

Нетуберкулёзные микобактериозы: механизмы антибиотикорезистентности и потенциал применения бактериофагов

С. В. ПОРОЙСКИЙ, М. А. САМОТРУЕВА, А. А. ЦИБИЗОВА,
✉ А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ, Г. Н. ГЕНАТУЛЛИНА, Г. Р. БАЕВА

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

Аннотация

В настоящее время микобактериозы занимают одну из ведущих позиций в структуре инфекционной патологии, представляя значимую проблему для системы здравоохранения. Помимо патогенов классических инфекций — *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium tuberculosis* — в настоящее время идентифицировано более 200 видов нетуберкулёзных микобактерий (НТМБ), ассоциированных с развитием поражений различных органов и систем. В представленном обзоре приведена эпидемиологическая и клиническая характеристика микобактериозов, а также рассмотрены современные подходы к стандартной этиотропной терапии. Особое внимание уделено ключевым факторам, лимитирующим эффективность лечения: структурно-функциональным особенностям микобактериальной клетки и феномену приобретённой антибиотикорезистентности. В обзоре представлены результаты использования в качестве альтернативного лечения микобактериофагов, а также определены основные проблемы фаготерапии и возможности её использования в качестве перспективной терапевтической стратегии, реализация которой позволит увеличить эффективность лечения микобактериозов традиционными антибактериальными препаратами, уменьшит риск развития антибиотикорезистентности нетуберкулёзных микобактерий, а также позволит воздействовать на трудно эрадицируемые формы бактериальной персистенции, включая штаммы, образующие биоплёнки и внутриклеточно локализованные в составе гранулём.

Ключевые слова: микобактериозы; нетуберкулёзные микобактерии; бактериофаги; микобактериофаги; фаготерапия

Для цитирования: Поройский С. В., Самотруева М. А., Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Генатуллина Г. Н., Баева Г. Р. Нетуберкулёзные микобактериозы: механизмы антибиотикорезистентности и потенциал применения бактериофагов. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (3–4): 62–69. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-62-69>. EDN: PQSBDX.

Nontuberculous Mycobacterioses: Mechanisms of Antibiotic Resistance and the Potential of Bacteriophage Application

SERGEY V. POROYSKIY, MARINA A. SAMOTRUEVA, ALEXANDRA. A. TSIBIZOVA,
✉ ANNA. L. YASENYAVSKAYA, GUZEL N. GENATULLINA, GUZEL R. BAEVA

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Abstract

Currently, mycobacterioses occupy one of the leading positions in the structure of infectious pathology, representing a significant challenge for the healthcare system. In addition to the pathogens of classical infections — *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium tuberculosis* — more than 200 species of nontuberculous mycobacteria (NTM) have now been identified and are associated with the development of lesions in various organs and systems. This review presents the epidemiological and clinical characteristics of mycobacterioses, as well as current approaches to standard etiotropic therapy. Particular attention is paid to the key factors limiting treatment efficacy: the structural and functional features of the mycobacterial cell and the phenomenon of acquired antibiotic resistance. The results of using mycobacteriophages as an alternative treatment are presented, and the main problems of phage therapy are identified, as well as the possibility of its use as a promising therapeutic strategy, the implementation of which will increase the effectiveness of mycobacteriosis treatment with traditional antibacterial drugs, reduce the risk of developing antibiotic resistance of non-tuberculous mycobacteria, and also combat biofilm-forming and granuloma strains of non-tuberculous mycobacteria.

Keywords: mycobacteriosis; nontuberculous microbacteria; bacteriophages; mycobacteriophages; phage therapy

For citation: Poroyskiy SV, Samotrueva MA, Tsibizova AA, Yasyenyavskaya AL, Genatullina GN, Baeva GR. Nontuberculous mycobacterioses: mechanisms of antibiotic resistance and the potential of bacteriophage application. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2026; 71 (3–4): 62–69. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-3-4-62-69>. EDN: PQSBDX.

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



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



EDN: PQSBDX

Введение

В настоящее время микобактериозы (МБ) относятся к числу наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Помимо широко известных возбудителей классических инфекций — *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium tuberculosis* — в настоящее время идентифицировано более 200 видов нетуберкулёзных микобактерий (НТМ), относимых к группе атипичных условно-патогенных микроорганизмов. НТМ способны вызывать поражения различных органов и систем, при этом в более чем 80% случаев регистрируется лёгочная форма заболевания. Внелёгочные формы микобактериозов преимущественно поражают кожные покровы, опорно-двигательный аппарат и лимфатическую систему, а также могут проявляться в виде диссеминированных процессов [1, 2].

Наибольшую восприимчивость к инфицированию нетуберкулёзными микобактериями демонстрируют пациенты с иммунодефицитными состояниями, а также лица, страдающие хроническими заболеваниями лёгких, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), бронхолёгочные злокачественные новообразования, пневмокониоз, силикоз, муковисцидоз и туберкулёз в анамнезе. В отличие от *M. leprae* и *M. tuberculosis*, передача НТМ от человека человеку происходит крайне редко; основными источниками инфекции служат почва и вода, а реализация пути заражения осуществляется аэрогенным, контактным и алиментарным механизмами [3, 4].

Внелёгочные формы МБ часто являются результатом внутрибольничного инфицирования, как правило, при инвазивных вмешательствах, а именно лапароскопии, установке имплантатов, катетеризации сосудов, иглоукалывании и др. Широкая распространённость НТМ, в том числе и в больничных условиях, тесно связана со строением микобактерий, для которых характерно наличие тонкого слоя пептидогликана, окружённого толстым наружным покрытием с большим количеством липидов, что позволяет им прикрепляться к шероховатым поверхностям и обеспечивает устойчивость к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, а также способствует выживанию при неблагоприятных условиях [5, 6].

