

ОБЗОРЫ

Обзорная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-331>



К вопросу об актуальности разработки и перспективам использования препарата бактериофага *Streptococcus pneumoniae*

Захарова Ю.А.[✉], Иващенко И.А., Болгарова Е.В.

Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»
Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Распространённость штаммов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих инвазивные формы пневмококковой инфекции, и растущие показатели антибиотикорезистентности отдельных серотипов возбудителя ставят в ряд актуальных и социально значимых задач поиск новых антимикробных средств для профилактики и лечения.

Цель — провести поиск научных публикаций отечественных и зарубежных авторов о проблемах практического использования и перспективах разработки препарата бактериофага *S. pneumoniae* узконаправленного действия на актуальные серотипы возбудителя.

Результаты. Анализ литературных источников в научных электронных базах и издательствах eLibrary.Ru, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Springerlink, Wiley Online Library, Annual reviews позволил обобщить сведения о 4 выделенных литических бактериофагах *S. pneumoniae* и их эндолизинах, а также 2 умеренных фагах, представить данные клинической эффективности стрептококкового бактериофага при пневмококковой инфекции у животных и человека. Результаты поисковых запросов о наиболее значимых и распространённых на территории России серотипах *S. pneumoniae* установили преобладание в структуре вариантов 19F, 14, 9V/A, 15 A/F, 6 A/B/C/D, 3 и 23F. Часть из них характеризуется высоким уровнем антибиотикорезистентности и вызывает тяжёлые формы заболевания, при этом серотипы 15 A/F/C и 6 C/D не представлены в составе современных вакцинных штаммов, что повышает актуальность разработки и использования пневмококкового бактериофага, в том числе для внутривидового типирования значимых и распространённых серотипов.

Заключение. На основании анализа современного состояния вопроса о пневмококковых бактериофагах, полученных сведений о циркуляции актуальных штаммов *S. pneumoniae* на территории России и их серотиповом пейзаже сделан вывод об актуальности разработки препарата бактериофага *S. pneumoniae* как средства направленного действия для профилактики, диагностики и персонализированной терапии заболеваний человека пневмококковой этиологии.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, бактериофаги, фаготерапия, фагопрофилактика, фагодиагностика, литературный обзор

Источник финансирования. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-25-20129.

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

Для цитирования: Захарова Ю.А., Иващенко И.А., Болгарова Е.В. К вопросу об актуальности разработки и перспективам использования препарата бактериофага *Streptococcus pneumoniae*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(5):573–586.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-331>

Review article
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-331>

To the question of the relevance of the development and prospects for the use of the bacteriophage *Streptococcus pneumoniae*

Yuliya A. Zakharova , Ivan A. Ivashchenko, Ekaterina V. Bolgarova

Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The prevalence of *Streptococcus pneumoniae* strains causing invasive forms of pneumococcal infection and the growing rates of antibiotic resistance of individual serotypes of the pathogen pose a number of urgent and socially significant tasks the search for new antimicrobial agents for prevention and treatment.

Objective. To analyze the data of scientific publications of domestic and foreign authors on the problems of practical use and prospects for the development of the bacteriophage *S. pneumoniae* drug aimed at the actual serotypes of the pathogen.

Results. Analysis of literary sources in scientific electronic databases and publishing houses eLibrary.Ru, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Springerlink, Wiley Online Library, Annual reviews allowed us to summarize information about four isolated lytic bacteriophages of *S. pneumoniae* and their endolysins, as well as about two lysogenic phages, to present data on the clinical efficacy of streptococcal bacteriophage in pneumococcal infection in animals and humans. The results of search queries on the most significant and widespread serotypes of *S. pneumoniae* in the territory of the Russian Federation have established the predominance in the structure of variants 19F, 14, 9V/A, 15 A/F, 6 A/B/C/D, 3 and 23F. Some of them are characterized by a high level of antibiotic resistance and cause invasive forms of the disease, and serotypes 15 A/F/C, 6 C/D are not represented in modern vaccines, which increases the relevance of the development and use of pneumococcal bacteriophage, including intraspecific typing of significant and common serotypes.

Conclusion. Based on the analysis of the current state of the issue of pneumococcal bacteriophages, the information obtained on the circulation of topical strains of *S. pneumoniae* on the territory of the Russian Federation and their serotype landscape, it is concluded that the development of the bacteriophage *S. pneumoniae* drug is relevant as a means of targeted action for the prevention, diagnosis and personalized therapy of human diseases of pneumococcal etiology.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, bacteriophages, phage therapy, phage prophylaxis, phage diagnostics, literature review

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-25-20129.

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

For citation: Zakharova Yu.A., Ivashchenko I.A., Bolgarova E.V. To the question of the relevance of the development and prospects for the use of the bacteriophage *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(5):573–586.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-331>

Введение

Актуальной проблемой для многих стран мира являются инфекции пневмококковой этиологии. Патоген *Streptococcus pneumoniae* при определённых условиях может вызывать у человека ряд инфекционных заболеваний и угрожающих состояний, в том числе пневмонию, отит, синусит, менингит, сепсис, эндокардит, артрит и др.¹ К группам риска по заболеваемости относят детей, лиц пожилого возраста, пациентов с

хронической патологией сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и печени, функциональной или анатомической аспленией, сахарным диабетом, иммунодефицитами, травмами черепа, позвоночника и др. [1, 2]. Снижение заболеваемости и смертности от пневмококковой пневмонии остаётся одной из приоритетных задач клинической и профилактической медицины [3]. Широкое географическое распространение *S. pneumoniae*, способность формировать устойчивые к антибиотикам штаммы [4–9] диктуют необходимость разработки новых антимикробных средств. Согласно Плану реализации мероприятий в рамках Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в России на период

¹ Справочник MSD. Профессиональная версия. Пневмококковая инфекция. URL: <https://www.msdmanuals.com/ru/профессиональный/инфекционные-болезни/грамположительные-кокки/пневмококковые-инфекции>

до 2030 г.² к приоритетным биотехнологическим разработкам в этой области относят препараты бактериофагов. Благодаря специфичности, высокой противомикробной активности, способности к накоплению в очаге поражения, проникновению через биологические барьеры бактериофаги являются перспективными кандидатами, нацеленными на актуальные штаммы *S. pneumoniae*.

Основная часть

Исследования по получению пневмококкового бактериофага берут начало на Урале в Пермском Институте эпидемиологии и микробиологии Наркомздрава РСФСР (в настоящее время филиал НПО «Биомед» ФГУП НПО «Микроген», Пермь). В 1935 г. аспирантке института А.М. Родигиной на чувствительных бактериальных культурах *S. pneumoniae* впервые удалось выделить стрептококковый бактериофаг [10]. Под руководством профессора П.И. Чистякова проведены 3 серии экспериментов на 16 лабораторных животных (кролики) с целью изучения возможности использования бактериофага в офтальмологии при язвенном поражении роговой оболочки глаза. Каждому кролику в роговицу выполнена инъекция раствором, содержащим клинические вирулентные штаммы пневмококка, что приводило к развитию язвенного процесса. В «опытной» группе животных применяли подкожно-инъективные инъекции и/или обильное промывание роговицы полученным фаголизатом, при этом во всех случаях язвенный процесс прекращался и наступала реконвалесценция. В контрольной группе животных заболевание продолжалось более длительный период времени и осложнялось иритом, гипопионом и паноптальмитом. Таким образом, впервые на биологической модели была доказана клиническая эффективность нового антимикробного средства. Однако бактериофаг не имел узкой специфичности.

В настоящее время Россия является мировым лидером по производству препаратов бактериофагов, включая стрептококковые. На базе НПО «Микроген» выпускают широкую линейку моно- и поливалентных фагов. Так, «Бактериофаг стрептококковый» представляет собой фильтрат фаголизатов различных видов *Streptococcus*. Действующим активным веществом коммерческого препарата «Секстафаг» (МНН препарата Пиобактериофаг) являются фаголизаты *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumo-*

niae. Препарат «Пиобактериофаг комплексный» (МНН препарата Пиобактериофаг) включает фаги *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*. Сочетание бактериофагов в препарате повышает эффективность эмпирической терапии, однако может оказать существенное влияние на резидентную микрофлору.

Верхние дыхательные пути человека как один из важнейших его биотопов имеют значительное представительство микробных ассоциаций. Согласно исследованию И.А. Беляева и соавт., проведённому во всех возрастных группах населения, выявлено, что стрептококки в зеве являются доминирующими видами [11]. Эти данные подтверждает работа Е.В. Беляевой и соавт., где установлена ведущая роль *Streptococcus* (75,2%) в микробиоценозе носоглотки [12]. При этом нарушение состава ассоциантов приводило к развитию активного инфекционного процесса [11–13]. I. Fujimori и соавт. установили высокий риск инфицирования пациентов вирулентными штаммами β-гемолитического стрептококка группы А (*S. pyogenes*) при пониженном уровне содержания в зеве α-гемолитических стрептококков [14, 15]. Авторы объяснили это способностью большинства α-гемолитических стрептококков выделять бактериоцины, подавляющие рост *S. pyogenes* [18].

