вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность бактерий из клинического материала выделены штаммы *S. aureus*. Культуры идентифицировали с помощью настольного времяпролетного масс-спектрометра с матричной лазерной десорбцией MALDI-TOF Biotyper microflex («Bruker», Германия) по белковым спектрам и оценивали высоким показателем достоверности (score более 2).

Чувствительность бактерий *S. aureus* к вирулентным бактериофагам определяли методом нанесения фага (spot-test) на газон бактериальной культуры. С помощью бактериологической петли осуществляли секторальный посев штаммов микроорганизмов на подсушенную поверхность

питательной среды Мюллер-Хинтон («Conda», Испания). Далее на поверхность каждого сектора наносили капли исследуемого бактериофага. Чашки переворачивали агаром вверх и инкубировали при температуре 37° С. Результаты интерпретировали через 24 часа. Для дальнейшего проведения экспериментальной работы были отобраны только 5 штаммов *S. aureus*, литическую активность фагов к которым оценивали по пятибалльной системе на «+++» и характеризовали как зону лизиса с единичными колониями вторичного роста (табл. 1) [7].

Таблица 1

Литическая активность вирулентных бактериофагов штаммов *S. aureus*

Наименование бактериофага <i>S. aureus</i>	Номер штамма <i>S. aureus</i>	Оценка литической активности бактериофага
Sa30	4022	«+++»
H125/4037	3059	«+++»
Sa30	3059	«+++»
П15/4037	3255	«+++»
H159/4040	3255	«+++»
П15/4037	75	«+++»
H125/4037	75	«+++»
H159/4040	75	«+++»
H159/4040	2731	«+++»

Гетерогенность популяции бактериальных культур и способность микроорганизмов включать генетически детерминированные механизмы выживания в неблагоприятных условиях окружающей среды, в том числе с формированием некультивируемых форм, позволила выделить линии бактерий для изучения экосистемы «бактерия – вирулентный бактериофаг».

Серия экспериментов по определению чувствительности бактерий *S. aureus* к АБП проведена трижды в трех повторах с 9 дисками АБП до взаимодействия микроорганизмов с бактериофагами и после их совместного культивирования.

Первым этапом из суточных культур бактерий второго пассажа с помощью денситометра готовили бактериальную суспензию 0,5 ЕД по МакФарланду ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Инокулят наносили тампоном на агар Мюллер-Хинтон («Conda», Испания) в течение 15 мин после приготовления. Не позднее этого же времени на поверхность питательной среды раскладывали диски с АБП. Чувствительность микроорганизмов к АБП определяли диско-диффузионным методом в соответствии с нормативными документами [4]. Использовали диски индикаторные картонные с противомикробными средствами производства ООО «Научно-исследовательский центр фармакотерапии» (оксациллин 1 мкг, серия – 111118; эритромицин 15 мкг, серия – 030319; клиндамицин 2 мкг, серия – 040419; гентамицин 30 мкг, серия – 111118; норфлоксацин 10 мкг, серия – 090919; цефтриаксон 30 мкг, серия – 111118; цефепим 30 мкг, серия – 090919; ампициллин 10 мкг, серия – 111119; цефуросим 30 мкг, серия – 030319). Контроль качества дисков АБП проводили коллекционными штаммами *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Вторым этапом 200 мкл бактериальной суспензии штамма *S. aureus* 0,5 ЕД по МакФарланду ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл) и 200 мкл бактериофага с концентрацией 10^8 БОЕ/мл соединяли в пробирке с мясо-пептонным бульоном и инкубировали в течение 18–24 часов при 37° С. Проводили совместное культивирование штамма 4022 с бактериофагом Sa30, штамма 3059 с бактериофагами H125/4037 и Sa30, штамма 3255 – с П15/4037 и H159/4040, штамма 75 – с бактериофагами П15/4037, H125/4037, H159/4040 и штамма 2731 – с H159/4040, в соответствии с таблицей 1.

