



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

196 Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

202 Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход?

213 Ткачев П.В., Гончаров А.Е., Дмитриев А.В. Умеренные бактериофаги энтерококков: генетические особенности и практическое применение

Антимикробные препараты

220 Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции

226 Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые проблемы, связанные с безопасностью антибактериальной терапии у больных COVID-19

Антибиотикорезистентность

236 Павлова А.С., Егорова А.Е., Крутова Н.Е., Саенко С.С., Михайлова Ю.В., Гусева А.Н., Чеботарь И.В., Подколзин А.Т., Кулешов К.В., Акимкин В.Г. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории России (2016–2020 гг.)

248 Позднякова-Филатова И.Ю., Загоскин А.А., Захарова М.В., Нагорных М.О. Анализ генов, кодирующих белки семейства МБЛ-подобных металлопротеиназ, штамма-деструктора компонентов нефти *Pseudomonas putida* BS3701

Микробиологическая диагностика

254 Азизов И.С., Мартинович А.А. Выявление *mcg-1*-опосредованной резистентности к полимиксинам у бактерий порядка *Enterobacteriales* методом нанесения хелаторов на диск с колистином

Опыт работы

261 Андреев С.С., Рязанцева Е.В., Мальцева Н.П., Мутовина З.Ю., Фомина Д.С., Лысенко М.А. Инфекционный эндокардит, вызванный *Corynebacterium amycolatum*, у пациента с COVID-19 тяжелого течения: описание клинического случая

268 Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода

274 Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Ананичева Н.А., Васильева Ю.Ю., Чуркина Е.А. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование

283 Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н. Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией

Умеренные бактериофаги энтерококков: генетические особенности и практическое применение

Ткачев П.В., Гончаров А.Е., Дмитриев А.В.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Павел Владимирович Ткачев
Эл. почта: weaver.paul94@gmail.com

Ключевые слова: *Enterococcus* spp., умеренные бактериофаги, антибиотикорезистентность, фаготерапия, биотехнология.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Умеренные бактериофаги представляют интерес в качестве носителей и векторов факторов патогенности, определяющих эпидемический потенциал условно-патогенных бактерий, а также в качестве объектов биотехнологии. В данном обзоре представлена ретроспектива исследований умеренных бактериофагов, инфицирующих бактерии рода *Enterococcus*, включая штаммы, обуславливающие развитие нозокомиальных инфекций. Рассмотрены генетические особенности умеренных энтерококковых бактериофагов, а также описываются варианты их потенциального практического применения в медицине – как уже используемые, так и разрабатываемые.

Review

Temperate enterococcal bacteriophages: genetic features and practical application

Tkachev P.V., Goncharov A.E., Dmitriev A.V.

Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Pavel V. Tkachev
E-mail: weaver.paul94@gmail.com

Key words: *Enterococcus* spp., temperate bacteriophages, antimicrobial resistance, phage therapy, biotechnology.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Temperate bacteriophages are of interest as carriers and vectors of pathogenicity factors that determine an epidemic potential of opportunistic bacteria as well as biotechnology objects. This review describes studies of temperate bacteriophages infecting bacteria of the genus *Enterococcus*, including strains associated with the development of nosocomial infections. Genetic features of moderate enterococcal phages as well as their potential for practical application in medicine are considered.

Введение

Феномен бактериофагии привлекает внимание исследователей на протяжении более сотни лет [1, 2], при этом исследования, как правило, сфокусированы на изучении облигатно вирулентных бактериофагов, имеющих перспективы практического применения в медицине, и умеренных бактериофагов, способных к лизогенной конверсии и/или трансдукции бактериальных факторов патогенности, а также антибиотикорезистентности [3, 4].

В то же время в эпоху антибиотиков, когда исследования бактериофагов как антимикробного агента были свернуты, за исключением СССР и некоторых стран социалистического лагеря, в США и Европе продолжались исследования бактериофагов как модельного

организма, а также как потенциального источника ферментов и биотехнологического инструмента [5, 6]. Т4-лигаза, φ29-полимераза, T7-РНК-полимераза – лишь малый перечень ферментов бактериофагового происхождения, широко используемых в практике [1]. Умеренные бактериофаги широко используются в генной инженерии и целевой доставке белков и молекул (например, такие бактериофаги *Escherichia coli*, как λ и M13), однако набор инструментов генной инженерии может быть расширен за счет использования вирусов других микроорганизмов [6–9].

