

Механизмы антифаговой защиты прокариотов

А. Д. ДАУДОВА¹, Ю. З. ДЕМИНА¹, Р. О. АБДРАХМАНОВА¹, Г. Р. БАЕВА¹,
Т. С. РУБАЛЬСКАЯ², *А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ¹, О. В. РУБАЛЬСКИЙ¹, М. А. САМОТРУЕВА¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

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

Резюме

Глобализация проблемы формирования поли- и панрезистентных к известным противомикробным препаратам штаммов бактерий создаёт высокие риски в сфере здравоохранения. Угроза возвращения в «доантибиотическую» эру диктует необходимость поиска альтернативных путей антибактериальной терапии. Фаготерапия, основанная на использовании естественного, широко распространённого в окружающей среде, доступного антимикробного агента, снова становится актуальной. В статье освещены механизмы противовирусной защиты прокариотов на различных этапах взаимодействия вируса и клетки-мишени. Раскрытие секретов противостояния бактерий и вирусов, их коэволюции необходимо для повышения эффективности фаготерапии и разработки современных средств преодоления резистентности бактерий к антимикробным средствам.

Ключевые слова: бактериофаг; фаговая инфекция; лекарственная устойчивость; лизогения; псевдолизогения

Для цитирования: Даудова А. Д., Демина Ю. З., Абдрахманова Р. О., Баева Г. Р., Рубальская Т. С., Ясенявская А. Л., Рубальский О. В., Самотруева М. А. Механизмы антифаговой защиты прокариотов. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (5–6): 63–71. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-63-71>. EDN: QXOGOE.

Mechanisms of Antiphage Defense in Prokaryotes

ADILYA D. DAUDOVA¹, JULIA Z. DEMINA¹, RADMILA O. ABDRAKHMANOVA¹,
GUZEL R. BAEVA¹, TATIANA S. RUBALSKAIA², *ANNA L. YASENYAVSKAYA^{1*},
OLEG V. RUBALSKY¹, MARINA A. SAMOTRUEVA¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract

The globalization of the problem of the formation of bacterial strains poly- and pan-resistant to known antimicrobial drugs creates high risks in the healthcare sector. The threat of a return to the «pre-antibiotic» era dictates the need to search for alternative forms of antibacterial therapy. Phage therapy, based on the use of a natural, widely distributed in the environment, accessible antimicrobial agent, is again becoming relevant. The article highlights the mechanisms of antiviral protection of prokaryotes at various stages of interaction between the virus and the target cell. Revealing the secrets of the confrontation between bacteria and viruses, their co-evolution is necessary to increase the effectiveness of phage therapy and develop modern means of overcoming bacterial resistance to antimicrobial agents.

Keywords: bacteriophage; phage infection; drug resistance; lysogeny; pseudolysogeny

For citation: Daudova A. D., Demina Ju. Z., Abdrakhmanova R. O., Baeva G. R., Rubalskaia T. S., Yasyenyavskaya A. L., Rubalsky O. V., Samotrueva M. A. Mechanisms of antiphage defense in prokaryotes. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2024; 69 (5–6): 63–71. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-63-71>. EDN: QXOGOE.

В последние годы из-за выраженного роста инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), бактериофаги рассматриваются в качестве возможной альтернативы или эффективного дополнения к антибиотикотерапии. Однако успех фаготерапии

может быть ограничен развитием у бактерий устойчивости к фагу.

Стратегии устойчивости бактериальных клеток, сформированные в процессе эволюции, могут касаться трёх основных аспектов взаимодействия бактериальных клеток и вирусов бактерий:

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: yasen_9@mail.ru



EDN: QXOGOE

*Correspondence to:
E-mail: yasen_9@mail.ru



снижение адсорбции фагов, подавление фаговых инфекций за счёт систем защиты клетки-мишени, а также систем защиты, которые кодируются самими бактериофагами, используются ими в конкуренции с другими фагами и срабатывают в пользу клетки-хозяина.

Бактериальные клетки оказывают сопротивление на каждом этапе развития инфекции, используя такие механизмы [1–3]:

- 1) предотвращение адсорбции фагов;
- 2) предотвращение проникновения ДНК фага в клетку;
- 3) разрушение нуклеиновых кислот фага;
- 4) активация системы abortивной инфекции.

Механизмы предотвращения адсорбции фагов

Предотвращение адсорбции фагов реализуется через рецепторные модификации (потеря, структурное изменение, блокирование рецепторов), а также создание физических барьеров на пути вирусов. Фаговые рецепторы на поверхности бактерий обычно представляют собой пептидные последовательности или полисахариды клеточной оболочки, а также такие структуры и образования, как капсулы, пили или жгутики [4, 5].

Клеточная стенка оболочки бактерий рассматривается прежде всего как фактор, предотвращающий неблагоприятное воздействие окружающей среды на бактериальные клетки, однако её частичная потеря может являться одним из вариантов защиты бактерий от фагов, поскольку вместе с утратой клеточной стенки происходит и потеря фаговых рецепторов [6]. Капсула, являясь фактором патогенности микроба, одновременно выступает в роли рецептора для некоторых фагов. Удаление капсулы также снижает вероятность фагового инфицирования, прерывая его на этапе адсорбции [7].

Точечные мутации могут привести к потере, модификации фаговых рецепторов или к снижению их экспрессии [1]. Так, например, мутация гена, кодирующего гликозилирование тейхоевой кислоты, привела к смене серотипа 4b *Listeria monocytogenes* на устойчивый к заражению бактериофагами серотип 4d. Отсутствие галактозы в молекулах пристеночно-тейхоевых кислот и липо-тейхоевой кислоты нарушило их распознавание в качестве специфических фаговых рецепторов [8].