После суточного взаимодействия бактерий с бактериофагом из всех пробирок производили высев на плотную питательную среду Мюллер-Хинтон. После 18–24 ч инкубирования чашек осуществляли повторную идентификацию выросших единичных колоний, из этих бактерий снова готовили суспензию 0,5 ЕД по МакФарланду и повторно исследовали на чувствительность к АБП. Интерпретацию значений диаметров зон задержки роста микроорганизмов при определении антибиотикочувствительности проводили в соответствии с действующими нормативными документами [4, 6] и инструкциями по применению наборов дисков, предложенных производителем.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 («IBM», США). Гипотезу нормальности распределения проверяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для непрерывных данных рассчитывали медианы показателей (Me). Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок, так как переменные

не подчинялись нормальному распределению. Различия результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Все выделенные бактериофаги показали отсутствие генов, кодирующих известные интегразы, а также принадлежность к роду *Kayvirus*, что позволило сделать заключение об их вирулентной (строго литической) природе. Высокий титр бактериофагов и их литическая способность «+++» к подобранным штаммам *S. aureus* говорят об активном процессе взаимодействия вирусов и бактерий, а также о хорошей чувствительности микроорганизмов к бактериофагам.

В ходе эксперимента трижды в трехкратной повторности проведено исследование чувствительности бактерий *S. aureus* к каждому АБП до и после совместного инкубирования с вирулентным бактериофагом в соответствии с таблицей 1. Интерпретация значений диаметров зон задержки роста *S. aureus* при определении чувствительности к АБП представлена в таблице 2.

Таблица 2

Чувствительность к АБП бактерий *S. Aureus* до и после взаимодействия с бактериофагами

№ штамма	Антибиотики	До взаимодействия с бактериофагом	После взаимодействия с бактериофагом			
			П15-4037	Н125-4037	Sa30	Н159/4040
1	2	3	4	5	6	7
3255	оксациллин	S	S	-	-	S
75	оксациллин	S	S	S	-	S
4022	оксациллин	S	-	-	S	-
2731	оксациллин	R	-	-	-	R
3059	оксациллин	S	-	S	S	-
3255	эритромицин	S	S	-	-	S
75	эритромицин	S	S	S	-	S
4022	эритромицин	S	-	-	S	-
2731	эритромицин	R	-	-	-	R
3059	эритромицин	S	-	-	S	-
3255	клиндамицин	S	S	-	-	S
75	клиндамицин	S	S	S	-	S
4022	клиндамицин	S	-	-	S	-
2731	клиндамицин	S	-	-	-	-
3059	клиндамицин	S	-	S	S	-
3255	гентамицин	S	S	-	-	S
75	гентамицин	S	S	S	-	S
4022	гентамицин	S	-	-	S	-
2731	гентамицин	S	-	-	-	S
3059	гентамицин	S	-	S	S	-
3255	нофлоксацин	S	S	-	-	S
75	нофлоксацин	S	S	S	-	S
4022	нофлоксацин	I/S	-	-	I/S	-
2731	нофлоксацин	S	-	-	-	S
3059	нофлоксацин	I/R	-	I/R	I/R	-
3255	цефтриаксон	S	S	-	-	S
75	цефтриаксон	S	S	S	-	S
4022	цефтриаксон	S	-	-	S	-
2731	цефтриаксон	R/I	-	-	-	R/I
3059	цефтриаксон	S	-	S	S	-
3255	цефепим	S	S	-	-	S
75	цефепим	S	S	S	-	S
4022	цефепим	S	-	-	S	-
2731	цефепим	R	-	-	-	R
3059	цефепим	S	-	S	S	-
3255	ампициллин	R	R	-	-	R
75	ампициллин	S	S	S	-	S
4022	ампициллин	R	-	-	R	-
2731	ампициллин	R	-	-	-	R

Продолжение таблицы 2

3059	ампициллин	S	-	S	S	-
3255	цефуроксим	S	S	-	-	S
75	цефуроксим	S	S	S	-	S
4022	цефуроксим	S	-	-	S	-
2731	цефуроксим	I/S	-	-	-	I/S
3059	цефуроксим	S	-	S	S	-

Примечание: R – устойчивый, I – умеренно-резистентный, S – чувствительный штамм

Полученные результаты свидетельствуют о том, что до и после совместного культивирования штаммов *S. aureus* с литическим бактериофагом значения диаметров зон задержки роста микроорганизмов находятся в пределах своей категории: «чувствительный», «умеренно-резистентный» и «устойчивый».

Оценка наличия нормального распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка) показала, что переменные не подчиняются нормальному распределению ($p < 0,05$). Диаметры зон подавления роста микроорганизмов *S. aureus* под воздействием АБП до и после совместного культивирования с вирулентными бактериофагами указывают на незначительные изменения этого показателя (табл. 3).

