

Научный обзор

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-250>

Эндолизины бактериофагов

Баркова И.А.[✉], Ижбердеева М.П., Сауткина А.А.

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия

Аннотация

Эндолизины бактериофагов — биологически активные вещества, играющие особую роль в жизнедеятельности фага, действие которых направлено на деградацию пептидогликана бактерии-хозяина для проникновения внутрь и последующего высвобождения потомства бактериофага. В связи с устойчивостью бактерий к антибиотикам эндолизины рассматриваются в качестве альтернативных терапевтических средств.

Цель обзора — обобщение данных о биологии, структуре, механизмах действия эндолизинов бактериофагов, а также о препаратах на их основе, находящихся на разных стадиях исследований.

Выполнен поиск результатов исследований бактериальных эндолизинов за последние 20 лет с использованием интернет-ресурсов PubMed, Web of Science, Scopus на английском языке по ключевым словам: lysin, bacteriophages, holin, antibiotic resistance.

Анализ данных литературы показал, что структура фаговых эндолизинов грамположительных и грамотрицательных бактерий различается и отражает различия в архитектуре клеточной стенки между этими основными бактериальными группами. В зависимости от расщепляемой связи в пептидогликане эндолизин можно разделить как минимум на пять различных групп: гликозидазы (2 группы — аминидазы и мурамидазы), эндопептидазы, специфические амидогидролазы и литические трансгликозилазы. На сегодняшний день изучены эндолизин, которые эффективны против ряда патогенов, включая *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *St. agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др. На сегодняшний день в ряде исследований показан терапевтический потенциал эндолизинов в борьбе с антибиотикорезистентными инфекциями.

Ключевые слова: обзор, эндолизин, бактериофаги, грамположительные, грамотрицательные бактерии, пептидогликан, антибиотикорезистентность

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Для цитирования: Баркова И.А., Ижбердеева М.П., Сауткина А.А. Эндолизин бактериофагов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(1):126–134.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-250>

Review

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-250>

Endolysins of bacteriophages

Irina A. Barkova[✉], Margarita P. Izhberdeeva, Anastasiya A. Sautkina

Volograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia

Abstract

Bacteriophage endolysins are a biologically active substances that play a specific role in the release of phage progeny by degrading the peptidoglycan of the host bacterium. In the light of antibiotic resistance, endolysins are considered as alternative therapeutic agents because of their exceptional ability to target bacterial cells.

Aim — summarization of the data on the biology, structure, mechanisms of action of bacteriophage endolysins, as well as on preparations based on them, which are at different stages of research.

The results of studies of bacterial endolysins over the past 20 years were searched using the Internet resources PubMed, Web of Science, Scopus in English for the keywords: lysin, bacteriophages, holin, antibiotic resistance.

The analysis of literature data showed that the structure of phage endolysins of Gram-positive and Gram-negative bacteria differs from each other and reflects differences in their architecture due to variation in the cell wall com-

position of these two major bacterial groups. Depending on the cleavable bond in peptidoglycan, endolysins can be divided into at least five different groups: glycosidases (two groups — amidases and muramidases), endopeptidases, specific amidoglycolases, and lytic transglycosylases. To date, endolysins effective against a number of pathogens have been studied, including *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, etc. A number of studies have shown the therapeutic potential of endolysins in combating antibiotic-resistant infections.

Keywords: review, endolysins, bacteriophages, gram-positive, gram-negative bacteria, peptidoglycan, antibiotic resistance

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Barkova I.A., Izhberdeeva M.P., Sautkina A.A. Endolysins of bacteriophages. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2023;100(1):126–134.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-250>

Инфекционные болезни остаются одной из основных причин смертности, на их долю приходится до 30% ежегодно регистрируемых летальных исходов на планете, что составляет 14–17 млн случаев. В мае 2015 г. Всемирная организация здравоохранения признала резистентность к антибиотикам причиной кризиса современной медицины и предложила глобальный план борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам [1].

Одним из перспективных направлений, позволяющих преодолеть антибиотикорезистентность, является применение эндолизинов бактериофагов или фаг-ассоциированных лизинов, получивших название «энзимобиотиков». Они так же специфичны к конкретным штаммам или видам бактерий, как и бактериофаги, не разрушают полезную микрофлору организма и действуют против антибиотикорезистентных бактерий.

Цель обзора: обобщение данных о биологии, структуре, механизмах действия эндолизинов бактериофагов, а также препаратах на их основе, находящихся на разных стадиях исследований.

Механизм действия, структура, классификация эндолизинов

Эндолизины фагов активно изучались в течение полувека *in vitro*, только с 2001 г. появились экспериментальные работы по оценке эффективности эндолизинов с использованием биомоделей [2].

Жизненный цикл литического бактериофага включает в себя следующие основные этапы:

- 1) связывание с рецепторами клетки;
- 2) ограниченный лизис муреина пептидогликанового слоя и проникновение ДНК фага внутрь клетки бактерии (трансфекция);
- 3) ингибирование биосинтеза нуклеиновых кислот хозяина с переключением на биосинтез генома фага;
- 4) регулирование собственного белкового синтеза;
- 5) сборка вирусных частиц, лизис клеточной стенки бактерии и выход вирусных частиц.

Таким образом, в процессе инфицирования бактерии происходят 2 этапа лизиса пептидогликанового слоя: «лизис извне» («lysis from without») и проникновение ДНК фага; а также «лизис изнутри» («lysis from within») и выход новых фаговых частиц. «Лизис извне» происходит при связывании фага со специфичными рецепторами, расположенными на клетке бактерии, а затем при помощи ферментов фага лизирующими слой пептидогликана до степени, позволяющей ДНК фага оказаться внутри клетки. Таким образом, «лизис извне» является точечным и ограничен в пространстве и во времени. Эти ограничения обусловлены тем, что вирусу для успешного осуществления своей стратегии размножения необходимо проникнуть в клетку, при этом не убив её. Обычно «лизис извне» осуществляется ассоциированным с капсидом фаголизинном, например у бактериофага T4 это структурный белок базальной пластинки gp5, который содержит функциональный домен [3, 4].