S.E. Tzannetis и соавт. отметили влияние некоторых штаммов оральных стрептококков на стафилококки [17]. Используя технику отсроченного антагонизма, они установили, что наибольшую ингибирующую активность против штаммов стафилококков имели стрептококки определённых видов, в том числе *S. mutans*, *S. sanguis* и *S. mitior*, наименьшей активностью обладали *S. milleri* и *S. salivarius*. В целом назальные штаммы стрептококков оказались более чувствительны к «природным» ингибиторам, чем оральные. Сделан вывод о важной защитной функции оральных стрептококков. Подтверждением явилась работа Н. Bisgaard и соавт., где основным микробным фактором в развитии бронхиальной астмы у детей к 5 годам жизни определены *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* при условии колонизации этими видами ротовой полости новорождённых на фоне отсутствия представителей нормофлоры [18]. Дисбиотические состояния полости рта у взрослых лиц на фоне приёма антибиотиков влекли за собой развитие пародонтита и кариеса [19, 20]. Использование антимикробных средств широкого спектра действия приводило к серьёзным нарушениям баланса внутри микробного сообщества и к потере ключевых симбиотических видов бактерий, которые в нормальных условиях предотвращают чрезмерный рост патогенов, что необходимо учитывать при персонализированной

² Распоряжение Правительства РФ от 30.03.2019 № 604-р «Об утверждении Плана мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. М.; 2019.

терапии.

Примеры фаготерапии у человека при пневмококковой инфекции немногочисленны, посвящены использованию комплексных препаратов со стрептококковым компонентом. В.Г. Акимкин и соавт. выявили положительный эффект препарата «Бактериофаг стрептококковый» (АО НПО «Микроген») у лиц со стрептококковой инфекцией из организованных коллективов [21]. После профилактического курса аэрозольным орошением ротоглотки бактериофагом (по 1,5–2,0 мл препарата 2 раза в день) количество выделенных стрептококков в группе наблюдения уменьшилось в 2,4 раза, преимущественно за счёт доли *S. pneumoniae*. В группе сравнения количество бактериальных культур, напротив, увеличилось в 2,8 раза. Заболеваемость среди лиц, получивших бактериофаг, снизилась в 1,8 раза, в группе «сравнения» выросла в 1,4 раза.

В настоящее время определена полная геномная последовательность пневмококковых бактериофагов Dp-1 и MM-1 (семейство *Siphoviridae*), Cp-1 и SOCP (семейство *Podoviridae*) и фага EJ-1 (семейство *Myoviridae*). В 2017 г. получен фаг MS1 с синтетическим геномом по отношению к фагу Dp-1 и средней идентичностью нуклеотидов 73,3% (на 62,3% выровненных последовательностей) [22]. Фаги Cp-1, SOCP, Dp-1 и MS1 отнесены к группе литических, фаги MM-1, EJ-1 — к группе умеренных, которые способны интегрировать свой геном в геном бактериальной клетки. Встроенный ген может передаваться дочерним клеткам при их делении. При этом бактерии, несущие в составе своего генома геном бактериофага, определены как лизогенные, а интегрированный фаг назван профагом. Эта микробная ассоциация «хозяин–паразит» будет существовать до тех пор, пока стрессовые условия не приведут к индукции профага из генома бактерии с возможной реализацией бактериофагом литического цикла развития. Известно, что профаги (или их остатки) широко распространены в геноме *S. pneumoniae*. По последним оценкам, их несут до 90% бактериальных изолятов [23].

Первым из пневмококковых бактериофагов охарактеризован фаг Dp-1 семейства *Siphoviridae*, полученный М. McDonnell и соавт. от пациентов с лёгкими симптомами инфекции верхних дыхательных путей [24]. Фаг в форме икосаэдрического капсида ($69,8 \pm 1,2$ нм) с длинным несокращающимся хвостовым отростком (длина — $169,9 \pm 3,6$ нм, ширина — $19,6 \pm 2$ нм), литическим циклом развития [25] описан как первый фаг грамположительной бактерии, содержащий липиды (8,5% от сухой массы) [26]. Авторы указали на высокий уровень чувствительности Dp-1 к органическим растворителям и, как следствие, на его низкую стабильность (хлороформ активно используют при консервации и длительном хранении фаголизата). Первым этапом

инфекционного процесса с участием бактериофага является адсорбция фаговых частиц на поверхности бактериальной клетки путём взаимодействия фага со специфическими рецепторами. Для адсорбции фага Dp-1 необходимы остатки фосфорилхолина, который входит в состав тейхоевых кислот всех грамположительных бактерий [27]. К фосфорилхолину нековалентно прикреплены холинсвязывающие белки Cbp, одним из них является белок CpbA, основной пневмококковый адгезин [28, 29]. К фосфорилхолину также крепятся холинсвязывающие литические ферменты, в их числе LytA (N-ацетилмурамоил-1-аланинамидаза). Как основной аутолизин он приводит к лизису бактериальных колоний, способствует пленкообразованию [30]. Вывод о необходимости холиновых (choline) остатков для адгезии фага Dp-1 сделан R. Lopez и соавт. на основе культивирования *S. pneumoniae*, где вместо холина (choline) в состав питательной среды были включены другие аминспирты (этанолламин, N-монометиламиноэтанолламин, N-диметиламиноэтанолламин) [27]. Пневмококки на средах с добавлением этаноламина и N-монометиламиноэтанолламина значительно хуже адсорбировали фаг. При этом повышенная концентрация Dp-1 и время инкубации не оказывали существенного влияния на эффективность показателя скорости адсорбции. Авторами отмечено, что штаммы *S. pneumoniae*, культивируемые на питательных средах с этаноламином, в присутствии холина (choline) восстанавливали способность адсорбировать фаг.

Анализ генома фага Dp-1 проведён М. Sabri и соавт. [31]. Фаг имел длину 56 506 пар нуклеотидов, включал 156 взаимодействий и 72 рамки считывания. Содержание G+C в нём составило 40,3%, что близко (39%) к содержанию G+C в геноме *S. pneumoniae*. Последовательность генома Dp-1 загружена в базу данных GenBank под регистрационным номером HQ268735³. Авторы выявили гомологию большинства генов Dp-1 с генами других фагов грамположительных бактерий — как вирулентных, так и умеренных. В частности, установлена отдалённая гомология гена упаковочного кластера (*orf23*) фага Dp-1 и фрагмента гена большой субъединицы терминазы (*orf37*) умеренного фага EJ-1. Каркасный белок Gr41 (авторы назвали белок фага Dp-1 glycoprotein 41), кодируемый *orf41*, оказался гомологичным капсидному белку Gr23 фага *S. aureus* 88 и консервативному домену каркасного белка Gr20 фага *Lactobacillus mv4*. Обнаруженный феномен иллюстрирует последствия генетического обмена между популяциями фагов, который происходит через сообщества «бак-

³ Национальная библиотека медицины. Стрептококковый фаг Dp-1, полный геном.
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/HQ268735>

терий-хозяев».

Следующим литическим фагом *S. pneumoniae*, выделенным из зева здоровых детей С. Ronda и соавт., был фаг Ср-1 семейства *Podoviridae* [32]. Морфологически фаг представлен вытянутым гексагональным капсидом ($65,8 \pm 1,1$ на $42,1 \pm 1,7$ нм) с коротким несокращающимся хвостом (длина $19,3 \pm 1$ нм, ширина $7,5 \pm 1,2$ нм) [25]. Авторы отметили стабильность фага при хранении. Способность Ср-1 инфицировать не только *S. pneumoniae*, но и *S. oralis* отмечена в работе С. Ronda и соавт. [33]. Ср-1 имеет геном линейной двухцепочечной ДНК с концевым белком, ковалентно связанным с его 5'-концами. ДНК фага реплицируется по механизму праймирования белка. Геном имеет 19 343 пары нуклеотидов. Общее содержание G+C в ДНК Ср-1 составляет 38,8%, что коррелирует (39%) с общим содержанием G+C в геноме *S. pneumoniae*. Определены 28 рамок считывания. Для адгезии на поверхности клеточной стенки фагу Ср-1, как и фагу Др-1, необходимы холиновые (choline) остатки [34]. Последовательность генома фага Ср-1 с номером Z47794 выложена в GenBank⁴. Примечательно, что С. Оуеппане и соавт. при секвенировании фага Ср-1 из коллекции Félix d'Hérelle получили последовательность нуклеотидов, отличную от фага Ср-1 Z47794 [27]. В результате Ср-1 Félix d'Hérelle был переименован в SOCP и зарегистрирован в GenBank как фаг KJ617393.1⁵, его геном включает 19 347 п.н. (Ср-1 Z47794 имеет 19 343 п.н.). Установлена возможность лизиса фагами Др-1 и SOCP *S. mitis* [27].

