

УДК 616.34-008.87-07-053.2(571.17)

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-40-45>

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К БАКТЕРИОФАГАМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ ГОРОДА КЕМЕРОВО

ЛЕВАНОВА Л.А.*, ЗАХАРОВА Ю.В., МАРКОВСКАЯ А.А., ОТДУШКИНА Л.Ю.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Высокая специфичность действия бактериофагов, которая носит видовой или штаммовый характер, делает актуальным определение фагочувствительности бактерий в конкретном регионе при различных патологиях и состояниях, в частности при микроэкологических нарушениях.

Цель. Изучение литической активности специфических бактериофагов в отношении клебсиелл, протеев и золотистых стафилококков, выделенных из кишечника детей при нарушениях микробиоты.

Материалы и методы. Изучали фагочувствительность 315 условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из кишечника при микроэкологических нарушениях у 300 детей города Кемерово до 4 лет: 120 штаммов клебсиелл, 70 штаммов протеев и 125 штаммов *Staphylococcus aureus*. Использовали «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный», «Бактериофаг протейный», «Бактериофаг стафилококковый (АО «НПО «Микроген»». Литическую активность бактериофагов изучали капельным методом на среде Мюллера-Хинтона по наличию зоны лизиса бактериальной культуры в месте нанесения бактериофага.

Результаты. Установлена низкая чувствительность культур к действию специфических бактериофагов, которые лизировали 37,5%

штаммов клебсиелл и 41,4% штаммов протеев. Доля чувствительных к фагу *Staphylococcus aureus* составила 78,4%. Клебсиеллезный бактериофаг лизировал 56,7% штаммов *Klebsiella pneumoniae* и 18,3% *Klebsiella oxytoca* ($\chi^2=4,71$, $df=1$, $p=0,03$). Протейный бактериофаг вызывал лизис 52% штаммов *Proteus vulgaris* и 35,6% *Proteus mirabilis* ($\chi^2=5,52$, $df=1$, $p=0,04$). Установлено снижение литической активности фагов ко всем исследуемым видам условно-патогенных бактерий по мере усугубления дисбиотических нарушений микробиоты.

Заключение. Микроорганизмы рода *Klebsiella* и *Proteus*, выделенные при нарушениях кишечного микробиоты, характеризуются низкой чувствительностью к коммерческим бактериофагам.

Чувствительность условно-патогенных бактерий к специфическим бактериофагам снижается по мере усугубления микроэкологических нарушений.

Ключевые слова: бактериофаги, условно-патогенные бактерии, чувствительность, микробиоты, нарушения.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Леванова Л. А., Захарова Ю. В., Т. В., Марковская А. А. Отдушкина Л. Ю. Чувствительность к бактериофагам условно-патогенной микробиоты при микроэкологических нарушениях кишечника у детей города Кемерово. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(3): 40-45. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-40-45>

*Корреспонденцию адресовать:

Леванова Людмила Александровна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: miss-levanova@yandex.ru
© Леванова Л.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

BACTERIOPHAGE SENSITIVITY OF OPPORTUNISTIC MICROBIOTA IN CHILDREN WITH GUT DYSBIOSIS

LYUDMILA A. LEVANOVA*, YULIA V. ZAKHAROVA, ALINA A. MARKOVSKAYA, LARISA YU. OTDUSHKINA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. As the activity of bacteriophages is species- and strain-specific, it is necessary to study bacteriophage sensitivity in distinct geographic regions with various disease patterns. Here, we aimed to study the lytic activity of specific commercially available bacteriophages against *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., and *Staphylococcus aureus* isolated from the intestines of children with gut dysbiosis.

Materials and Methods. Bacteriophage sensitivity was assessed in 315 opportunistic microorganisms (125 *Staphylococcus aureus* strains, 120 *Klebsiella* spp. strains, 70 *Proteus* spp. strains) isolated from the intestinal microbiota of 300 children < 4 years of age with gut dysbiosis. Bacteriophage preparations were produced by Microgen (Russian Federation). The lytic activity of bacteriophages was studied by a drip method on a Muller-Hinton medium by calculating the area of bacterial culture lysis.

