

Спектры литической активности бактериофагов

*И. М. ПЧЕЛИН¹, А. Е. ГОНЧАРОВ^{1,2,3}, Б. И. АСЛАНОВ², Д. В. АЗАРОВ^{1,2}

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Lytic Activity Spectra of Bacteriophages

*IVAN M. PCHELIN¹, ARTEMIY E. GONCHAROV^{1,2,3},
BATYRBEK I. ASLANOV², DANIIL V. AZAROV^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Одним из центральных вопросов науки о бактериофагах является их хозяйская специфичность, обусловленная возможностью реализации жизненного цикла вируса на разных стадиях, включая адсорбцию, проникновение генетического материала вируса в клетку и его репликацию, сборку фаговых частиц и лизис клетки. Лабораторные оценки спектра литической активности фагов неразрывно связаны со значительной методической погрешностью, и часто используемый метод спот-теста может давать большой процент ложноположительных результатов. Наряду с разнообразием типов фаговой специфичности, имеет место её изменчивость во времени. Совместная эволюция фагов и бактерий приводит к приобретению бактериями устойчивости к вирусам и накоплению в геномах бактериофагов мутаций, направленных на преодоление этой устойчивости. В то же время адаптация бактериофагов к бактериям, эволюционно отдалённым от основных хозяев, в значительной степени затруднена. В основе этого барьера лежат особенности метаболизма, структур клеточной стенки и механизмов реализации матричных процессов. Пространственный фактор фаговой специфичности проявляется в большей ширине спектров литической активности бактериофагов на локальных выборках бактерий по сравнению со спектрами, оцененными на выборках изолятов из местообитаний, географически удалённых от места выделения вируса.

Ключевые слова: бактериофаги; спектр литической активности; специфичность бактериофагов; детерминанты специфичности; ширина диапазона действия

Для цитирования: Пчелин И. М., Гончаров А. Е., Асланов Б. И., Азаров Д. В. Спектры литической активности бактериофагов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (11–12): 59–66. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-59-66>.

Abstract

One of the central topics in bacteriophage research is the host specificity. It depends on the success of completing viral life cycle stages, including adsorption, penetration of the genetic material of the virus into the cell and its replication, assembly of phage particles and cell lysis. Laboratory assessments of the spectrum of lytic activity of phages are inextricably linked to significant methodological biases, and the often used spot test method can be associated with a large percentage of false-positive results. Along with the variety of types of phage specificity, there is temporal variability. The co-evolution of phages and bacteria leads to the acquisition of resistance to viruses by bacteria and the accumulation of mutations in the genomes of bacteriophages aimed at overcoming this resistance. At the same time, the adaptation of bacteriophages to bacteria that are evolutionarily distant from the isolation hosts is barely possible. This barrier is based on the peculiarities of metabolism, cell wall structures and mechanisms for the implementation of matrix processes. The spatial factor of phage specificity is manifested in the greater breadth of the spectra of lytic activity of bacteriophages on local samples of bacteria compared to the spectra assessed on samples of isolates from habitats geographically distant from the place of virus isolation.

Keywords: bacteriophages; lytic host spectrum; bacteriophage specificity; host range determinants; host range breadth

For citation: Pchelin I. M., Goncharov A. E., Aslanov B. I., Azarov D. V. Lytic activity spectra of bacteriophages. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (11–12): 59–66. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-59-66>.

Введение

Со времени своего открытия в начале XX в. вирусы бактерий, или бактериофаги, исполь-

зуются для борьбы с болезнетворными микроорганизмами [1]. По мнению ряда авторов, узкая специфичность бактериофагов, их мутационная изменчивость и иммуногенность, а также при-

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Академика Павлова, д. 12
ИЭМ, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: arcella.oraia@gmail.com

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 12 Akademika Pavlova st., Institute of
Experimental Medicine, Saint Petersburg, 197022 Russia.
E-mail: arcella.oraia@gmail.com

обретаемая фагорезистентность бактерий ограничивают сферу применения фаговых препаратов антибиотикорезистентными инфекциями и состояниями, позволяющими перед применением препаратов выделять время на определение фагочувствительности бактерий [2, 3]. Другие авторы указывают на высокую эффективность сочетанной терапии бактериофагами и антибиотиками, подтверждённую на практике [4, 5]. В любом случае, применение бактериофагов в медицине является одним из решений современного кризиса антибиотикорезистентности [6, 7].

Специфичность, или спектр активности бактериофага (*англ.* host range) можно определить как способность фаговых частиц взаимодействовать с определённым набором бактерий из репрезентативной коллекции штаммов. Спектр активности может описывать различные взаимодействия фагов и бактерий, например, адсорбцию или трансдукцию [8]. Спектры активности умеренных бактериофагов имеют непосредственную связь с передачей факторов патогенности путём трансдукции [9, 10].

С практической точки зрения наиболее интересны литические спектры активности, выражающиеся в гибели бактериальных клеток. Наряду с типом жизненного цикла, таксономической принадлежностью, отсутствием факторов патогенности бактерий в геноме и частотой возникновения бактериальной резистентности, спектр литической активности (диапазон действия) является основной характеристикой терапевтического бактериофага [11]. Концентрация активных в отношении инфекционного агента бактериофагов в препарате влияет на эффективность контроля бактериальной популяции [12, 13], и более широкие спектры активности, позволяющие снизить разнообразие фагов в коктейлях с сохранением суммарного диапазона действия, для терапевтических бактериофагов являются желательным свойством [14–17].

Цель обзора — изложить современное понимание специфичности действия бактериофагов. Мы рассмотрели подходы к определению спектров литической активности, молекулярные механизмы, определяющие фаговую специфичность, и её изменчивость. В частности, нас интересовало сравнение оценок ширины диапазона действия бактериофагов, полученных на локальных и географически удалённых выборках бактериальных изолятов.

Способы оценки спектров литической активности

Три разновидности спектра литической активности определяются используемыми для тестирования *in vitro* лабораторными методами [18].