Первым секвенированным умеренным фагом *S. pneumoniae* был фаг MM1. V. Obregón и соавт. определили, что его геном длиной 40 248 п.н. организован 53 открытыми рамками считывания и, по меньшей мере, имеет 5 функциональных кластеров (лизогенный, репликационный, структурный, упакочный, литический). ДНК зрелых фаговых частиц является терминально избыточной и содержит ковалентно связанный белок с 5'-концами. Среднее содержание G+C в ДНК фага MM1 составило 38,4%, что сопоставимо с данными соотношения нуклеотидов в геноме его хозяина — *S. pneumoniae* (39%). Сравнение генома MM1 с геномами других бактериофагов также выявило их сходство с фагами грамположительных бактерий [35].

Электронная микроскопия MM1 установила его принадлежность к семейству *Siphoviridae*. Морфологически фаг имеет форму икосаэдрического капсида (60 нм в диаметре) с длинным несокращающимся хвостом (160 нм в длину) [36]. При этом ре-

акция сайт-специфической рекомбинации, приводящая к интеграции фага в бактериальный геном, опосредуется фаговой интегразой. Процесс происходит путём опознавания и рекомбинации специфических последовательностей ДНК, расположенных в геномах бактерии и фага. Эти «сайты прикрепления» носят названия attB и attP (the bacterial attachment site и the phage attachment site). После встраивания фага в бактериальную клетку образуются два гибридных сайта — attL и attR. Обратная индукция профага предполагает рекомбинацию между attL и attR с образованием attB и attP. E. Gindreau и соавт. идентифицировали и депонировали последовательности attB, attP, attL и attR в GenBank под регистрационными номерами AJ400631, AJ400629, AJ400632 и AJ400630 [36]. Установлено, что гены профага часто оказывают «фенотипическое» влияние на «бактерию-хозяина». Так, в 2006 г. J.M. Loeffler и соавт. изучили лизогенные и нелизогенные штаммы *S. pneumoniae* [37]. В работе использован умеренный фаг MM1-1998 (идентичность последовательностей MM1-1998 с MM1 составила более 99,8%). Лизогенные штаммы *S. pneumoniae* обладали лучшей адгезивной способностью к инертным поверхностям (стекло, пластик) и биологическим тканям (клеточные культуры носоглотки животных). В своём исследовании авторы доказали, что присутствие профага в бактериальной клетке вызывает её фенотипическую модификацию с повышением вирулентности и адаптационных механизмов.

Другим наиболее полно охарактеризованным умеренным фагом *S. pneumoniae* стал фаг EJ-1, выделенный из клинического изолята *S. pneumoniae* 101/87 [38]. Источником выделения фага EJ-1 (индуцирован из бактериальной клетки Митомидином С) был штамм *S. pneumoniae*, полученный из крови пациента с внебольничной пневмонией. Штамм характеризовался устойчивостью к желчи, оптохину, не поддавался серотипированию и нес ген *lytA*, специфичный для всех штаммов *S. pneumoniae* [39]. Умеренный фаг EJ-1, капсид которого представлен 57 нм, имел длинный сокращающийся хвост длиной 130 нм, в последующем был отнесён к семейству *Myoviridae*. Его геном не содержал ковалентно связанных белков. В 2004 г. Р. Ромега и соавт. выложили в GenBank полную геномную последовательность EJ-1 (длиной 42 935 пар нуклеотидов), организованную 73 открытыми рамками считывания и как минимум 5 функциональными кластерами [40]. Среднее содержание G+C в ДНК фага EJ-1 составило 39,6%, идентично (39%) содержанию G+C в геноме *S. pneumoniae* [41].

Активное изучение пневмококковых бактериофагов в дальнейшем продолжилось в плоскости оценки биохимических процессов, происходящих в бактериальной клетке под действием бактериофага, где важным и завершающим этапом является раз-

⁴ Национальная библиотека медицины. Стрептококковый фаг Ср-1, полный геном.

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/Z47794>

⁵ Национальная библиотека медицины. Стрептококковый фаг SOCP, полный геном.

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/KJ617393>

рушение клеточной стенки бактерии и высвобождение зрелых фаговых частиц. Известно, что бактериальный лизис происходит преимущественно за счёт выработки специфических ферментов, кодируемых фагами. Два различных класса литических ферментов были обнаружены в пневмококковых фагах, в их числе амидазы и лизоцим. Все они разлагают муреин путём гидролиза гликозидной связи между N-ацетилглюкозаминном и N-ацетилмурамовой кислотой или между лактильной группой N-ацетилмурамовой кислоты и аминогруппой L-аланина. Фермент Cpl-1, кодируемый фагом Cp-1, является лизоцимом, а ферменты Pal, Mml и Ejl, кодируемые фагами Dp-1, MM1 и EJ-1, — амидазами. Литические ферменты фагов имеют двухдоменную структуру, где C-концевой домен специфически распознаёт и связывает в клеточной стенке бактерии холин (choline), тогда как N-концевой домен отвечает за расщепление связей в пептидогликане [42, 43]. Особенностью лизиса клетки бактериофагом с двухцепочечной ДНК является синтез белка холина (holin), функция которого заключается в создании повреждений в цитоплазматической мембране. Тем самым для муреингидролаз обеспечивается доступ к муреиновому слою клеточной стенки. Как правило, ген, кодирующий холин (holin), и ген, кодирующий эндолизин, располагаются в геноме фага друг за другом. В частности, продуктами генов 21 и 22 в геноме фага Cp-1 являются лизоцим и холин (holin) соответственно. Данный механизм лизиса называется «холин-лизоцим лизисная стратегия» (holin-lysozyme lysis strategy) [44, 45].

Кодируемые фагами ферменты, специфически разрушающие клеточные стенки бактерий, изучают в плоскости проблемы антибиотикорезистентности. Так, в 2003 г. I. Jado и соавт. исследовали фермент лизоцим Cpl-1, кодируемый фагом Cp-1, и фермент амидазу Pal, кодируемую фагом Dp-1 [46]. В качестве продуцента обоих ферментов использовали штамм *E. coli*, несущий рCIP100 или рMSP11. Действие Cpl-1 и Pal тестировано на модели пневмококкового сепсиса у лабораторных животных (мыши). При внутрибрюшинном заражении животных *S. pneumoniae* и однократном (через 10 мин) введении в брюшную полость Cpl-1 или Pal в течение суток авторы наблюдали дозозависимый терапевтический эффект в форме снижения клинических симптомов заболевания. При использовании 40 мкг Cpl-1 или 40 мкг Pal все животные полностью выздоравливали. Отмечен синергический эффект комбинации двух фаговых литических ферментов. На идентичной биологической модели через 1 ч после заражения и совместного внутрибрюшинного введения по 2,5 мкг Cpl-1 и Pal (при этом суммарная доза компонентов 5 мкг была в 8 раз ниже, чем при использовании монокомпонента в дозе 40 мкг) у животных останавливалось развитие инфекционно-

го процесса. Однократная же инъекция 5 мкг любого из двух перечисленных ферментов в отдельности на фоне введения живой культуры *S. pneumoniae* приводила к летальному исходу. Эффект выздоровления в «опытной» группе животных наблюдали и при более поздней (через 2 ч после заражения) инокуляции литических ферментов, в последующем названных энзибиотиками. В отличие от антибиотиков, требующих постоянной фармакологической концентрации активного вещества, достигаемой при строгом интервале дозирования, однократной инъекции энзибиотика было достаточно для подавления роста клинических изолятов *S. pneumoniae*. Авторы считают эти уникальные субстанции многообещающими кандидатами в качестве средств антимикробной терапии [46].

Одной из перспективных стратегий борьбы с инфекционными болезнями человека и животных считается совместное применение антибиотиков и энзибиотиков. На идентичной модели пневмококковой бактериемии у лабораторных мышей определён синергический эффект комбинации антибиотика — даптомицина и энзибиотика — Cpl-1 [47]. Мышам внутрибрюшинным способом вводили *S. pneumoniae* D39, что приводило в течение 72 ч к летальному исходу. При однократной инъекции даптомицина (0,4 мг/кг) выживаемость мышей на 7-й день эксперимента составляла 35%. При введении Cpl-1 (0,4 мг/кг) все животные погибали в течение 72 ч. Совместное внутрибрюшинное введение даптомицина и Cpl-1 (по 0,4 мг/кг каждого вещества) повышало показатель выживаемости до 80%. У выживших животных отсутствовали признаки инфекции, наблюдалась прибавка в массе тела с той же скоростью, что у неинфицированных. При увеличении дозы Cpl-1 в 2,5 раза (с 0,4 до 1,0 мг/кг) и прежней концентрации даптомицина (0,4 мг/кг) выживаемость на 7-й день достигала 95%. Авторы установили, что использование комбинации Cpl-1 и даптомицина, помимо выраженного клинического эффекта, предотвращало появление устойчивых к даптомицину штаммов *S. pneumoniae*. Таким образом, стратегия применения антибиотика и энзибиотика имела у животных высокую эффективность.