«Лизис изнутри» в противоположность «лизису извне» не ограничен в пространстве, но чётко привязан ко времени. Эндолизины синтезируются в цитоплазме инфицированных бактерий и действуют на них изнутри. Для эффективной работы эндолизинам в большинстве случаев необходимо присутствие специальных регуляторных белков. Такие белки в международной литературе называются холинами (holin — от hole «дыра»), которые не стоит путать с предшественником нейромедиатора ацетилхолина — холином (choline). Олигомеры данного белка формируют отверстия в цитоплазматической мембране (ЦПМ) бактерий, через которые эндолизины пересекают ЦПМ и получают доступ к пептидогликановому слою, тем самым вызывая его тотальный лизис с последующим разрушением и высвобождением зрелых фаговых частиц [5–7].

Клеточная стенка у грамположительных бактерий состоит из пептидогликана и ЦПМ, а у грамотрицательных бактерий — из наружной мембраны, пептидогликана и ЦПМ. Наиболее труднопреодолимую преграду фагу на пути инфицирования создает

пептидогликановый слой. Он построен из чередующихся остатков N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, соединённых между собой посредством β -1,4-гликозидных связей. К N-ацетилмурамовой кислоте присоединён пептидный фрагмент, состоящий из нескольких аминокислот. Как правило, именно различие в пептидной части обуславливает многообразие пептидогликанов различных видов бактерий. Сшитые пептидом между собой блоки гликанов (муреин) образуют, по существу, единую гигантскую макромолекулу, которая определяет прочность пептидогликанового слоя и его непроницаемость для вирусных частиц и токсических факторов большой массы. Следовательно, для проникновения фаговой ДНК внутрь клетки фагу необходимо локально нарушить целостность не только клеточных мембран, но и пептидогликанового слоя [8]. Эндолизины бактериофагов при наружном применении могут уничтожить грамположительные бактерии из-за отсутствия внешней мембраны в клеточной стенке [9].

Структура фаговых эндолизинов грамположительных и грамотрицательных бактерий отличается между собой и отражает различия в архитектуре клеточной стенки между этими основными бактериальными группами.

Эндолизины фагов грамположительных бактерий имеют два типа функциональных доменов: домены связывания с клеточной стенкой (cell wall binding domains — CBD) и ферментативно активные домены (enzymatically active domains — EAD), которые объединены в модульную структуру с одним или двумя N-концевыми EAD и одним или несколькими C-концевыми CBD, связанные короткой линкерной областью. EAD обеспечивает расщепление специфических связей внутри бактериального пептидогликана. CBD направляет белок на его субстрат и держит его плотно связанным с остатками клеточной стенки после лизиса клеток, тем самым, вероятно, предотвращая диффузию и последующее разрушение окружающих неповреждённых клеток, которые ещё не были инфицированы фагом [10–12].

Эндолизины фагов грамотрицательных организмов представляют собой небольшие однодоменные глобулярные белки (молекулярная масса 15–20 кДа), состоящие только из одного каталитического домена (обычно EAD). CBD в большинстве случаев отсутствует в связи с тем, что наружная мембрана препятствует связыванию эндолизина с пептидогликаном. Но существуют и исключения: например, эндолизин бактериофага KZ144, заражающего *Pseudomonas*, имеет модульную структуру: N-концевой CBD и C-концевую литическую трансгликозилазу [13–16].

EAD катализирует распад пептидогликана. В зависимости от расщепляемой связи в пептидогликане эндолизины можно разделить как минимум

на 5 различных групп: гликозидазы (2 группы — N-ацетилглюкозаминидазы и N-ацетилмурамидазы), эндопептидазы, специфические амидогидролазы и литические трансгликозилазы [9].

Мурамидазы и глюкозаминидазы по своей природе являются гликозидазами, тогда как трансгликозилазы являются гидролазами и расщепляют гликозидные связи. N-ацетилмурамоил-L-аланинамидазы являются наиболее часто встречающимися и ранее идентифицированными пептидогликангидролазами. Цистеин-гистидин-зависимые амидогидролазы/пептидазные домены представляют собой EAD, несущие активность амидазы, тогда как другие EAD содержат активность эндопептидазы [17–19].

EAD обеспечивают специфичность лизинов за счёт действия на целевые мишени в пептидогликане. Среди эндолизинов наиболее распространены амидазы и мурамидазы, нацеленные на высококонсервативные связи пептидогликанов: N-ацетилмурамоил-L-аланинамидазы гидролизуют амидную связь между N-ацетилмурамовой кислотой и L-аланином; лизоцим-подобные мурамидазы гидролизуют β 1–4-связь между остатками N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамином. Электрический заряд EAD играет важную роль в литической активности эндолизинов, поскольку мембраны грамположительных организмов заряжены отрицательно [20].

CBD распознают и соединяются со специфическими лигандами на поверхности клетки, обеспечивая действие фермента. Наиболее распространённым консервативным CBD, о котором сообщается в литературе, является LysM, который связывается с N-ацетилглюкозамином углеводного остова пептидогликана [21, 22]. Аффинность связывания CBD с соответствующими лигандами сопоставима с аффинностью связывания антител с антигенами [9].

Взаимодействие EAD с клеточной стенкой бактерий не зависит от CBD. Ряд эндолизинов сохраняет или повышает свою литическую активность без CBD, тогда как некоторые эндолизины демонстрируют снижение своего литического потенциала при делеции в гене, продуктом которого является CBD. Повышенная активность EAD по сравнению с полноразмерными эндолизинами объясняется их меньшим размером, который способствует диффузии EAD в клетку [22–25].

Гидролиз пептидогликана под действием эндолизинов приводит к лизису клетки, т.е. к её гибели и фрагментированию на составные части. Об активности эндолизинов бактериофагов можно судить по уменьшению мутности бактериальной суспензии или пептидогликана, по зоне лизиса бактериального газона, а также по снижению количества жизнеспособных бактерий [24]. Сущность метода турбидиметрии заключается в фиксировании скорости

падения оптической плотности вследствие распада клеток. Он может применяться по отношению к суспензии живых или инактивированных бактериальных клеток, а также к суспензиям пептидогликана. Ферментативную активность эндолизинов обычно оценивают по снижению оптической плотности бактериальной суспензии при 37°C в течение определённого периода времени путём добавления фосфатного или трис-буфера (рН 7–8), содержащего фермент [9, 26, 27].