Спот-спектр оценивают с помощью описанной в федеральных клинических рекомендациях методики спот-теста, заключающейся в выявлении активности тестируемого фаголизата на газоне тестируемой культуры [19]. Помимо случаев успешного размножения вируса на бактериях, положительные результаты спот-теста включают в себя случаи лизиса снаружи, когда гибель бактерий обусловлена адсорбцией большого количества фаговых частиц. При тестировании неочищенных фаголизатов, образование пятен лизиса может быть обусловлено действием свободных фаговых ферментов — фаголизин, образовавшихся в ходе наработки препарата на штамм-продуценте.

Бляшкообразующий спектр активности может считаться более информативной характеристикой. Для его оценки применяют спот-тест с разведениями фагового препарата или метод агаровых слоёв, включающий в себя смешивание бактериальной культуры и фагового препарата с полужидким агаром и наложение получившейся смеси на стандартный питательный агар. В обоих случаях положительный результат теста позволяет наблюдать негативные колонии бактериофага, или бляшки, образовавшиеся в ходе размножения отдельных вирусных частиц. Таким образом, бляшкообразующий спектр включает в себя только те бактериальные изоляты, которые способны поддерживать размножение бактериофага. Бляшкообразующие спектры могут быть уже по охвату тестируемой выборки бактерий по сравнению со спот-спектрами.

Несмотря на то, что систематические обзоры литературы по данному вопросу в настоящее время отсутствуют, известны примеры значительно различающихся спот-спектров и бляшкообразующих спектров литической активности. Так, миовирус vB_SauM_LM12 из семейства *Herelviridae* был протестирован на штаммах *Staphylococcus aureus*. По результатам спот-теста, пятна лизиса наблюдались на всех штаммах, но фаг размножался лишь на 72% бактерий [20]. Специфичность бактериофага phiIBB-SEP1 из того же семейства изучалась на выборке штаммов *S.epidermidis*. Сходным образом, пятна лизиса были выявлены во всех спот-тестах, но бляшкообразующий спектр охватывал только 44% выборки бактерий [21]. Подовирус myPSH1235 из семейства *Autographiviridae* на штаммах *Klebsiella pneumoniae* показал спот-спектр и бляшкообразующий спектр в 52% и 39%, соответственно [22]. Для вируса vB_STy-RN5i1 той же таксономической группы спектры литической активности на *Salmonella enterica* были оценены в 90 и 35% [23]. Интересный пример различий в охвате спот-спектра и бляшкообразующего спектра был описан для сифовируса из рода *Lokivirus*. Разными методами

его литическая специфичность по отношению к изолятам *Acinetobacter baumannii* была оценена как 95 или 3% [24]. Очевидно, что при тестировании этого сифовируса в соответствии с федеральными рекомендациями положительные результаты были бы получены в 95% случаев, но эффективность *in vivo* в качестве терапевтического агента была бы неоптимальной.

Успешное прохождение жизненного цикла бактериофага на каком-либо штамме не обязательно связано со способностью этого бактериофага подавлять рост культуры в жидкой среде. Для результатов такого тестирования S. Moreno и соавт. [25] предложили использовать термин «кинетический спектр активности». В их исследовании бактериофаги семейства *Herelleviridae* образовывали бляшки на 51–60% штаммов *S. aureus*. Однако при тестировании в жидкой среде в течение суток те же бактериофаги были способны подавить рост только 2–49% штаммов [25]. Некоторые авторы указывают на то, что тестирование фаговой активности в жидкой среде позволяет оценить динамику инфекции, но подтверждение роста фага и выявление фазорезистентных колоний микроорганизмов должны проводиться на твёрдых питательных средах [26].

Молекулярно-генетические механизмы, определяющие фаговую специфичность

Активность бактериофага в отношении штаммов микроорганизмов определяется возможностью реализации всех стадий его жизненного цикла, включая адсорбцию, проникновение генетического материала в клетку, репликацию генетического материала, сборку фаговых частиц и лизис бактерии [27]. На каждом этапе фаговой инфекции противостоят клеточные системы противовирусной защиты, включая системы абортной инфекции, рестрикции-модификации и CRISPR/Cas [28, 29], для обхода которых существуют специализированные фаговые системы [30, 31]. Однако в качестве основных детерминант хозяйской специфичности бактериофагов часто рассматривают рецептор-связывающие белки и хвостовые фибриллы, задействованные на начальном этапе инфекции [32], причём значительный объём литературы посвящён изменению фаговой специфичности путём внесения мутаций в эти гены [33–35].

Для некоторых вирусов наблюдалась ассоциация между спектрами литической активности и положением на филогенетическом древе, построенном на основании последовательностей рецептор-связывающего белка [36].

Мутации, сопровождающие изменение хозяйской специфичности бактериофагов в экспери-

менте, не ограничиваются генами рецептор-связывающих белков и хвостовых фибрилл. В геномах фагов *S. aureus* с расширенными в ходе совместного культивирования спектрами литической активности было обнаружено до 20 сайтов рекомбинации. Гены белков хвостовых фибрилл и рецептор-связывающих белков не были затронуты. Рекомбинирующие участки частично находились в генах с неизвестными функциями, частично — в модуле лизиса и длинных концевых повторах [25]. В экспериментах по адаптации бактериофага P14, выделенного на альфапротеобактерии *Aquamicrobium* spp., к бетапротеобактерии *Castellaniella* spp. было осуществлено совместное культивирование вируса и неспецифичной бактерии на протяжении 21 дня. К концу эксперимента в геноме бактериофага было обнаружено 18 мутаций, затрагивающих гены серин/треонин-специфичной протеинкиназы, ДНК-полимеразы, белков хвостовой трубки, внутренних белков вириона, белка хвостовых фибрилл и некодирующие последовательности.

Появление этих мутаций было связано с двукратным повышением выхода фаговых частиц на штамме *Castellaniella* spp. [37].