Таблица 3

Диаметры зон подавления роста *S. aureus* при определении чувствительности к АБП, Ме

№ штамма	Антибиотики	Диаметр зон задержки роста <i>S. aureus</i> , мм	Диаметр зон задержки роста <i>S. aureus</i> после культивирования бактерий с бактериофагом, мм				Диаметр зон задержки роста <i>S. aureus</i> , среднее арифметическое по всем фагам, мм
			Фаг П15-4037	Фаг Н125-4037	Фаг Sa30	Фаг Н159/4040	
3255	оксациллин	16	17	-	-	18	17
75	оксациллин	22	21	22		22	22
4022	оксациллин	18	-	-	18	-	18
2731	оксациллин	0	-	-	-	0	0
3059	оксациллин	21	-	22	23	-	22,5
3255	эритромицин	25	24	-	-	25	24,5
75	эритромицин	25	24	25		24	24
4022	эритромицин	24	-	-	24	-	24
2731	эритромицин	10	-	-	-	11	11
3059	эритромицин	25	-	25	24	-	24,5
3255	клиндамицин	29	26	-	-	27	26
75	клиндамицин	27	26	27	-	25	26
4022	клиндамицин	25	-	-	25	-	25
2731	клиндамицин	28	-	-	-	28	28
3059	клиндамицин	26	-	27	26	-	26,5
3255	гентамицин	24	24	-	-	24	24
75	гентамицин	25	23	24	-	23	24
4022	гентамицин	24	-	-	23	-	23
2731	гентамицин	23	-	-	-	23	23
3059	гентамицин	24	-	23	23	-	23
3255	ноर्फлоксацин	29	27	-	-	28	28
75	ноर्फлоксацин	26	27	27	-	25	26
4022	ноर्फлоксацин	16	-	-	18	-	18
2731	ноर्फлоксацин	25	-	-	-	25	25
3059	ноर्फлоксацин	13	-	11	14	-	12,5
3255	цефтриаксон	26	24	-	-	24	24
75	цефтриаксон	25	24	25		24	25
4022	цефтриаксон	27	-	-	24	-	24
2731	цефтриаксон	13	-	-	-	14	14
3059	цефтриаксон	24	-	23	24	-	24
3255	цефепим	21	21	-	-	19	19,5
75	цефепим	22	22	22	-	22	22

4022	цефепим	21	-	-	21	-	21
2731	цефепим	13	-	-	-	14	14
3059	цефепим	20	-	21	23	-	22
3255	ампициллин	16	16	-	-	16	16
75	ампициллин	35	35	35	-	35	35
4022	ампициллин	18	-	-	18	-	18
2731	ампициллин	13	-	-	-	14	14
3059	ампициллин	35	-	35	34	-	35
3255	цефуросим	26	25	-	-	26	25,5
75	цефуросим	29	27	27	-	26	27
4022	цефуросим	28	-	-	28	-	28
2731	цефуросим	15	-	-	-	16	16
3059	цефуросим	27	-	25	29	-	27

В соответствии с тестом Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка для оценки достоверности различий зон задержки роста штаммов *S. aureus* до и после взаимодействия с вирулентным бактериофагом использован непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Проведенные расчеты показали, что значения изучаемых данных чувствительности бактерий к АБП *S. aureus* до и после сокультивирования со всеми вирулентными бактериофагам не обладали статистической значимостью ($p = 0,428$). Дальнейший анализ зон подавления роста микроорганизмов по группам антибиотиков установил незначительные и статистически недостоверные отличия (табл. 4).

Таблица 4

**Критерий знаковых рангов Вилкоксона
оценки значений диаметров зон задержки роста штаммов *S. aureus* под влиянием АБП
до и после взаимодействия с вирулентными бактериофагами**

Антибиотики	Критерий знаковых рангов Вилкоксона, p
Оксациллин	0,180
Эритромицин	0,577
Клиндамицин	0,285
Гентамицин	0,083
Норфлоксацин	1,000
Цефтриаксон	0,285
Цефепим	0,593
Ампициллин	0,317
Цефуросим	0,593

Кроме того, оценили влияние специфического бактериофага на каждый штамм *S. aureus*: 3255, 75, 4022, 2731 и 3059. Расчет критерия Вилкоксона показал, что различия диаметров задержки роста бактерий до и после сокультивирования с фагом незначимы, так как асимптотическая значимость больше 0,05.