К наиболее известным патогенным видам НТМ относят *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium kansasii*, которые вызывают лёгочную форму МБ; *Mycobacterium ulcerans*, играющую главную роль в возникновении кожной инфекции, известной как «язва Бурули», являющуюся третьим по распространённости микобактериальным заболеванием в мире после туберкулёза и лепры; *Mycobacterium marinum*, ответственную за гранулематозные поражения кожи; *Mycobacterium scrofulaceum*, вызывающую шейный лимфаденит (чаще у детей); *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium*

chelonae, которые также являются основными возбудителями инфекций мягких тканей и костно-суставной системы [7, 8]. В последние годы идентифицирован ещё один вид нетуберкулёзных микобактерий — *Mycobacterium chimaera*, инфекция которого ассоциирована преимущественно с кардиохирургическими вмешательствами. Данный возбудитель способен индуцировать развитие редкой диссеминированной гранулематозной патологии, возникающей после вакцинации бациллами Кальметта–Герена (БЦЖ), а также у пациентов с первичными иммунодефицитом, характеризующимся молекулярными дефектами IL12/IFN γ -зависимого сигнального пути, что приводит к повышенной восприимчивости к локальным или генерализованным инфекциям, вызванным микобактериями из окружающей среды [9, 10].

Следует отметить, что спектр видов патогенных микобактерий значительно расширился в последние годы. Инфекции, вызываемые НТМ, имеют ярко выраженную эндемическую природу, коренным образом отличающую их от повсеместно встречающегося классического туберкулёза и распространены на территории США, европейских и азиатских стран, Бразилии [11, 12]. В Российской Федерации объём исследований, посвящённых эпидемиологическим характеристикам возбудителей нетуберкулёзных микобактерий, остаётся ограниченным, вследствие чего систематизированные данные о распространённости указанных микроорганизмов отсутствуют. Тем не менее, по результатам отдельных исследований установлены региональные особенности этиологической структуры. В Московской области и в европейской части страны преобладают *M. avium*, *Mycobacterium intracellulare* и *Mycobacterium gordonae*. Для Сыктывкара характерно доминирование *Mycobacterium lentiflavum*. В городах Сибири наиболее часто идентифицируются *M. abscessus* и *M. intracellulare*, при этом их относительное преобладание варьирует в зависимости от региона [1, 13].

Лечение микобактериозов является сложной задачей, так как эффективность терапии остаётся крайне низкой. По данным британских исследователей, доля пациентов с микобактериозами, вызванными *M. avium*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium xenopi*, которые получали различные схемы терапии и полностью завершили курс лечения с положительной клинической и лабораторной динамикой, а также не имели рецидивов в течение года после проведённого лечения, составляет всего 28%. По данным других исследований, включавших пациентов с конкретными видами НТМ, эффективность терапии составляет 30–50% для заболеваний, вызванных *M. abscessus*, 50–70% — для *M. avium* и около 80–90% — для *M. malmoense* и *M. kansasii* [14, 15]. В связи с чем терапевтические схемы разрабатываются с учётом

идентифицированного возбудителя, формы микобактериоза и состояния пациента. Этиопатогенетическое лечение опирается на комплексное применение антибактериальных препаратов в течение не менее чем 12 месяцев. В терапии МБ, вызванного *M. avium*, рекомендуется использовать схемы, сочетающие назначение этамбутола, рифампицина и кларитромицина, *M. abscessus* — цефоксицина, амикацина и кларитромицина, *M. kansasii* — изониазида или кларитромицина, этамбутола и рифампицина [16, 17]. Несмотря на доказанную эффективность данных схем, важно отметить и серьёзные недостатки. Установлено, что взаимодействие между лекарственными средствами, а именно между рифампином и макролидами, вызывает снижение плазменной концентрации макролидов, что приводит к недостаточному ответу на антибактериальную терапию при лёгочной форме МБ, вызванной *M. avium*. При этом, до сих пор не ясно, являются ли низкие сывороточные концентрации макролидов причиной недостаточной эффективности лечения и может ли увеличение дозы макролида или замена рифампина на другой препарат улучшить результаты. Кроме того, рекомендуемые схемы связаны с многочисленными побочными эффектами из-за применения нескольких препаратов в течение длительного времени [18].

Ещё одной серьёзной проблемой лечения МБ является повышенный риск развития резистентности к антибиотикам [18]. Установлено, что лекарственная резистентность НТМ опосредована их строением, а именно наличием толстой, непроницаемой клеточной стенки, пептидогликан которой содержит N-гликолилмурамовую кислоту вместо обычной N-ацетилмураминовой кислоты, а наиболее распространёнными липидами являются длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты, содержащие до 90 углеродных остатков, что определяет исключительно высокую гидрофобность по сравнению с клеточной стенкой других бактерий. Также известно, что внешняя мембрана НТМ составляет почти треть от общей массы клетки, в связи с чем значительная часть энергии, генерируемой микобактериями, используется для синтеза и восстановления клеточных стенок [19–21].