Доступность рецепторов зависит от степени экспрессии кодирующих генов, на что влияют как комбинативные, так и эпигенетические механизмы. К примеру, развитие жгутиков у *Salmonella* spp. и фимбрии у *Escherichia coli* [9–11] опосредовано сайт-специфической рекомбинацией, при которой происходит инверсия сегмента ДНК в промоторе или регуляторной области гена. Не-

правильное спаривание нитей во время рекомбинации ДНК приводит к мутационным изменениям белка внешней мембраны *Neisseria meningitidis* [12, 13]. Эпигенетические модификации, возникающие вследствие метилирования последовательностей ДНК, регулируют экспрессию фаговых рецепторов, таких как цепи О-антигена ЛПС у *Salmonella enterica* [14]. Таким образом, фазовое изменение, предполагающее обратимые изменения в регуляции генов, оказывает непосредственное влияние на степень доступности рецепторов.

Блокирование фаговых рецепторов — ещё один механизм, препятствующий взаимодействию бактерий и вирусов. Белки, маскирующие рецепторы, такие как TraT *Escherichia coli*, могут связываться с поверхностными участками фаговых рецепторов, делая их недоступными для фагов [1]. IgG-связывающий белок А золотистого стафилококка, являясь фактором агрессии микроба, одновременно маскирует фаговые рецепторы бактериальной клетки, снижая адсорбцию вируса [15, 16].

Конкурентные ингибиторы соперничают с фагами за связывание с рецепторами на таргетной поверхности. FhuA — ferrichrome outer membrane transporter/phage receptor — соединение на поверхности кишечных палочек — одновременно отвечает за транспорт железа и служит рецептором для адсорбции ряда фагов. Этот рецептор может быть заблокирован антимикробным пептидом микроцином J25, который бактерии начинают производить с целью подавления роста представителей родственных видов. Одновременно пептид обеспечивает противофаговую защиту [17].

Отмечено, что уровень фага Т4 снижается в присутствии везикул внешней мембраны (OMV). Выделение во внешнюю среду так называемых «ловушек» действует как приманка для фага, предотвращая его адсорбцию и последующее инфицирование клетки [18].

В некоторых случаях фаговые рецепторы могут быть скрыты за физическим барьером. Так, капсула *E. coli* напрямую препятствует прикреплению фага Т7 к его рецептору LPS [19]. Увеличение производства внеклеточного матрикса, наиболее характерного для биоплёнкообразующих бактерий, является эффективным фактором защиты микроорганизмов от негативных воздействий внешней среды и создаёт физический барьер между бактериофагами и специфичными к ним рецепторами [1].

Предотвращение проникновения ДНК фага в клетку

Известно, что бактериофаги сообщают таргетным клеткам механизмы, исключающие проник-

новение в них аналогичных или близкородственных видов фагов. Иначе их называют системами исключения суперинфекции (Sie). Белки системы Sie кодируются профагами и предназначены не столько для защиты микроорганизмов, сколько для борьбы с другими фагами. Белки способны ингибировать образование канала, по которому ДНК транспортируется через клеточную мембрану, ингибировать фаговый лизоцим, который разрушает пептидогликан бактериальной клеточной стенки, либо вызывать конформационные изменения белков, окружающих место выброса, для предотвращения транслокации [20].

Фаг T4, например, обладает двумя системами Sie, которые представлены белками *imm* и *sr*:

- *imm* вызывает конформационные изменения белков в месте введения вирусной ДНК, что блокирует её проникновение в цитоплазму;
- *Sr* — мембранный белок, подавляет ферментативную активность фага, предотвращает деградацию пептидогликана, останавливая фаговую ДНК между слоем пептидогликана и внешней мембраной клеточной стенки бактерий.

Разрушение нуклеиновых кислот фага

Деградация фагового генома может достигаться за счёт множества механизмов, возникших в процессе коэволюционного развития бактерий и фагов.

1. Система рестрикции-модификации — аналог врождённого иммунитета у бактерий. Функционирование её основано на активности двух ферментов: эндонуклеазы рестрикции (REase) и метилтрансферазы или метилазы (MTase). MTase метилирует (присоединяет метильную группу к нуклеотидам) собственную ДНК бактерии в определённых местах — сайтах рестрикции (разрезания эндонуклеазой), таким образом защищая её. Чужеродный генетический материал попадает в клетку неметилированным. Эндонуклеаза находит неметилированные сайты рестрикции и вносит в нуклеиновую кислоту двухцепочечный разрыв, что приводит к её разрушению.

2. Система адаптивной защиты CRISPR-Cas состоит из коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR — clustered regularly interspaced short palindromic repeats), и ассоциированных с ними белков Cas.

Локус CRISPR в бактериальном геноме состоит из массива CRISPR и оперона гена *cas*. Массив CRISPR содержит повторы и последовательности чужеродного происхождения, называемые спейсерами. Они и составляют иммунологическую память защитной системы. Оперон *cas* содержит все гены, кодирующие белки Cas, которые формируют механизм, обеспечивающий

бактериальный иммунитет. Суть механизма состоит в том, что геном бактериофага или плазмиды разрезается на фрагменты, которые включаются в локус CRISPR. При следующем проникновении в клетку аналогичных по структуре нуклеиновых кислот происходит транскрипция локуса с образованием особой *crRNA* (CRISPR-РНК). Она специфически распознаёт «враждебный» генетический материал и направляет на него эндонуклеазу Cas, которая разрезает чужеродную ДНК на безопасные фрагменты.

Таким образом, процесс адаптивного бактериального иммунитета включает адаптацию, экспрессию и вмешательство [21–23].

На этапе адаптации части чужеродного генетического материала захватываются и интегрируются в массив CRISPR в качестве нового спейсера [24, 25]. На стадии экспрессии массив CRISPR служит матрицей для транскрипции длинной РНК-предшественника CRISPR (*crRNA*), которая далее процессируется в более мелкие зрелые *crRNA*. Затем каждая *crRNA* загружается в белки Cas с образованием эффекторного комплекса. На стадии интерференции этот эффекторный комплекс распознаёт комплементарные последовательности чужеродной нуклеиновой кислоты, после чего они расщепляются белками Cas, инфекция блокируется. Системы CRISPR-Cas характеризуются механистической изменчивостью и в настоящее время подразделяются на два класса, шесть типов и 33 подтипа [26]. Системы класса I, к которым относятся типы I, III и IV, характеризуются наличием многосубъединичного комплекса Cas, который участвует в распознавании ДНК вторжения (тип I, IV) или РНК (тип III) на стадии интерференции. Системы класса 2, которые включают типы II, V и VI, используют односубъединичный эффекторный белок для распознавания и расщепления последовательности чужеродной ДНК (типы II, V) или РНК (тип VI). Из шести описанных на данный момент типов тип II является наиболее известным благодаря его применению в технологии редактирования генома [27].