Известно, что антибиотики и бактериофаги оказывают различное селективное действие на бактериальную клетку [26]. Этим можно воспользоваться для регулирования механизмов резистентности микроорганизмов к АБП и достижения комбинированных терапевтических эффектов [14, 18, 25, 27]. В некоторых случаях сочетанная терапия по эффективности превосходит использование одного бактериофага, либо только антибиотика. Примечательно, что терапевтический успех синергетического применения препаратов может быть достигнут даже при субингибирующих концентрациях антибиотика, которые недостаточны для контроля роста бактерий, но становились эффективными в сочетании с фагом. Сублетальные концентрации антибиотиков могут улучшить литические особенности бактериофагов посредством морфологических изменений бактериальной клетки, при этом не вмешиваясь в цикл репликации фага [21].

С точки зрения положительного фармакодинамического воздействия бактериофагов на бактерии результат влияния можно разделить на бактерицидные эффекты, бактериолитические и образование бактериофагами вирионов [9]. Бактерии могут противостоять атаке фагов с помощью различных механизмов, включая спонтанные мутации, системы модификации рестрикции и адаптивный иммунитет через систему CRISPR-Cas. Спонтанные мутации микроорганизмов могут реализовываться за счет изменения структуры бактериальных поверхностных компонентов (к ним относятся

липополисахариды, белки наружных мембран, тейхоевые кислоты клеточной стенки, капсулы и другие) [16, 20]. При использовании умеренных бактериофагов описаны варианты формирования множественной лекарственной резистентности бактериальных штаммов, так как возможен горизонтальный перенос генетических элементов. Это способствует распространению клональных линий возбудителей инфекций бактериальной этиологии и обеспечивает возможность их паразитического существования в организме пациентов [2]. К сожалению, геном литических фагов полностью не изучен. Нерасшифрованные гены могут кодировать различные функции и участвовать в выработке вспомогательных белков, которые могут оказывать воздействие на физиологию бактерий [16].

В сообщениях об изучении воздействия литических фагов на штаммы бактерий были получены устойчивые к фагу линии «бактерий-мутантов». Селективное давление фагов сформировало штаммы *S. aureus* со сниженной скоростью роста и нарушением продукции капсульного полисахарида. Доказано, что «мутанты» *Salmonella enterica serovar paratyphi B* полностью потеряли вирулентность и имели более короткую продолжительность жизни. При исследовании штаммов *Acinetobacter baumannii* наблюдали потерю бактериальной капсулы. Влияние фагов на популяцию *Pseudomonas aeruginosa* привело к формированию штаммов, которые имели значительное увеличение чувствительности к антибиотикам [11, 12, 13, 17, 24]. Устойчивость к фагам часто (хотя и не всегда) происходит за счет приспособления бактерий. Этот компромисс объясняет, почему фаг-резистентные и фаг-чувствительные микроорганизмы сосуществуют и обеспечивают разнообразие в бактериальной популяции [12].

Таким образом, сравнение чувствительности микроорганизмов к АБП до и после сокультивирования с бактериофагами показало, что параметры значений диаметров зон подавления роста бактерий имеют статистически недостоверные различия.

Заключение. Изучение экосистемы с участием бактерий *Staphylococcus aureus* и вирулентных бактериофагов выявило отсутствие фагового влияния на чувствительность к антимикробным препаратам, что позволяет рекомендовать антибиотикотерапию в комбинации с вирулентными бактериофагами.