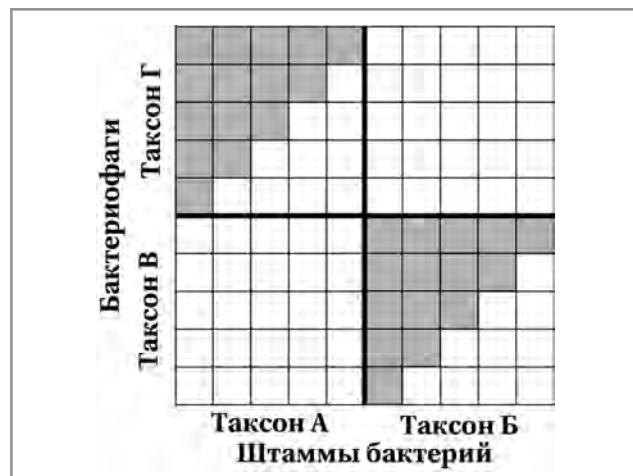
В исследовании, посвящённом экспериментальной коэволюции фага T7 и штамма *Escherichia coli* в пространственно структурированной среде, мутации, связанные с повышенным выходом фаговых частиц, были обнаружены в генах РНК-полимеразы, ингибитора хозяйской РНК-полимеразы, внутреннего белка вириона с эндוליзиновым доменом и белка хвостовой трубки [38]. Стафилококковый бактериофаг Sb-1 успешно адсорбировался на поверхности фазорезистентных бактерий, что свидетельствовало о блокировке фаговой инфекции на более поздних стадиях жизненного цикла. Сравнение генома исходного вируса с геномами двух мутантов с расширенным спектром литической активности выявило множественные точечные замены, два события вставки/выпадения фрагмента нуклеотидной последовательности и гипервариабельный участок геномных повторов.

Авторы оригинального исследования рассматривали эту гипервариабельную область в качестве гипотетической детерминанты спектра литической активности [39]. Бактерию *Enterococcus faecium* и фаг EfV12-phi1 выращивали, пересевая два раза в день, на протяжении 8 дней. В ходе эксперимента штамм *E. faecium* развил устойчивость к бактериофагу за счёт мутаций в гене *yqwD2*, участвующем в синтезе и экспорте экзополисахаридов, и гене *groC*, кодирующем β'-субъединицу РНК-полимеразы. В ответ на устойчивость бактерий фаговый геном приобрёл дополнительные тандемные повторы длиной 1,8 т. п. н. в пределах гипотетического гена белка хвостовых фибрилл [40].

Значительную роль в определении успеха фаговой адгезии играет разнообразие и изменчивость компонентов клеточной поверхности. Например, начальные этапы жизненного цикла фагов *Klebsiella* зависят от разрушения бактериальной капсулы под действием полисахарид-деполимераз фаговых частиц. Иногда эти ферменты специфичны по отношению к одному типу капсул [41, 42]. Бактериофаги с широкими диапазонами действия могут нести несколько типов деполимераз [43]. Особенности строения фагового генома позволяют предсказывать вид бактерии, в отношении которой бактериофаг проявляет литическую активность, и к настоящему времени это направление получило значительное развитие [44, 45]. В самом простом случае, специфичность умеренного фага может быть предсказана поиском нуклеотидной последовательности его генома в депонированных геномах бактерий.

Паттерны и границы изменчивости спектров литической активности

Результат взаимодействия сложных и изменчивых молекулярных структур бактерии и вируса может быть представлен в бинарной форме как наличие или отсутствие инфекции. Распределение активности бактериофагов в соответствии с разнообразием бактериальных штаммов можно анализировать с привлечением методов сетевого анализа. В результатах экспериментальных исследований на эту тему можно найти модульные и вложенные (*англ.* nested) паттерны литических спектров. Модульный характер взаимодействий подразумевает наличие в выборке групп вирусов, преимущественно специфичных к отдельным группам бактерий. Напротив, в ситуации, когда узкоспецифичные бактериофаги лизируют бактерии, чувствительные к наибольшему числу вирусов, паттерн литических спектров характеризуется как вложенный. Считается, что вложенные паттерны преобладают в локальных микробных сообществах, в то время как выборки с широким географическим и таксономическим охватом показывают модульный характер взаимодействий [46]. Используя модульный паттерн спектров литической активности, D. Holtappels и соавт. [47] вводят понятия «внутренние» и «временные детерминанты хозяйской специфичности». Согласно их концепции, формирование модулей обусловлено различиями структуры клеточной стенки, систем транскрипции и трансляции и метаболизма между таксономическими группами хозяев. Адаптация к паразитированию на бактерии из другого модуля путём мутации или рекомбинации для бактериофагов представляется невозможным. Напротив, внутри модулей,



Концепция паттернов литической активности.

Примечание. Бактериофаги таксономической группы В проявляют литическую активность в отношении группы бактерий В. Спектры литической активности определяются временными детерминантами специфичности. То же самое справедливо для бактериофагов группы Г и бактерий группы А. Таким образом, на иллюстрации представлены два модуля литических спектров. Внутри модулей имеют место вложенные паттерны литической активности. Для фаговых инфекций бактерий из неспецифичного модуля существует барьер в виде внутренних детерминант хозяйской специфичности.

Concept of lytic activity patterns.

Note. Bacteriophages of taxonomic group В exhibit lytic activity against group В bacteria. The spectra of lytic activity are determined by temporal determinants of specificity. The same is true for Bacteriophages of group Г and bacteria of group А. Thus, the illustration shows two modules of lytic spectra. Nested patterns of lytic activity occur within modules. For phage infections of bacteria from a nonspecific module, there is a barrier in the form of internal determinants of host specificity.

на низком таксономическом уровне, проходят процессы совместной эволюции фагов и бактерий, сопровождающиеся, в частности, сменой специфичности [47] (рисунок).