3. Белки Argonaute (Ago). В эукариотических клетках известны белки Ago, которые играют ключевую роль в РНК-интерференции (подавлении экспрессии ряда генов).

Прокариотические белки Ago (*pAgo*) были обнаружены у *Thermus thermophilus* (*TtAgo*) и *Rhodobacter sphaeroides* (*RsAgo*) [28, 29]. В ходе изучения микроорганизма *T. thermophilus* было установлено, что при проникновении в бактериальную клетку чужеродных плазмид, белок *TtAgo* образует комплекс с малой интерферирующей ДНК (*siDNA*) и использует её для связывания и расщепления комплементарных ей плазмидных

ДНК-мишеней. При этом TtAgo способен различить геномную и «чужую» ДНК.

4. Система защиты BREX (bacteriophage exclusion). Данный механизм защиты от фагов открыт в 2014 г. Генную кассету с шестью генами выделили из *Bacillus cereus* и интегрировали её в геном *Bacillus subtilis*. Донорские гены помогли микроорганизму выработать резистентность к разным видам фагов как вирулентным, так и умеренным. Предположительно, гены в кассете кодируют домены Iop-подобной протеазы, щелочной фосфатазы, РНК-связывающего белка, ДНК-метилазы, АТФазы, а также белок с неизвестной функцией. Система BREX подавляет репликацию фаговой ДНК, не приводя к её разрушению или деградации.

5. Система защиты DISARM. Включает четыре гена, кодирующих ДНК-метилазу, домен фосфолипазы D (PLD), домен хеликазы, домен DUF1998 и ещё один ген с неизвестной функцией. DISARM работает по тому же принципу, что система рестрикции-модификации. При переносе DISARM от *Bacillus paralicheniformis* в *Bacillus subtilis* система обеспечивает защиту от всех трёх семейств «хвостатых» бактериофагов *Caudovirales*.

Система рестрикции-модификации обнаруживается у 75% прокариот, CRISPR-Cas — у 40%. BREX и pAgo встречаются примерно у 10% бактерий и архей.

Абортивная инфекция (Abi) — механизм защиты от фагов, подразумевающий самоуничтожение инфицированных фагами бактериальных клеток с целью сохранения остальной популяции микробных тел. Системы абортивной инфекции (Abi) могут быть реализованы посредством CRISPR-Cas системы, механизма токсин-антитоксин (ТА) и антифаговой сигнальной системы на основе циклических олигонуклеотидов (CBASS).

CRISPR-Cas система, являясь механизмом адаптивного иммунитета бактерий, при несостоятельности защиты может запустить Abi через Cas белки с эндонуклеазной активностью, которые неспецифически нацелены на гены фагов и бактериальную ДНК.

В механизме токсин-антитоксин (Т-АТ) ведущую роль играет стабильность АТ и соотношение Т/АТ [30, 31]. Инфицирование фагом вызывает репрессию промотора антитоксина или прекращение его транскрипции [32]. В результате токсин количественно преобладает. Он начинает расщеплять не только мРНК фагов, но также бактериальную ДНК и опосредует лизис клеточных мембран, что приводит к остановке роста или гибели бактерий [33].

CBASS (cyclic-oligonucleotide-based antiphage signaling system) — антифаговая сигнальная система на основе циклических олигонуклеотидов. Типы системы CBASS отличаются в зависимости

от генов циклазы, вспомогательных генов (cap) и сигнальных молекул (вторичных мессенджеров) [34]. Вторичные мессенджеры — циклический динуклеотид и циклический тринуклеотид, синтезируемые при участии cGAS/DncV-подобной нуклеотидтрансферазы (CD-NTase), после связывания с эффекторными Cap-белками индуцируют гибель клеток путём разрушения клеточных мембран, расщепления внутриклеточной ДНК и другими способами [35–39].

Изомер циклической АДФ-рибозы системы Thoeris также может выступать в роли вторичного мессенджера [40]. Эта молекула активирует белок с каталитической активностью НАДазы, что приводит к истощению НАД у инфицированного хозяина. В результате бактерия погибает, не дав возможность сформироваться новому поколению фагов. В одном и том же хозяине может присутствовать несколько белков TIR.

Ретроны, бактериальные генетические элементы, состоящие из обратной транскриптазы (RT) и некодирующей РНК (ncRNA), также защищают бактерии от фаговой инфекции посредством абортивной инфекции [41, 42]. В нормальных условиях комплекс обратной транскриптазы с гибридом РНК/ДНК неактивен. Фаговая инфекция вызывает его активацию и передачу сигнала эффекторам. Ретрон Ec48 из клеток *E. coli* сопряжён с ферментом RecBCD, который является одним из ключевых барьеров на пути проникновения чужеродной ДНК. Ингибирование RecB вирусными белками (например, Gam фага λ или gp5.9 фага T7) активирует ретрон и, как следствие, эффектор, что вызывает преждевременный лизис клеток [42]. Отдельные белки, кодируемые профагами, могут выступать в качестве блокаторов активации ретронов [43].

Другие распространённые стратегии, запускающие абортивную инфекцию, характеризуются специфическим истощением критических клеточных ресурсов при вирусной инфекции, включая ферментативные кофакторы и нуклеотиды [44].

Система RexA-RexB, система Abi, экспрессируемая λ -лизогенной *E. coli*, действует через снижение мембранного потенциала клетки, снижение выработки АТФ, что в конечном итоге приводит к гибели клеток [45].

Деградация дезоксинуклеотидов dCTP и dGTP, вызываемая эффекторными белками dCTP-деаминаза и dGTPase, истощает пул нуклеотидов, что влечёт за собой остановку репликации фага и приводит к гибели клеток [46, 47].