М. Harhala и соавт. провели первые экспериментальные исследования безопасности и токсичности двух эндолизинов фагов Dp-1 и Cp-1 на клеточных культурах человека [48]. На первом этапе авторы осуществили профилирование экспрессии генов на микрочипах для двух клеточных линий: FaDu (плоскоклеточный рак глотки, ATCC HTB-43) и SC (макрофаги периферической крови, ATCC CRL-9855). В последующем клеточные линии подвергали воздействию 0,5 мкМ Pal или Cpl-1 в течение 6 ч. Анализ ДНК на микрочипах не показал статистически значимых различий в показателях экспрессии генов изучаемых клеточных культур.

Авторами также на образцах крови 6 здоровых доноров установлено отсутствие потенциального влияния эндолизинов на систему комплемента *ex vivo*. Оценивали активацию системы по классическому, альтернативному и лектиновому путям. В дальнейшем на биологической модели мыши оценивали показатели выработки специфического иммунного ответа на фоне однократного введения каждого из ферментов Pal или Cpl-1. Период оценки составил 50 дней. Индукция IgG характеризовалась медленным увеличением титра антител до 30-го дня, затем показатель выходил на плато. Динамика формирования IgG явилась типичной для иммунного ответа испытываемой биологической модели на вещества белковой природы. У животных не было отмечено негативных соматических и поведенческих реакций, отсутствовала выработка IgE, связанная с развитием гиперчувствительности и аллергических реакций, стабильным оставался уровень провоспалительных цитокинов, существенно не менялся состав микробиома, однако родственные бактерии из группы *S. mitis* проявили чувствительность к Cpl-1 и Pal. Проведённые исследования выявили незначительное влияние энзимотики на клеточные и системные функции организма мелких животных, что предопределило перспективу изучения их фармакокинетики и фармакодинамики на крупных млекопитающих и приматах.

Одним из важных механизмов уклонения *S. pneumoniae* от иммунного ответа является полисахаридная капсула. Помимо функции основного фактора патогенности микроорганизма, её присутствие ингибирует внедрение фага в бактериальную клетку за счёт ограничения доступности рецептора, что доказали в лабораторных условиях P. Lerghon и соавт. [49]. Авторы сравнили чувствительность к фагу неинкапсулированного (R6) и инкапсулированного (D39) штаммов *S. pneumoniae*. Неинкапсулированный (бескапсульный) штамм R6 с 1950-х гг. применяют в качестве лабораторного стандарта, отсутствие капсулы делает его авирулентным и безопасным для работы. Родительским штаммом R6 является штамм R36A (производный штамм D39), полученный выращиванием D39 в присутствии кроличьей антисыворотки путём 36 последовательных пассажей [50]. Инкапсулированный (капсульный) штамм D39 исходно демонстрировал полную устойчивость к фагам SOCP и Dr-1, в отличие от штамма R6. Инактивация D39 по гену *cps2C* приводила к уменьшению размера капсулы и появлению у штамма D39 чувствительности к фагам SOCP и Dr-1, аналогично штамму R6. Таким образом, авторы предположили, что капсула *S. pneumoniae* может влиять на резистентность клетки-хозяина к литическому фагу. На уровень экспрессии капсулы *S. pneumoniae* оказывает влияние ряд факторов [51, 52]. В 1998 г. охарактеризованы два основных фе-

нотипа *S. pneumoniae*, обозначенные как «прозрачный» и «непрозрачный», при этом последний обладал выраженной вирулентностью с содержанием концентрации полисахарида в капсуле выше, чем у «прозрачного», в 1,2–5,6 раза [53]. «Прозрачный» фенотип имел в клеточной стенке в 2,1–3,8 раза большее количество тейхоевых кислот. Выявленные отличия подтверждены культивированием *S. pneumoniae* в питательной среде с радиоактивным изотопом холина (^3H choline), входящим в состав тейхоевой кислоты, которая признана единственным резервуаром холина в бактериальной клетке пневмококка. В то же время уровень экспрессии капсулы *S. pneumoniae* непостоянен и обеспечивает условия, при которых фаговая инфекция не будет всё время ингибироваться капсулой. В связи с этим инкапсулированные штаммы пневмококка также подвержены фаголизису.

Более 90 серотипов *S. pneumoniae* в настоящее время идентифицированы по биохимической структуре капсульного полисахарида, что свидетельствует о высокой пластичности и рекомбинантной изменчивости генома возбудителя, приводящей к формированию устойчивости к антибиотикам. В связи с этим серотипирование *S. pneumoniae* по капсульному полисахариду актуально для внутривидовой идентификации микроорганизма, определения тяжести инфекционного процесса и выявления антимикробной резистентности [54, 55]. Изучение актуальных серотипов *S. pneumoniae* на определённых территориях и в отдельных группах населения в зависимости от возраста, практики применения антибиотиков, клинических проявлений инфекции, демографических характеристик, охвата населения вакцинацией, состава вакцинных штаммов имеет значение в плане персонализированного подхода к лечению и профилактике пневмококковой инфекции [56, 57]. Результаты исследований, проведённых в разных странах, свидетельствуют о том, что более 80% наиболее тяжёлых инвазивных случаев заболеваний, как правило, обусловлены 20 основными серотипами, в их числе 13 вызывают до 70–75% случаев манифестных форм. Повышенной устойчивостью к основным классам антибиотиков характеризуются представители серотипов 23, 19 и 6 [55, 58]. Наиболее часто инвазивные формы у детей до 5 лет вызывают серотипы 4, 6, 9, 14, 18, 19 и 23, в остальных возрастных группах преобладают 4, 6, 9, 12, 14, 19 и 23 [55, 59, 60]. Особого внимания заслуживает информация о циркуляции в России серотипов 19F, 14, 9V/A, 15 A/F, 6 A/B/C/D, 3 и 23F [61–64], часть из них не представлена в составе современных вакцин (15 A/F/C, 6 C/D, 9A). Некоторые ассоциируются с определёнными клиническими формами. Так, серотипы 3 и 14 чаще вызывают пневмонии и плевриты с деструкцией лёгочной ткани [5, 65], серотипы 3 и 19F — острый средний

отит у детей. Г.В. Белошицкий и соавт. отметили, что серотипы 23F, 14, 19F и 3 могут стать причиной развития тяжёлых клинических форм менингита и приводить к летальным исходам [66].

Бактериальные штаммы внутри одного вида и даже подвида могут обладать направленной чувствительностью к фагам, что позволяет успешно использовать бактериофаги для воздействия на определённый биофармацевтический препарат, серовар, фаговар. Одна из серьёзных проблем в борьбе с пневмококковой инфекцией состоит в сложности лабораторной диагностики *S. pneumoniae*, включая внутривидовую идентификацию возбудителя — важный элемент мониторинга за эпидемическим процессом. Основная трудность оценки серотипового пейзажа *S. pneumoniae* связана с отсутствием методов типирования, одновременно обладающих высокой специфичностью, чувствительностью, воспроизводимостью и низкой себестоимостью.

Наиболее известными способами серотипирования *S. pneumoniae* в настоящее время являются реакция набухания капсулы (по Нейфельду), тест латекс-агглютинации и ПЦР-серотипирование. При использовании перечисленных методов в ряде случаев имеют место перекрёстные реакции с антигенами представителей внутри семейства *Streptococcaceae* (*S. oralis*, *S. mitis* и др.) и даже между семействами (*Escherichia coli*, *Klebsiella* и др.) [67]. В связи с широким внедрением вакцинации от пневмококковой инфекции в последние годы происходит смена циркулирующих серотипов. Так, в работе 2021 г. Е.В. Никитиной и соавт. отмечено снижение эффективности метода капсульного ПЦР-серотипирования *S. pneumoniae* за последние 5 лет (2016–2021 гг.) со 100 до 41,6% [68].

Наряду с этим внутривидовая идентификация микроорганизмов с использованием бактериофагов берёт своё начало в 1960-е гг. Одним из первых типизируемых на фаговары видов микроорганизмов был *S. aureus*, использовался международный набор диагностических стафилококковых фагов Давидсона [69, 70]. На протяжении многих лет фаготипирование *S. aureus* помогало эффективно расшифровке эпидемических вспышек при стафилококковых пищевых токсикоинфекциях на предприятиях общественного питания и при зоокоммунальных инфекциях в медицинских организациях. Установлена различная лизирующая способность листерофагов [71].

Лизис отдельных серотипов бактериофагами наблюдали при внутривидовой идентификации *Enterobacter cloacae* [72]. Результаты исследований по фенотипированию *Acinetobacter baumannii* с изучением специфической активности ацинетобактерного бактериофага опубликованы О.С. Федотовой и соавт. [73]. Впервые авторами установлена специфичность ацинетобактерного бактериофага к отдельному сиквенс-типу *A. baumannii* (ST 1167).