Однако структурные особенности клеточной стенки не исчерпывают всего многообразия механизмов, лежащих в основе антибиотикорезистентности НТМ. Существенное значение имеют также генетические детерминанты устойчивости. В частности, лекарственная устойчивость у НТМ чаще встречается у штаммов с генами, кодирующими белки-мишени клеточной стенки и структур рибосом, что увеличивает риск приобретения защитных мутаций при лечении одним препаратом [22, 23].

Наряду с генетическими механизмами, существенный вклад в формирование антибиотико-

резистентности НТМ вносят фенотипические факторы, среди которых ключевое значение имеют образование биоплёнок и формирование гранулём. Данные структуры ограничивают доступ антибактериальных препаратов к бактериальным клеткам, что обуславливает снижение эффективности терапии [24, 25, 26].

Некоторые исследования указывают на связь между образованием биоплёнки и патогенностью. Установлено, что биоплёнки позволяют НТМ переносить высокие дозы антибиотиков, так как они в десятки раз более устойчивы, чем свободно растущие бактерии. Данный феномен объясняется тем, что восковая, богатая липидами внеклеточная матрица биоплёнки, создаёт барьер, блокирующий проникновение лекарств [27].

Образование гранулём является отличительной чертой большинства микобактериальных инфекций. Гранулёма состоит из макрофагов, эпителиоидных клеток и многоядерных гигантских клеток, окружённых слоем Т-лимфоцитов, ограничивающих распространение микобактерий, однако их образование является серьёзной проблемой лечения МБ, так наблюдается ограничение проникновения антибиотиков в бактерии внутрь иммунных клеток [28–31]. Таким образом, гранулёмы рассматриваются не только с позиции защитной реакции макроорганизма, но и механизма длительного выживания микобактерий в латентном состоянии. В конечном итоге гибель инфицированных клеток гранулёмы создаёт некротическую зону, которая распадается, обеспечивая выходной путь для латентных бактерий обратно в лёгкие.

Ещё одна причина развития резистентности связана с длительным лечением МБ [24, 26], при котором происходит энзимная биотрансформация антибиотиков, снижая эффективность противомикробных средств, что описано для пенициллина, фторхинолонов, аминогликозидов и рифампицина.

Изложенные выше факторы обуславливают необходимость поиска новых эффективных подходов к терапии микобактериозов. Перспективным направлением в решении данной проблемы является применение бактериофагов. Из преимуществ фагов как терапевтических агентов можно отметить следующее: специфичность действия — фаги не способны инфицировать клетки человека и реплицируются исключительно в бактериях-мишенях; высокий литический потенциал в отношении патогена в очаге инфекции; а также способность к самоамплификации в месте введения, что позволяет достигать терапевтического эффекта при использовании существенно более низких доз по сравнению с традиционными антибактериальными препаратами [32, 33]. Существуют определённые требования к бактериофагам: выбранный

фаг должен быть высоковирулентным против патогена, в частности НТМ, и не должен вызывать иммунный ответ, а его эффект не может быть ограничен местом заражения. Несмотря на значительную перспективность фаготерапии, использование бактериофагов у человека имеет ряд ограничений, а именно: фаг с терапевтическими характеристиками должен обладать специфичностью для конкретного штамма бактерии; производство генома фага должно исключать гены резистентности к антибиотикам и кодируемые бактериальные факторы вирулентности и токсичности [34, 35]. Дополнительную сложность представляет риск применения лизогенных фагов, способных интегрировать свою ДНК в бактериальный геном и участвовать в горизонтальном переносе генов лекарственной устойчивости, что потенциально может приводить к возникновению новых антибиотикорезистентных штаммов [36, 37].

Решение перечисленных проблем во многом определяется правильным выбором источника выделения микобактериофагов и бактерии-хозяина, используемой для их изоляции и накопления. Микобактериофаги обычно выделяют из окружающей среды, содержащей бактерии, чаще всего из почвы [38, 39]. Считается, что *M. smegmatis* является наиболее перспективной бактерией для выделения фагов из-за ряда преимуществ, в том числе отсутствия патогенности, быстрого роста и схожих структурных и физиологических характеристик с патогенными и нетуберкулёзными микобактериями, а также отсутствия у него профагов, что позволяет получать препараты фагов без контаминации индуцированными умеренными фагами [40, 41]. Однако рядом исследований было доказано, что фаги, выделенные из *M. smegmatis*, имеют различия в геноме по содержанию гуанина и цитозина в ДНК, из-за чего они не могут быть использованы для получения всех типов микобактериофагов [42].

Для понимания потенциального клинического применения и биологических особенностей фагов необходима комплексная генотипическая и фенотипическая характеристика. В частности, генотипическая информация крайне важна для исключения наличия генов, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам, особенностями токсинов и факторов вирулентности [43]. Для фенотипического исследования важен штамм бактерий — для лизируемых одним фагом это имеет значение для оценки эффективности микобактериофага против различных штаммов микобактерий [44, 45]. В настоящее время известно несколько фагов с широким спектром хозяев, которые эффективно уничтожают как туберкулёзные, так и нетуберкулёзные микобактерии [45]. Например, было обнаружено, что фаги геномных кластеров G1, J1 и D1 одновременно поражают *M. tu-*

berculosis, *M. avium*, *M. fortuitum* и *M. kansasii*, а фаги Bxz2, D29 и L5 проявляют литическую активность в отношении штаммов *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum* и *M. chelonae* [43, 46]. Способность некоторых микобактериофагов заражать как медленно, так и быстро растущие микобактерии свидетельствует об их адаптации к различным жизненным циклам бактерий.