Протеаза Lit *E. coli*, активируемая пептидом Gol основного капсидного белка вируса T4, останавливает трансляцию, расщепляя фактор элонгации Tu [48]. Исключение T7 системой PifA, кодируемой F-плазмидой, происходит за счёт

снижения синтеза макромолекул, частичного нарушения выброса ДНК и изменения проницаемости мембран [49]. У *Lactococcus* spp. системы Abi, нацеленные на репликацию и экспрессию фаговых генов, становятся токсичными для клетки-хозяина при сверхэкспрессии [50].

Формирование множественной фаговой устойчивости у *Streptococcus thermophilus*, связанное с мутацией метионинаминопептидазы, предположительно обусловлено нарушением созревания белков, роста клеток и, как следствие, нарушением сборки вириона. При данном механизме не наблюдается непосредственного разрушения поражённой фагом клетки. Но замедление её роста блокирует размножение фагов [51].

Микробная резистентность к фаговой инфекции также может быть связана с активностью специфических систем, таких как PICI (Phage Inducible Chromosomal Islands — фагиндуцируемые хромосомные острова) и PLE (Phage inducible Chromosomal Island like Element — фагиндуцируемый островоподобный элемент) [52, 53]. Основной их функцией является ингибирование размножения чужеродного генетического материала, интерференция на этапе сборки частиц.

Фагоиндуцируемые хромосомные островки (PICI) представляют собой широко распространённое семейство высокомобильных генетических элементов, которые распространяют гены вирулентности и токсины среди бактериальных популяций. PICI индуцируются фагами-хелперами, а затем встраиваются в их жизненный цикл на различных стадиях. Заражение штаммом, содержащим PICI, приводит к снижению продукции фагов.

Наиболее изученной группой структур PICI является SaPI (островки патогенности *Staphylococcus aureus*). Эти хромосомные островки имеют размер менее 15 т. п. н., они кодируют интегразу, эксцизионный белок и репликационные компоненты. Экспрессия этих генов находится под контролем главного репрессора StI, подавляющее действие которого нивелируется специфическими белками фагов-помощников [54, 55]. После активации островки патогенности нарушают репродукцию фага-помощника посредством различных механизмов: способствуют сборке миниатюрных капсидов, способных загружать геном SaPI, но исключаящих более крупный геном фага-помощника [56], препятствуют упаковке вирусного генома. Заражённая клетка в конечном итоге разрушается, но выход потомства литического фага снижается, и большинство высвобождаемых частиц несут геном PICI вместо генома фага [57].

Наличие подобных генетических островков способствует горизонтальному переносу генов патогенности и устойчивости к антибиотикам. PICIs защищают бактериальную популяцию от

фаговой атаки, увеличивая общую выживаемость бактериальной популяции, снижают частоту лизогенизации после заражения умеренным фагом, создавая более генетически разнообразную бактериальную популяцию с расширенными возможностями для адаптации к новым нишам. Исследования последних лет позволяют рассматривать PICI как важные движущие силы бактериальной эволюции [58].

PLE (Phage inducible chromosomal island like element) — индуцируемый фагом хромосомный островоподобный элемент в отличие от PICI, которые подавляют процесс размножения фагов-помощников, блокирует формирование инфекционных частиц [52, 59–61]. Дополнительным механизмом, который может способствовать подавлению фагов, является ускорение лизиса клеток, что сокращает время для производства новых вирионов [62]. Сочетание этих двух механизмов структурного перехвата и ускоренного разрушения клеток позволяет предотвратить распространение фагов.

Химическая защита

Вторичные метаболиты бактерий, такие как интеркалирующие ДНК агенты — даунорубин, доксорубин, эпирубин и идарубин, продуцируемые *Streptomyces* spp., ингибируют двухцепочечные ДНК фагов, нацеленных на *Streptomyces coelicolor*, *E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Считается, что интеркаляция ДНК предотвращает циркуляризацию линейной ДНК фага внутри бактериальной цитоплазмы или её взаимодействие с белками, участвующими в репликации и транскрипции.

Ещё одним механизмом защиты микробной клетки от фаговой инфекции, выработанным в процессе эволюции, можно считать лизогенизацию.

Лизогенный цикл (лизогения) — тип жизненного цикла бактериофагов, при котором фаг встраивает свой геном в геном бактерии и удваивается при каждом делении клетки (такая стадия жизненного цикла вируса называется профагом) [63, 64].

Лизогенизация, наблюдаемая при заражении умеренным бактериофагом, биологически выгодна и клетке-мишени, и инфицирующему агенту. За счёт механизмов вирусной интерференции клетка становится резистентной не только к данному фагу, но и к родственным ему фагам. Фаг, сообщая новую генетическую информацию таргетной клетке, может способствовать появлению новых, дополнительных свойств, повышающих её конкурентноспособность. Фаг, в свою очередь, получает надёжную защиту от факторов внешней среды и возможность сохранить свою инфицирующую активность, а в дальнейшем при опре-

делённых условиях и/или воздействию индуцирующих агентов перейти в вегетативное состояние со сменой лизогенного цикла на литический.

Умеренный фаг может обратимо взаимодействовать с геномом бактерии-хозяина, интегрируясь в хромосому (фаг λ), либо находиться в клетке в виде низкокопийной плазмиды (фаги P1 и N15) [65].

Кроме двух полярных механизмов взаимодействия вируса и клетки-хозяина, как то, лизогенного и литического, существуют и другие варианты. Так, например, фаги могут постоянно реплицироваться и высвобождаться из клетки, сохраняя её целостность при некотором снижении скорости размножения клеток. Подобный цикл заражения рассматривается некоторыми авторами как хроническая инфекция [66].

«Стратегия заражения» определяется штаммом бактерии [67], физиологическим состоянием хозяина и/или условиями окружающей среды [4, 16–18]. В популяции бактерий только часть клеток может быть восприимчива к инфекции [68–71].