При реализации вложенных паттернов спектров литической активности для уничтожения гетерогенной популяции бактерий может быть достаточно одного или нескольких фагов с широким диапазоном действия, и поэтому изучение структуры взаимодействий между бактериями и их вирусами полезно для рационального дизайна фаговых коктейлей [48, 49], хотя одним из обсуждаемых подходов фаготерапии является смена фагов для исключения их нейтрализации иммунной системой пациента [6, 50, 51]. Также структура взаимодействий бактерий и фагов теоретически может быть важна для понимания функционирования сложных паразитарных экосистем [52], включая природные очаги инфекций. Так, например, получены данные о зависи-

мости заболеваемости холерой в эндемичном регионе от динамики обнаружения *Vibrio cholerae* в водоёмах, определяемой активностью бактериофагов [53]. Экспрессия генов структурных белков бактериофага ϕ KZ обеспечивается работой двух собственных РНК-полимераз вируса и не зависит от бактериальных систем транскрипции. При этом вирус способен к размножению как на грамположительных, так и на грамотрицательных бактериях. Возможно, степень зависимости бактериофагов от хозяйских систем репликации и транскрипции является одним из факторов, определяющих ширину спектра литической активности [54] и наличие в геноме некоторых бактериофагов собственных компонентов систем, обеспечивающих прохождение матричных процессов, может стирать границы между внутренними и временными детерминантами специфичности.

Ширина спектра литической активности

Узкая специфичность бактериофагов по сравнению с антибиотиками является хорошо известным фактом, однако оценок средней ширины диапазона действия, характерной для фагов в целом или их отдельных групп не проводилось. Избирательность терапевтических фагов по отношению к своим мишеням является их преимуществом, поскольку она позволяет сохранить нормальную микробиоту человека. Одновременно узкие спектры литической активности осложняют подбор бактериофагов и влекут за собой необходимость создания и поддержания обширных коллекций вирусов. Подробный обзор проблематики и механизмов, определяющих ширину диапазонов действия, приведён в публикации [27]. Несмотря на то, что хозяйская специфичность может сильно различаться у генетически сходных фагов [55], значимым предиктором ширины спектра литической активности может рассматриваться таксономическая принадлежность бактериофагов [56–58].

В ряде исследований ширина спектра литической активности была связана с наличием в геноме фага нескольких генов рецептор-связывающих белков [59, 60]. Важным и нерешённым вопросом является распространённость спектров литической активности, охватывающих разные таксоны бактерий. Обзор работ, в которых спектры литической активности были изменены методами геной инженерии показывает, что их изменчивость ограничена порядками бактерий [34, 47]. Известны подовирусы семейства *Autographiviridae*, успешно размножающиеся на культурах разных видов бактерий из родов *Acinetobacter* [61], *Pectobacterium* [62] и *Yersinia* [63, 64]. Бактерио-

фаги, выделенные на штаммах *E.coli*, могут быть способны к размножению на *Shigella* spp. [65] и *Salmonella* spp. [66]. Все эти примеры указывают на то, что хотя бактериофаги, как правило, лизируют только часть штаммов вида, к которому принадлежит бактерия-хозяин, диапазоны действия, охватывающие разные таксономические группы бактерий, могут встречаться чаще, чем принято считать.

Географический фактор ширины спектра литической активности

При анализе работ, построенных на перекрёстном тестировании фагов и бактерий из географически удалённых местообитаний, создаётся впечатление, что адаптация фагов к локальным бактериям имеет большее значение по сравнению с развитием резистентности бактерий к локальным вирусам. Так, в экспериментах по перекрёстному инфицированию фаги азотфиксирующих бактерий *Rhizobium* spp. из Мексики и Аргентины проявляли большую активность в отношении локальных штаммов микроорганизмов [67]. Бактериофаг *A.baumannii* из Юго-западного госпиталя, расположенного в муниципалитете Чунцин (Китай), проявлял литическую активность в отношении всех 10 протестированных локальных изолятов (100%). Для 20 изолятов *A.baumannii*, происходящих из других частей страны, активность была выявлена только в отношении двух (10%) [68]. Бактериофаг QL01 был выделен в Нанкине (Китай, провинция Цзянсу) и протестирован на коллекции изолятов *E.coli*, полученных от больных уток. Бактериофаг обладал литической активностью в отношении 30 из 48 локальных изолятов (52%). Из 28 изолятов, происходивших из других провинций, лизированы были десять (36%) [69].

В другой работе, бактериофаги и бактерии *V.crassostreae* были выделены на устричных фермах возле Бреста (Франция) и Вестерланда (Германия). Доля инфицированных бактерий оказалась выше в том случае, когда фаги и бактерии происходили из одной и той же географической точки [70]. Неопределённые относительно вопроса о пространственном факторе результаты были получены с тайскими и японскими бактериофагами фитопатогена паслёновых *Ralstonia solanacearum*. В исследование были включены восемь тайских и шесть японских бактериофагов. Выборка бактерий также содержала японские и тайские изоляты. Фаги с наиболее широким диапазоном действия были тайскими, но если часть тайских фагов не проявляла активности в отношении какого-либо японского изолята, все японские фаги могли лизировать по меньшей мере 8%

тайской выборки бактерий [71]. Наконец, можно привести пример исследования, в котором бактериофаги из удалённого местообитания лизировали больший процент бактериальных штаммов по сравнению с местными штаммами. *Flavobacterium psychrophilum* — возбудитель заболеваний рыб, разводимых в аквакультуре. Бактериофаги были выделены из образцов воды, донных осадков и поражённых тканей, полученных на лососевых фермах Дании и Чили. Генетическое разнообразие бактерий было выше в Чили, но при тестировании фагов на объединённой выборке бактериальных изолятов из двух стран, датские показали более широкие спектры литической активности. На основании данных, полученных в исследовании, можно сделать вывод о том, что сходные местообитания в географически удалённых локациях могут служить источником бактериофагов с разной шириной спектра литической активности [72].