Терапевтическое применение фагов было открыто сто лет назад, однако после появления антибиотиков этот метод продолжали использовать только в Восточной Европе. В настоящее время в западных странах к нему снова прибегают из-за растущего числа бактерий с множественной лекарственной устойчивостью и малого количества новых антибиотиков [47]. Несмотря на довольно широкое использование бактериофагов в лечении распространённых бактериальных инфекций, микобактериальные, как правило, не входят в число показаний к назначению [48].

Результаты многих исследований успешно демонстрируют активность фагов в отношении различных видов микобактерий, включая *M. abscessus*, *M. ulcerans*, *M. avium* и *M. tuberculosis* [49–52]. Однако большая часть данных получена в ходе лабораторных исследований *in vitro* и экспериментов на животных. Первым клиническим случаем применения фаготерапии (ФТ) стал 15-летний пациент с лекарственно-устойчивым муковисцидозом, на фоне которого развилась персистирующая диссеминированная инфекция. Внутривенное введение коктейля из двух умеренных и одного литического фагов в дозе 10^9 бляшкообразующих единиц не вызывало токсических реакций или побочных эффектов; через 6 нед. лечения наблюдалась полная резорбция инфицированного узла в печени; ещё через 4 мес. — изоляты НТМ, выделенные у пациента, по-прежнему были чувствительны к фагам в коктейле, а нейтрализующий иммунный ответ не наблюдался [53]. Однако в более позднем клиническом исследовании с использованием того же коктейля из фагов у пациента 81 года с инфекцией, вызванной *M. avium*, сопоставимого терапевтического эффекта не наблюдалось, что было обусловлено наличием в сыворотке пациента высоких титров нейтрализующих антител ко всем трём фагам, входящим в коктейль, вследствие IgG-опосредованного иммунного ответа [54]. Позже было установлено, что неэффективность фаготерапии МБ связана не только с особенностями иммунного ответа, но и большой вариабельностью штаммов НТМ, что особенно характерно для *M. avium*. Результаты исследований показали, что морфотипы колоний влияют на восприимчивость к фагам, а именно «гладкие» изоляты более устойчивы к фаговой инфекции в сравнении с «шероховатыми». Ещё одна проблема использования мико-

бактериофагов заключается в том, что клинические изоляты *M. avium* имеют различные профаги, интегрированные в их геномы, которые могут влиять на восприимчивость к фагам из-за наличия систем защиты. Известно, что для микобактерий характерно наличие уникальных наборов рестриктаз, специфичных для разных видов НТМ; системы CRISPR-Cas, обеспечивающей возможность встраивания в геном бактерии фрагментов ДНК ранее встреченных фагов; синтез белков Cas-разрушающих чужеродную ДНК, а также физических барьеров (толстая клеточная стенка микобактерий, сильно затрудняющая проникновение фага внутрь, и других систем защиты) [55].

В настоящее время существует ограниченное количество информации, характеризующей молекулярные механизмы взаимодействия фагов с микобактериями [56]. Большинство исследований показали, что фаги используют липидные и углеводные части, такие как пептидогликан или тейхоеиновая кислота, для адсорбции на поверхности грамположительных бактерий [57]. Однако имеющиеся данные показывают, что фаги могут связываться и взаимодействовать не только с липидами, но и с различными белками поверхности клеток, такими как порины, компоненты системы секреции типа VII и белок клеточного деления у микобактерий [58–60].

Фаги также могут использовать транспортный механизм хозяина для проникновения внутрь клетки [61]. Установлено, что при взаимодействии бактерий и фагов патоген может понижать регуляцию, маскировать, мутировать или заменять поверхностные молекулы, которые фаги используют для связывания и адсорбции. Этот механизм помогает патогену сопротивляться и избегать уничтожения фагами [58]. Однако эти изменения могут негативно сказываться на выживании бактерий, поскольку молекулы, используемые бактериофагами, являются важными факторами, играющими роль в поддержании функций клеточной стенки, защите от антибиотиков через системы эффлюкса, вирулентности или поглощения питательных веществ в условиях, лишённых хозяина [62].

Принимая во внимание вышеописанное, основные проблемы фаготерапии МБ можно представить следующим образом: сам процесс отбора фагов является трудоёмким, и для того, чтобы достичь высокой терапевтической эффективности, может потребоваться коктейль от трёх до шести активных фагов; лечение лёгочных и диссеминированных форм требует внутривенного введения фагов; фаговая терапия может обеспечить защиту от антибиотикорезистентных форм микобактерий, но может и способствовать появлению новых устойчивых форм патогена; выработка нейтрализующих антител против фагов способна полностью аннулировать терапевтический эффект [63, 64].

Заключение

Анализ данных современной литературы свидетельствует о том, что микобактериозы, обусловленные нетуберкулёзными микобактериями, являются актуальной и сложной проблемой инфекционной патологии. Широкое распространение НТМ в окружающей среде, их способность к персистенции в биоплёнках и гранулёмах, а также наличие множественных механизмов антибиотикорезистентности как структурных (особенности клеточной стенки), так и генетических (мутации в генах-мишенях, системы рестрикции-модификации, CRISPR-Cas) обуславливают низкую эффективность стандартных схем этиотропной терапии, которая не превышает 50–70% даже при наиболее благоприятных прогностических вариантах течения заболевания.

Сложившаяся ситуация диктует необходимость поиска альтернативных подходов к лечению микобактериозов. Одним из наиболее перспективных направлений является фаготерапия, обладающая рядом принципиальных преимуществ перед традиционной антибиотикотерапией: высокая специфичность действия, способность к самоамплификации в очаге инфекции, отсутствие токсического воздействия на макроорганизм. Вместе с тем, результаты экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что реализация терапевтического потенциала микобактериофагов сопряжена с существенными ограничениями.