Список литературы

1. Васильев, Д. А. Разработка биотехнологических параметров создания бактериофаговых биопрепаратов для деконтаминации микрофлоры, вызывающей порчу пищевого сырья животного происхождения и мясных, рыбных, молочных продуктов (биопроцессинг) / Д. А. Васильев, Н. А. Феоктистова, А. В. Алешкин, С. Н. Золотухин, А. В. Мاستиленко, И. А. Киселева, Е. В. Сульдина, Д. В. Никитенко. – Ульяновск: ООО «Колор-Принт», 2019. – 450 с.
2. Зуева, Л. П. Роль бактериофагов в эволюции штаммов возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Л. П. Зуева, Б. И. Асланов, А. А. Долгий, Л. В. Белова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – № 4 (73). – С. 4–8.
3. Летифов, Г. М. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита / Г. М. Летифов // Журнал в журнале. Актуальные проблемы урологии. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 59–64.
4. МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
5. Рекомендации ВОЗ. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам. – 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/surveillance/ru/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 15.02.2020.
6. Рекомендации Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), версия 10.0. – 2020. – Режим доступа: <http://www.eucast.org>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 25.02.2020.
7. Федеральные клинические (методические) рекомендации. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. – М., 2014. – 39 с.
8. Щербенков, И. М. Бактериофаги. Что мы знаем о них? / И. М. Щербенков // Медицинский совет. – 2013. – № 2–3. – С. 56–63.
9. Abedon, S. T. Phage-Antibiotic Combination Treatments: Antagonistic Impacts of Antibiotics on the Pharmacodynamics of Phage Therapy? / S. T. Abedon // Antibiotics. – 2019. – Vol. 8, № 4. – e182. doi: doi.org/10.3390/antibiotics8040182.
10. Balding, C. Diversity of phage integrases in Enterobacteriaceae: development of markers for environmental analysis of temperate phages / C. Balding, S. A. Bromley, R. W. Pickup, J. R. Saunders // Environmental Microbiology. – 2005. – Vol. 7. – P. 1558–1567. doi: [10.1111/j.1462-2920.2005.00845.x](https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00845.x).
11. Capparelli, R. Bacteriophage therapy of *Salmonella enterica*: a fresh appraisal of bacteriophage therapy / R. Capparelli, N. Nocerino, M. Iannaccone, D. Ercolini, M. Parlato, M. Chiara, D. Iannelli // The Journal of infectious diseases. – 2010. – Vol. 201, № 1. – P. 52–61. doi: [10.1086/648478](https://doi.org/10.1086/648478).