Заключение

Таким образом, оценка спектра литической активности бактериофагов в высокой степени зависит от используемой лабораторной методики. Стандартный спот-тест позволяет судить о литической активности фагового препарата, а не самого вируса, его положительные результаты не

обязательно свидетельствуют об активности бактериофага в отношении тестируемого штамма микроорганизма. В то же время важным преимуществом фаговых препаратов по сравнению с другими антимикробными агентами является размножение действующей субстанции в очаге инфекции, что обосновывает целесообразность оценки бляшкообразующей активности при тестировании терапевтических фаговых препаратов. Поиск бактериофагов, планируемых для использования в качестве противомикробных средств, вероятно, следует проводить в местообитаниях, географически приближенных к популяциям патогенных бактерий. В целом, понимание детерминант и закономерностей формирования спектров литической активности является одной из основ совершенствования подходов к использованию бактериофагов в качестве противомикробных средств.

Дополнительная информация

Благодарности. Авторы статьи благодарны заведующему отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ» Суворову А. Н. за конструктивные замечания по тексту рукописи.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2022-302 (20.04.2022).

Литература/References

1. Латаров А.В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии. Биохимия. 2020; 85 (9): 1189–1212. doi: <https://doi.org/10.1134/s0006297920090096>. [Latarov A.V. History of early bacteriophage research and emergence of key concepts in virology. Biochemistry (Moscow). 2020; 85 (9): 1093–1112. doi: <https://doi.org/10.1134/s0006297920090096>. (in Russian)]
2. Власов В.В., Тикунова Н.В., Морозова В.В. Бактериофаги как терапевтические препараты: что сдерживает их применение в медицине. Биохимия. doi: <https://doi.org/10.1134/s0006297920110061>. 2020; 85 (11): 1587–1600. [Vlassov V.V., Tikunova N.V., Morozova V.V. Bacteriophages as therapeutic preparations: what restricts their application in medicine. Biochemistry (Moscow). 2020; 85 (11): 1350–1361. doi: <https://doi.org/10.1134/s0006297920110061>. (in Russian)]
3. Skurnik M. Can bacteriophages replace antibiotics? Antibiotics (Basel). 2022; 11 (5): 575. doi: [10.3390/antibiotics11050575](https://doi.org/10.3390/antibiotics11050575).
4. Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Drulis-Kawa Z., Cater K., Knežević P., Winogradow C., et al. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. J Biomed Sci. 2022;29(1):23. doi: [10.1186/s12929-022-00806-1](https://doi.org/10.1186/s12929-022-00806-1).
5. Pirnay J.P., Ferry T., Resch G. Recent progress toward the implementation of phage therapy in Western medicine. FEMS Microbiol Rev. 2022; 46 (1): fuab040. doi: [10.1093/femsre/ufab040](https://doi.org/10.1093/femsre/ufab040).
6. Аleshkin A.B., Селькова Е.П., Еришова О.Н., Савин И.А., Шкода А.С., Бочкарева С.С., и др. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (2): 66–74. [Aleshkin A.V., Sel'kova E.P., Ershova O.N., Savin I.A., Shkoda A.S., Bochkareva S.S., et al. Concept of personalized phage therapy for intensive care unit patients with healthcare-associated infections. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (2): 66–74. (in Russian)]
7. Theuretzbacher U., Piddock L.J.V. Non-traditional antibacterial therapeutic options and challenges. Cell Host Microbe. 2019; 26 (1): 61–72. doi: [10.1016/j.chom.2019.06.004](https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.004).
8. Hyman P., Abedon S.T. Bacteriophage host range and bacterial resistance. Adv Appl Microbiol. 2010; 70: 217–248. doi: [10.1016/S0065-2164\(10\)70007-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(10)70007-1).

9. Зуева Л.П., Асланов Б.И., Долгий А.А., Гончаров А.Е., Архангельский А.И. Бактериофаги-факторы эволюции госпитальных штаммов и средства борьбы с инфекциями. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012(1):9–13. [Zuyeva L.P., Aslanov B.I., Dolgiy A.A., Goncharov A.E., Arkhangelsky A.I. Bacteriophages are factors for evolution of nosocomial strains and means for combating infections. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items. 2012; 1: 9–13. (in Russian)]
10. Асланов Б.И., Долгий А.А., Гончаров А.Е., Архангельский А.И. Роль бактериофагов в горизонтальном генетическом обмене среди возбудителей инфекций в стационарах. Профилактическая и клиническая медицина. 2012 (4): 38–41. [Aslanov B.I., Dolgiy A.A., Goncharov A.E., Arkhangelskiy A.I. Role of bacteriophages in horizontal genetic exchange among causative agents of infections in hospitals. Preventive and Clinical Medicine. 2012 (4): 38–41. (in Russian)]
11. Pirnay J.P., Blasdel B.G., Breteau L., Buckling A., Chanishvili N., Clark J.R., et al. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. Pharm Res. 2015; 32 (7): 2173–2179. doi: [10.1007/s11095-014-1617-7](https://doi.org/10.1007/s11095-014-1617-7).
12. Ryan E.M., Gorman S.P., Donnelly R.E., Gilmore B.F. Recent advances in bacteriophage therapy: how delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy. J Pharm Pharmacol. 2011; 63 (10): 1253–1264. doi: [10.1111/j.2042-7158.2011.01324.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01324.x).
13. Kornienko M., Kuptsov N., Gorodnichev R., Bespiatykh D., Guliaev A., Letarova M., et al. Contribution of Podoviridae and Myoviridae bacteriophages to the effectiveness of anti-staphylococcal therapeutic cocktails. Sci Rep. 2020; 10 (1): 18612. doi: [10.1038/s41598-020-75637-x](https://doi.org/10.1038/s41598-020-75637-x).
14. Mattila S., Ruotsalainen P., Jalasvuori M. On-demand isolation of bacteriophages against drug-resistant bacteria for personalized phage therapy. Front Microbiol. 2015; 6: 1271. doi: [10.3389/fmicb.2015.01271](https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01271).
15. Ross A., Ward S., Hyman P. More is better: selecting for broad host range bacteriophages. Front Microbiol. 2016; 7: 1352. doi: [10.3389/fmicb.2016.01352](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01352).
16. Casey E., van Sinderen D., Mahony J. In vitro characteristics of phages to guide, real life' phage therapy suitability. Viruses. 2018; 10 (4): 163. doi: [10.3390/v10040163](https://doi.org/10.3390/v10040163).
17. Allué-Guardia A., Saranathan R., Chan J., Torrelles J.B. Mycobacteriophages as potential therapeutic agents against drug-resistant tuberculosis. Int J Mol Sci. 2021; 22 (2): 735. doi: [10.3390/ijms22020735](https://doi.org/10.3390/ijms22020735).