Следует отметить, что в последние годы активно обсуждаются возможности использования литических

ферментов умеренных фагов в качестве терапевтических средств [4]. В связи с этим чрезвычайно востребована информация о биологическом разнообразии, экологии и генетике данных вирусов.

В данном обзоре описываются современные исследования умеренных бактериофагов бактерий рода *Enterococcus* – типичных представителей резидентной микрофлоры кишечника человека и животных, которые однако способны вызывать вспышки внутрибольничных инфекций [10–12]. Представляется, что данные о биологических особенностях энтерококковых бактериофагов могут быть использованы как при изучении ассоциированных с фаговыми геномами факторов патогенности, так и при разработке средств борьбы с распространением множественно-устойчивых к антимикробным препаратам энтерококков [3, 13, 14].

Исследования генетических особенностей умеренных бактериофагов энтерококков

Первые исследования энтерококковых бактериофагов появились в первой половине XX в., когда энтерококки относили к стрептококкам группы D [15, 16].

Одной из ранних публикаций, посвященных умеренным бактериофагам с исследованием их молекулярных свойств, была статья корейских исследователей Kim Y. и Chang H. [17], содержащая описание умеренного бактериофага ϕ FC1, индуцированного с помощью ультрафиолетового излучения.

Позднее той же группой исследователей был изучен потенциальный локус интеграции этого бактериофага, и на основе сайтов интеграции, а также интегразы этого бактериофага была создана интеграционная плазмида, которая в эксперименте успешно применялась для редактирования генома энтерококка. Кроме того, исследователи считают, что ее можно применять и для редактирования геномов родственных энтерококку бактерий [18, 19], а также конструировать рекомбинантные плазмиды для реализации различных задач [20], в частности при генно-инженерных манипуляциях с клетками млекопитающих [21].

Весьма продуктивными оказались исследования профагов типового ванкомицинорезистентного штамма *Enterococcus faecalis* V583. Геном данной бактерии содержит множество мобильных генетических элементов: плазмид, инсерционных последовательностей, транспозонов, а также 7 профаговых регионов [22].

Функциональность профаговых регионов *E. faecalis* V583 стала объектом детальных исследований по изучению рекомбинаций, происходящих между профаговыми регионами [23]. Кроме того, экспериментально с помощью делеций профаговых регионов подтверждена способность кодируемых фаговыми генами факторов PblA и PblB-подобных регионов участвовать в агрегации тромбоцитов, то есть в патогенезе инфекционного эндокардита. Кроме того, показана способность профагов ингибировать прогению друг друга [24]. Влияние противовирусного иммунитета бактерии, обеспеченного профагами, распространяется также на вирусы других

типов. Так, например, экспериментально было продемонстрировано действие abortивного иммунитета, обеспеченного профаговым регионом 6, против вирулентного подовируса Idefix [25].

Важным с методологических позиций исследованием в области молекулярной генетики умеренных бактериофагов энтерококков является работа Yasmin A. и соавт., описывающая эксперименты по успешной индукции профагов из штаммов *E. faecalis* ультрафиолетовым излучением, антибиотиком норфлоксацином и цитостатиком митомицином C. В результате авторам удалось изучить свойства 8 умеренных бактериофагов и провести их полногеномное секвенирование [26].

Выделенные бактериофаги продемонстрировали значительную гомологию с профагами штамма *E. faecalis* V583, полный геном которого был изучен ранее. В фаговых геномах были обнаружены потенциальные факторы патогенности. Так, хвостовые белки бактериофагов ϕ FL1A, B, C, ϕ FL2A и B, ϕ FL4A кодируют потенциальный фактор агрегации тромбоцитов PblA, а соответствующий белок бактериофагов ϕ FL3A и B – PblB. Данные факторы патогенности впервые обнаружены у *Streptococcus mitis* и обеспечивают связывание с α 2-8-остатками сиаловой кислоты на мембранных ганглиозидах тромбоцитов, чтобы было подтверждено экспериментально. У стрептококков данные факторы также кодируются профаговыми генами [27, 28]. В ходе исследования геномов умеренных вирусов энтерококков были обнаружены гены онкогенных нуклеопротеинов VirE1 и VirE2 *Agrobacterium tumefaciens*, а также YopX доменный белок *Yersinia pestis* (один из белков секреторной системы III типа) [29, 30]. Несмотря на обнаружение белковых доменов у умеренных бактериофагов энтерококков, сходных с факторами патогенности *Y. pestis* и *A. tumefaciens*, экспериментально функции белка YopX, а также VirE доменов не исследовались, а значит, достоверно неизвестны. Тем не менее имеются эпидемиологические исследования, которые указывают на то, что наличие гена *yopX* облегчает эпидемическое распространение *E. faecium* в условиях стационаров [31].