Results. We found low sensitivity of *Klebsiella* spp. (37.5% sensitive strains) and *Proteus* spp.

(41.4% sensitive strains) to specific bacteriophages, albeit there were considerable differences between distinct *Klebsiella* species (*Klebsiella pneumoniae*, 56.7% sensitive strains; *Klebsiella oxytoca*, 18.3% sensitive strains, $p = 0.03$) and *Proteus* species (*Proteus vulgaris*, 52.0% strains; *Proteus mirabilis*, 35.6% strains, $p = 0.04$). Nevertheless, sensitivity to *Staphylococcus aureus* was considerably higher (78.4%). In addition, lytic activity of bacteriophages reduced along with the increasing severity of gut dysbiosis.

Conclusion. *Klebsiella* spp. and *Proteus* spp. isolated from children with dysbiosis have low sensitivity to commercially available bacteriophages. Bacteriophage sensitivity positively correlated with gut dysbiosis.

Keywords: bacteriophages, opportunistic bacteria, sensitivity, gut microbiota, dysbiosis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Lyudmila A. Levanova, Yuliya V. Zakharova, Alina A. Markovskaya, Larisa Yu. Otdushkina. Bacteriophage sensitivity of opportunistic microbiota in children with gut dysbiosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(3): 40-45. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-40-45>

***Corresponding author:**

Prof. Lyudmila A. Levanova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: miss-levanova@yandex.ru
© Lyudmila A. Levanova, et al.

Введение

Широкая распространенность микробиотических нарушений [1, 2], связь микробиоты с большим числом патологических состояний [2, 3, 4], рост антибиотикорезистентности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов обуславливают необходимость снижения частоты использования антибиотиков в целом [5, 6, 7], в том числе для селективной деконтаминации при коррекции дисбактериозов. Альтернативой являются бактериофаги, которые стали часто использоваться в клинической практике при различных заболеваниях [8]. Связано это с

высокой избирательностью действия бактериофагов в отношении бактерий, в том числе, обладающих резистентностью к антибиотикам [9, 10]. Использование фагов для селективной деконтаминации микробиоты у детей находит широкое применение, так как бактериофаги не вызывают иммуносупрессии, не оказывают токсического действия и после лизиса всех бактерий, в которых они репродуцируются, фаги элиминируются из организма. При этом использование бактериофагов эффективно только при высокой литической активности вируса по отношению к бактериям, так как специфичность имеет

видовой и даже штаммовый характер. Поэтому, несмотря на имеющиеся научные публикации по литической активности коммерческих лечебных бактериофагов [11, 12], актуальным является определение фагочувствительности бактериальных штаммов в конкретном регионе при различных патологиях и состояниях.

Цель исследования

Изучение литической активности специфических бактериофагов в отношении клебсиелл, протеев и золотистых стафилококков, выделенных из кишечника детей при нарушениях микробиоты.

Материалы и методы

Изучали фагочувствительность условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из кишечника, при микробиологических нарушениях у 300 детей, проживающих в г. Кемерово. Средний возраст детей составил $3 \pm 0,6$ года, мальчиков было 150 (50%), девочек – 150 (50%). Критерием включения в группу было наличие изменений микробиоценоза кишечника по результатам бактериологического исследования, соответствующее I–III степени дисбактериоза; наличие одного или нескольких клинических проявлений дисбактериоза (клиническая фаза, стадия субкомпенсации или декомпенсации) [13]. Критерием исключения была лабораторно подтвержденная острая кишечная инфекция бактериальной или вирусной этиологии, прием антибиотиков и пробиотических препаратов меньше, чем за месяц до исследования, врожденные и приобретенные иммунодефициты. По результатам бактериологического исследования I степень микробиологических нарушений была верифицирована у 135 (45%) человек, II степень – у 90 (30%), III степень – у 75 (25%) детей. Клинически дисбактериоз проявлялся в виде неустойчивого стула (изменение частоты и характера стула) – 71%, наличия патологических примесей в стуле (слизи – 58%) и непереваренных крупинок (34%), кислого запаха испражнений (44,0%), метеоризма (73%), урчания в животе (68%) и выделения газов (59%). Законные представители ребенка, включенного в исследование, добровольно подписывали информированное согласие, разъясняющее цель, задачи исследования и дающее возможность использовать результаты в научных целях.