Количественную оценку ферментативной активности эндолизинов проводят путём подсчета через регулярные промежутки времени количества колониеобразующих единиц после высева на питательные среды смеси фермента с бактериальной взвесью [27].

Наименьшая концентрация, которая подавляет бактериальный рост, называется минимальным ингибирующим количеством эндолизина. Для её определения на бактериальный посев наносят небольшие объёмы (5–10 мкл) суспензии ферментов. Эндолизины, охарактеризованные на сегодняшний день, показали высокую бактериолитическую активность от 10^2 до 10^8 ЕД/мг фермента [9, 28].

Эндолизины как терапевтические средства

Впервые V.A. Fischetti и соавт. было обнаружено, что пероральное введение эндолизина (Cpl-1) стрептококкового бактериофага Cp-1 защищало мышей от заражения верхних дыхательных путей *Streptococcus pyogenes* (30% инфицированных особей, получавших лечение, против 70% инфицированных в контрольной группе). Увеличение дозы препарата привело к полному исчезновению стрептококков через 2 ч после введения. Также был введен термин «энзибиотик» для описания терапевтического потенциала эндолизинов [30].

Вскоре были получены аналогичные результаты для эндолизина Pal из пневмококкового бактериофага Dp-1. Эндолизин PlyG был идентифицирован в «гамма»-фаге, специфичном для *Bacillus anthracis*. Единичная доза (50 ЕД/особь), введённая через 15 мин после внутрибрюшинного заражения, позволила выжить 68,4% экспериментальных животных [2, 30].

На сегодняшний день изучены эндолизины, которые эффективны против ряда патогенов, включая *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp. [13, 15, 16, 19, 23, 24, 28–31].

Стоит отметить, что все стрептококковые эндолизины фагов обладают высокой штамм-специфичностью, включая инкапсулированные и пенициллин-устойчивые. Так, например, Cpl-711 (химерная

гидролаза муреина) представляет собой холин-связывающий белок, созданный путём слияния двух лизоцимов пневмококковых фагов, принадлежащих к семейству гликозилгидролаз GH25, другими словами, каталитический домен происходит от Cpl-7, а домен связывания клеточной стенки — от Cpl-1 [32, 33]. Данный эндолизин был наиболее активным и специфичным в отношении пневмококков и защищал мышей, заражённых штаммом пневмококка D39_IU при его однократной внутрибрюшинной инъекции. Комбинированное лечение эндолизином с антибиотиками или бактериофагами может быть перспективным для борьбы с заболеваниями, спровоцированными полирезистентными штаммами. Синергетический бактерицидный эффект Cpl-711 и цефотаксима был подтверждён с использованием моделей мышей и рыбок *Danio rerio*, инфицированных полирезистентным штаммом пневмококка [34].

В связи с ростом числа штаммов *S. aureus* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и метициллинрезистентностью применение антибиотиков становится неэффективным.

В настоящее время завершена вторая фаза клинических испытаний препарата эндолизина CF-301 (exebacase) («ContraFect»). При применении *in vitro* он проявлял высокую активность в отношении биоплёнок стафилококка, разрушая их за короткий период. Планируется проведение третьей фазы — рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования, в которых примут участие примерно 350 пациентов с бактериемией, в том числе с эндокардитом, будут оценены эффективность и безопасность CF-301 [35].

Вторую стадию клинических испытаний проходит препарат N-Rephasin® SAL200 («Intron Biotechnology Inc.»). Его фармакологически активный ингредиент представлен рекомбинантной формой эндолизина фага SAL-1 (rSAL-1). Этот эндолизин фага, в свою очередь, был получен из бактериофага SAP-1, который инфицирует штаммы *S. aureus*, такие как метициллинрезистентные и устойчивые к ванкомицину [36, 37].

Международная компания «LYSANDO AG» зарегистрировала технологическую платформу под коммерческим названием «Artilysin®», которая представляет собой комбинацию эндолизинов с дестабилизирующими пептидами. Одним из примеров артилизинов является Art-175, обладающий широким спектром действия, состоящий из модифицированной версии лизина KZ144 *P. aeruginosa* и мощного антимикробного пептида SMAP-29, состоящего из 29 аминокислот (миелоидный пептид барана/sheep myeloid antimicrobial peptide-29).

Артилизин Art-240, химерный белок антистрептококкового эндолизина λSa2lys и поликатионного пептида (the polycationic nonapeptide (PCNP)), проявляет такую же видоспецифичность,

как и исходный эндолизин, но имеет бóльшую (примерно в 2 раза) бактерицидную активность.

Новая пептидная составляющая позволяет молекулам проходить через внешнюю мембрану и достигать пептидогликана. Таким образом, дестабилизированная стенка бактериальной клетки становится неспособной выдерживать высокое осмотическое давление, что приводит к быстрому и эффективному лизису клеток, что делает «Artilysin®» более эффективными против как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [37–41].

Новые штаммы грамотрицательных микроорганизмов с МЛУ, устойчивые ко всем или почти всем доступным антибиотикам, рассматриваются как серьёзная угроза здоровью.

По данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention), в 2017 г. бактерии рода *Acinetobacter*, устойчивые к карбапенемам, были причиной не менее 8500 случаев инфекционных заболеваний, 700 из которых закончились летальным исходом [42].

Лизин LysAB2, специфичный для *A. baumannii*, был выделен из литического фага ФАВ2 *A. baumannii* и состоит из N-концевого лизоцимоподобного домена и положительно заряженной C-концевой области. LysAB2 обладает широкой бактерицидной активностью *in vitro* в отношении мультирезистентных как грамотрицательных (*A. baumannii* и *E. coli*), так и грамположительных (*S. aureus*) бактерий [43].

PlyF307, естественный лизин 16 кДа, который был идентифицирован из природного штамма *A. baumannii*, состоит из N-концевого ферментативного домена мурамидазы и C-концевой области, которая имеет высокий положительный заряд. Целевой сайт PlyF307 расположен на обеих — наружной и внутренней — мембранах *A. baumannii*.