Помимо достоверного факта индукции фагов из экспериментальных штаммов, а также их генетического сходства с профагами *E. faecalis* V583, авторам удалось успешно провести эксперимент по общей трансдукции, продемонстрировав эффективность переноса умеренными бактериофагами энтерококков хромосомных и внехромосомных элементов, содержащих факторы патогенности, которые по длине последовательности примерно соответствовали возможностям упаковки в фаговый капсид [26]. Впоследствии 7 выделенных вирусов из 8 были объединены Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) в род вирусов, названный *Phifelvirus*. Эти фаги были одними из первых бактериофагов энтерококков, информация о которых была размещена в базе данных референсных последовательностей Refseq [32].

Один из представителей рода (ϕ Ef11) изучен детально, построена его генетическая карта и дана

аннотация генома [33, 34], что позволило в дальнейшем использовать данный бактериофаг в качестве модельного объекта в ряде экспериментальных исследований. В частности, на основе фEf11 получен спонтанный рекомбинант с вирусом фFL1, в геноме которого проведена делеция модуля лизогении и замена потенциального *cro*-промотора низин-индуцируемым промотором методом гомологичной рекомбинации. В результате модификации получился строго вирулентный бактериофаг с увеличенным спектром литической активности, что было показано при тестировании на коллекции бактерий [35]. Позднее были проведены исследования, продемонстрировавшие эффективность использования этого мутантного бактериофага для разрушения биопленок, а также при деколонизации пораженного энтерококками дентина [36, 37].

В 2016 г. были получены данные об изучении белков вириона бактериофага фEf11 методами SDS-PAGE и масс-спектрометрии [38]. В другом исследовании проводилось изучение предположительного лизина данного вируса, кодируемого ORF28. В результате удалось получить рекомбинантный белок массой 46,1 кДа, который обладал бактерицидной активностью в отношении 71% исследованных штаммов *E. faecalis*. Был определен механизм действия полученного белка, действовавшего как N-ацетилмурамидаза, эндоацетилглюкозаминидаза и эндопептидаза [39].

Генетический мозаицизм геномов умеренных энтерококковых фагов

В ряде исследований обсуждается вопрос модульной структуры геномов известных умеренных энтерококковых вирусов. Так, при анализе генома бактериофага EFC-1 показано, что структура отдельных его участков сходна с геномами уже известных бактериофагов энтерококков, в то время как целый геном имеет 95% сходство с неизученным ранее профаговым регионом штамма *E. faecalis* DENG, что было интерпретировано в пользу его генетического мозаицизма. Отмечается сходный attP-сайт с имеющимся у уже изученного бактериофага фFC1, однако эти бактериофаги обладают генетически разными интегразами [40]. В другом исследовании продемонстрирован мозаичный характер генома умеренного фага фEf-vB1, обладающего способностью расширять патогенный потенциал энтерококков за счет усиления биопленкообразования у штаммов-хозяев [41].

В настоящее время имеются основания предполагать также рекомбинантную природу умеренных бактериофагов *E. faecium*. Данный вид бактерий представлен комменсальными и госпитальными кладами и легко приобретает гены устойчивости к антибиотикам, что позволяет отнести его к группе патогенов с проблемной лекарственной устойчивостью (ESKAPE) [42]. В связи с этим умеренные бактериофаги, инфицирующие *E. faecium*, находятся в фокусе внимания исследователей в качестве потенциального источника и вектора переноса генов факторов патогенности [43, 44].