К числу основных проблем относятся: высокая вариабельность чувствительности клинических изолятов НТМ к фагам, обусловленная видовыми и штаммовыми особенностями бактерий, а также морфотипом колоний (гладкие изоляты демонстрируют более высокую устойчивость); риск развития нейтрализующего иммунного ответа, который может полностью нивелировать терапевтический эффект при повторном или длительном введении фагов; сложность выбора и производства фаговых препаратов, включая необходимость использования высоковирулентных (строго литических) фагов, исключение из генома фагов генов, кодирующих факторы вирулентности и токсичности, а также предупреждение горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности; многообразие молекулярных механизмов защиты микобактерий от фаговой инфекции, включая рестриктазы, системы CRISPR-Cas, модификацию поверхностных рецепторов и наличие интегрированных профагов, что требует углублённого изучения взаимодействий в системе «микобактерия — фаг».

Несмотря на указанные трудности, анализ клинических случаев демонстрирует принципиальную возможность достижения терапевтического успеха при применении микобактериофагов у па-

циентов с диссеминированными формами микобактериозов, резистентными к стандартной антибиотикотерапии. Вместе с тем, гетерогенность ответа на фаготерапию, обусловленная как иммунологическими факторами, так и биологическими особенностями конкретных штаммов возбудителя, указывает на необходимость дальнейшего накопления данных о молекулярных механизмах взаимодействия фагов с микобактериями.

Таким образом, фаготерапия представляет собой перспективную, но требующую дальнейшего изучения терапевтическую стратегию. Реализация её потенциала в клинической практике возможна лишь при условии разработки индивидуализированных подходов к подбору фаговых препаратов, совершенствования методов их производства, а также углублённого изучения механизмов формирования фагорезистентности у НТМ и способов её преодоления. Комплексное решение перечисленных задач позволит повысить эффективность лечения микобактериозов, снизить риск развития антибиотикорезистентности и обеспечить эра-

дикацию персистирующих форм НТМ, включая штаммы, образующие биоплёнки и локализованные внутри гранулём.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Разработка фагосодержащего лекарственного препарата для лечения нетуберкулёзных микобактериозов».

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Генатуллина Г. Н., Баева Г. Р. — поиск публикаций по теме статьи, обработка материала, написание и редактирование текста статьи, оформление библиографии; Поройский С. В., Самотруева М. А. — идея публикации, научное редактирование статьи, одобрение финальной версии рукописи.