18. Hyman P. Phages for phage therapy: isolation, characterization, and host range breadth. *Pharmaceuticals* (Basel). 2019; 12 (1): 35. doi: 10.3390/ph12010035.
19. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А., Бойцов А.Г., Акимкин В.Г., Долгий А.А. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. М.: 2014; 39. [Aslanov B.I., Zuyeva L.P., Kaftyreva L.A., Boycov A.G., Akimkin V.G. et al. Ratsional'noe primenenie bakteriofagov v lechebnoi i protivoeidemicheskoi praktike. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow: 2014; 39. (in Russian)]
20. Melo L.D.R., Brandão A., Akturk E., Santos S.B., Azeredo J. Characterization of a new *Staphylococcus aureus* *Kayvirus* harboring a lysin active against biofilms. *Viruses*. 2018; 10 (4): 182. doi: 10.3390/v10040182.
21. Melo L.D.R., Sillankorva S., Ackermann H.W., Kropinski A.M., Azeredo J., Cerca N. Isolation and characterization of a new *Staphylococcus epidermidis* broad-spectrum bacteriophage. *J Gen Virol*. 2014; 95 (Pt 2): 506–515. doi: 10.1099/vir.0.060590-0.
22. Manohar P., Tamhankar A.J., Lundborg C.S., Nachimuthu R. Therapeutic characterization and efficacy of bacteriophage cocktails infecting *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter* species. *Front Microbiol*. 2019; 10: 574. doi: 10.3389/fmicb.2019.00574.
23. Imklin N., Nasanit R. Characterization of *Salmonella* bacteriophages and their potential use in dishwashing materials. *J Appl Microbiol*. 2020; 129 (2): 266–277. doi: 10.1111/jam.14617.
24. Turner D., Wand M.E., Briers Y., Lavigne R., Sutton J.M., Reynolds D.M. Characterisation and genome sequence of the lytic *Acinetobacter baumannii* bacteriophage vB_AbaS_Loki. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0172303. doi: 10.1371/journal.pone.0172303.
25. Sáez Moreno D., Visram Z., Mutti M., Restrepo-Córdoba M., Hartmann S., Kremers A.I. et al. ϵ^2 -phages are naturally bred and have a vastly improved host range in *Staphylococcus aureus* over wild type phages. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021; 14 (4): 325. doi: 10.3390/ph14040325.
26. Glonti T., Pirnay J.P. *In vitro* techniques and measurements of phage characteristics that are important for phage therapy success. *Viruses*. 2022; 14 (7): 1490. doi: 10.3390/v14071490.
27. de Jonge P.A., Nobrega F.L., Brouns S.J.J., Dutilh B.E. Molecular and evolutionary determinants of bacteriophage host range. *Trends Microbiol*. 2019; 27 (1): 51–63. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.006.
28. Rocha E.P.C., Bikard D. Microbial defenses against mobile genetic elements and viruses: who defends whom from what? *PLoS Biol*. 2022; 20 (1): e3001514. doi: 10.1371/journal.pbio.3001514.
29. Georjon H., Bernheim A. The highly diverse antiphage defence systems of bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21 (10): 686–700. doi: 10.1038/s41579-023-00934-x.
30. Samson J.E., Magadán A.H., Sabri M., Moineau S. Revenge of the phages: defeating bacterial defenses. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11 (10): 675–687. doi: 10.1038/nrmicro3096.
31. Anandu S., Tanuj G. Anti-CRISPR: a defense strategy of bacteriophages against bacteria. *J. Entomol. Zool. Stud*. 2020; 8 (6): 1003–1010. doi: 10.22271/j.ento.2020.v8.i6n.7968.
32. Plattner M., Schneider N.S., Arbatsky N.P., Shashkov A.S., Chizhov A.O., Nazarov S., et al. Structure and function of the branched receptor-binding complex of bacteriophage CBA120. *J Mol Biol*. 2019; 431 (19): 3718–3739. doi: 10.1016/j.jmb.2019.07.022.
33. Dunne M., Rupf B., Tala M., Qabratl X., Ernst P., Shen Y., et al. Reprogramming bacteriophage host range through structure-guided design of chimeric receptor binding proteins. *Cell Rep*. 2019; 29 (5): 1336–1350.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.062.
34. Dunne M., Prokhorov N.S., Loessner M.J., Leiman P.G. Reprogramming bacteriophage host range: design principles and strategies for engineering receptor binding proteins. *Curr Opin Biotechnol*. 2021; 68: 272–281. doi: 10.1016/j.copbio.2021.02.006.
35. Gil J., Paulson J., Brown M., Zahn H., Nguyen M.M., Eisenberg M., et al. Tailoring the host range of *Ackermannviridae* bacteriophages through chimeric tailspike proteins. *Viruses*. 2023; 15 (2): 286. doi: 10.3390/v15020286.
36. Lavelle K., Martinez I., Neve H., Lugli G.A., Franz C.M.A.P., Ventura M., et al. Biodiversity of *Streptococcus thermophilus* phages in global dairy fermentations. *Viruses*. 2018; 10 (10): 577. doi: 10.3390/v10100577.
37. de Leeuw M., Baron M., Ben David O., Kushmaro A. Molecular insights into bacteriophage evolution toward its host. *Viruses*. 2020; 12 (10): 1132. doi: 10.3390/v12101132.
38. Shaer Tamar E., Kishony R. Multistep diversification in spatiotemporal bacterial-phage coevolution. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 7971. doi: 10.1038/s41467-022-35351-w.
39. Sergueev K.V., Filippov A.A., Farlow J., Su W., Kvachadze L., Balarjishvili N., et al. Correlation of host range expansion of therapeutic bacteriophage Sb-1 with allele state at a hypervariable repeat locus. *Appl Environ Microbiol*. 2019; 85 (22): e01209-19. doi: 10.1128/AEM.01209-19.
40. Wandro S., Oliver A., Gallagher T., Weihe C., England W., Martiny J.B.H., et al. Predictable molecular adaptation of coevolving *Enterococcus faecium* and lytic phage Φ 12-phi1. *Front Microbiol*. 2019; 9: 3192. doi: 10.3389/fmicb.2018.03192.
41. Hsu C.R., Lin T.L., Pan Y.J., Hsieh P.F., Wang J.T. Isolation of a bacteriophage specific for a new capsular type of *Klebsiella pneumoniae* and characterization of its polysaccharide depolymerase. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e70092. doi: 10.1371/journal.pone.0070092.
42. Pertics B.Z., Cox A., Nytil A., Szamek N., Kovács T., Schneider G. Isolation and characterization of a novel lytic bacteriophage against the K2 capsule-expressing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain 52145, and identification of its functional depolymerase. *Microorganisms*. 2021; 9 (3): 650. doi: 10.3390/microorganisms9030650.
43. Pan Y.J., Lin T.L., Chen C.C., Tsai Y.T., Cheng Y.H., Chen Y.Y., et al. *Klebsiella* phage Φ K64-1 encodes multiple depolymerases for multiple host capsular types. *J Virol*. 2017; 91 (6): e02457-16. doi: 10.1128/JVI.02457-16.
44. Coclet C., Roux S. Global overview and major challenges of host prediction methods for uncultivated phages. *Curr Opin Virol*. 2021; 49: 117–126. doi: 10.1016/j.coviro.2021.05.003.
45. Lood C., Boeckaerts D., Stock M., De Baets B., Lavigne R., van Noort V., et al. Digital phagograms: predicting phage infectivity through a multilayer machine learning approach. *Curr Opin Virol*. 2022; 52: 174–181. doi: 10.1016/j.coviro.2021.12.004.
46. Flores C.O., Meyer J.R., Valverde S., Farr L., Weitz J.S. Statistical structure of host-phage interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 (28): E288–E297. doi: 10.1073/pnas.1101595108.
47. Holtappels D., Alfenas-Zerbini P., Koskella B. Drivers and consequences of bacteriophage host range. *FEMS Microbiol Rev*. 2023; 47 (4): fuad038. doi: 10.1093/femsre/fuad038.
48. Makalatia K., Kakabadze E., Bakuradze N., Grdzlishvili N., Stamp B., Herman E., et al. Investigation of *Salmonella* phage-bacteria infection profiles: network structure reveals a gradient of target-range from generalist to specialist phage clones in nested subsets. *Viruses*. 2021; 13 (7): 1261. doi: 10.3390/v13071261.
49. Molina E., Simancas A., Ramírez M., Tabla R., Roa I., Rebollo J.E. A new pipeline for designing phage cocktails based on phage-bacteria infection networks. *Front Microbiol*. 2021; 12: 564532. doi: 10.3389/fmicb.2021.564532.
50. Harper D.R. Selection of disease targets for phage therapy. In: Harper D., Abedon S., Burrows B., McConville M. (eds) *Bacteriophages*. Cham: Springer; 2020. doi: 10.1007/978-3-319-40598-8_42-1.
51. Popescu M., Van Bellegem J.D., Khosravi A., Bollyky P.L. Bacteriophages and the immune system. *Annu Rev Virol*. 2021; 8 (1): 415–435. doi: 10.1146/annurev-virology-091919-074551.
52. Weitz J.S., Poisot T., Meyer J.R., Flores C.O., Valverde S., Sullivan M.B., et al. Phage-bacteria infection networks. *Trends Microbiol*. 2013; 21 (2): 82–91. doi: 10.1016/j.tim.2012.11.003.
53. Faruque S.M., Naser I.B., Islam M.J., Faruque A.S., Ghosh A.N., Nair G.B., et al. Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102 (5): 1702–1707. doi: 10.1073/pnas.0408992102.
54. Ceyssens P.J., Glonti T., Kropinski N.M., Lavigne R., Chanishvili N., Kulakov L., et al. Phenotypic and genotypic variations within a single bacteriophage species. *Virol J*. 2011; 8: 134. doi: 10.1186/1743-422X-8-134.
55. Jacobs-Sera D., Marinelli L.J., Bowman C., Broussard G.W., Guerrero Bustamante C., Boyle M.M., et al. On the nature of mycobacteriophage diversity and host preference. *Virology*. 2012; 434 (2): 187–201. doi: 10.1016/j.virol.2012.09.026.
56. Oliveira J., Mahony J., Hanemaaijer L., Kouwen T.R.H.M., van Sinderen D. Biodiversity of bacteriophages infecting *Lactococcus lactis* starter cultures. *J Dairy Sci*. 2018; 101 (1): 96–105. doi: 10.3168/jds.2017-13403.
57. Gencay Y.E., Gambino M., Prüssing T.E., Brøndsted L. The genera of bacteriophages and their receptors are the major determinants of host range. *Environ Microbiol*. 2019; 21 (6): 2095–2111. doi: 10.1111/1462-2920.14597.
58. Schwarzer D., Buettner F.F., Browning C., Nazarov S., Rabsch W., Bethe A., et al. A multivalent adsorption apparatus explains the broad host range of phage ϕ 192: a comprehensive genomic and structural analysis. *J Virol*. 2012; 86 (19): 10384–10398. doi: 10.1128/JVI.00801-12.
59. Takeuchi I., Osada K., Azam A.H., Asakawa H., Miyazawa K., Tanji Y. The presence of two receptor-binding proteins contributes to the wide host range of staphylococcal Twort-like phages. *Appl Environ Microbiol*. 2016; 82 (19): 5763–5774. doi: 10.1128/AEM.01385-16.
60. Oliveira H., Costa A.R., Konstantinides N., Ferreira A., Akturk E., Sillankorva S. et al. Ability of phages to infect *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter*