Проведено определение чувствительности к бактериофагам 315 культур, из них 120 штам-

мов клебсиелл, 70 штаммов протеев и 125 *Staphylococcus aureus*. Штаммы условно-патогенных бактерий выделены на дифференциально-диагностических (среда Эндо (ГНЦ ПМБ, Оболенск), HiChrome *Klebsiella* Selective Agar Base (HIMEDIA, Индия)) и селективных (желточно-солевой агар) питательных средах. Видовую идентификацию осуществляли по фенотипическим свойствам с использованием коммерческих тест-систем STAPHYtest 16 (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), ENTEROtest 24 (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия).

Литическую активность бактериофагов изучали капельным методом на среде Мюллера-Хинтона (ГНЦ ПМБ, Оболенск) по наличию зоны лизиса бактериальной культуры в месте нанесения бактериофага, которую оценивали в «крестах», согласно методике [14]. Культуру считали чувствительной к бактериофагу при наличии прозрачной зоны лизиса без колоний вторичного роста, в остальных случаях штаммы бактерий относили к бактериофагонечувствительным культурам. Изучена литическая активность бактериофагов производства АО «НПО «Микроген» – «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный», «Бактериофаг протейный», «Бактериофаг стафилококковый». До начала исследования препараты бактериофагов хранились в холодильнике при температуре $+4^{\circ}\text{C}$, флаконы вскрывали в день исследования.

Для обработки цифровых данных использовали IBM SPSS Statistics / PS IMAGO 5 (IBM/Predictive Solutions Sp z.o.o.). Данные представлены в виде относительных показателей, которые сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Установлено, что только 37,5% штаммов клебсиелл и 41,4% штаммов протеев были чувствительны к специфическим коммерческим бактериофагам. Доля чувствительных к фагам золотистых стафилококков составила 78,4%. Низкая чувствительность энтеробактерий к коммерческим бактериофагам свидетельствует о региональных особенностях штаммов условно-патогенной микробиоты и важности не только мониторинга фагочувствительности бактерий, но и выделения высоковирулентных бактериофагов на территории Кемеровской области – Кузбасса.

Известно, что бактериофаги обладают видо-

вой специфичностью, поэтому было проведено сопоставление литической активности специфических бактериофагов с учетом вида выделяемых бактерий. Из кишечника детей с дисбактериозом были выделены *Klebsiella oxytoca* (50%) и *Klebsiella pneumoniae* (50%), *Proteus mirabilis* (64,3%) и *Proteus vulgaris* (35,7%). Из всех изученных культур клебсиеллезный бактериофаг лизировал 56,7% штаммов *Klebsiella pneumoniae* и только 18,3% штаммов *Klebsiella oxytoca* ($\chi^2=4,71$, $df=1$, $p=0,03$). Активность протейного бактериофага оказалась выше в отношении *Proteus vulgaris*, так как 52% штаммов этого вида лизировались препаратом, а доля чувствительных штаммов *Proteus mirabilis* составила 35,6% ($\chi^2=5,52$, $df=1$, $p=0,04$).