Литература/References

- Петров И.В., Амирова Т.Х., Петрова Л.В., Петрова Ф.С., Севастьянова Э.В., Валиев Р.И. Микробиологические и эпидемиологические особенности микобактериозов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020; 19 (3): 89–94. [Petrov IV, Amirova TKh, Petrova LV, Petrova FS, Sevast'yanova EV, Valiyev RI. Mikrobiologicheskiye i epidemiologicheskiye osobennosti mikobakteriozov. Epidemiologiya i vaksino-profilaktika. 2020; 19 (3): 89–94. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-89-94>.
- Barletta RG, Steffen DJ. Mycobacteria. In the book «Veterinary Microbiology», edited by DS McVeigh, M Kennedy, MM Chengappa, R Wilkes (eds.). 2022; <https://doi.org/10.1002/9781119650836.ch36>.
- Макарова М.В., Гунтупова Л.Д. Нетуберкулёзные микобактерии. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020; 20 (2): 97–102. [Makarova MV, Guntupova LD. Netuberkuleznyye mikobakterii. BIOpreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lecheniye. 2020; 20 (2): 97–102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-2-97-102>.
- Zhu YN, Xie JQ, He XW, Peng B, Wang CC, Zhang GJ, Gao YH. Prevalence and clinical characteristics of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. Respiration. 2021; 100 (12): 1218–1229.
- Петрова Ф.С., Петров И.В., Амирова Т.Х., Петрова Л.В. Микобактериоз: обзор доказанных клинических проявлений у человека. Вестник Авиценны. 2020; 22 (3): 482–488. [Petrova FS, Petrov IV, Amirova TKh, Petrova LV. Mikobakterioz: obzor dokazannykh klinicheskikh proyavleniy u cheloveka. Vestnik Avitsenny. 2020; 22 (3): 482–488. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-484-490>.
- Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of nontuberculous mycobacterial diseases. Indian J Med Res. 2020; 152 (3): 185–226. doi: [10.4103/ijmr.ijmr_902_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_902_20).
- Свиридов Ф.С., Литвинова М.М., Карнаушкина М.А., Макарянц Н.Н., Горбунова М.В. Генетические факторы риска нетуберкулёзных микобактериальных заболеваний легких (систематический обзор). Современные технологии в медицине. 2024; 16 (5): 62–72. [Sviridov FS, Litvinova MM, Karnaushtkina MA, Makar'yants NN, Gorbunova MV. Geneticheskiye faktory riska netuberkuleznykh mikobakterial'nykh zabolevaniy legkikh (sistematicheskiy obzor). Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine. 2024; 16 (5): 62–72. (In Russ.)].
- Sharma V, Mandavdhare HS, Prasad KK, Singh H, Dutta U. Tubercular colitis masquerading as ischemic colitis: An unusual presentation. Int J Mycobacteriol. 2017; 6 (4): 404–406. doi: [10.4103/ijmy.ijmy_132_17](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_132_17).
- Gill LJ, Dominic K, Tiberi S. Atypical mycobacterial infections: treatment and indications. Curr Opin Pulm Med. 2021; 27: 216–223. doi: [10.1097/MCP.0000000000000764](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000764).
- Malhotra AM, Arias M, Backx M, Gads J, Goodma A, Gourlay, Y, Kunst H. Extrapulmonary nontuberculous mycobacterial infections: a guide for the general physician. Clin Med (Lond). 2024; 24 (1): 100016. doi: [10.1016/j.clinme.2024.100016](https://doi.org/10.1016/j.clinme.2024.100016).
- Cristancho-Rojas C, Varley CD, Lara SC, Kherabi Y, Henkle E, Winthrop KL. Epidemiology of Mycobacterium abscessus. Clin Microbiol Infect. 2024; 30 (6): 712–717. doi: [10.1016/j.cmi.2023.08.035](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.08.035).
- Ong LT. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria infection in Asia: A narrative review. Indian J Tuberc. 2025; 72 (2): 259–265. doi: [10.1016/j.ijtb.2024.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2024.08.006).
- Альховик О. И., Мешков И. О., Петренко Т. И., Евдокимова Л. С. Выявление нетуберкулёзных микобактерий, циркулирующих в разных регионах Сибири, и анализ их лекарственной устойчивости. Туберкулёз и болезни лёгких. 2019; 97 (10): 5–11. [Al'khovik OI, Meshkov IO, Petrenko TI, Yevdokimova LS. Vyyavleniye netuberkuleznykh mikobakteriy, tsirkuliruyushchikh v raznykh regionakh Sibiri, i analiz ikh lekarstvennoy ustoychivosti. Tuberkul'ez i Bolezni Legkikh. 2019; 97(10): 5–11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11>.
- Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Гаврилов П.В., Соколов Е.Г. Микобактериозы лёгких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы). Медицинский альянс. 2020; 8 (1): 25–31. [Anisimova AI, Pavlova MV, Archakova LI, Sapozhnikova NV, Chernokhayeva IV, Gavrilov PV, Sokolovich EG. Mikobakteriozy legkikh: slozhnosti diagnostiki i lecheniya (obzor literaturey). Meditsinskiy al'yans. 2020; 8 (1): 25–31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-1-25-31>.
- Conyers LE, Saunders BM. Treatment for non-tuberculous mycobacteria: challenges and prospects. Front Microbiol. 2024; 15: 1394220. doi: [10.3389/fmicb.2024.1394220](https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1394220).
- Wang XY, Jia QN, Li J. Treatment of non-tuberculosis mycobacteria skin infections. Frontiers in Pharmacology. 2023; 14: 1242156. doi: [10.3389/fphar.2023.1242156](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1242156).
- Bhanushali J, Jadhav U, Ghewade B, Wagh P. Unveiling the clinical diversity in nontuberculous mycobacteria (NTM) infections: a comprehensive review. Cureus. 2023; 15 (11): e48270. doi: [10.7759/cureus.48270](https://doi.org/10.7759/cureus.48270).
- Raznatovska OM, Shalmin OS, Fedorec AV, Batrak KA. A clinical case of non-tuberculosis mycobacterial infection of the lungs and larynx. Infusion & Chemotherapy. 2024; 7 (2): 44–48. doi: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-2-44-48>.
- Умпелева Т.В., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В. Биоплёнки при микобактериальной инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024; 26 (1): 14–20. [Umpel'eva TV, Skorniyakov SN, Vakhrush'eva DV. Bioplenki pri mikobakterial'noy infektsii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2024; 26 (1): 14–20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36488/cmacc.2024.1.14-20>.
- Falkinham 3rd JO. Challenges of NTM Drug Development. Front. Microbiol. 2018; 9:1613. doi: [10.3389/fmicb.2018.01613](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01613).
- Elgera-Repetto AS, Chacon-Salinas R, Serna-Cortez JF, Rivera-Gutierrez S, Ortiz-Navarrete V, Estrada-Garcia I, Gonzalez y Merchant JA. Differential