В 50–60 гг. XX в. появились описания так называемых штаммов-носителей или псевдолизогенных штаммов. А. Lwoff [72] указывал на «стабильное равновесие» между бактериями и фагами, которое позволяет сохраниться как популяции бактерий, так и популяции фагов. Возникает подобное состояние вследствие того, что на фоне резистентности большинства бактерий популяции к вирусам небольшое их количество всё же сохраняет чувствительность к фагам [72]. Ряд авторов рассматривают псевдолизогенные бактерии как бактерии, способные адсорбировать фаговые частицы, но устойчивые к инфекции [73]. При псевдолизогении ДНК фага, присутствующая в некотором количестве клеток, не интегрируется в хромосому хозяина и не может быть индуцирована методами, используемыми для лизогенных штаммов [74]. Причиной псевдолизогении может стать уменьшение числа рецепторов на восприимчивых бактериальных клетках или спонтанная мутация умеренного фага в вирулентную форму [75]. Н. W. Ackermann, M. S. DuBow [76] приравнивали инфекцию в состоянии носительства к лизогении с помощью плазмидоподобного профага.

S. Ripp, R. V. Miller [77] описали псевдолизогению как тип взаимодействия фага с хозяином, при котором нуклеиновая кислота фага не интегрируется в хромосому хозяина в качестве профага, как при лизогении, и не вызывает лизиса клетки, как при литическом цикле, а находится внутри клетки в неактивной форме. В отличие от лизогении, геном фага не реплицируется синхронно с хромосомой хозяина, что приводит к асимметричному насле-

дованию генома фага одной из дочерних клеток при клеточном делении. Авторы предположили, что псевдолизогения возникает в условиях экстремального голодания, когда недостаточно энергии для инициирования литического или лизогенного циклов заражения. Однако при восстановлении ресурсов псевдолизогены могут переходить к производству вирионов (литический цикл) или к «истинной» лизогении [70, 77]. Устойчивые и чувствительные к фагам бактерии могут либо генетически различаться, либо быть генетически идентичными, но обладать фенотипическими различиями, обусловленными независимыми от фага или фагозависимыми механизмами [78].

Псевдолизогения, представляющая собой сосуществование вирулентного фага с генетически чувствительными бактериями, временно проявляющими фенотипическую устойчивость к этому фагу, может рассматриваться как механизм защиты бактерий, а также способствовать сохранению генетического материала как бактерий, так и фагов в экосистемах на протяжении длительного периода.

Заключение

Постоянная угроза заражения фагами является одной из основных движущих сил эволюции бактериальных геномов. В настоящее время известно более 100 различных систем защиты прокариотов от вирусов, которые являются собой результат многовековой коэволюции бактерий и фагов. Некоторые из них специфичны для определённых видов или штаммов, другие более широко распространены. Гены, связанные с фаговой резистентностью, могут составлять до 10% микробного генома [79]. Отдельный бактериальный геном может содержать несколько областей защиты.

Результат столкновения стратегий нападения и обороны противоположных сторон не всегда очевиден. Часто антифаговые механизмы ослабляют патогенность и вирулентность бактерий, делая их более чувствительными к антибиотикотерапии, при этом умеренные фаги могут сообщать бактериям полезную генетическую информацию, обеспечивая их новыми патогенетическими факторами, повышая их вирулентность.

Развитие молекулярной биологии и биоинформационных технологий позволяет перевести вопросы изучения взаимодействия бактерий и фагов на новый, более высокий уровень. Раскрытие секретов противостояния этих микробов будет способствовать повышению эффективности фаготерапии, актуальность которой в период глобализации проблемы антибиотикорезистентности не вызывает сомнений.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Разработка компози-

ций для персонализированной антибактериальной терапии на основе вирулентных стафилококковых бактериофагов с контролируемой литической активностью».