PlyF307 устанавливает ионные взаимодействия с наружной мембраной и инициирует литический процесс, обеспечивая доступ N-концевого ферментативного домена к пептидогликану, что ведёт к нарушению внутренней мембраны и в конечном итоге вызывает гибель бактериальных клеток. PlyF307 — первый грамотрицательный лизин, который продемонстрировал эффективность *in vivo* на мышинной модели бактериемии [44].

По данным CDC, в 2017 г. в США нозокомиальные инфекции, вызванные МЛУ *P. aeruginosa*, привели к 32 600 случаям заболевания и 2700 смертельным исходам. Используя подход *in silico* для поиска геномов фагов *P. aeruginosa*, исследователи идентифицировали 16 лизинов, специфичных для *P. aeruginosa*, которые имели филогенетическое сходство с лизином *A. baumannii* PlyF307 [44, 45].

Ведётся активный поиск препаратов, нацеленных против *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* и *K. pneumoniae*. Препарат CF-370 представляет собой лизин, обладающий высокой актив-

ностью против синегнойной палочки. На стадии доклинических испытаний CF-370 продемонстрировал высокую бактерицидную активность в отношении биоплёнок, синергизм с широким спектром стандартных антибактериальных средств [35].

Сотрудниками лаборатории молекулярной биоинженерии Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН был выделен и описан эндолизин бактериофага S-394, получивший название Lys394, разработан способ его доставки через внешнюю мембрану *E. coli* к пептидогликану. Фермент является рекомбинантной металлозависимой пептидазой, содержит единственный каталитический домен Peptidase_M15_4 и обладает активностью по отношению к бактериям родов *Salmonella*, *Escherichia*, *Shigella* [46].

Исследованы и оценены литические свойства нативных и мутантных форм цитолитических ферментов бактериофага фKZ, активного против бактерии *Pseudomonas aeruginosa*. В результате исследования изучены функциональные домены гена 181 бактериофага фKZ, кодирующий пептидогликан-лизирующий фермент, что позволило получить делеционные варианты данного белка, отличающиеся от нативной формы повышенной термостабильностью и активностью [47].

Другая группа исследователей изучила бактериофаг Izhevsk, найденный в образце почвы, взятом с газона города Ижевск, а также его эндолизин Ply57, который обладает широким спектром активности в отношении бактерий группы *B. cereus-sensu lato* [48].

Исследование А.В. Поповой и соавт. посвящено выделению и характеристике 8 новых бактериальных вирусов, которые специфически инфицируют штаммы *A. baumannii*. В ходе работы также были получены рекомбинантные деполимеразы, которые являются гликозидазами и специфически расщепляют капсульный липополисахарид *A. baumannii* по гидролитическому механизму [49].

В это же время изучали активность *in vitro* трех рекомбинантных эндолизинов бактериофага Myoviridae (LysAm24, LysECD7 и LysSi3). Ферменты тестировали на панели грамотрицательных клинических бактериальных изолятов, включающей всех грамотрицательных представителей группы ESCAPE. Эндолизин LysECD7 в экспериментах *in vivo* с использованием имплантируемой диффузионной камеры при формировании биоплёнки антибиотикорезистентным клиническим штаммом *K. pneumoniae* Ts 141-14 значительно уменьшал её образование и был способен разрушить предварительно сформированную *in vitro* биоплёнку. По мнению авторов, LysECD7 является перспективным эндолизином в отношении клинически значимых биоплёнок [50, 51].

Заключение

В связи с ростом устойчивости к антибиотикам необходим поиск новых противомикробных средств. Эндолизины являются перспективными веществами из-за их высокой активности против планктонных, биоплёночных структур, а также специфичности и способности бороться с МЛУ-микроорганизмами.

Анализ данных литературы показал, что структура фаговых эндолизинов грамположительных и грамотрицательных бактерий отличается между собой и отражает различия в архитектуре клеточной стенки между этими основными бактериальными группами. В зависимости от расщепляемой связи в пептидогликане эндолизин можно разделить как минимум на 5 различных групп: гликозидазы (2 группы — аминидазы и мурамидазы), эндопептидазы, специфические амидогидролазы и литические трансгликозилазы. Количественную оценку ферментативной активности эндолизинов проводят путём подсчёта через регулярные промежутки времени количества колониеобразующих единиц после высева на питательные среды смеси фермента с бактериальной взвесью. На сегодняшний день изучены эндолизинны, которые эффективны против ряда патогенов, включая *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др. Разработаны препараты, внедрение которых находится на разных стадиях испытаний, продемонстрировавшие высокую бактерицидную активность в отношении биоплёнок, синергизм с широким спектром стандартных антибактериальных средств.