Описаны индуцированные из природных штаммов *E. faecium* умеренные фаги, необычные биологические свойства которых указывают на участие рекомбинационных процессов в формировании их генома [45]: в частности, один из них обладал нетипичным для умеренных бактериофагов устройством капсида, сближающим его с облигатно вирулентными фагами из рода *Saphexavirus*, а второй располагал необычно большим (> 60 тыс. пар оснований) для энтерококковых фагов геномом (размер геномов большинства умеренных энтерококковых фагов варьирует от 38 до 42 тыс. пар оснований) [46]. Очевидно, что модульный характер геномов энтерококковых бактериофагов ставит вопрос о релевантности имеющихся на сегодняшний день критериев определения таксона у бактериофагов, основанных на степени генетического сходства.

Необнаруженные таксоны умеренных бактериофагов

В последние десятилетия проведено множество исследований вирусов энтерококков, в том числе умеренных бактериофагов. В таксономической базе данных NCBI в данный момент загружено более 40 записей умеренных энтерококковых бактериофагов, а также значительное количество геномных последовательностей, которые на основе генетического сходства, скорее всего, относятся к энтерококковым умеренным бактериофагам.

Все бактериофаги в указанной базе данных относятся к семейству *Siphoviridae*. В то же время не выявлено ни одного умеренного бактериофага, который обладал бы морфотипом мио- и подовирусов, несмотря на существование таких вирусов у других бактерий [47, 48]. Также не обнаружены вирусы семейства *Tectiviridae*, способные к лизогении в форме линейной плазмиды, и обладающие так же, как и хвостатые фаги, двухцепочечной ДНК, которые в большом количестве изолированы у филогенетически близких энтерококкам бацилл [49, 50].

Теоретически возможно существование у энтерококков нитчатых бактериофагов, вызывающих хроническую фаговую инфекцию у бактерий [51, 52]. Такие бактериофаги из грамположительных бактерий описаны у клостридий, относящихся, как и энтерококки, к типу Firmicutes [53]. Поскольку эти вирусы способны как к лизогении, так и псевдолизогении с хронической вирусной инфекцией, то обнаружение их у энтерококков расширит представления о мобиломе данного рода бактерий [52].

Описание фагов, потенциально представляющих новые таксоны, судя по всему, возможно при изучении водных экосистем в тропических регионах планеты. Так, в рамках широкомасштабного поиска бактериофагов, проводимых НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» из образца речной воды, полученной во Вьетнаме, идентифицирован умеренный бактериофаг. Секвенирование его генома (GenBank Accession № MZ333456.1) пока-

зало лишь небольшую степень сходства (14%) с известными представителями рода *Phifelvirus*, что позволяет поставить вопрос о его выделении в отдельный род. Интересной особенностью вышеуказанного бактериофага является наличие гена, кодирующего протеин из семейства белков холодового шока *cspA*. Недавнее исследование показало, что наличие интенсивно экспрессирующегося *cspA* у *Staphylococcus aureus* повышает его восприимчивость к катепсиноподобным антимикробным пептидам [54].

Таким образом, перспективы дальнейших исследований могут быть связаны с разработкой комплексных антимикробных препаратов, включающих в себя умеренные бактериофаги, потенцирующие действие антимикробных соединений. В последнее время терапия умеренными бактериофагами, продуцирующими летальные для бактериальной клетки соединения, или повышающими ее чувствительность к антибиотикам, перестает быть маргинальным направлением разработки антибактериальных препаратов [4].