- response of macrophages to slow-growing and fast-growing pathogenic mycobacteria. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 916521. doi: 10.1155/2014/916521.
22. Moon SM, Park HY, Kim SY, Jhun BW, Lee H, Jeon K, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (11): 6758–6765. doi: 10.1128/AAC.01240-16.
 23. Nasiri MJ, Hayili M, Gazi M, Gudarzi H, Pormohammad A, Imani Fuladi AA, Feyzabadi MM. New Insights in to the intrinsic and acquired drug resistance mechanisms in mycobacteria. *Front Microbiol*. 2017; 8: 681. doi: 10.3389/fmicb.2017.00681.
 24. Munita JM, Arias KA, Unit AR, Santiago A. De HHS Mechanisms for public access to antibiotic resistance. *Public Access HHS*. 2016; 4: 1–37.
 25. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Эффективность амикацина в комбинации с трипсином в отношении биоплёночных форм бактерий *P.aeruginosa*. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023; 86 (6): 25–29. [Shipitsyna IV, Osipova EV. Effektivnost' amikatsina v kombinatsii s tripsinom v otnoshenii bioplënochnykh form bakteriy *P.aeruginosa*. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2023; 86 (6): 25–29. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-6-25-29.
 26. Saxena S, Spaink HP, Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (2): 96. doi: 10.3390/biology10020096.
 27. Карташова О.Л., Паишкова Т.М., Пашинина О.А., Коваленко А.Л. Влияние циклоферона *in vitro* на рост и образование биоплёнок клиническими изолятами микроорганизмов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023; 86 (4): 29–33. [Kartashova OL, Pashkova TM, Pashinina OA, Kovalenko AL. Vliyaniye tsikloferona *in vitro* na rost i obrazovaniye bioplënok klinicheskimi izolyatami mikroorganizmov. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2023; 86 (4): 29–33. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-4-29-33.
 28. Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Синицын М.В., Зюзя Ю.Р., Абу А.Т.И., Волков А.А., Степанов Е.А. Гранулематозные перитониты. Хирург. 2020; 11 (12): 40. [Plotkin DV, Reshetnikov MN, Sinitsyn MV, Zyuzya YuR, Abu AT, Volkov AA, Stepanov EA. Granulematoznyye peritonity. *Khirurg*. 2020; 11 (12): 40 (In Russ.)].
 29. Оськин Д.Н., Панова И.А. Микобактериоз органов дыхания: актуальное состояние проблемы. *Земский врач*. 2024; 2: 30–38. [Os'kin DN, Panova IA. Mikobakterioz organov dykhaniya: aktual'noye sostoyaniye problemy. *Zemskiy Vrach*. 2024; 2: 30–38 (In Russ.)].
 30. Palme MV, Kanipe C, Boggiatto PM. The bovine tuberculoid granuloma. *Pathogens*. 2022; 11 (1): 61. doi: 10.3390/pathogens11010061.
 31. Meireles SI, Cruz MV, Irffi GP, Testagrossa LA. Incidence of mycobacteria in pulmonary granulomatous lesions. *Clinics (Sao Paulo)*. 2025; 80: 100564. doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100564.
 32. Kakasis A, Panica G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive overview. *Int J Antimicrobial Agents*. 2018; 53 (1): 16–21. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.004.
 33. Hosseini-porgham S, Sechi LA. A review on mycobacteriophages: from classification to applications. *Pathogens*. 2022; 11 (7): 777. doi: 10.3390/pathogens11070777.
 34. Principi N, Silvestri E, Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 848. doi: 10.3389/fphar.2019.00848.
 35. Власов В.В., Тикунова Н.В., Морозова В.В. Бактериофаги как терапевтические препараты: что содержит их применение в медицине. *Биохимия*. 2020; 85 (11): 1587–1600. [Vlasov VV, Tikunova NV, Morozova VV. Bakteriofagi kak terapevicheskiye preparaty: chto sderzhivayet ikh primeneniye v meditsine. *Biokhimiya*. 2020; 85 (11): 1587–1600. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.31857/s0320972520110068.
 36. Mattila S, Ruotsalainen P, Yalasuoari 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.
 37. Sowing KD. Fighting phages: how bacteria protect themselves from a viral attack. *PLoS Pathog*. 2015; 11 (6): e1004847. doi: 10.1371/journal.ppat.1004847.
 38. Gong Z, Lv X, Li C, Gu Y, Fan X, Sun Q, Tong Y, Zhao F, Xing S, Pei G, Li Q, Xie L, Xie J. Genomic and proteomic portrait of a novel mycobacteriophage SWU2 isolated from China. *Infect Genet Evol*. 2021; 87: 104665. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104665.
 39. Nayak T, Kakkar A, Singh RK, Jaiswal LK, Singh AK, Temple L, Gupta A. Isolation and characterization of a new mycobacteriophage Kashi-VT1 affecting mycobacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1173894. doi: 10.3389/fcimb.2023.1173894.
 40. Sparks IL, Derbyshire KM, Jacobs WR, Morita YS. *Mycobacterium smegmatis*: the vanguard of mycobacterial research. *J Bacteriol*. 2023; 205: e00337–22. doi: 10.1128/jb.00337-22.
 41. Hatful JF. Phage therapy of non-tuberculous mycobacteria: problems and opportunities. *Pulm Ther*. 2023; 9: 91–107. doi: 10.1007/s41030-022-00210-y.
 42. Satish R, Desauza A. Study the characteristics of mycobacteriophage, a new tool for the treatment of *Mycobacterium* spp. *Int. J. Mycobacteriol*. 2019; 8: 170. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_42_19.
 43. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: from biological mechanisms to future directions. *Cell*. 2023; 186: 17–31. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
 44. Amarh ED, Gauthier CH, Dedrick RM, Garlena RA, Russell DA, Jacobs-Sera D, Zack KM, Hatfull GF. Genome sequence of *Mycobacterium abscessus* phage phiT45-1. *Microbiol Resour Announc*. 2021; 10: e00155–21. doi: 10.1128/MRA.00155-21.
 45. Gan Y, Wu T, Liu P, Guo S. Characterization and classification of Bo4 as a cluster G mycobacteriophage that can infect and lyse, *M. tuberculosis*. *Arch Microbiol*. 2014; 196: 209–218. doi: 10.1007/s00203-014-0954-6.
 46. Rybníček J, Kramme S, Small PL. Host range of 14 mycobacteriophages in *Mycobacterium ulcerans* and seven other mycobacteria including *Mycobacterium tuberculosis*—application for identification and susceptibility testing. *J Med Microbiol*. 2006; 55: 37–42. doi: 10.1099/jmm.0.46238-0.
 47. Senhaji-Kacha A, Esteban J, Garcia-Quintanilla M. Considerations for phage therapy against *Mycobacterium abscessus*. *Fron Microbiol*. 2021; 11: 609017. doi: 10.3389/fmicb.2020.609017.
 48. Hatfull GF, Dedrick RM, Shuli RT. Phage therapy in bacterial infections resistant to antibiotics. *Annu Rev Med*. 2022; 73: 197–211. doi: 10.1146/annurev-med-080219-122208.
 49. Dedrick RM, Smit BE, Garlena RA, Russell DA, Aull HG, Mahalingam V, Divens AM, Guerrero-Bustamante CA, Zack KM, Abad L, Gauthier CH, Jacobs-Sera D, Hatfull GF. *Mycobacterium abscessus* strain morphotype determines phage susceptibility, the repertoire of therapeutically useful phages, and phage resistance. *mBio*. 2021; 12 (2): e03431–20. doi: 10.1128/mBio.03431-20.
 50. Trigo G, Martins TG, Fraga A, Longatto-Filho A, Castro G, Azeredo J, Pedrosa J. Phage therapy is effective against infection by *Mycobacterium ulcerans* in a murine footpad model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7: e2183. doi: 10.1371/journal.pntd.0002183.
 51. Guerrero-Bustamante CA, Dedrick RM, Garlena RA, Russell DA, Hatfull GF. Toward a phage cocktail for tuberculosis: susceptibility and tuberculocidal action of mycobacteriophages against diverse *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Mbio*. 2021; 12: e00973–21. doi: 10.1128/mBio.00973-21.
 52. Kalapala YC, Sharma PR, Agarwal R. Antimycobacterial potential of mycobacteriophage under disease-mimicking conditions. *Front Microbiol*. 2020; 11: 3116. doi: 10.3389/fmicb.2020.583661.
 53. Dedrick RM, Guerrero C, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, Gilmour KC, Soothill J, Jacobs-Sera D, Schooley RT, Hatfull GF, Spencer H. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019; 25 (5): 730–733. doi: 10.1038/s41591-019-0437-z.
 54. Dedrick RM, Freema KG, Nguyen JA, Bahadiri-Talbot A, Smith BE, Wu AE, Ong AS, Lin CT, Ruppel LC, Parrish NM, Hatfull GF, Cohen KA. Potent antibody-mediated neutralization limits bacteriophage treatment of a pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection. *Nat Med*. 2021; 27 (8): 1357–1361. doi: 10.1038/s41591-021-01403-9.
 55. Dedrick RM, Jacobs-Sera D, Bustamante CAG, Garlena RA, Mavrich T, Pope WH, et al. Prophage-mediated defence against viral attack and viral counter-defence. *Nat Microbiol*. 2017; 2: 16251. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.251.
 56. Dunn M, Hupfeld M, Klumpp J, Lessner MJ. The molecular basis of bacterial-host interactions by gram-positive targeting of bacteriophages. *Viruses*. 2018; 10: 397. doi: 10.3390/v10080397.
 57. Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol Lett*. 2016; 363: fnw002. doi: 10.1093/femsle/fnw002.
 58. Ko SS, Hatfull GF. Identification of toxic mycobacteriophage genes reveals new features of mycobacterium physiology and morphology. *Sci Rep*. 2020; 10: 14670. doi: 10.1038/s41598-020-71588-5.
 59. Stone E, Campbell K, Grant I, McAuliffe O. Understanding and exploiting phage-host interactions. *Viruses*. 2019; 11: 567. doi: 10.3390/v11060567.
 60. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: an updated approach to combating antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019; 25: 219–232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014.
 61. Hassan M, Ahn J. Evolutionary dynamics between phages and bacteria as a possible approach to the development of effective phage therapies against antibiotic-resistant bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11: 915. doi: 10.3390/antibiotics11070915.
 62. Mangalea MR, Duerkop BA. Fitness tradeoffs caused by bacteriophage resistance enhance synergistic antibacterial strategies. *Infect Immun*. 2020; 88: e00926–19. doi: 10.1128/IAI.00926-19.