Литература/References

1. Egido J.E., Costa A.R., Aparicio-Maldonado C., Haas P.J., Brouns S.J.J. Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2022; 46 (1): fuab048. doi: 10.1093/femsre/fuab048.
2. Mojica F.J., Díez-Villaseñor C., García-Martínez J., Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol.* 2005; 60 (2): 174–182. doi: 10.1007/s00239-004-0046-3.
3. Sontheimer E.J., Barrangou R. The Bacterial origins of the CRISPR genome-editing revolution. *Hum Gene Ther.* 2015; 26 (7): 413–424. doi: 10.1089/hum.2015.091.
4. Bertozzi Silva J., Storms Z., Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol Lett.* 2016; 363 (4): fnw002. doi: 10.1093/femsle/fnw002.
5. Nobrega F.L., Vlot M., de Jonge P.A., Dreesens L.L., Beaumont H.J.E., Lavigne R. et al. Targeting mechanisms of tailed bacteriophages. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16 (12): 760–73. doi: 10.1038/s41579-018-0070-8.
6. Ongena V., Briegel A., Claessen D. Cell wall deficiency as an escape mechanism from phage infection. *Open Biol.* 2021; 11 (9): 210199. doi: 10.1098/rsob.210199.
7. Li G., Shen M., Yang Y., Le S., Li M., Wang J. et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to phage PaP1 predation via O-antigen polymerase mutation front. *Microbiol.* 2018; 9: 1170. doi: 10.3389/fmicb.2018.01170.
8. Sumrall E.T., Shen Y., Keller A.P., Rismondo J., Pavlou M., Eugster M.R. et al. Phage resistance at the cost of virulence: *Listeria monocytogenes* serovar 4b requires galactosylated teichoic acids for InlB-mediated invasion. *PLoS Pathog.* 2019; 15 (10): e1008032. doi: 10.1371/journal.ppat.1008032.
9. Abraham J.M., Freitag C.S., Clements J.R., Eisenstein B.I. An invertible element of DNA controls phase variation of type 1 fimbriae of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985; 82 (17): 5724–5727. doi: 10.1073/pnas.82.17.5724.
10. Heichman K.A., Johnson R.C. The Hin invertasome: protein-mediated joining of distant recombination sites at the enhancer. *Science.* 1990; 249 (4968): 511–517. doi: 10.1126/science.2166334.
11. Choi Y., Shin H., Lee J.H., Ryu S. Identification and characterization of a novel flagellum-dependent *Salmonella*-infecting bacteriophage, iEPS5. *Appl Environ Microbiol.* 2013; 79 (16): 4829–37. doi: 10.1128/AEM.00706-13.
12. Sarkari J., Pandit N., Moxon E.R., Achtman M. Variable expression of the Opc outer membrane protein in *Neisseria meningitidis* is caused by size variation of a promoter containing poly-cytidine. *Mol Microbiol.* 1994; 13 (2): 207–217. doi: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb00416.x.
13. Zhou K., Aertsen A., Michiels C.W. The role of variable DNA tandem repeats in bacterial adaptation. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; 38 (1): 119–141. doi: 10.1111/1574-6976.12036.
14. Cota I., Sánchez-Romero M.A., Hernández S.B., Pucciarelli M.G., García-Del Portillo F., Casades J. Epigenetic control of *Salmonella enterica* O-antigen chain length: a tradeoff between virulence and bacteriophage resistance. *PLoS Genet.* 2015; 11 (11): e1005667. doi: 10.1371/journal.pgen.1005667.
15. Jurado A., Fernández L., Rodríguez A., García P. Understanding the Mechanisms That Drive Phage Resistance in *Staphylococci* to Prevent Phage Therapy Failure. *Viruses.* 2022; 14 (5): 1061. doi: 10.3390/v14051061.
16. Gao J., Stewart G.C. Regulatory Elements of the *Staphylococcus aureus* Protein A (Spa) Promoter. *J. Bacteriol.* 2004; 186 (12): 3738–3748. doi: 10.1128/JB.186.12.3738-3748.2004.
17. Bonhivers M., Ghazi A., Boulanger P., Letellier L. FhuA, a transporter of the *Escherichia coli* outer membrane, is converted into a channel upon binding of bacteriophage T5. *EMBO J.* 1996; 15 (8): 1850–6. doi: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00535.x.
18. Manning A.J., Kuehn M.J. Contribution of bacterial outer membrane vesicles to innate bacterial defense. *BMC Microbiol.* 2011; 11 (1): 258. doi: 10.1186/1471-2180-11-258.
19. Scholl D., Adhya S., Merrill C. *Escherichia coli* K1's capsule is a barrier to bacteriophage T7. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71 (8): 4872–4874. doi: 10.1128/AEM.71.8.4872-4874.2005.
20. Bondy-Denomy J., Qian J., Westra E.R., Buckling A., Guttman D.S., Davidson A.R. et al. Prophages mediate defense against phage infection through diverse mechanisms. *ISME J.* 2016; 10 (12): 2854–2866. doi: 10.1038/ismej.2016.79.
21. Jackson S.A., McKenzie R.E., Fagerlund R.D., Kieper S.N., Fineran P.C., Brouns S.J. CRISPR-Cas: adapting to change. *Science.* 2017; 356 (6333): eaal5056. doi: 10.1126/science.aal5056.
22. Hille E., Richter H., Wong S.P., Bratović M., Ressel S., Charpentier E. The biology of CRISPR-Cas: backward and forward. *Cell.* 2018; 172 (6): 1239–1259. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.032.
23. Koonin E.V., Makarova K.S. Origins and evolution of CRISPR-Cas systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019; 374 (1772): 20180087. doi: 10.1098/rstb.2018.0087.
24. Al-Attar S., Westra E.R., van der Oost J., Brouns S.J. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPRs): the hallmark of an ingenious antiviral defense mechanism in prokaryotes. *Biol Chem.* 2011; 392 (4): 277–289. doi: 10.1515/BC.2011.042.
25. McGinn J., Marraffini L.A. Molecular mechanisms of CRISPR-Cas spacer acquisition. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17 (1): 7–12. doi: 10.1038/s41579-018-0071-7.
26. Makarova K.S., Wolf Y.I., Iranzo J., Shmakov S.A., Alkhnbashi O.S., Brouns S.J. et al. Evolutionary classification of CRISPR-Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18 (2): 67–83. doi: 10.1038/s41579-019-0299-x.
27. Doudna J.A., Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science.* 2014; 346 (6213): 1258096. doi: 10.1126/science.1258096.
28. Willkomm S., Makarova K.S., Grohmann D. DNA silencing by prokaryotic Argonaute proteins adds a new layer of defense against invading nucleic acids. *FEMS Microbiol Rev.* 2018; 42 (3): 376–387. doi: 10.1093/femsre/fuy010.
29. Wu J., Yang J., Cho W.C., Zheng Y. Argonaute proteins: structural features, functions and emerging roles. *J Adv Res.* 2020; 24: 317–324. doi: 10.1016/j.jare.2020.04.017.
30. Fineran P.C., Blower T.R., Foulds I.J., Humphreys D.P., Lilley K.S., Salmond G.P. The phage abortive infection system, ToxIN, functions as a protein-RNA toxin-antitoxin pair. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106 (3): 894–899. doi: 10.1073/pnas.0808832106.
31. Page R., Peti W. Toxin-antitoxin systems in bacterial growth arrest and persistence. *Nat Chem Biol.* 2016; 12 (4): 208–214. doi: 10.1038/nchembio.2044.
32. Dy R.L., Przybicki R., Semeijn K., Salmond G.P., Fineran P.C. A widespread bacteriophage abortive infection system functions through a type IV toxin-antitoxin mechanism. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42 (7): 4590–605. doi: 10.1093/nar/gkt1419.
33. Yuer Wang, Huahao Fan, Yigang Tong. Unveil the secret of the bacteria and phage arms race. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (5): 4363. doi: 10.3390/ijms24054363.
34. Millman A., Melamed S., Amitai G., Sorek R. Diversity and classification of cyclic-oligonucleotide-based anti-phage signalling systems. *Nat Microbiol.* 2020; 5 (12): 1608–1615. doi: 10.1038/s41564-020-0777-y.
35. Govande A.A., Duncan-Lowey B., Eaglesham J.B., Whiteley A.T., Kranszuch P.J. Molecular basis of CD-NTase nucleotide selection in CBASS anti-phage defense. *Cell Rep.* 2021; 35 (9): 09206. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109206.
36. Fatma S., Chakravarti A., Zeng X., Huang R.H. Molecular mechanisms of the CdnG-Cap5 antiphage defense system employing 3',2'-cGAMP as the second messenger. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 6381. doi: 10.1038/s41467-021-26738-2.
37. Duncan-Lowey B., McNamara-Bordewick N.K., Tal N., Sorek R., Kranszuch P.J. Effector-mediated membrane disruption controls cell death in CBASS antiphage defense. *Mol. Cell.* 2021; 81 (24): 5039–5051.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2021.10.020.
38. Lau R.K., Ye Q., Birkholz E.A., Berg K.R., Patel L., Mathews I.T. et al. Structure and mechanism of a cyclic trinucleotide-activated bacterial endonuclease mediating bacteriophage immunity. *Mol Cell.* 2020; 77 (4): 723–733.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2019.12.010.
39. Lowey B., Whiteley A.T., Keszei A.E.A., Morehouse B.R., Mathews I.T., Antine S.P. et al. CBASS immunity uses CARF-related effectors to sense 3'-5'- and 2'-5'-linked cyclic oligonucleotide signals and protect bacteria from phage infection. *Cell.* 2020; 182 (1): 38–49.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.019.
40. Ofir G., Herbst E., Baroz M., Cohen D., Millman A., Doron S. et al. Antiviral activity of bacterial TIR domains via signaling molecules that trigger cell death. *Nature.* 2021; 600: 116–120. doi: 10.1101/2021.01.06.425286.