Несмотря на всё вышесказанное, необходимы дальнейшие исследования по оценке возможности применения препаратов на основе эндолизинов бактериофагов в лечебной практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva; 2015. URL: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
2. Fischetti V.A. Development of phage lysins as novel therapeutics: a historical perspective. *Viruses*. 2018; 10(6): 310–9. <https://doi.org/10.3390/v10060310>
3. Leiman P.G., Chipman P.R., Kostyuchenko V.A., Mesyanzhinov V.V., Rossmann M.G. Three-dimensional rearrangement of proteins in the tail of bacteriophage T4 on infection of its host. *Cell*. 2004; 118(4): 419–29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.022>
4. Kanamaru S., Leiman P.G., Kostyuchenko V.A., Chipman P.R., Mesyanzhinov V.V., Arisaka F., et al. Structure of the cell-puncturing device of bacteriophage T4. *Nature*. 2002; 415(6871): 553–7. <https://doi.org/10.1038/415553a>
5. Oliveira H., São-José C., Azeredo J. Phage-derived peptidoglycan degrading enzymes: challenges and future prospects for *in vivo* therapy. *Viruses*. 2018; 10(6): 292. <https://doi.org/10.3390/v10060292>
6. Roach D.R., Donovan D.M. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. *Bacteriophage*. 2015; 5(3): e1062590. <https://doi.org/10.1080/21597081.2015.1062590>
7. Young R. Phage lysis: three steps, three choices, one outcome. *J. Microbiol.* 2014; 52(3): 243–58. <https://doi.org/10.1007/s12275-014-4087-z>
8. Stone R. Bacteriophage therapy. Stalin's forgotten cure. *Science*. 2002; 298(5594): 728–31. <https://doi.org/10.1126/science.298.5594.728>
9. Schmelcher M., Donovan D.M., Loessner M.J. Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Fut. Microbiol.* 2012; 7(10): 1147–71.
10. Loessner M.J., Kramer K., Ebel F., Scherer S. C-terminal domains of *Listeria monocytogenes* bacteriophage murein hydrolases determine specific recognition and high-affinity binding to bacterial cell wall carbohydrates. *Mol. Microbiol.* 2002; 44(2): 335–49. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02889.x>
11. Loessner M.J. Bacteriophage endolysins – current state of research and applications. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005; 8(4): 480–7. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2005.06.002>
12. Rodriguez-Rubio L., Gutierrez D., Donovan D.M., Martinez B., Rodriguez A., Garcia P. Phage lytic proteins: biotechnological applications beyond clinical antimicrobials. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2016; 36(3): 542–52. <https://doi.org/10.3109/07388551.2014.993587>
13. Oliveira H., Vilas Boas D., Mesnage S., Kluskens L.D., Lavigne R., Sillankorva S., et al. Structural and enzymatic characterization of ABgp46, a novel phage endolysin with broad anti-Gram-negative bacterial activity. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1–9. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.00208>
14. Cheng X., Zhang X., Pflugrath J.W., Studier F.W. The structure of bacteriophage T7 lysozyme, a zinc amidase and an inhibitor of T7 RNA polymerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91(9): 4034–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.9.4034>
15. Briers Y., Volckaert G., Cornelissen A., Lagaert S., Michiels C.W., Hertveldt K., et al. Muralytic activity and modular structure of the endolysins of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages phiKZ and EL. *Mol. Microbiol.* 2007; 65(5): 1334–44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05870.x>
16. Briers Y., Schmelcher M., Loessner M.J., Hendrix J., Engelborgs Y., Volckaert G., et al. The high-affinity peptidoglycan binding domain of *Pseudomonas* phage endolysin KZ144. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 383(2): 187–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.03.161>
17. Nelson D., Schuch R., Chahales P., Zhu S., Fischetti V.A. PlyC: a multimeric bacteriophage lysin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006; 103(28): 10765–70. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604521103>
18. Bateman A., Rawlings N.D. The CHAP domain: a large family of amidases including GSP amidase and peptidoglycan hydrolases. *Trends. Biochem. Sci.* 2003; 28(5): 234–7. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(03\)00061-6](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(03)00061-6)
19. Zou Y., Hou C. Systematic analysis of an amidase domain CHAP in 12 *Staphylococcus aureus* genomes and 44 staphylococcal phage genomes. *Comput. Biol. Chem.* 2010; 34(4): 251–7. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2010.07.001>
20. Low L.Y., Yang C., Perego M., Osterman A., Liddington R. Role of net charge on catalytic domain and influence of cell wall binding domain on bactericidal activity, specificity, and host range of phage lysins. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(39): 34391–403. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.244160>
21. Ohnuma T., Onaga S., Murata K., Taira T., Katoh E. LysM domains from *Pteris ryukyuensis* chitinase – a stability study and characterization of the chitin-binding site. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(8): 5178–87. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707156200>
22. Mesnage S., Dellarole M., Baxter N.J., Rouget J.B., Dimitrov J.D., Wang N., et al. Molecular basis for bacterial peptidoglycan recognition by LysM domains. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4269. <https://doi.org/10.1038/ncomms5269>