63. Hatfull GF, Dedrick RM, Schooley RT. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. *Annu Rev Med.* 2022; 73: 197–211. doi: 10.1146/annurev-med-080219-122208.
64. Манабаева А.Н., Алексюк П.Г. Бактериофаги: век спустя, снова в центре внимания. *Микробиология және вирусология.* 2023; 2 (41): 40–64. [Manakbaeva AN, Aleksiuk PG. Bakteriofagi: vek spustia, snova v

tsentre vnimaniia. *Mikrobiologiya Zhane Virusologiya.* (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.53729/MV-AS.2023.02.03>.

Поступила / Received 07.04.2026
Принята в печать / Accepted 17.04.2026

Информация об авторах

Поройский Сергей Викторович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой экстремальной медицины и безопасности жизнедеятельности, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-6990-6482

Самотруева Марина Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455

Цибизова Александра Александровна — к. фарм.н., доцент, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751

Ясенявская Анна Леонидовна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, руководитель Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864

Генатулина Гузель Наилевна — к.б.н., доцент, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, заместитель руководителя Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5417-4477

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

About the authors

Sergey V. Poroyskiy — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Extreme Medicine and Life Safety, Chief Researcher at the Research Center, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-6990-6482

Marina A. Samotrueva — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Chief Researcher at the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5336-4455

Alexandra A. Tsibizova — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Senior Researcher at the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751

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

Guzel N. Genatullina — Ph. D. in Biology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Biotechnology, Deputy Head of the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5417-4477

Guzel R. Baeva — researcher at the Research Center, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-8578-7303