Разработка и внедрение альтернативных лабораторных стратегий внутривидового типирования с использованием бактериофагов, направленных на повышение качества идентификации *S. pneumoniae*, является приоритетом в решении молекулярно-биологических и эпидемиологических задач, поскольку несёт значимый потенциал в изучении новых факторов вирулентности, патогенности и антибиотикорезистентности микроорганизмов. С их решением станут возможными глубокая оценка филогенетических связей внутри циркулирующей микробной популяции пневмококков и, как следствие, грамотное обоснование противоэпидемических и профилактических мероприятий при пневмококковой инфекции, включая вакцинопрофилактику. Одно из решений данной проблемы мы видим в разработке оригинального набора бактериофагов специфической направленности на актуальные серотипы или генотипы *S. pneumoniae*.

Заключение

Значимым направлением в области сохранения здоровья и качества жизни населения является борьба с пневмококковой инфекцией путём совершенствования средств и методов специфической профилактики, диагностики и лечения. В этой связи разработка нового антимикробного средства «Бактериофаг Пневмосoccus» с направленностью на отдельные серологические варианты актуальных клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих на территории России, имеет высокую актуальность и соответствует основному направлению Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации⁶ в части перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счёт рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных). Организация научных исследований в этой области знаний позволит выявить новые закономерности циркуляции актуальных серологических вариантов *S. pneumoniae* на отдельных территориях. Существенный вклад в изучение биологии возбудителя внесут созданные в ходе исследований уникальные коллекции штаммов *S. pneumoniae* и штаммов бактерий-продуцентов пневмококковых бактериофагов, а также сами полученные литические фаги *S. pneumoniae* направленного действия. Изучение их структурно-функциональной организации будет способствовать расширению теоретических основ микробиологии для дальнейшего создания новой группы перспективных лекарственных, диагностических и профилактических

⁶ Утверждена Указом Президента Российской Федерации от 01.12.2016 № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации».

средств, что имеет важное народно-хозяйственное значение. Разработка инновационных лечебно-профилактических и диагностических препаратов на основе бактериофагов *S. pneumoniae* существенно снизит циркуляцию штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью и потребление антибиотиков, повысит качество лабораторной диагностики. Исключительно важное социальное значение обсуждаемая тема будет иметь для реабилитации пациентов от последствий постковидной пневмококковой инфекции, в целом окажет положительное влияние на снижение общего уровня заболеваемости и смертности населения от инфекционной патологии, сохранит здоровье и качество жизни, улучшит демографическую ситуацию в стране.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Голоднова С.О., Фельдблюм И.В., Семериков В.В., Николенько В.В., Захарова Ю.А. Распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* среди медицинских работников и оценка эффективности вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (1): 50–4.
2. van Hoek A.J., Andrews N., Waight P.A., Stowe J., Gates P., George R., et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J. Infect.* 2012; (1): 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.02.017>
3. Баранов А., Намазова Л., Таточенко В. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5(1): 7–12.
4. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14(1): 4–16. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1108>
5. Сидоренко С.В., Савинова Т.А., Ильина Е.Н., Сырочкина М.А. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; (5-6): 11–8.
6. Mayanskiy N., Kulichenko T., Alyabieva N., Brzhozovskaya E., Ponomarenko O., Savinova T., et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 94(4): 385–90. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010>
7. Савинова Т.А., Филимонова О.Ю., Грудинина С.А., Сидоренко С.В. Генетическое разнообразие пенициллинустойчивых *Streptococcus pneumoniae*. *Журнал инфектологии*. 2009; 1(4): 66–71. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2009-1-4-66-71>
8. Цветкова И.А., Беланов С.С., Гостев В.В., Калиногорская О.С., Волкова М.О., Мохов А.С. и др. Клональная структура популяции изолятов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих в России с 1980 по 2017 гг. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019; (5-6): 22–31. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100027>
9. Родигина А.М. *Пневмококковый бактериофаг и его применение для лечения ползучей язвы роговицы*. Пермь: Звезда; 1938.
10. Беляев И.А., Беляев А.М. Анализ экологических показателей микрофлоры носоглотки и их влияние на носительство инвазивных форм *Streptococcus pneumoniae*. *Медицина и экология*. 2017; (1): 78–88.
11. Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Кичикова В.В., Никифоров В.А. Исследование ассоциаций бактерий в микробиоценозе слизистой носоглотки практически здоровых людей. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2012; (2-3): 20–4.
12. Хуснутдинова Л.М. Модификация биологических свойств бактерий в условиях ассоциации индигенной и патогенной микрофлоры. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2006; (12): 11–5.
13. Fujimori I., Kikushima K., Hisamatsu K., Nozawa I., Goto R., Murakami Y. Interaction between oral alpha-streptococci and group A streptococci in patients with tonsillitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1997; 106: 571–4. <https://doi.org/10.1177/000348949710600708>
14. Fujimori I., Yamada T. Incidence of alpha-streptococcus having inhibitory activity against beta-streptococcus in patients with tonsillitis. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 1992; 95(3): 400–8. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.95.400> (in Japanese)
15. Dajani A.S., Tom M.C., Law D.J. Viridins, bacteriocins of alpha-hemolytic streptococci: isolation, characterization, and partial purification. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1976; 9(1): 81–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.9.1.81>
16. Tzannetis S.E., Bigis A., Konidaris N., Ioannidis H., Genimatas V., Papavassiliou J. In-vitro bacteriocin-mediated antagonism by oral streptococci against human carrier strains of staphylococci. *J. Appl. Bacteriol.* 1991; 70(4): 294–301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1991.tb02939.x>
17. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F., Loland L., Halkjaer L.B., Bønnelykke K., et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(15): 1487–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052632>
18. Gross E.L., Beall C.J., Kutsch S.R., Firestone N.D., Leys E.J., Griffen A.L. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047722>
19. Roberts F.A., Darveau R.P. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol 2000*. 2015; 69(1): 18–27. <https://doi.org/10.1111/prd.12087>
20. Акимкин В.Г., Алимов А.В., Поляков В.С. Эпидемиологическая эффективность применения бактериофагов для профилактики острых респираторных инфекций бактериальной этиологии в организованных коллективах. *Бактериология*. 2016; 1(1): 80–7. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2016-1-80-87>
21. Kot W., Sabri M., Gingras H., Ouellette M., Tremblay D.M., Moineau S. Complete genome sequence of *Streptococcus pneumoniae* virulent Phage MS1. *Genome Announc.* 2017; 5(28): 4–5. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00333-17>
22. Martin-Galiano A.J., García E. *Streptococcus pneumoniae*: a plethora of temperate bacteriophages with a role in host genome rearrangement. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 775402. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.775402>
23. McDonnell M., Ronda C., Tomasz A. “Diplophage”: a bacteriophage of *Diplococcus pneumoniae*. *Virology*. 1975; 63(2): 577–82. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(75\)90329-3](https://doi.org/10.1016/0042-6822(75)90329-3)
24. Ouennane S., Leprohon P., Moineau S. Diverse virulent pneumophages infect *Streptococcus mitis*. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0118807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118807>
25. Lopez R., Ronda C., Tomasz A., Portoles A. Properties of