Любые микробиологические нарушения сопровождаются не только нарушением качественного и количественного состава микробиоты, но и изменением биологических свойств микросимбионтов [15]. Это может быть результатом неоднократного использования антимикробных средств для селективной деконтаминации условно-патогенной микробиоты или/и результа-

том межмикробных взаимодействий при длительной персистенции факультативно микробиоты в биотопе [16]. В связи с этим была изучена чувствительность к бактериофагам бактерий, выделенных при различных степенях дисбактериоза кишечника. При анализе чувствительности к специфическим бактериофагам клебсиелл, протеев и золотистых стафилококков было установлено ее снижение у всех исследованных микроорганизмов при усугублении степени микробиологических нарушений (таблица 1).

При усугублении степени микробиологических нарушений у клебсиелл регистрировали видовое снижение чувствительности к фагам (таблица 2).

Практически аналогичные результаты получены при изучении литической активности специфического бактериофага в отношении разных видов протей. При III степени дисбактериоза литическая активность специфического бактериофага в отношении как *Proteus mirabilis*, так и *Proteus vulgaris* резко падала по сравнению с I степенью микробиологических нарушений (таблица 3).

Степень дисбиоза Severity of dysbiosis	Чувствительность к бактериофагам Sensitivity to commercially available bacteriophages								
	Клебсиеллезный бактериофаг Klebsiella-specific bacteriophage			Протейный бактериофаг Proteus-specific bacteriophage			Стафилококковый бактериофаг Staphylococcus-specific bacteriophage		
	n _{всего} n _{total}	n _{чувств} N _{lysed}	% _{чувств} % _{lysed}	n _{всего} n _{total}	n _{чувств} N _{lysed}	% _{чувств} % _{lysed}	n _{всего} n _{total}	n _{чувств} N _{lysed}	% _{чувств} % _{lysed}
I	55	24	43,6	20	13	65,0	43	37	86,0
II	35	13	37,1	25	12	48,0	42	35	83,3
III	30	8	26,7	25	4	16,0	40	26	65,0
P	0.006			0.0001			0.01		

Таблица 1.

Чувствительность к специфическим бактериофагам *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus aureus*, выделенных из кишечника при различных степенях дисбактериоза

Table 1.

Sensitivity of *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., and *Staphylococcus aureus* strains isolated from the gut with children with dysbiosis to commercially available specific bacteriophages

Степень дисбиоза Degree of dysbiosis	Чувствительность к бактериофагу Sensitivity to commercially available bacteriophages					
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 60)			<i>Klebsiella oxytoca</i> (n = 60)		
	n _{всего} n _{total}	n _{чувств} N _{lysed}	% _{чувств} % _{lysed}	n _{всего} n _{total}	n _{чувств} N _{lysed}	% _{чувств} % _{lysed}
I	30	19	63,3	25	7	28,0
II	15	8	53,3	20	3	15,0
III	15	7	46,7	15	1	6,7
P	0.069			0.002		

Таблица 2.

Видовая чувствительность к специфическому бактериофагу клебсиелл, выделенных из кишечника при различных степенях дисбактериоза

Table 2.

Sensitivity of distinct *Klebsiella* species isolated from the gut with children with dysbiosis to commercially available specific bacteriophages

Таблица 3.

Видовая чувствительность к специфическому бактериофагу протеев, выделенных из кишечника при различных степенях дисбактериоза

Степень дисбиоза <i>Degree of dysbiosis</i>	Чувствительность к бактериофагу <i>Sensitivity to commercially available bacteriophages</i>					
	<i>Proteus mirabilis</i> (n = 45)			<i>Proteus vulgaris</i> (n = 25)		
	$\frac{n_{\text{всего}}}{n_{\text{total}}}$	$\frac{n_{\text{чувств}}}{N_{\text{lysed}}}$	$\frac{\% \text{ чувств}}{\% \text{ lysed}}$	$\frac{n_{\text{всего}}}{n_{\text{total}}}$	$\frac{n_{\text{чувств}}}{N_{\text{lysed}}}$	$\frac{\% \text{ чувств}}{\% \text{ lysed}}$
I	10	8	80,0	7	6	85,7
II	20	7	35,0	10	6	60,0
III	15	1	6,6	8	1	12,5
P	0.0002			0,0062		

Table 3.