41. Gao L., Altae-Tran H., Böhning F., Makarova K.S., Segel M., Schmid-Burgk J. et al. Diverse enzymatic activities mediate antiviral immunity in prokaryotes. *Science*. 2020; 369 (6507): 1077–1084. doi: 10.1126/science.aba0372.
42. Millman A., Bernheim A., Stokar-Aviail A., Fedorenko T., Voichek M., Leavitt A. et al. Bacterial retrons function in anti-phage defense. *Cell*. 2020; 183 (6): 1551–1561.e12. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.065.
43. Bobonis J., Mateus A., Pfalz B., Garcia-Santamarina S., Galardini M., Kobayashi C. et al. Phage proteins block and trigger retron toxin/antitoxin systems, *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.22.160242.
44. Snyder L. Phage-exclusion enzymes: a bonanza of biochemical and cell biology reagents? *Mol Microbiol*. 1995; 15 (3): 415–20. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02255.x.
45. Parma D.H., Snyder M., Sobolevski S., Nawroz M., Brody E., Gold L. The Rex system of bacteriophage lambda: tolerance and altruistic cell death. *Genes Dev*. 1992; 6 (3): 497–510. doi: 10.1101/gad.6.3.497.
46. Tal N., Millman, Stokar-Aviail A., Fedorenko A., Leavitt T., Melamed A. et al. Antiviral defense via nucleotide depletion in bacteria. *bioRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.04.26.441389.
47. Severin, Geoffrey B., Brian Y. Hsueh, Clinton A. Elg, John A. Dover, Christopher R. Rhoades, Alex J. Wessel et al. A broadly conserved deoxycytidine deaminase protects bacteria from phage infection. *bioRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.03.31.437871.
48. Levitz R., Chapman D., Amitur M., Green R., Snyder L., Kaufmann G. The optional *E. coli* prr locus encodes a latent form of phage T4-induced anticodon nuclease. *EMBO J*. 1990; 9 (5): 1383–9. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08253.x.
49. Cheng X., Wang W., Molineux I.J. F exclusion of bacteriophage T7 occurs at the cell membrane. *Virology*. 2004; 326 (2): 340–52. doi: 10.1016/j.virol.2004.06.001.
50. Chopin M.-C., Chopin A., Bidnenko E. Phage abortive infection in lactococci: variations on a theme. *Curr Opin Microbiol*. 2005; 8 (4): 473–9. doi: 10.1016/j.mib.2005.06.006.
51. Labrie S.J., Mosterd C., Loignon S., Dupuis M.È., Desjardins P., Rousseau G.M. et al. A mutation in the methionine aminopeptidase gene provides phage resistance in *Streptococcus thermophilus*. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 13816. doi: 10.1038/s41598-019-49975-4.
52. O'Hara B.J., Barth Z.K., McKitterick A.C., Seed K.D. A highly specific phage defense system is a conserved feature of the *Vibrio cholerae* mobilome. *PLoS Genetics*. 2017; 13 (6): e1006838. doi: 10.1371/journal.pgen.1006838.
53. Eitzinger S., Asif A., Watters K.E., Iavarone A.T., Knott G.J., Doudna J.A., Minhas F.A.A. Machine learning predicts new anti-CRISPR proteins. *Nucleic Acids Research*. 2020; 48 (9): 4698–4708. doi: 10.1093/nar/gkaa219.
54. Tormo-Más M. Á., Mir I., Shrestha A., Tallent S. M., Campoy S., Lasa I., et al. Moonlighting bacteriophage proteins derepress staphylococcal pathogenicity islands. *Nature*. 2020; 465 (7299): 779–82. doi: 10.1038/nature09065.
55. Mir-Sanchis I., Martínez-Rubio R., Martí M., Chen J., Lasa I., Novick R.P. et al. Control of *Staphylococcus aureus* pathogenicity island excision. *Mol Microbiol*. 2012; 85 (5): 833–845. doi: 10.1111/j.1365-2958.2012.08145.x.
56. Ram G., Chen J., Kumar K., Ross H.F., Ubeda C., Damle P.K. et al. Staphylococcal pathogenicity island interference with helper phage reproduction is a paradigm of molecular parasitism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109 (40): 16300–5. doi: 10.1073/pnas.1204615109.
57. Mitarai N. How pirate phage interferes with helper phage: comparison of the two distinct strategies. *J Theor Biol*. 2020; 486: 110096. doi: 10.1016/j.jtbi.2019.110096.
58. Ibarra-Chavez R., Brady A., Chen J., Penades J.R., Haag A.F. Phage-inducible chromosomal islands promote genetic variability by blocking phage reproduction and protecting transductants from phage lysis. *PLoS Genet*. 2022; 18 (3): e1010146. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010146>.
59. McKitterick A. C., Seed K. D. Anti-phage islands force their target phage to directly mediate island excision and spread. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 2348. doi: 10.1038/s41467-018-04786-5.
60. McKitterick A. C., Hays S. G., Johura F. T., Alam M., Seed K. D. Viral satellites exploit phage proteins to escape degradation of the bacterial host chromosome. *Cell Host Microbe*. 2019; 26 (4): 504–514.e4. doi: 10.1016/j.chom.2019.09.006.
61. Barth Z. K., Silvas T. V., Angermeyer A., Seed K. D. Genome replication dynamics of a bacteriophage and its satellite reveal strategies for parasitism and viral restriction. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48 (1): 249–263. doi: 10.1093/nar/gkz1005.