12. Capparelli, R. Bacteriophage-resistant *Staphylococcus aureus* mutant confers broad immunity against staphylococcal infection in mice / R. Capparelli, N. Nocerino, R. Lanzetta, A. Silipo, A. Amoresano, C. Giangrande, K. Becker, G. Blaiotta, A. Evidente, A. Cimmino, M. Iannaccone, M. Parlato, C. Medaglia, S. Roperto, F. Roperto, L. Ramunno, D. Iannelli // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 7. – e11720. doi: 10.1371/journal.pone.0011720.
13. Chan, B. K. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa* / B. K. Chan, M. Sstrom, J. E. Wertz, K. E. Kortright, D. Narayan, P. E. Turner // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. doi: 10.1038/srep26717.
14. Chatterjee, A. Bacteriophage resistance alters antibiotic-mediated intestinal expansion of Enterococci / A. Chatterjee, C. N. Johnson, P. Luong, K. Hullahalli, S. W. McBride, A. M. Schubert, K. L. Palmer, P. E. Jr. Carlson, B. A. Duerkop // *Infection and immunity*. – 2019. – Vol. 87, № 6. – P. 1–14. doi:10.1128/IAI.00085-19.
15. Goerke, C. Diversity of prophages in dominant *Staphylococcus aureus* clonal lineages / C. Goerke, R. Pantucek, S. Holtfreter, B. Schulte, M. Zink, D. Grumann, B. M. Bröker, J. Doskar, C. Wolz // *Journal of bacteriology*. – 2009. – Vol. 191, № 11. – P. 3462–3468. doi:10.1128/JB.01804-08.
16. Gordillo Altamirano, F. L. Phage Therapy in the Postantibiotic Era / F. L. Gordillo Altamirano, J. J. Barr // *Clinical microbiology reviews*. – 2019. – Vol. 32, № 2. – e00066-18. doi: 10.1128/CMR.00066-18.
17. Hyman, P. Phages for Phage Therapy: Isolation, Characterization, and Host Range Breadth / P. Hyman // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 35. doi: 10.3390/ph12010035.
18. Lin, Y. Synergy of nebulized phage PEV20 and ciprofloxacin combination against *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Lin, R. Y. K. Chang, W. J. Britton, S. Morales, E. Kutter, H.-K. Chan // *International journal of pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 551, № 1–2. – P. 158–165.
19. Morrisette, T. Bacteriophage-antibiotic combinations: A promising alternative for refractory infections? / T. Morrisette, R. Kebriaei, S. Morales, M. J. Rybak // *ContagionLive*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – Режим доступа : <https://www.contagionlive.com/publications/contagion/2020/february/bacteriophageantibiotic-combinations-a-promising-alternative-for-refractory-infections>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 13.05.2020.
20. Oechslin, F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy / F. Oechslin // *Viruses*. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 351. doi:10.3390/v10070351.
21. Rodriguez-Gonzalez, R. A. Quantitative models of phage-antibiotic combination therapy / R. A. Rodriguez-Gonzalez, C. Y. Leung, B. K. Chan, P. E. Turner, J. S. Weitz // *mSystems*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – e00756-19. doi: 10.1128/mSystems.00756-19.
22. Rubalskii, E. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery / E. Rubalskii, S. Ruenke, C. Salmoukas, E. C. Boyle, G. Warnecke, I. Tudorache, M. Shrestha, J. D. Schmitto, A. Martens, S. V. Rojas, S. Ziesing, S. Bochkareva, C. Kuehn, A. Haverich // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 232.
23. Rubalskii, E. O. Integrative approach for control of temperate bacteriophages in phage-based products / E. O. Rubalskii, A. V. Aleshkin, S. S. Afanasiev, V. A. Aleshkin, Kh. M. Galimzyanov, A. R. Umerova, O. V. Rubalsky, O. N. Ershova, E. E. Rubalskaya, I. A. Kiseleva, S. S. Bochkareva, E. R. Zul'Karnee, A. Kh. Akhmineeva, M. O. Rubalsky, I. O. Lunina, V. V. Uskov, M. M. Karnaukh, O. Yu. Borisova, N. T. Gadua, A. D. Teply, S. Rümke, Ch. Salmoukas, Ch. Kühn, A. Haverich // *Астраханский медицинский журнал*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 56–63.
24. Schooley, R. T. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection / R. T. Schooley, B. Biswas, J. J. Gill, A. Hernandez-Morales, J. Lancaster, L. Lessor, J. J. Barr, S. L. Reed, F. Rohwer, S. Benler, A. M. Segall, R. Taplitz, D. M. Smith, K. Kerr, M. Kumaraswamy, V. Nizet, L. Lin, M. D. McCauley, S. A. Strathdee, C. A. Benson, R. K. Pope, B. M. Leroux, A. C. Picel, A. J. Mateczun, K. E. Cilwa, J. M. Regeimbal, L. A. Estrella, D. M. Wolfe, M. S. Henry, J. Quinones, S. Salka, K. A. Bishop-Lilly, R. Young, T. Hamilton // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2017. – Vol. 61, № 10. e00954-17. doi:10.1128/AAC.00954-17.
25. Torres-Barceló, C. A window of opportunity to control the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* combining antibiotics and phages / C. Torres-Barceló, F. I. Arias-Sánchez, M. Vasse, J. Ramsayer, O. Kaltz, M. E. Hochberg // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 9. doi: 10.1371/journal.pone.0106628.
26. Torres-Barceló, C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria / C. Torres-Barceló // *Emerging microbes & infections*. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 168. doi: 10.1038/s41426-018-0169-z.
27. Verma, V. Restricting ciprofloxacin-induced resistant variant formation in biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055 by complementary bacteriophage treatment / V. Verma, K. Harjai, S. Chhibber // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 1212–1218.

References

1. Vasil'ev D. A., Feoktistova N. A., Aleshkin A. V., Zolotukhin S. N., Mastilenko A. V., Kiseleva I. A., Sul'dina E. V., Nikitenko D. V. Razrabotka biotekhnologicheskikh parametrov sozdaniya bakteriofagovykh biopreparatov dlya dekontaminatsii mikroflory, vyzvyvayushchey porchu pishchevogo syr'ya zhivotnogo proiskhozhdeniya i myasnykh, rybnykh, molochnykh produktov (bioprotssessing) [Development of biotechnological parameters for creating bacteriophage biologics for decontamination of microflora that causes spoilage of food raw materials of animal origin and meat, fish, and dairy products (Bioprocess)]. Ulyanovsk, 2019, 450 p.