23. Kashani H.H., Schmelcher M., Sabzalipoor H., Seyed Hosseini E., Moniri R. Recombinant endolysins as potential therapeutics against antibiotic-resistant staphylococcus aureus: current status of research and novel delivery strategies. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017; 31(1): e00071-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00071-17>
24. Mayer M.J., Garefalaki V., Spoerl R., Narbad A., Meijers R. Structure-based modification of a Clostridium difficile-targeting endolysin affects activity and host range. *J. Bacteriol.* 2011; 193(19): 5477–86. <https://doi.org/10.1128/JB.00439-11>
25. Nelson D.C., Schmelcher M., Rodriguez-Rubio L., Klumpp J., Pritchard D.G., Dong S., et al. Endolysins as antimicrobials. *Adv. Virus Res.* 2012; 83: 299–365. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00007-4>
26. Daniel A., Euler C., Collin M., Chahales P., Gorelick K.J., Fischetti V.A. Synergism between a novel chimeric lysin and oxacillin protects against infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(4): 1603–12. <https://doi.org/10.1128/AAC.01625-09>
27. Cheng Q., Fischetti V.A. Mutagenesis of a bacteriophage lytic enzyme PlyGBS significantly increases its antibacterial activity against group B streptococci. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 74(6): 1284–91. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0771-1>
28. Loeffler J.M., Nelson D., Fischetti V.A. Rapid killing of *Streptococcus pneumoniae* with a bacteriophage cell wall hydrolase. *Science.* 2001; 294(5549): 2170–2. <https://doi.org/10.1126/science.1066869>
29. Schmelcher M., Powell A.M., Becker S.C., Camp M.J., Donovan D.M. Chimeric phage lysins act synergistically with lyso-staphin to kill mastitis-causing *Staphylococcus aureus* in murine mammary glands. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 78(7): 2297–305. <https://doi.org/10.1128/AEM.07050-11>
30. Nelson D., Loomis L., Fischetti V.A. Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98(7): 4107–12. <https://doi.org/10.1073/pnas.061038398>
31. Schuch R., Nelson D., Fischetti V.A. A bacteriolytic agent that detects and kills *Bacillus anthracis*. *Nature.* 2002; 418(6900): 884–9. <https://doi.org/10.1038/nature01026>
32. Bustamante N., Campillo N.E., García E., Gallego C., Pera B., Diakun G.P., et al. Cpl-7, a lysozyme encoded by a pneumococcal bacteriophage with a novel cell wall-binding motif. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(43): 33184–96. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.154559>
33. Diez-Martínez R., De Paz H.D., García-Fernández E., Bustamante N., Euler C.W., Fischetti V.A., et al. A novel chimeric phage lysin with high *in vitro* and *in vivo* bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70(6): 1763–73. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv038>
34. Letrado P., Corsini B., Diez-Martínez R., Bustamante N., Yuste J.E., García P. Bactericidal synergism between antibiotics and phage endolysin Cpl-711 to kill multidrug-resistant pneumococcus. *Fut. Microbiol.* 2018; 13(11): 1215–23. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0077>
35. Jun S.Y., Jung G.M., Yoon S.J., Oh M.D., Choi Y.J., Lee W.J., et al. Antibacterial properties of a pre-formulated recombinant phage endolysin, SAL-1. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 41(2): 156–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.10.011>
36. Kim N.H., Park W.B., Cho J.E., Choi Y.J., Choi S.J., Jun S.Y., et al. Effects of phage endolysin SAL200 combined with antibiotics on *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62(10): e00731–18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00731-18>
37. Briers Y., Walmagh M., Grymonprez B., Biebl M., Pirnay J.P., Defraigne V., et al. Art-175 is a highly efficient antibacterial against multidrug-resistant strains and persists of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(7): 3774–84. <https://doi.org/10.1128/AAC.02668-14>
38. Defraigne V., Schuermans J., Grymonprez B., Govers S.K., Aertsen A., Fauvart M., et al. Efficacy of artilysin Art-175 against resistant and persistent *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60(6): 3480–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00285-16>
39. Rodríguez-Rubio L., Chang W.L., Gutiérrez D., Lavigne R., Martínez B., Rodríguez A., et al. 'Artilylation' of endolysin λSa-2lys strongly improves its enzymatic and antibacterial activity against streptococci. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35382. <https://doi.org/10.1038/srep35382>
40. Schirmeier E., Zimmermann P., Hofmann V., Biebl M., Gerstmanns H., Maervoet V.E.T., et al. Inhibitory and bactericidal effect of Artilysin® Art-175 against colistin-resistant mcr-1-positive *Escherichia coli* isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018; 51(3): 528–9.
41. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States; 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
42. Lai M.J., Lin N.T., Hu A., Soo P.C., Chen L.K., Chen L.H., et al. Antibacterial activity of *Acinetobacter baumannii* phage varphiAB2 endolysin (LysAB2) against both gram-positive and gram-negative bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 90(2): 529–39.
43. Lood R., Winer B.Y., Pelzek A.J., Diez-Martínez R., Thandar M., Euler C.W., et al. Novel phage lysin capable of killing the multidrug-resistant gram-negative bacterium *Acinetobacter baumannii* in a mouse bacteremia model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(4): 1983–91. <https://doi.org/10.1128/AAC.04641-14>
44. Raz A., Serrano A., Hernandez A., Euler C.W., Fischetti V.A. Isolation of phage lysins that effectively kill *Pseudomonas aeruginosa* in mouse models of lung and skin infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019; 63(7): e00024-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00024-19>
45. ContraFect Corporation. Exebacase. Available at: <https://www.contrafect.com/pipeline/exebacase>
46. Легоцкий С.А. Получение, изучение свойств, стабилизация рекомбинантного эндוליцина бактериофага S-394 и разработка способа эффективного лизиса грамотрицательных бактерий: Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. М.; 2016.
47. Чертков О.В. Цитолитические ферменты бактериофага фКЗ *Pseudomonas aeruginosa*: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2017.
48. Skorynina A.V., Piligrimova E.G., Kazantseva O.A., Kulyabin V.A., Baicher S. D., Ryabova N.A., et al. *Bacillus*-infecting bacteriophage Izhevsk harbors thermostable endolysin with broad range specificity. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0242657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242657>
49. Popova A.V., Shneider M.M., Arbatsky N.P., Kasimova A.A., Senchenkova S.N., Shashkov A.S., et al. Specific interaction of novel *Friunavirus* phages encoding tailspike depolymerases with corresponding *Acinetobacter baumannii* capsular types. *J. Virol.* 2020; 95(5): e01714-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01714-20>
50. Antonova N.P., Vasina D.V., Lendel A.M., Usachev E.V., Makarov V.V., Gintsburg A.L., et al. Broad bactericidal activity of the *Myoviridae* bacteriophage lysins LysAm24, LysECD7, and LysSi3 against gram-negative ESKAPE pathogens. *J. Viruses.* 2019; 11(3): 284. <https://doi.org/10.3390/v11030284>
51. Fursov M.V., Abdrakhmanova R.O., Antonova N.P., Vasina D.V., Kolchanova A.D., Bashkina O.A., et al. Antibiofilm activity of a broad-range recombinant endolysin LysECD7: *in vitro* and *in vivo* study. *J. Viruses.* 2020; 12(5): 545. <https://doi.org/10.3390/v12050545>