- "diphophage": a lipid-containing bacteriophage. *J. Virol.* 1977; 24(1): 201–10. <https://doi.org/10.1128/jvi.24.1.201-210.1977>
27. Lopez R., Garcia E., Garcia P., Ronda C., Tomasz A. Choline-containing bacteriophage receptors in *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 1982; 151(3): 1581–90. <https://doi.org/10.1128/jb.151.3.1581-1590.1982>
 28. Rosenow C., Ryan P., Weiser J.N., Johnson S., Fontan P., Ortvist A., et al. Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol. Microbiol.* 1997; 25(5): 819–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1997.mmi494.x>
 29. Luo R., Mann B., Lewis W.S., Rowe A., Heath R., Stewart M.L., et al. Solution structure of choline binding protein A, the major adhesin of *Streptococcus pneumoniae*. *EMBO J.* 2005; 24(1): 34–43. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600490>
 30. Marks L.R., Parameswaran G.I., Hakansson A.P. Pneumococcal interactions with epithelial cells are crucial for optimal biofilm formation and colonization in vitro and in vivo. *Infect. Immun.* 2012; 80(8): 2744–60. <https://doi.org/10.1128/IAI.00488-12>
 31. Sabri M., Häuser R., Ouellette M., Liu J., Dehbi M., Moeck G., et al. Genome annotation and intraviral interactions for the *Streptococcus pneumoniae* virulent phage Dp-1. *J. Bacteriol.* 2011; 193(2): 551–62. <https://doi.org/10.1128/JB.01117-10>
 32. Ronda C., López R., García E. Isolation and characterization of a new bacteriophage, Cp-1, infecting *Streptococcus pneumoniae*. *J. Virol.* 1981; 40(2): 551–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.40.2.551-559.1981>
 33. Ronda C., García J.L., López R. Infection of *Streptococcus oralis* NCTC 11427 by pneumococcal phages. *FEMS Microbiol. Lett.* 1989; 53(1-2): 187–92. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1989.tb03620.x>
 34. Martín A.C., López R., García P. Analysis of the complete nucleotide sequence and functional organization of the genome of *Streptococcus pneumoniae* bacteriophage Cp-1. *J. Virol.* 1996; 70(6): 3678–87. <https://doi.org/10.1128/JVI.70.6.3678-3687.1996>
 35. Obregón V., García J.L., García E., López R., García P. Genome organization and molecular analysis of the temperate bacteriophage MM1 of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 2003; 185(7): 2362–8. <https://doi.org/10.1128/JB.185.7.2362-2368.2003>
 36. Gindreau E., López R., García P. MM1, a temperate bacteriophage of the type 23F Spanish/USA multiresistant epidemic clone of *Streptococcus pneumoniae*: structural analysis of the site-specific integration system. *J. Virol.* 2000; 74(17): 7803–13. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.17.7803-7813.2000>
 37. Loeffler J.M., Fischetti V.A. Lysogeny of *Streptococcus pneumoniae* with MM1 phage: improved adherence and other phenotypic changes. *Infect. Immun.* 2006; 74(8): 4486–95. <https://doi.org/10.1128/IAI.00020-06>
 38. Díaz E., López R., García J.L. EJ-1, a temperate bacteriophage of *Streptococcus pneumoniae* with a Myoviridae morphotype. *J. Bacteriol.* 1992; 174(17): 5516–25. <https://doi.org/10.1128/JB.174.17.5516-5525.1992>
 39. Díaz E., López R., García J.L. Role of the major pneumococcal autolysin in the atypical response of a clinical isolate of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 1992; 174(17): 5508–15. <https://doi.org/10.1128/JB.174.17.5508-5515.1992>
 40. Romero P., López R., García E. Genomic organization and molecular analysis of the inducible prophage EJ-1, a mosaic myovirus from an atypical pneumococcus. *Virology.* 2004; 322(2): 239–52. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.01.029>
 41. Sheehan M.M., García J.L., Lopez R., García P. The lytic enzyme of pneumococcal phage Dp-1: a chimeric lysine of intergeneric origin. *Mol. Microbiol.* 1997; 25(4): 717–25. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.5101880.x>
 42. Monterroso B., Sáiz J.L., García P., García J.L., Menéndez M. Insights into the structure-function relationships of pneumococcal cell wall lysozymes, LytC and Cpl-1. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(42): 28618–28. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802808200>
 43. Young R. Bacteriophage lysis: mechanism and regulation. *Microbiol. Rev.* 1992; 56(3): 430–81. <https://doi.org/10.1128/MR.56.3.430-481.1992>
 44. Wang I.N., Smith D.L., Young R. Holins: the protein clocks of bacteriophage infections. *Annu. Rev. Microbiol.* 2000; 54: 799–825. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.799>
 45. Jado I., López R., García E., Fenoll A., Casal J., García P. Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Phage lytic enzymes as therapy for antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection in a murine sepsis model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52(6): 967–73. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg485>
 46. Vouillamoz J., Entenza J.M., Giddey M., Fischetti V.A., Moreillon P., Resch G. Bactericidal synergism between daptomycin and the phage lysin Cpl-1 in a mouse model of pneumococcal bacteraemia. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 42(5): 416–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.06.020>
 47. Harhala M., Nelson D.C., Miernikiewicz P., Heselphoth R.D., Brzezicka B., Majewska J., et al. Safety studies of pneumococcal endolysins Cpl-1 and Pal. *Viruses.* 2018; 10(11): 638. <https://doi.org/10.3390/v10110638>
 48. Leprohon P., Gingras H., Ouennane S., Moineau S., Ouellette M. A genomic approach to understand interactions between *Streptococcus pneumoniae* and its bacteriophages. *BMC Genomics.* 2015; 18(16): 972. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2134-8>
 49. Avery O.T., Macleod C.M., McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J. Exp. Med.* 1944; 79(2): 137–58. <https://doi.org/10.1084/jem.79.2.137>
 50. Manso A.S., Chai M.H., Atack J.M., Furi L., De Ste Croix M., Haigh R., et al. A random six-phase switch regulates pneumococcal virulence via global epigenetic changes. *Nat. Commun.* 2014; 5: 5055. <https://doi.org/10.1038/ncomms6055>
 51. Weiser J.N., Austrian R., Sreenivasan P.K., Masure H.R. Phase variation in pneumococcal opacity: relationship between colonial morphology and nasopharyngeal colonization. *Infect. Immun.* 1994; 62(6): 2582–9. <https://doi.org/10.1128/IAI.62.6.2582-2589.1994>
 52. Kim J.O., Weiser J.N. Association of intrastrain phase variation in quantity of capsular polysaccharide and teichoic acid with the virulence of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* 1998; 177(20): 368–77. <https://doi.org/10.1086/514205>
 53. Messaoudi M., Milenkov M., Albrich W.C., van der Linden M.P.G., Bénét T., Chou M., et al. The relevance of a novel quantitative assay to detect up to 40 major *Streptococcus pneumoniae* serotypes directly in clinical nasopharyngeal and blood specimens. *PLoS ONE.* 2016; 11(3): e0151428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151428>
 54. Зарипова А.З., Баязитова Л.Т., Топкина О.Ф., Чазова Т.А., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш. и др. Фенотипические и генотипические свойства *Streptococcus pneumoniae* при бактерионосительстве. *Практическая медицина.* 2018; 16(9): 106–12.
 55. Feldman C., Anderson R. Epidemiology, virulence factors and management of the pneumococcus. *F1000Res.* 2016; 5: 2320. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9283.1>
 56. Зайцев А.А., Акимкин В.Г., Брико Н.И. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций: в фокусе взрослые из организованных коллективов. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2018; (4): 72–81. <https://doi.org/10.18565/epidem.2018.4.72-81>
 57. Протасова И.Н., Бахарева Н.В., Перьянова О.В., Елистратова Т.А., Коваль М.В. Смена серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей, вакцинированных 7-валентной конъюгированной вакциной. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014; (5): 67–71.

58. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15(1): 58–74. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1844>

59. Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; (1): 28–42. <https://doi.org/10.15690/vramn1404>

60. Козлов Р.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2001; 13(2): 177–87.

61. Голубкова А.А., Сомова А.В. Роль *Streptococcus pneumoniae* в этиологии внебольничных пневмоний в крупном промышленном регионе Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; (3): 29–33. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.29-33>

62. van Gils E.J., Veenhoven R.H., Hak E., Rodenburg G.D., Keijzers W.C., Bogaert D., et al. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA*. 2010; 304(10): 1099–106. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1290>

63. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 3: 7–11. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x>

64. Reinert R.R., Paradiso P., Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Rev. Vaccines*. 2010; 9(3): 229–36. <https://doi.org/10.1586/erv.10.6>

65. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Королева М.А. Серотиповой пейзаж пневмококков, выделенных при пневмококковом менингите, в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14(2): 19–25. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-19-25>

66. Slotved H.C., Kalsoft M., Skovsted I.C., Kerrn M.B., Espersen F. Simple, rapid latex agglutination test for serotyping of pneumococci (Pneumotest-Latex). *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(6): 2518–22. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.6.2518-2522.2004>

67. Никитина Е.В., Цветкова И.А., Калиногорская О.С., Гостев В.В., Беланов С.С., Мохов А.С. и др. Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; (11-12): 18–24. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-18-24>

68. Davidson I. A collaborative investigation of phages for typing bovine staphylococci. *Bull. World Health Organ.* 1972; 46(1): 81–98.