- baumannii* complex species through acquisition of different pectate lyase depolymerase domains. Environ Microbiol. 2017; 19 (12): 5060–5077. doi: 10.1111/1462-2920.13970.
62. Zaczek-Moczydlowska M.A., Young G.K., Trudgett J., Plahe C., Fleming C.C., Campbell K., et al. Phage cocktail containing *Podoviridae* and *Myoviridae* bacteriophages inhibits the growth of *Pectobacterium* spp. under *in vitro* and *in vivo* conditions. PLoS One. 2020;15 (4):e0230842. doi: 10.1371/journal.pone.0230842.
 63. Salem M., Virtanen S., Korkeala H., Skurnik M. Isolation and characterization of *Yersinia*-specific bacteriophages from pig stools in Finland. J Appl Microbiol. 2015; 118 (3): 599–608. doi: 10.1111/jam.12722.
 64. Jun J.W., Park S.C., Wicklund A., Skurnik M. Bacteriophages reduce *Yersinia enterocolitica* contamination of food and kitchenware. Int J Food Microbiol. 2018; 271: 33–47. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2018.02.007.
 65. Sváb D., Falgenhauer L., Rohde M., Chakraborty T., Tóth I. Identification and characterization of new broad host-range rV5-like coliphages C203 and P206 directed against enterobacteria. Infect Genet Evol. 2018; 64: 254–261. doi: 10.1016/j.meegid.2018.07.004.
 66. Khan Mirzaei M., Buenaventura E., Suttle C.A. Isolation of phages for phage therapy: a comparison of spot tests and efficiency of plating analyses for determination of host range and efficacy. PLoS One. 2015; 10 (3): e0118557. doi: 10.1371/journal.pone.0118557.
 65. Comeau A.M., Buenaventura E., Suttle C.A. A persistent, productive, and seasonally dynamic vibriophage population within Pacific oysters (*Crassostrea gigas*). Appl Environ Microbiol. 2005; 71 (9): 5324–5331. doi: 10.1128/AEM.71.9.5324-5331.2005.
 66. Liu M., Hernandez-Morales A., Clark J., Le T., Biswas B., Bishop-Lilly K.A., et al. Comparative genomics of *Acinetobacter baumannii* and therapeutic bacteriophages from a patient undergoing phage therapy. Nat Commun. 2022; 13 (1): 3776. doi: 10.1038/s41467-022-31455-5.
 67. Van Cauwenberghe J., Santamaría R.I., Bustos P., Juárez S., Ducci M.A., Figueroa Fleming T., et al. Spatial patterns in phage-*Rhizobium* coevolutionary interactions across regions of common bean domestication. ISME J. 2021; 15 (7): 2092–2106. doi: 10.1038/s41396-021-00907-z.
 68. Yang Z., Liu X., Shi Y., Yin S., Shen W., Chen J., et al. Characterization and genome annotation of a newly detected bacteriophage infecting multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Arch Virol. 2019; 164 (6): 1527–1533. doi: 10.1007/s00705-019-04213-0.
 69. Xu J., Chen M., He L., Zhang S., Ding T., Yao H., et al. Isolation and characterization of a T4-like phage with a relatively wide host range within *Escherichia coli*. J Basic Microbiol. 2016; 56 (4): 405–421. doi: 10.1002/jobm.201500440.
 70. Piel D., Bruto M., Labreuche Y., Blanquart F., Goudenège D., Barcia-Cruz R., et al. Phage-host coevolution in natural populations. Nat Microbiol. 2022; 7 (7): 1075–1086. doi: 10.1038/s41564-022-01157-1.
 71. Bhunchoth A., Phironrit N., Leksomboon C., Chatchawanphanich O., Kotera S., Narulita E., et al. Isolation of *Ralstonia solanacearum*-infecting bacteriophages from tomato fields in Chiang Mai, Thailand, and their experimental use as biocontrol agents. J Appl Microbiol. 2015; 118 (4): 1023–1033. doi: 10.1111/jam.12763.
 72. Castillo D., Christiansen R.H., Espejo R., Middelboe M. Diversity and geographical distribution of *Flavobacterium psychrophilum* isolates and their phages: patterns of susceptibility to phage infection and phage host range. Microb Ecol. 2014; 67 (4): 748–757. doi: 10.1007/s00248-014-0375-8.