REFERENCES

1. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva; 2015. Available at: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
2. Fischetti V.A. Development of phage lysins as novel therapeutics: a historical perspective. *Viruses*. 2018; 10(6): 310–9. <https://doi.org/10.3390/v10060310>
3. Leiman P.G., Chipman P.R., Kostyuchenko V.A., Mesyanzhinov V.V., Rossmann M.G. Three-dimensional rearrangement of proteins in the tail of bacteriophage T4 on infection of its host. *Cell*. 2004; 118(4): 419–29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.022>
4. Kanamaru S., Leiman P.G., Kostyuchenko V.A., Chipman P.R., Mesyanzhinov V.V., Arisaka F., et al. Structure of the cell-puncturing device of bacteriophage T4. *Nature*. 2002; 415(6871): 553–7. <https://doi.org/10.1038/415553a>
5. Oliveira H., São-José C., Azeredo J. Phage-derived peptidoglycan degrading enzymes: challenges and future prospects for in vivo therapy. *Viruses*. 2018; 10(6): 292. <https://doi.org/10.3390/v10060292>
6. Roach D.R., Donovan D.M. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. *Bacteriophage*. 2015; 5(3): e1062590. <https://doi.org/10.1080/21597081.2015.1062590>
7. Young R. Phage lysis: three steps, three choices, one outcome. *J. Microbiol.* 2014; 52(3): 243–58. <https://doi.org/10.1007/s12275-014-4087-z>
8. Stone R. Bacteriophage therapy. Stalin's forgotten cure. *Science*. 2002; 298(5594): 728–31. <https://doi.org/10.1126/science.298.5594.728>
9. Schmelcher M., Donovan D.M., Loessner M.J. Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Fut. Microbiol.* 2012; 7(10): 1147–71.
10. Loessner M.J., Kramer K., Ebel F., Scherer S. C-terminal domains of *Listeria monocytogenes* bacteriophage murein hydrolases determine specific recognition and high-affinity binding to bacterial cell wall carbohydrates. *Mol. Microbiol.* 2002; 44(2): 335–49. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02889.x>
11. Loessner M.J. Bacteriophage endolysins – current state of research and applications. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005; 8(4): 480–7. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2005.06.002>
12. Rodriguez-Rubio L., Gutierrez D., Donovan D.M., Martinez B., Rodriguez A., Garcia P. Phage lytic proteins: biotechnological applications beyond clinical antimicrobials. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2016; 36(3): 542–52. <https://doi.org/10.3109/07388551.2014.993587>
13. Oliveira H., Vilas Boas D., Mesnage S., Kluskens L.D., Lavigne R., Sillankorva S., et al. Structural and enzymatic characterization of ABgp46, a novel phage endolysin with broad anti-Gram-negative bacterial activity. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1–9. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.00208>
14. Cheng X., Zhang X., Pflugrath J.W., Studier F.W. The structure of bacteriophage T7 lysozyme, a zinc amidase and an inhibitor of T7 RNA polymerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91(9): 4034–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.9.4034>
15. Briers Y., Volckaert G., Cornelissen A., Lagaert S., Michiels C.W., Hertveldt K., et al. Muralytic activity and modular structure of the endolysins of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages phiKZ and EL. *Mol. Microbiol.* 2007; 65(5): 1334–44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05870.x>
16. Briers Y., Schmelcher M., Loessner M.J., Hendrix J., Engelborghs Y., Volckaert G., et al. The high-affinity peptidoglycan binding domain of *Pseudomonas* phage endolysin KZ144. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 383(2): 187–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.03.161>
17. Nelson D., Schuch R., Chahales P., Zhu S., Fischetti V.A. PlyC: a multimeric bacteriophage lysin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006; 103(28): 10765–70. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604521103>
18. Bateman A., Rawlings N.D. The CHAP domain: a large family of amidases including GSP amidase and peptidoglycan hydrolases. *Trends Biochem. Sci.* 2003; 28(5): 234–7. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(03\)00061-6](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(03)00061-6)
19. Zou Y., Hou C. Systematic analysis of an amidase domain CHAP in 12 *Staphylococcus aureus* genomes and 44 staphylococcal phage genomes. *Comput. Biol. Chem.* 2010; 34(4): 251–7. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2010.07.001>
20. Low L.Y., Yang C., Perego M., Osterman A., Liddington R. Role of net charge on catalytic domain and influence of cell wall binding domain on bactericidal activity, specificity, and host range of phage lysins. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(39): 34391–403. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.244160>
21. Ohnuma T., Onaga S., Murata K., Taira T., Katoh E. LysM domains from *Pteris ryukyuensis* chitinase — a stability study and characterization of the chitin-binding site. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(8): 5178–87. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707156200>
22. Mesnage S., Dellarole M., Baxter N.J., Rouget J.B., Dimitrov J.D., Wang N., et al. Molecular basis for bacterial peptidoglycan recognition by LysM domains. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4269. <https://doi.org/10.1038/ncomms5269>
23. Kashani H.H., Schmelcher M., Sabzalipoor H., Seyed Hosseini E., Moniri R. Recombinant endolysins as potential therapeutics against antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: current status of research and novel delivery strategies. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017; 31(1): e00071–17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00071-17>
24. Mayer M.J., Garefalaki V., Spoerl R., Narbad A., Meijers R. Structure-based modification of a *Clostridium difficile*-targeting endolysin affects activity and host range. *J. Bacteriol.* 2011; 193(19): 5477–86. <https://doi.org/10.1128/JB.00439-11>
25. Nelson D.C., Schmelcher M., Rodriguez-Rubio L., Klumpp J., Pritchard D.G., Dong S., et al. Endolysins as antimicrobials. *Adv. Virus Res.* 2012; 83: 299–365. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00007-4>
26. Daniel A., Euler C., Collin M., Chahales P., Gorelick K.J., Fischetti V.A. Synergism between a novel chimeric lysin and oxacillin protects against infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(4): 1603–12. <https://doi.org/10.1128/AAC.01625-09>
27. Cheng Q., Fischetti V.A. Mutagenesis of a bacteriophage lytic enzyme PlyGBS significantly increases its antibacterial activity against group B streptococci. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 74(6): 1284–91. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0771-1>
28. Loeffler J.M., Nelson D., Fischetti V.A. Rapid killing of *Streptococcus pneumoniae* with a bacteriophage cell wall hydrolase. *Science*. 2001; 294(5549): 2170–2. <https://doi.org/10.1126/science.1066869>
29. Schmelcher M., Powell A.M., Becker S.C., Camp M.J., Donovan D.M. Chimeric phage lysins act synergistically with lysozyme to kill mastitis-causing *Staphylococcus aureus* in murine mammary glands. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 78(7): 2297–305. <https://doi.org/10.1128/AEM.07050-11>
30. Nelson D., Loomis L., Fischetti V.A. Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98(7): 4107–12. <https://doi.org/10.1073/pnas.061038398>
31. Schuch R., Nelson D., Fischetti V.A. A bacteriolytic agent that detects and kills *Bacillus anthracis*. *Nature*. 2002; 418(6900): 884–9. <https://doi.org/10.1038/nature01026>
32. Bustamante N., Campillo N.E., García E., Gallego C., Pera B., Diakun G.P., et al. Cpl-7, a lysozyme encoded by a pneumococcal bacteriophage with a novel cell wall-binding motif. *J. Biol.*