69. Blair J.E., Williams R.E.O. Phage typing of staphylococci. *Bull. World Health Organ.* 1961; 24: 771–84.

70. Vongkamjan K., Switt A.M., den Bakker H.C., Fortes E.D., Wiedmann M. Silage collected from dairy farms harbors an abundance of listeriophages with considerable host range and genome size diversity. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 78(24): 8666–75. <https://doi.org/10.1128/AEM.01859-12>

71. Gaston M.A. Isolation and selection of a bacteriophage-typing set for *Enterobacter cloacae*. *J. Med. Microbiol.* 1987; 24(4): 285–90. <https://doi.org/10.1099/00222615-24-4-285>

72. Федотова О.С., Захарова Ю.А., Остапчук А.В., Бажанова У.А., Захаров А.А. Фенотипический профиль актуальных полирезистентных сикквенса-типов (ST 1167, ST 944, ST 208 *Acinetobacter baumannii*). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(6): 639–47. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-170>

REFERENCES

1. Golodnova S.O., Fel'dblyum I.V., Semerikov V.V., Nikolenko V.V., Zakharova Yu.A. The prevalence of carriage of *Streptococcus pneumoniae* among medical specialists and evaluation of their vaccination. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2014; (1): 50–4. (in Russian)
2. van Hoek A.J., Andrews N., Waight P.A., Stowe J., Gates P., George R., et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J. Infect.* 2012; (1): 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.02.017>
3. Baranov A., Namazova L., Tatochenko V. Pneumococcal infection and associated diseases - a serious problem of modern health care. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2008; 5(1): 7–12. (in Russian)
4. Sinopal'nikov A.I., Romanovskikh A.G. The management of lower respiratory tract infections in adult patients. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 14(1): 4–16. (in Russian)
5. Mayanskiy N.A., Alyab'eva N.M., Lazareva A.V., Katosova L.K. Serotype diversity and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2014; (7-8): 38–45. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1108> (in Russian)
6. Sidorenko S.V., Savinova T.A., Il'ina E.N., Syrochkina M.A. Population pattern of pneumococci with lower susceptibility to penicillin and prospects of antipneumococcal vaccination to control antibiotic resistance distribution. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; (5-6): 11–8. (in Russian)
7. Mayanskiy N., Kulichenko T., Alyabieva N., Brzhozovskaya E., Ponomarenko O., Savinova T., et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 94(4): 385–90. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010>
8. Savinova T.A., Filimonova O.Yu., Grudinina S.A., Sidorenko S.V. Genetic diversity of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Zhurnal infektologii*. 2009; 1(4): 66–71. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2009-1-4-66-71> (in Russian)
9. Tsvetkova I.A., Belanov S.S., Gostev V.V., Kalinogorskaya O.S., Volkova M.O., Mokhov A.S., et al. Clonality of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia, circulating from 1980 to 2017. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2019; (5-6): 22–31. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100027> (in Russian)
10. Rodigina A.M. *Pneumococcal Bacteriophage and Its Use in the Treatment Creeping Ulcer of the Cornea [Pnevmoкокковyy bakteriofag i ego primeneniye dlya lecheniya polzuchey yazvy rogovitsy]*. Perm': Zvezda; 1938. (in Russian)
11. Belyaev I.A., Belyaev A.M. Analysis of environmental indices of nasopharynx microflora and their influence on the carriage of *Streptococcus pneumoniae* invasive forms. *Medsina i ekologiya*. 2017; (1): 78–88. (in Russian)
12. Belyaeva E.V., Ermolina G.B., Kichikova V.V., Nikiforov V.A. A study of bacteria associations in the microbiocenosis of nasopharynx of practically healthy persons. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*. 2012; (2-3): 20–4. (in Russian)
13. Khusnutdinova L.M. Modification of the biological properties of bacteria under conditions of association of indigenous and pathogenic microflora. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvenno-go universiteta*. 2006; (12): 11–5. (in Russian)
14. Fujimori I., Kikushima K., Hisamatsu K., Nozawa I., Goto R., Murakami Y. Interaction between oral alpha-streptococci and group A streptococci in patients with tonsillitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1997; 106: 571–4. <https://doi.org/10.1177/000348949710600708>
15. Fujimori I., Yamada T. Incidence of alpha-streptococcus having inhibitory activity against beta-streptococcus in patients with

- tonsillitis. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 1992; 95(3): 400–8. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.95.400> (in Japanese)
16. Dajani A.S., Tom M.C., Law D.J. Viridins, bacteriocins of alpha-hemolytic streptococci: isolation, characterization, and partial purification. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1976; 9(1): 81–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.9.1.81>
 17. Tzannetis S.E., Bigis A., Konidaris N., Ioannidis H., Genimatas V., Papavassiliou J. In-vitro bacteriocin-mediated antagonism by oral streptococci against human carrier strains of staphylococci. *J. Appl. Bacteriol.* 1991; 70(4): 294–301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1991.tb02939.x>
 18. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F., Loland L., Halkjaer L.B., Bønnelykke K., et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(15): 1487–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052632>
 19. Gross E.L., Beall C.J., Kutsch S.R., Firestone N.D., Leys E.J., Griffen A.L. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047722>
 20. Roberts F.A., Darveau R.P. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol 2000*. 2015; 69(1): 18–27. <https://doi.org/10.1111/prd.12087>
 21. Akimkin V.G., Alimov A.V., Polyakov V.S. The epidemiological efficiency of the use of bacteriophages for prevention of acute respiratory bacterial infections in organized groups. *Bakteriologiya*. 2016; 1(1): 80–7. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2016-1-80-87> (in Russian)
 22. Kot W., Sabri M., Gingras H., Ouellette M., Tremblay D.M., Moineau S. Complete genome sequence of *Streptococcus pneumoniae* virulent Phage MS1. *Genome Announc.* 2017; 5(28): 4–5. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00333-17>
 23. Martín-Galiano A.J., García E. Streptococcus pneumoniae: a plethora of temperate bacteriophages with a role in host genome rearrangement. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 775402. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.775402>
 24. McDonnell M., Ronda C., Tomasz A. “Diplophage”: a bacteriophage of *Diplococcus pneumoniae*. *Virology*. 1975; 63(2): 577–82. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(75\)90329-3](https://doi.org/10.1016/0042-6822(75)90329-3)
 25. Ouennane S., Leprohon P., Moineau S. Diverse virulent pneumophages infect *Streptococcus mitis*. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0118807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118807>
 26. Lopez R., Ronda C., Tomasz A., Portoles A. Properties of “diplophage”: a lipid-containing bacteriophage. *J. Virol.* 1977; 24(1): 201–10. <https://doi.org/10.1128/jvi.24.1.201-210.1977>
 27. Lopez R., Garcia E., Garcia P., Ronda C., Tomasz A. Choline-containing bacteriophage receptors in *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 1982; 151(3): 1581–90. <https://doi.org/10.1128/jb.151.3.1581-1590.1982>
 28. Rosenow C., Ryan P., Weiser J.N., Johnson S., Fontan P., Ortvist A., et al. Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol. Microbiol.* 1997; 25(5): 819–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1997.mmi494.x>
 29. Luo R., Mann B., Lewis W.S., Rowe A., Heath R., Stewart M.L., et al. Solution structure of choline binding protein A, the major adhesin of *Streptococcus pneumoniae*. *EMBO J.* 2005; 24(1): 34–43. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600490>
 30. Marks L.R., Parameswaran G.I., Hakansson A.P. Pneumococcal interactions with epithelial cells are crucial for optimal biofilm formation and colonization *in vitro* and *in vivo*. *Infect. Immun.* 2012; 80(8): 2744–60. <https://doi.org/10.1128/IAI.00488-12>
 31. Sabri M., Häuser R., Ouellette M., Liu J., Dehbi M., Moeck G, et al. Genome annotation and intraviral interactome for the *Streptococcus pneumoniae* virulent phage Dp-1. *J. Bacteriol.* 2011; 193(2): 551–62. <https://doi.org/10.1128/JB.01117-10>
 32. Ronda C., López R., García E. Isolation and characterization of a new bacteriophage, Cp-1, infecting *Streptococcus pneumoniae*. *J. Virol.* 1981; 40(2): 551–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.40.2.551-559.1981>
 33. Ronda C., García J.L., López R. Infection of *Streptococcus oralis* NCTC 11427 by pneumococcal phages. *FEMS Microbiol. Lett.* 1989; 53(1-2): 187–92. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1989.tb03620.x>
 34. Martín A.C., López R., García P. Analysis of the complete nucleotide sequence and functional organization of the genome of *Streptococcus pneumoniae* bacteriophage Cp-1. *J. Virol.* 1996; 70(6): 3678–87. <https://doi.org/10.1128/JVI.70.6.3678-3687.1996>
 35. Obregón V., García J.L., García E., López R., García P. Genome organization and molecular analysis of the temperate bacteriophage MM1 of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 2003; 185(7): 2362–8. <https://doi.org/10.1128/JB.185.7.2362-2368.2003>
 36. Gindreau E., López R., García P. MM1, a temperate bacteriophage of the type 23F Spanish/USA multiresistant epidemic clone of *Streptococcus pneumoniae*: structural analysis of the site-specific integration system. *J. Virol.* 2000; 74(17): 7803–13. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.17.7803-7813.2000>
 37. Loeffler J.M., Fischetti V.A. Lysogeny of *Streptococcus pneumoniae* with MM1 phage: improved adherence and other phenotypic changes. *Infect. Immun.* 2006; 74(8): 4486–95. <https://doi.org/10.1128/IAI.00020-06>
 38. Díaz E., López R., García J.L. EJ-1, a temperate bacteriophage of *Streptococcus pneumoniae* with a *Myoviridae* morphotype. *J. Bacteriol.* 1992; 174(17): 5516–25. <https://doi.org/10.1128/JB.174.17.5516-5525.1992>
 39. Díaz E., López R., García J.L. Role of the major pneumococcal autolysin in the atypical response of a clinical isolate of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 1992; 174(17): 5508–15. <https://doi.org/10.1128/JB.174.17.5508-5515.1992>
 40. Romero P., López R., García E. Genomic organization and molecular analysis of the inducible prophage EJ-1, a mosaic myovirus from an atypical *Pneumococcus*. *Virology*. 2004; 322(2): 239–52. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.01.029>
 41. Sheehan M.M., García J.L., Lopez R., Garcia P. The lytic enzyme of pneumococcal phage Dp-1: a chimeric lysine of intergeneric origin. *Mol. Microbiol.* 1997; 25(4): 717–25. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.5101880.x>
 42. Monterroso B., Sáiz J.L., García P., García J.L., Menéndez M. Insights into the structure-function relationships of pneumococcal cell wall lysozymes, LytC and Cpl-1. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(42): 28618–28. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802808200>
 43. Young R. Bacteriophage lysis: mechanism and regulation. *Microbiol. Rev.* 1992; 56(3): 430–81. <https://doi.org/10.1128/MR.56.3.430-481.1992>
 44. Wang I.N., Smith D.L., Young R. Holins: the protein clocks of bacteriophage infections. *Annu. Rev. Microbiol.* 2000; 54: 799–825. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.799>
 45. Jado I., López R., García E., Fenoll A., Casal J., García P. Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Phage lytic enzymes as therapy for antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection in a murine sepsis model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52(6): 967–73. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg485>
 46. Vouillamoz J., Entenza J.M., Giddey M., Fischetti V.A., Moreillon P., Resch G. Bactericidal synergism between daptomycin and the phage lysin Cpl-1 in a mouse model of pneumococcal bacteraemia. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 42(5): 416–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.06.020>
 47. Harhala M., Nelson D.C., Miernikiewicz P., Heselpoth R.D., Brzezicka B., Majewska J., et al. Safety studies of pneumococ-