2. Zueva L. P., Aslanov B. I., Dolgiy A. A., Belova L. V. Rol' bakteriofagov v evolyutsii shtammov vozбудiteley infektsiy, svyazannykh s okazani-*em* meditsinskoй pomoshchi [The role of bacteriophages in the evolution of strains of pathogens associated with medical care]. *Profilakticheskaya i klini-cheskaya meditsina* [Preventive and clinical medicine], 2019, no. 4 (73), pp. 4–8.
3. Letifov G. M. Osobennosti kompleksnogo lecheniya vul'vovaginita u devochek-doshkol'nits s razlichnymi formami pielonefrita [Features of complex treatment of vulvovaginitis in preschool girls with various forms of pyelonephritis]. *Zhurnal v zhurnale. Aktual'nye problemy urologii* [Magazine in the magazine. Actual problems of urology], 2017, vol. 21, no. 5, pp. 59–64.
4. MUK 4.2.1890-04 Opreделение chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs]. Moscow, Federal center of Gossanepidnadzor of the Ministry of health of Russia, 2004, 91 p.
5. Rekomendatsii VOZ. Epidnadzor za ustoychivost'yu k protivomikrobnym preparatam [WHO recommendations. Antimicrobial Resistance Surveillance]. Available at: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/surveillance/ru/> (accessed 15 February 2020).
6. Rekomendatsii Evropeyskogo komiteta po opredeleniyu chuvstvitel'nosti k antimikrobnym prepara-tam (EUCAST), versiya 10.0. [Guidelines of the European Committee for the Determination of Antimicrobial Sensitivity (EUCAST), version 10.0.]. Available at: <http://www.eucast.org> (accessed 25 February 2020).
7. Federal'nye klinicheskie (metodicheskie) rekomendatsii. Ratsional'noe primeneniye bakteriofagov v lechebnoy i protivoepidemicheskoy praktike [Federal clinical (methodological) recommendations. Rational use of bacteriophages in medical and anti-epidemic practice], Moscow, 2014, 39 p.
8. Shcherbenkov I. M., Bakteriofagi. Chto my znaem o nikh? [Bacteriophages. What do we know about them?]. *Meditsinskiy sovet* [Medical advice], 2013, no. 2–3, pp. 56–63.
9. Abedon S. T. Phage-Antibiotic Combination Treatments: Antagonistic Impacts of Antibiotics on the Pharmacodynamics of Phage Therapy? *Antibiotics*, 2019, vol. 8, no. 4, e182. doi.org/10.3390/antibiotics8040182.
10. Balding C., Bromley S. A., Pickup R. W., Saunders J. R. Diversity of phage integrases in Enterobacteriaceae: development of markers for environmental analysis of temperate phages. *Environmental Microbiology*, 2005, vol. 7, pp. 1558–1567. doi: 10.1111/j.1462-2920.2005.00845.x.
11. Capparelli R., Nocerino N., Iannaccone M., Ercolini D., Parlato M., Chiara M., Iannelli D. Bacteriophage therapy of Salmonella enterica: a fresh appraisal of bacteriophage therapy. *The Journal of infectious diseases*, 2010, vol. 201, no. 1, pp. 52–61. doi: 10.1086/648478.
12. Capparelli R., Nocerino N., Lanzetta R., Silipo A., Amoresano A., Giangrande C., Becker K., Blaiotta G., Evidente A., Cimmino A., Iannaccone M., Parlato M., Medaglia C., Roperto S., Roperto F., Ramunno L., Iannelli D. Bacteriophage-resistant Staphylococcus aureus mutant confers broad immunity against staphylococcal infection in mice. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 7: e11720. doi: 10.1371/journal.pone.0011720.
13. Chan B. K., Sstrom M., Wertz J. E., Kortright K. E., Narayan D., Turner P. E. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR Pseudomonas aeruginosa. *Scientific reports*, 2016, vol. 6. doi: 10.1038/srep26717.
14. Chatterjee A., Johnson C. N., Luong P., Hullahalli K., McBride S. W., Schubert A. M., Palmer K. L., Carlson P. E., Duerkop B. A. Bacteriophage resistance alters antibiotic-mediated intestinal expansion of Enterococci. *Infection and immunity*, 2019, vol. 87, no. 6, pp. 1–14. doi:10.1128/IAI.00085-19.
15. Goerke C., Pantucek R., Holtfreter S., Schulte B., Zink M., Grumann D., Bröker B. M., Doskar J., Wolz C. Diversity of prophages in dominant Staphylococcus aureus clonal lineages. *Journal of bacteriology*, 2009, vol. 191, no. 11, pp. 3462–3468. doi:10.1128/JB.01804-08.
16. Gordillo Altamirano F. L., Barr J. J. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clinical microbiology reviews*, 2019, vol. 32, no. 2, e00066-18. doi: 10.1128/CMR.00066-18.
17. Hyman P. Phages for phage therapy: Isolation, characterization, and host range breadth. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, vol. 12, no. 1, p. 35. doi: 10.3390/ph12010035.
18. Lin Y., Chang R. Y. K., Britton W. J., Morales S., Kutter E., Chan H.-K. Synergy of nebulized phage PEV20 and ciprofloxacin combination against Pseudomonas aeruginosa. *International journal of pharmaceutics*, 2018, vol. 551, no. 1–2, pp. 158–165.
19. Morrisette T., Kebriaci R., Morales S., Rybak M. J. Bacteriophage-antibiotic combinations: A promising alternative for refractory infections? *ContagionLive*, 2020, vol. 5, no. 1. Available at: <https://www.contagionlive.com/publications/contagion/2020/february/bacteriophageantibiotic-combinations-a-promising-alternative-for-refractory-infections> (accessed 13.05 2020).
20. Oechslin, F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy. *Viruses*, 2018, vol. 10, no. 7, p. 351. doi: 10.3390/v10070351.
21. Rodriguez-Gonzalez R. A., Leung C. Y., Chan B. K., Turner P. E., Weitz J. S. Quantitative models of phage-antibiotic combination therapy. *mSystems*. 2020, vol. 5, no. 1, e00756-19. doi: 10.1128/mSystems.00756-19.
22. Rubalskii E., Ruemke S., Salmoukas C., Boyle E. C., Warnecke G., Tudorache I., Shrestha M., Schmitto J. D., Martens A., Rojas S. V., Ziesing S., Bochkareva S., Kuehn C., Haverich A. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery. *Antibiotics*, 2020, vol. 9, no. 5, p. 232.