Информация об авторах

Пчелин Иван Михайлович — к. б. н., научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга, научно-образовательный центр «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3062-3316. eLIBRARY SPIN-код: 9594-5250

Гончаров Артемий Евгеньевич — д. м. н., заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Россия; доцент кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5206-6656. eLIBRARY SPIN-код: 7909-5446

Асланов Батырбек Исмаилович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6890-8096. eLIBRARY SPIN-код: 3787-6898

Азаров Даниил Валерьевич — к. м. н., заведующий лабораторией инновационных методов микробиологического мониторинга, научно-образовательный центр «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2483-5144. eLIBRARY SPIN-код: 4322-7857

About the authors

Ivan M. Pchelin — Ph.D. in Biology, Researcher at the Laboratory of Innovative Methods in Microbiological Monitoring, Scientific and Educational Center «Molecular Basis of Interaction between Microorganisms and Humans» of the world-class scientific center «Center for Personalized Medicine», Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3062-3316. eLIBRARY SPIN: 9594-5250

Artemiy E. Goncharov — D. Sc. in Medicine, Head of Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Institute of Experimental Medicine; Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology, and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor at the Department of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technologies, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5206-6656. eLIBRARY SPIN: 7909-5446

Batyrbek I. Aslanov — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology, and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6890-8096. eLIBRARY SPIN: 3787-6898

Daniil V. Azarov — Ph. D. in Medicine, Head of laboratory of Laboratory of Innovative Methods in Microbiological Monitoring, Scientific and Educational Center «Molecular Basis of Interaction between Microorganisms and Humans» of the world-class scientific center «Center for Personalized Medicine», Institute of Experimental Medicine; Teaching Assistant at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2483-5144. eLIBRARY SPIN: 4322-7857