- Chem.* 2010; 285(43): 33184–96.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.154559>
33. Diez-Martínez R., De Paz H.D., García-Fernández E., Bustamante N., Euler C.W., Fischetti V.A., et al. A novel chimeric phage lysin with high *in vitro* and *in vivo* bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70(6): 1763–73.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkv038>
 34. Letrado P., Corsini B., Diez-Martínez R., Bustamante N., Yuste J.E., García P. Bactericidal synergism between antibiotics and phage endolysin Cpl-711 to kill multidrug-resistant pneumococcus. *Fut. Microbiol.* 2018; 13(11): 1215–23.
<https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0077>
 35. Jun S.Y., Jung G.M., Yoon S.J., Oh M.D., Choi Y.J., Lee W.J., et al. Antibacterial properties of a pre-formulated recombinant phage endolysin, SAL-1. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 41(2): 156–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.10.011>
 36. Kim N.H., Park W.B., Cho J.E., Choi Y.J., Choi S.J., Jun S.Y., et al. Effects of phage endolysin SAL200 combined with antibiotics on *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62(10): e00731–18.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00731-18>
 37. Briers Y., Walmagh M., Grymonprez B., Biebl M., Pirnay J.P., Defraigne V., et al. Art-175 is a highly efficient antibacterial against multidrug-resistant strains and persisters of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(7): 3774–84. <https://doi.org/10.1128/AAC.02668-14>
 38. Defraigne V., Schuermans J., Grymonprez B., Govers S.K., Aertsen A., Fauvart M., et al. Efficacy of artilylin Art-175 against resistant and persistent *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60(6): 3480–8.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00285-16>
 39. Rodríguez-Rubio L., Chang W.L., Gutiérrez D., Lavigne R., Martínez B., Rodríguez A., et al. Artilylin[®] Art-175 against colistin-resistant mcr-1-positive *Escherichia coli* isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018; 51(3): 528–9.
 41. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States; 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
 42. Lai M.J., Lin N.T., Hu A., Soo P.C., Chen L.K., Chen L.H., et al. Antibacterial activity of *Acinetobacter baumannii* phage varphiAB2 endolysin (LysAB2) against both gram-positive and gram-negative bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 90(2): 529–39.
 43. Lood R., Winer B.Y., Pelzek A.J., Diez-Martínez R., Thandam M., Euler C.W., et al. Novel phage lysin capable of killing the multidrug-resistant gram-negative bacterium *Acinetobacter baumannii* in a mouse bacteremia model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(4): 1983–91.
<https://doi.org/10.1128/AAC.04641-14>
 44. Raz A., Serrano A., Hernandez A., Euler C.W., Fischetti V.A. Isolation of phage lysins that effectively kill *Pseudomonas aeruginosa* in mouse models of lung and skin infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019; 63(7): e00024-19.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00024-19>
 45. ContraFect Corporation. Exebacase. Available at: <https://www.contrafect.com/pipeline/exebacase>
 46. Legotskiy S.A. Preparation, study of properties, stabilization of recombinant endolysin bacteriophage S-394 and development of a method for effective lysis of gram-negative bacteria: Diss. Moscow; 2016. (in Russian)
 47. Chertkov O.V. Cytolytic enzymes of the bacteriophage ϕ KZ *Pseudomonas aeruginosa*: Diss. Moscow; 2017. (in Russian)
 48. Skorynina A.V., Pilgrimova E.G., Kazantseva O.A., Kulyabin V.A., Baicher S. D., Ryabova N.A., et al. Bacillus-infecting bacteriophage Izhevsk harbors thermostable endolysin with broad range specificity. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0242657.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242657>
 49. Popova A.V., Shneider M.M., Arbatsky N.P., Kasimova A.A., Senchenkova S.N., Shashkov A.S., et al. Specific interaction of novel *Friunavirus* phages encoding tailspike depolymerases with corresponding *Acinetobacter baumannii* capsular types. *J. Virol.* 2020; 95(5): e01714-20.
<https://doi.org/10.1128/JVI.01714-20>
 50. Antonova N.P., Vasina D.V., Lendel A.M., Usachev E.V., Markarov V.V., Gintsburg A.L., et al. Broad bactericidal activity of the Myoviridae bacteriophage lysins LysAm24, LysECD7, and LysSi3 against gram-negative ESKAPE pathogens. *J. Viruses.* 2019; 11(3): 284. <https://doi.org/10.3390/v11030284>
 51. Fursov M.V., Abdrakhmanova R.O., Antonova N.P., Vasina D.V., Kolchanova A.D., Bashkina O.A., et al. Antibiofilm activity of a broad-range recombinant endolysin LysECD7: *in vitro* and *in vivo* study. *J. Viruses.* 2020; 12(5): 545.
<https://doi.org/10.3390/v12050545>

Информация об авторах

Баркова Ирина Анатольевна[✉] — к.м.н., доцент, с.н.с. лаб. оперативной диагностики бактериальных и вирусных инфекций Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, Волгоград, Россия, baririna_10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5036-0034>

Ижбердеева Маргарита Павловна — н.с. лаб. оперативной диагностики бактериальных и вирусных инфекций Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2979-4452>

Сауткина Анастасия Александровна — н.с. лаб. оперативной диагностики бактериальных и вирусных инфекций Волгоградского научно-исследовательского противочумного института, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6302-443>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 04.11.2022;
принята к публикации 14.01.2023;
опубликована 28.02.2023

Information about the authors

Irina A. Barkova[✉] — Cand. Sci. (Med.), Associated Professor, senior researcher, Laboratory of the operative diagnostic of bacterial and viral infections, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, baririna_10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5036-0034>

Margarita P. Izhberdeeva — researcher, Laboratory of the operative diagnostic of bacterial and viral infections, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2979-4452>

Anastasiya A. Sautkina — researcher, Laboratory of the operative diagnostic of bacterial and viral infections, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6302-4438>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 04.11.2022;
accepted for publication 14.01.2023;
published 28.02.2023