- cal endolysins Cpl-1 and Pal. *Viruses*. 2018; 10(11): 638. <https://doi.org/10.3390/v10110638>
48. Leprohon P., Gingras H., Ouennane S., Moineau S., Ouellette M. A genomic approach to understand interactions between *Streptococcus pneumoniae* and its bacteriophages. *BMC Genomics*. 2015; 18(16): 972. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2134-8>
49. Avery O.T., Macleod C.M., McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of *Pneumococcal* types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. *J. Exp. Med.* 1944; 79(2): 137–58. <https://doi.org/10.1084/jem.79.2.137>
50. Manso A.S., Chai M.H., Atack J.M., Furi L., De Ste Croix M., Haigh R., et al. A random six-phase switch regulates pneumococcal virulence via global epigenetic changes. *Nat. Commun.* 2014; 5: 5055. <https://doi.org/10.1038/ncomms6055>
51. Weiser J.N., Austrian R., Sreenivasan P.K., Masure H.R. Phase variation in pneumococcal opacity: relationship between colonial morphology and nasopharyngeal colonization. *Infect. Immun.* 1994; 62(6): 2582–9. <https://doi.org/10.1128/IAI.62.6.2582-2589.1994>
52. Kim J.O., Weiser J.N. Association of intrastrain phase variation in quantity of capsular polysaccharide and teichoic acid with the virulence of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* 1998; 177(20): 368–77. <https://doi.org/10.1086/514205>
53. Messaoudi M., Milenkov M., Albrich W.C., van der Linden M.P.G., Bénét T., Chou M., et al. The relevance of a novel quantitative assay to detect up to 40 major *Streptococcus pneumoniae* serotypes directly in clinical nasopharyngeal and blood specimens. *PLoS ONE*. 2016; 11(3): e0151428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151428>
54. Zaripova A.Z., Bayazitova L.T., Tyupkina O.F., Chazova T.A., Tyurin Yu.A., Isaeva G.Sh., et al. Phenotypic and genotypic properties of *Streptococcus pneumoniae* in case of bacteria carrying. *Prakticheskaya meditsina*. 2018; 16(9): 106–12. (in Russian)
55. Feldman C., Anderson R. Epidemiology, virulence factors and management of the *Pneumococcus*. *F1000Res*. 2016; 5: 2320 <https://doi.org/10.12688/f1000research.9283.1>
56. Zaytsev A.A., Akimkin V.G., Briko N.I. Vaccines for the prevention of pneumococcal infections: a case study of adults from organized collectives. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2018; (4): 72–81. <https://doi.org/10.18565/epidem.2018.4.72-81> (in Russian)
57. Protasova I.N., Bakhareva N.V., Per'yanova O.V., Elistratova T.A., Koval' M.V. Changing *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children vaccinated with 7-valent conjugate vaccine. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2014; (5): 67–71. (in Russian)
58. Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Chemakina D.S. Theoretical background and real results: a data review on vaccine prevention of pneumococcal infection in the world. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018; 15(1): 58–74. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1844> (in Russian)
59. Briko N.I., Korshunov V.A., Lomonosov K.S. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2021; (1): 28–42. <https://doi.org/10.15690/vramn1404> (in Russian)
60. Kozlov R.S., Chagaryan A.N., Kozlova L.V., Murav'ev A.A. Serological characteristics and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children 0–5 years of age in different regions of Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2001; 13(2): 177–87. (in Russian)
61. Golubkova A.A., Somova A.V. Role of *Streptococcus pneumoniae* in the etiology of community-acquired pneumonia in a large industrial region of the Russian Federation. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; (3): 29–33. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.29-33> (in Russian)
62. van Gils E.J., Veenhoven R.H., Hak E., Rodenburg G.D., Keijzers W.C., Bogaert D., et al. *Pneumococcal* conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA*. 2010; 304(10): 1099–106. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1290>
63. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 3: 7–11. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x>
64. Reinert R.R., Paradiso P., Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Rev. Vaccines*. 2010; 9(3): 229–36. <https://doi.org/10.1586/erv.10.6>
65. Beloshitskiy G.V., Koroleva I.S., Koroleva M.A. Landscape of serotypes *Pneumococcus* isolate with pneumococcal meningitis in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2015; 14(2): 19–25. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-19-25> (in Russian)
66. Slotved H.C., Kalsoft M., Skovsted I.C., Kerrn M.B., Espersen F. Simple, rapid latex agglutination test for serotyping of *Pneumococci* (Pneumotest-Latex). *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(6): 2518–22. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.6.2518-2522.2004>
67. Nikitina E.V., Tsvetkova I.A., Kalinogorskaya O.S., Gostev V.V., Belanov S.S., Mokhov A.S., et al. Serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* in children with respiratory infections, optimization of molecular assessment methods. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2021; (11-12): 18–24. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-18-24> (in Russian)
68. Davidson I. A collaborative investigation of phages for typing bovine *Staphylococci*. *Bull. World Health Organ.* 1972; 46(1): 81–98.
69. Blair J.E., Williams R.E.O. Phage typing of *Staphylococci*. *Bull. World Health Organ.* 1961; 24: 771–84.
70. Vongkamjan K., Switt A.M., den Bakker H.C., Fortes E.D., Wiedmann M. Silage collected from dairy farms harbors an abundance of listeriophages with considerable host range and genome size diversity. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 78(24): 8666–75. <https://doi.org/10.1128/AEM.01859-12>
71. Gaston M.A. Isolation and selection of a bacteriophage-typing set for *Enterobacter cloacae*. *J. Med. Microbiol.* 1987; 24(4): 285–90. <https://doi.org/10.1099/00222615-24-4-285>
72. Fedotova O.S., Zakharova Yu.A., Ostapchuk A.V., Bazhanova U.A., Zakharov A.A. Phenotypic profile of priority multiresistant *Acinetobacter baumannii* sequence types (ST 1167, ST 944, ST 208). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021; 98(6): 639–47. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-170> (in Russian)

Информация об авторах

Захарова Юлия Александровна  — д.м.н., доц., рук. отдела эпидемиологии вирусных инфекций ЕНИИВИ ГНЦ ВБ «Вектор», Екатеринбург, Россия, zakharova_ya@eniivi.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3416-0902>

Иващенко Иван Александрович — старший лаборант лаб. респираторных вирусных инфекций отдела эпидемиологии вирусных инфекций ЕНИИВИ ГНЦ ВБ «Вектор», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3584-9528>

Болгарова Екатерина Викторовна — н.с. лаб. респираторных вирусных инфекций отдела эпидемиологии вирусных инфекций ЕНИИВИ ГНЦ ВБ «Вектор», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6140-2546>

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 31.08.2022;
принята к публикации 19.10.2022;
опубликована 30.10.2022

Information about the authors

Yuliya A. Zakharova  — D. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of epidemiology of viral infections, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Yekaterinburg, Russia, zakharova_ya@eniivi.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3416-0902>

Ivan A. Ivashchenko — senior laboratory assistant, Laboratory of respiratory viral infections, Department of epidemiology of viral infections, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3584-9528>

Ekaterina V. Bolgarova — researcher, Laboratory of respiratory viral infections, Department of epidemiology of viral infections, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6140-2546>

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 31.08.2022;
accepted for publication 19.10.2022;
published 30.10.2022