23. Rubalskii E. O., Aleshkin A. V., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A., Galimzyanov Kh. M., Umerova A. R., Rubalsky O. V., Ershova O. N., Rubalskaya E. E., Kiseleva I. A., Bochkareva S. S., Zul'Karneeve E. R., Akhmineeva A. Kh., Rubalsky M. O., Lunina I. O., Uskov V. V., Karnaukh M. M., Borisova O. Yu., Gadua N. T., Teply A. D., Rümke S., Salmoukas Ch., Kühn Ch., Haverich A. Integrative approach for control of temperate bacteriophages in phage-based products. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 56–63.

24. Schooley R. T., Biswas B., Gill J. J., Hernandez-Morales A., Lancaster J., Lessor L., Barr J. J., Reed S. L., Rohwer F., Benler S., Segall A. M., Taplitz R., Smith D. M., Kerr K., Kumaraswamy M., Nizet V., Lin L., McCauley M. D., Strathdee S. A., Benson C. A., Pope R. K., Leroux B. M., Picel A. C., Mateczun A. J., Cilwa K. E., Regeimbal J. M., Estrella L. A., Wolfe D. M., Henry M. S., Quinones J., Salka S., Bishop-Lilly K. A., Young R., Hamilton T. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2017, vol. 61, no. 10, e00954-17, doi: 10.1128/AAC.00954-17.

25. Torres-Barceló C., Arias-Sánchez F. I., Vasse M., Ramsayer J., Kaltz O., Hochberg M. E. A window of opportunity to control the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* combining antibiotics and phages. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 9, doi: 10.1371/journal.pone.0106628.

26. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerging microbes & infections*, 2018, vol. 7, no. 1, p. 168. doi:10.1038/s41426-018-0169-z.

27. Verma V., Harjai K., Chhibber S. Restricting ciprofloxacin-induced resistant variant formation in biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055 by complementary bacteriophage treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, vol. 64, no. 6, pp. 1212–1218.

14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки)
03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 616.98:578.828НIV:616.211/22-078:615.371

DOI 10.17021/2020.15.4.39.49

© М.О. Золотов, С.С. Собина, А.В. Лямин,

О.В. Борисова, О.Э. Чернова, Д.Д. Исмагуллин, А.В. Жестков, 2020

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ МИКРОФЛОРЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ВИЧ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Золотов Максим Олегович, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: m.o.zolotov@gmail.com.

Собина Светлана Сергеевна, студентка VI курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: sobina_svetlana@mail.ru.

Лямин Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Борисова Ольга Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекций, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 994-75-38, e-mail: olgaborisova74@mail.ru.

Чернова Оксана Эдуардовна, кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», Россия, 443029, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 178, тел.: (846) 374-31-74, e-mail: aids_samara@mail.ru.

Исмагуллин Данир Дамирович, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: danirhakitov@mail.ru.

Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.