Литература

1. Salmond G.P., Fineran P.C. A century of the phage: past, present and future. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(12):777-786. DOI: 10.1038/nrmicro3564
2. Letarov A.V. *Sovremennyye koncepczii biologii bakteriofagov.* М.: Deli, 2020. 383 p. Russian. (Летаров А.В. *Современные концепции биологии бактериофагов.* М.: ДеЛи, 2020. 383 с.)
3. Gordillo Altamirano F.L., Barr J.J. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00066-18. DOI: 10.1128/CMR.00066-18
4. Monteiro R., Pires D.P., Costa A.R., Azeredo J. Phage therapy: going temperate? *Trends Microbiol.* 2019;27(4):368-378. DOI: 10.1016/j.tim.2018.10.008
5. Dublanchet A., Fruciano E. A short history of phage therapy. *Med Mal Infect.* 2008;38(8):415-420. DOI: 10.1016/j.medmal.2008.06.016
6. Ebrahimzadeh W., Rajabibazl M. Bacteriophage vehicles for phage display: biology, mechanism, and application. *Curr Microbiol.* 2014;69(2):109-120. DOI: 10.1007/s00284-014-0557-0
7. Ju Z., Sun W. Drug delivery vectors based on filamentous bacteriophages and phage-mimetic nanoparticles. *Drug Deliv.* 2017;24(1):1898-1908. DOI: 10.1080/10717544.2017.1410259
8. Messing J. Cloning in M13 phage or how to use biology at its best. *Gene.* 1991;100:3-12. DOI: 10.1016/0378-1119(91)90344-b
9. Chauthaiwale V.M., Therwath A., Deshpande V.V. Bacteriophage lambda as a cloning vector. *Microbiol Rev.* 1992;56(4):577-591. DOI: 10.1128/mr.56.4.577-591.1992
10. Moreno M.R.F., Sarantinopoulos P., Tsakalidou E., De Vuyst L. The role and application of enterococci in food and health. *Int J Food Microbiol.* 2006;106(1):1-24. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2005.06.026
11. Huycke M.M., Sahn D.F., Gilmore M.S. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(2):239. DOI: 10.3201/eid0402.980211
12. Fiore E., Van Tyne D., Gilmore M.S. Pathogenicity of enterococci. *Microbiol Spectr.* 2019;7(4). DOI: 10.3412/jsb.72.189
13. Ekwanzala M.D., Dewar J.B., Kamika I., Momba M.N.B. Comparative genomics of vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. revealed common resistome determinants from hospital wastewater to aquatic environments. *Sci Total Environ.* 2020;719:137275. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.137275
14. Allen H.K., Trachsel J., Looft T., Casey T.A. Finding alternatives to antibiotics. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1323(1):91-100. DOI: 10.1111/nyas.12468
15. Sherman J.M. The streptococci. *Bacteriol Rev.* 1937;1(1):3-97. DOI: 10.1128/br.1.1.3-97.1937
16. Rogers C.G., Sarles W.B. Characterization of *Enterococcus* bacteriophages from the small intestine of the rat. *J Bacteriol.* 1963;85(6):1378-1385. DOI: 10.1128/jb.85.6.1378-1385.1963
17. Kim Y.W., Chang H.I. Isolation and molecular characterization of ϕ FC1, a new temperate phage from *Enterococcus faecalis*. *Mol Cells.* 1994;4(2):155-158.
18. Kim M.-J., Lee J.-Y., Kim Y.-W., Sung H.-C., Chang H.-I. Molecular characterization of the region encoding