Sensitivity of distinct *Proteus* species isolated from the gut with children with dysbiosis to commercially available specific bacteriophages

Заключение

Микроорганизмы рода *Klebsiella* и *Proteus*, выделенные при нарушениях кишечного микробиома, характеризуются низкой чувствительностью к коммерческим бактериофагам, что может являться региональной особенностью штаммов. Это раскрывает перспективы по выделению бактериофагов из окружающей среды на территории Кемеровской области и депонированию ви-

рулентных штаммов с целью разработки региональных иммунобиологических препаратов.

Чувствительность условно-патогенных бактерий к специфическим бактериофагам снижается по мере усугубления микробиологических нарушений, поэтому при выборе лечебных бактериофагов необходим персонализированный подход, который заключается в учете результатов индивидуальной фагочувствительности бактерий.

Литература:

- Сулейманова З.Я., Устинова Н.В., Турти Т.В. Особенности гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):99-104. <http://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2397>
- Червинец В.М., Червинец Ю.В., Кравчук Э.С. Кишечный дисбаланс у молодых людей как маркер хронических соматических заболеваний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;200(4):153-159. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-153-159>
- Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Роль микробиоты в регуляции гомеостаза организма человека при инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(5):456-467. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-8>
- Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111334. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111334>
- Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *Русский медицинский журнал*. 2019;10:26-31
- Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Kowalczyk A, Huttner BD, Lammens C, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Harbarth S; SATURN WP1 Study Group; SATURN WP3 Study Group. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):972-979. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.026>
- Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Антибиотики как модуляторы кишечной микробиоты: между добром и злом. *Русский медицинский журнал*. 2018;11(II):131-136.
- Hsu CL, Duan Y, Fouts DE, Schnab B. Intestinal virome and therapeutic potential of bacteriophages in liver disease. *J Hepatol*. 2021;75(6):1465-1475. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.003>
- Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):195-209. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>
- Mahmoud ERA, Ahmed HAH, Abo-senna ASM, Riad OKM, Rahman Abo- Shadi MM Al. Isolation and characterization of six gamma-irradiated bacteriophages specific for MRSA and VRSA isolated from skin infections. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. 2021;14(1):34-43 <https://doi.org/10.1080/16878507.2020.1795564>
- Саперкин Н.В., Ковалишена О.В., Квашнина Д.В., Раузендал Э., Схолтен Р. Эффективность использования бактериофагов для лечения и профилактики инфекции: систематический обзор. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):19-30. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-19-30>
- Асланов Б.И., Зуева Л.П., Долгий А.А., Конев С.Д., Гришко Т.А. Эффективность применения бактериофагов против штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, формирующих микробные биопленки. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020;77(4):40-45 https://doi.org/10.47843/2074-9120_2020_4_40
- ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Введ. 2003-06-09. Москва: Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Минздрава России, 2003. 74 с.
- Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические (методические) рекомендации. Москва: 2014. 54 с.
- Захарова Ю.В., Леванова Л.А., Штернис Т.А., Сухих А.С., Марковская А.А. Характеристика биологических свойств бифидобактерий при микробиологических нарушениях кишечника у ВИЧ-инфицированных детей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019;3:3-9. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-3-9>
- Booth SC, Rice SA. Influence of interspecies interactions on the spatial organization of dual species bacterial communities. *Biofilm*. 2020;2:100035. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2020.100035>

References:

- Suleymanova ZY, Ustinova NV, Turti TV. Features of gastrointestinal malformations in children with autism spectrum disorders: literature review. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):99-104. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2397>
- Chervinets VM, Chervinets YuV, Kravchuk ES. Intestinal imbalance in young people as a marker of chronic somatic diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;200(4):153-159. (In Russ). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-153-159>