62. Hays S.G., Seed K.D. Dominant vibrio cholerae phage exhibits lysis inhibition sensitive to disruption by a defensive phage satellite. *eLife*. 2020; 9: e53200. doi: 10.7554/eLife.53200.
63. Кребс Дж., Голдштейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюину. М.: Лаборатория знаний; 2017. [Krebs J.E., Goldstein E.S., Kilpatrick S.T. Lewin's Genes X Boston. Moscow: Laboratorija znanij; 2017. (in Russian)]
64. Jeremy W. Dale, Simon F. Park. *Molecular Genetics of Bacteria*. 4th Edition. John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
65. Guttman B., Raya R., Kutter E. Basic phage biology / In: *Bacteriophages: Biology and Applications*. Eds. Kutter E., Sulakvelidze A. USA, Boca Raton FL: CRC Press; 2005; 29–66.
66. Hoffmann B.H., Maze R. Release of male-specific bacteriophages from surviving host bacteria. *Virology*. 1964; 22: 305–313. doi: 10.1016/0042-6822 (64)90021-2.
67. Hunter G.J. Phage-resistant and phage-carrying strains of lactic streptococci. *J Hyg (Lond)*. 1947; 45 (3): 307–312. doi: 10.1017/s0022172400013966.
68. Los M., Węgrzyn G., Neubauer P. A role for bacteriophage T4 rI gene function in the control of phage development during pseudolysogeny and in slowly growing host cells. *Res Microbiol*. 2003; 154 (8): 547–552. doi: 10.1016/S0923-2508 (03)00151-7.
69. Ripp S., Miller R.V. The role of pseudolysogeny in bacteriophage-host interactions in a natural freshwater environment. *Microbiology*. 1997; 143 (6): 2065–2070. doi: 10.1099/00221287-143-6-2065.
70. Ripp S., Miller R.V. Dynamics of the pseudolysogenic response in slowly growing cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*. 1998; 144 (Pt8): 2225–2232. doi: 10.1099/00221287-144-8-2225.
71. Torsvik T., Dundas I.D. Persisting phage infection in *Halobacterium salinarum* str. 1. *J Gen Virol*. 1980; 47 (1): 29–36. doi: 10.1099/0022-1317-47-1-29.
72. Lwoff A. Lysogeny. *Bacteriol Rev*. 1953; 17 (4): 269–337. doi: 10.1128/br.17.4.269-337.1953.
73. Stent G.S. *Molecular biology of bacterial viruses*. San Francisco, CA: WH Freeman and Co; 1963.
74. Baess I. Report on a pseudolysogenic mycobacterium and a review of the literature concerning pseudolysogeny. *Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol*. 1971; 79 (3): 428–434. doi: 10.1111/j.1699-0463.1971.tb00084.x.
75. Barksdale L., Arden S.B. Persisting bacteriophage infections, lysogeny, and phage conversions. *Annu Rev Microbiol*. 1974; 28 (0): 265–299. doi: 10.1146/annurev.mi.28.100174.001405.
76. Ackermann H.W., DuBow M.S. Viruses of prokaryotes: general properties of bacteriophages. 1987; 1: 49–85.
77. Ripp S., Miller R.V. Dynamics of the pseudolysogenic response in slowly growing cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*. 1998; 144 (Pt8): 2225–2232. doi: 10.1099/00221287-144-8-2225.
78. Abedon S.T. Disambiguating bacteriophage pseudolysogeny: An historical analysis of lysogeny, pseudolysogeny, and the phage carrier state. In *Contemporary Trends in Bacteriophage Research*; Adams, H.T. (ed.); Nova Science Publishers: Hauppauge, NY, USA, 2009; 285–307.
79. Wein T., Sorek R. Bacterial origins of human cell-autonomous innate immune mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022; 22 (10): 629–638. doi: 10.1038/s41577-022-00705-4.

Поступила / Received 07.05.2024

Принята в печать / Accepted 27.05.2024

Информация об авторах

Давдова Адиля Джигангировна — к. м. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

Демина Юлия Заурбековна — старший преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570.

Абдрахманова Радмила Охасовна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

Баева Гюзель Ренатовна — младший научный сотрудник Научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0009-0008-8578-7303

Рубальская Татьяна Сергеевна — руководитель лаборатории прикладной иммунохимии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия. ORCID ID : 0000-0003-0838-7353

Ясенявская Анна Леонидовна — к. м. н., доцент, руководитель Научно-исследовательского центра; доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864

Рубальский Олег Васильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

Самотруева Марина Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455

About the authors

Adilya D. Daudova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

Yuliya Z. Demina — Senior lecturer of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570

Radmila O. Abdrakhmanova — Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

Guzel R. Baeva — Junior researcher, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0009-0008-8578-7303

Tatiana S. Rubalskaia — Head of the Laboratory of Applied Immunochimistry, G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0838-7353

Anna L. Ysenyavskaya — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864

Oleg V. Rubalsky — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

Marina A. Samotrueva — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455