- integrative functions from enterococcal bacteriophage ϕ FC1. *J Biochem Mol Biol.* 1996;29(5):448-454.
19. Yang H.Y., Kim Y.W., Chang H.I. Construction of an integration-proficient vector based on the site-specific recombination mechanism of enterococcal temperate phage ϕ FC1. *J Bacteriol.* 2002;184(7):1859-1864. DOI: 10.1128/JB.184.7.1859-1864.2002
 20. Strizhov N., Tikhomirova L. Construction of recombinant plasmid carrying the λ DNA fragment responsible for prophage integration. *Nucleic Acids Res.* 1978;5(6):1767-1777. DOI: 10.1093/nar/5.6.1767
 21. Kim H.Y., Yoon B.H., Chang H.I. Site-specific recombination by the integrase MJ1 on mammalian cell. *Hanguk Misaengmul Saengmyong Konghakhoe Chi.* 2011;39(4):337-344.
 22. Paulsen I.T., Banerjee L., Myers G.S.A., Nelson K.E., Seshadri R., Read T.D., et al. Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Science.* 2003;299(5615):2071-2074. DOI: 10.1126/science.1080613
 23. Duerkop B.A., Clements C., Rollins D., Rodrigues J., Hooper L. A composite bacteriophage alters colonization by an intestinal commensal bacterium. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(43):17621-17626. DOI: 10.1073/pnas.1206136109
 24. Matos R.C., Lapaque N., Riggottier-Gois L., Debarbieux L., Meylheuc T., Gonzalez-Zorn B., et al. *Enterococcus faecalis* prophage dynamics and contributions to pathogenic traits. *PLoS Genet.* 2013;9(6):e1003539. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003539
 25. Lossouarn J., Briet A., Moncaut E., Furlan S., Bouteau A., Son O., et al. *Enterococcus faecalis* countermeasures defeat a virulent *Picovirinae* bacteriophage. *Viruses.* 2019;11(1):48. DOI: 10.3390/v11010048
 26. Yasmin A., Kenny J., Shankar J., Darby C.A., Hall N., Edwards C., Horsburgh J.M. Comparative genomics and transduction potential of *Enterococcus faecalis* temperate bacteriophages. *J Bacteriol.* 2010;192(4):1122-1130. DOI: 10.1128/JB.01293-09
 27. Mitchell J., Sullam P.M. *Streptococcus mitis* phage-encoded adhesins mediate attachment to α 2-8-linked sialic acid residues on platelet membrane gangliosides. *Infect Immun.* 2009;77(8):3485-3490. DOI: 10.1128/IAI.01573-08
 28. Bensing B.A., Siboo I.R., Sullam P.M. Proteins PblA and PblB of *Streptococcus mitis*, which promote binding to human platelets, are encoded within a lysogenic bacteriophage. *Infect Immun.* 2001;69(10):6186-6192. DOI: 10.1128/IAI.69.10.6186-6192.2001
 29. Zhao Z., Sagulenko E., Ding Z., Christie P. Activities of VirE1 and the VirE1 secretion chaperone in export of the multifunctional VirE2 effector via an *Agrobacterium* type IV secretion pathway. *J Bacteriol.* 2001;183(13):3855-3865. DOI: 10.1128/JB.183.13.3855-3865.2001
 30. Viboud G.I., Bliska J.B. *Yersinia* outer proteins: role in modulation of host cell signaling responses and pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 2005;59:69-89. DOI: 10.1146/annurev.micro.59.030804.121320
 31. Aslanov B.I., Dolgiy A.A., Goncharov A.E., Archangel'skiy A.I. Epidemiological features of the forming of pathogenic properties of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in urological hospital. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina.* 2012;2(43):52-57. Russian. (Асланов Б.И., Долгий А.А., Гончаров А.Е., Архангельский А.И. Эпидемиологические особенности формирования патогенных свойств *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* в урологическом стационаре. Профилактическая и клиническая медицина. 2012;2(43):52-57.)
 32. Arndt D., Grant R.J., Marcu A., Sajed T., Pon A., Liang R.J., Marcu A., et al. PHASTER: a better, faster version of the PHAST phage search tool. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(W1):W16-W21. DOI: 10.1093/nar/gkw387
 33. Stevens R.H., Porras O.D., Delisle A.L. Bacteriophages induced from lysogenic root canal isolates of *Enterococcus faecalis*. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(4):278-284. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2009.00506.x
 34. Stevens R.H., Ektefaie M.R., Fouts D.E. The annotated complete DNA sequence of *Enterococcus faecalis* bacteriophage ϕ Ef11 and its comparison with all available phage and predicted prophage genomes. *FEMS Microbiol Lett.* 2011;317(1):9-26. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2010.02203.x
 35. Zhang H., Fouts D.E., DePew J., Stevens R.H. Genetic modifications to temperate *Enterococcus faecalis* phage ϕ Ef11 that abolish the establishment of lysogeny and sensitivity to repressor, and increase host range and productivity of lytic infection. *Microbiology (Reading).* 2013;159(Pt 6):1023. DOI: 10.1099/mic.0.067116-0
 36. Tinoco J.M., Buttaro B., Zhang H., Liss N., Sassone L., Stevens R. Effect of a genetically engineered bacteriophage on *Enterococcus faecalis* biofilms. *Arch Oral Biol.* 2016;71:80-86. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.07.001
 37. Tinoco J.M., Buttaro B., Zhang H., Liss N., Nissan R., Gordon W., et al. Antibacterial effect of genetically-engineered bacteriophage ϕ Ef11/ ϕ FL1C (Δ 36) PnisA on dentin infected with antibiotic-resistant *Enterococcus faecalis*. *Arch Oral Biol.* 2017;82:166-170. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.06.005
 38. Stevens R.H., Zhang H., Hsiao C., Kachlany S., Tinoco E., DePew J., Fouts D. Structural proteins of *Enterococcus faecalis* bacteriophage ϕ Ef11. *Bacteriophage.* 2016;6(4):e1251381. DOI: 10.1080/21597081.2016.1251381
 39. Zhang H., Buttaro B., Fouts D., Sanjari S., Evans B., Stevens R. Bacteriophage ϕ Ef11 ORF28 endolysin, a multifunctional lytic enzyme with properties distinct from all other identified *Enterococcus faecalis* phage endolysins. *Appl Environ Microbiol.* 2019;85(13):e00555-19. DOI: 10.1128/AEM.00555-19
 40. Yoon B.H., Chang H.I. Genomic annotation for the temperate phage EFC-1, isolated from *Enterococcus faecalis* KBL101. *Arch Virol.* 2015;160(2):601-604. DOI: 10.1007/s00705-014-2263-4
 41. Askora A., El-Telbany M., El-Didamony G., Ariny E.,