3. Bukharin OV, Perunova NB. The role of microbiota in the regulation of homeostasis of the human body during infection. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020;97(5):456-467. (In Russ). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-8>
4. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111334. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111334>
5. Gorelov AV, Melekina EV, Sidelnikova ES. Prevention of biocenosis disorders in children with acute respiratory infections receiving antibacterial therapy. *Russian Medical Journal*. 2019;10: 26-31. (In Russ).
6. Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godyci-Cwirko M, Kowalczyk A, Huttner BD, Lammens C, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Harbarth S; SATURN WP1 Study Group; SATURN WP3 Study Group. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):972-979. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.026>
7. Plotnikova EYu, Zakharova YuV. Antibiotics as modulators of the intestinal microbiota: between good and the bad. *Russian Medical Journal*. 2018;11(II):131-136. (In Russ).
8. Hsu CL, Duan Y, Fouts DE, Schnab B. Intestinal virome and therapeutic potential of bacteriophages in liver disease. *J Hepatol*. 2021;75(6):1465-1475. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.003>
9. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):195-209. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>
10. Mahmoud ERA, Ahmed HAH, Abo-senna ASM, Riad OKM, Rahman Abo- Shadi MM Al. Isolation and characterization of six gamma-irradiated bacteriophages specific for MRSA and VRSA isolated from skin infections. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. 2021;14(1):34-43 <https://doi.org/10.1080/16878507.2020.1795564>
11. Saperkin NV, Kovalishena OV, Kvashnina DV, Rosenthal E, Scholten R. Efficiency of phage therapy in humans: systematic review. *Journal of Infectology*. 2019;11(4):19-30. (In Russ). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-19-30>
12. Aslanov BI, Zueva LP, Dolgiy AA, Konev SD, Grishko TA. Efficacy of bacteriophages against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Preventive and clinical medicine*. 2020;77(4):40-45. (In Russ). https://doi.org/10.47843/2074-9120_2020_4_40
13. OST 91500.11.0004-2003. Protokol vedeniya bol'nykh. *Disbakterioz kishchechnika*. Vved. 2003-06-09. Moscow: Moskovskaya meditsinskaya akademiya imeni I.M. Sechenova Minzdrava Rossii; 2003. 74 p. (In Russ).
14. *Ratsional'noe primeneniye bakteriofagov v lechebnoy i protivoepidemicheskoy praktike*. Federal'nye klinicheskie (metodicheskie) rekomendatsii. Moscow: 2014. 54 p. (In Russ).
15. Zakharova YuV, Levanova LA, Shternis TA, Sukhih AS, Markovskaya AA. Characteristics of bifidobacteria biological properties in gut microflora disorders in hiv-infected children. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2019;3:3-9. (In Russ). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-3-9>
16. Booth SC, Rice SA. Influence of interspecies interactions on the spatial organization of dual species bacterial communities. *Biofilm*. 2020;2:100035. <https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2020.100035>

Сведения об авторах

Леванова Людмила Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: выполнение практической части исследования, утверждение окончательной версии и техническое оформление статьи.

ORCID: 0000-0002-5977-9149

Захарова Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: бактериологические исследования, формулирование концепции и написание первичного варианта статьи.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Марковская Алина Анатольевна, ассистент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: участие в переработке и анализе полученной информации.

ORCID: 0000-0002-5001-7068

Отдущкина Лариса Юрьевна, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: бактериологические исследования, изучение биологических свойств бактерий, статистическая обработка материала.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

Статья поступила: 28.07.2022 г.

Принята в печать: 31.08.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5977-9149

Prof. Yuliya V. Zakharova, MD, DSc, Professor, Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; conducted the experiments; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3475-9125

Dr. Alina A. Markovskaya, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: participation in the processing and analysis of the received information.

ORCID: 0000-0002-5001-7068

Dr. Larisa Yu. Otdushkina, MD, Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-4126-4312

Received: 28.07.2022

Accepted: 31.08.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.