- Askoura M. Characterization of ϕ Ef-vB1 prophage infecting oral *Enterococcus faecalis* and enhancing bacterial biofilm formation. *J Med Microbiol.* 2020;69(9):1151-1168. DOI: 10.1099/jmm.0.001246
42. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2475067. DOI: 10.1155/2016/2475067
43. Adesida S.A., Ezenta C., Abagbada A., Aladesokan A., Coker A. Carriage of multidrug resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* among apparently healthy humans. *Afr J Infect Dis.* 2017;11(2):83-89. DOI: 10.21010/ajid.v11i2.11
44. Mulani M.S., Kamble E., Kumbar S., Tawre M., Pardesi K. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front Microbiol.* 2019;10:539. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00539
45. Lee Y.D., Park J.H. Isolation and characterization of temperate phages in *Enterococcus faecium* from sprouts. *Food Sci Biotechnol.* 2014;46(3):323-327. DOI: 10.9721/KJFST.2014.46.3.323
46. Nigutova K., Styriak I., Javorsky P., Pristas P. Partial characterization of *Enterococcus faecalis* bacteriophage F4. *Folia Microbiol.* 2008;53(3):234-236. DOI: 10.1007/s12223-008-0033-y
47. Lavigne R., Darius P., Summer E.J., Seto D., Mahadevan P., Nilsson A.S., et al. Classification of *Myoviridae* bacteriophages using protein sequence similarity. *BMC Microbiol.* 2009;9(1):1-16. DOI: 10.1186/1471-2180-9-224
48. Ely B., Berrios L., Thomas Q. A temperate bacteriophage that infects *Caulobacter Crescentus* strain CB15. *Curr Microbiol.* 2022;79(4):1-5. DOI: 10.1007/s00284-022-02799-4
49. Gillis A., Mahillon J. *Tectiviruses* preying on the *Bacillus cereus* group. Proceedings of the 21st Evergreen International Phage Biology Meeting. 2015.
50. Gillis A., Mahillon J. Phages preying on *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, and *Bacillus thuringiensis*: past, present and future. *Viruses.* 2014;6(7):2623-2672. DOI: 10.3390/v6072623
51. Frost L.S. Conjugative pili and pilus-specific phages. Bacterial conjugation. Springer, Boston, MA, 1993:189-221. DOI: 10.1007/978-1-4757-9357-4_7
52. Hobbs Z., Abedon S.T. Diversity of phage infection types and associated terminology: the problem with 'lytic or lysogenic'. *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363(7). DOI: 10.1093/femsle/fnw047
53. Kim A.Y., Blaschek H.P. Isolation and characterization of a filamentous viruslike particle from *Clostridium acetobutylicum* NCIB 6444. *J Bacteriol.* 1991;173(2):530-535. DOI: 10.1128/jb.173.2.530-535.1991
54. Katzif S., Danavall D., Bowers S., Balthazar J.T., Shafer W.M. The major cold shock gene, *cspA*, is involved in the susceptibility of *Staphylococcus aureus* to an antimicrobial peptide of human cathepsin G. *Infect Immun.* 2003;71(8):4304-4312. DOI: 10.1128/IAI.71.8.4304-4312.2003