

АЛЬТЕРНАТИВЫ АНТИБИОТИКАМ: ЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ БАКТЕРИОФАГОВ И ФАГОВАЯ ТЕРАПИЯ

П. А. Назаров ✉

Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

Множественная лекарственная устойчивость госпитальных штаммов бактерий, возникшая в результате неразумного неконтролируемого применения антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве, представляет одну из серьезнейших угроз для современного здравоохранения: привычные инфекции вновь могут убивать, как раньше. Решение проблемы может быть найдено в процессе разработки альтернатив антибиотикам. В обзоре приведены краткие сведения о наиболее интересных подходах к созданию новых антибактериальных средств и подробно проанализированы наиболее перспективные из них, такие как фаговая терапия и литические ферменты бактериофагов (фаголизины).

Ключевые слова: антибиотик, бактериофаг, фаголизин, фаговая терапия, антибиотикотерапия, множественная лекарственная устойчивость

Финансирование: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 14-50-00029).

Благодарности: автор благодарит сотрудников лаборатории биофизики мембран, отдела биоэнергетики НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ, лаборатории молекулярной биоинженерии ИБХ им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН и лаборатории генетики бактериофагов НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова за обсуждения некоторых аспектов использования бактериофагов, фаголизин и антибактериальной фотодинамической терапии.

✉ **Для корреспонденции:** Назаров Павел Александрович
ул. Наримановская, д. 22, к. 3, кв 294, г. Москва, 117997; nazarovpa@gmail.com

Статья получена: 23.01.2018 **Статья принята к печати:** 28.01.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.002

ALTERNATIVES TO ANTIBIOTICS: PHAGE LYTIC ENZYMES AND PHAGE THERAPY

Nazarov PA ✉

Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Multiple drug resistance of nosocomial bacterial strains provoked by the unwise and uncontrolled use of antibiotics in medicine and agriculture seriously threatens modern healthcare: minor and trivial infections are about to kill again. A solution may lie in the development of new alternatives to antibiotics. This review highlights the most interesting approaches to the development of antibacterial drugs focusing on the most promising ones, such as phage therapy and phage lytic enzymes (lysins).

Keywords: antibiotic, bacteriophage, phage lysin, phage therapy, antibiotic treatment, multiple drug resistance

Funding: this work was supported by the Russian Science Foundation (Grant ID 14-50-00029).

Acknowledgement: the author wishes to thank the researchers from the Laboratory of Membrane Biophysics (Department of Bioenergetics, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology), the Laboratory of Molecular Bioengineering (Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry) and the Laboratory of Bacteriophage Genetics (Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera) for discussing with him some aspects of the use of bacteriophages, phage lysins and antibacterial photodynamic therapy.

✉ **Correspondence should be addressed:** Pavel Nazarov
ul. Narimanovskaya 22, k,3, kv. 294, Moscow, 117997; nazarovpa@gmail.com

Received: 23.01.2018 **Accepted:** 28.01.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.002

Эпоха антибиотиков: от побед к поражениям

Еще в начале 19 в. общераспространенной была точка зрения, что основной причиной заболеваний является нарушение равновесия в организме, и только в середине 19 в. Луи Пастер показал, что инфекционные заболевания возникают в результате негативного воздействия микроорганизмов. В 1928 г. произошло эпохальное для медицины событие: британским бактериологом Александром Флемингом был обнаружен первый антибиотик пенициллин. Это положило начало эпохе антибиотиков, которые поначалу представлялись «лекарством от всех бед», супероружием, способным переломить ход борьбы человечества с инфекциями. Однако эйфория была недолгой. Углубление

знаний о бактериях привело к появлению большого числа антибиотиков, разнообразных по механизму и широте спектра действия и химическим свойствам, но бактерии ответили на это развитием антибиотикорезистентности, сводящей на нет все усилия ученых и врачей [1]. Надежды возлагались на антибиотики последнего резерва, такие как колистин и даптомицин.

В мае 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала резистентность к антибиотикам причиной кризиса современной медицины и предложила Глобальный план борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам [2]. Однако уже в ноябре 2015 г. появилось сообщение об обнаружении гена трансмиссивной устойчивости к колистину [3], а в октябре 2016 г. — об обнаружении

золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), устойчивого к даптомицину за счет снижения активности антибиотика посредством выделения во внешнюю среду мембранных фосфолипидов, в мицеллы которых встраивается даптомицин [4]. Чуть раньше, в сентябре 2016 г., одна американская пациентка умерла от сепсиса, вызванного грамотрицательной «супербактерией» *Klebsiella pneumoniae*, устойчивой ко всем 26 антибиотикам, разрешенным в США [5]. В докладе [6], опубликованном через год, ВОЗ, проанализировав известные антибиотики и их комбинации, используемые в клинической практике, пришла к выводу, что отсутствует потенциальная возможность лечения инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, обладающими множественной лекарственной устойчивостью. Таким образом, казавшийся надежным барьер — антибиотики последнего резерва — пал, и привычные инфекции снова могут убивать как раньше. Очевидно, что остро встают проблемы получения принципиально новых антибиотиков или разработки альтернатив антибиотикам, способных сравниться с ними по эффективности.

Получение новых антибиотиков

Антибиотики — вещества природного, полусинтетического или синтетического происхождения, в малых концентрациях подавляющие жизненные процессы микроорганизмов. Получение антибиотиков осуществляется либо поиском антибиотиков среди актиномицетов (реже — среди немцилярных бактерий), либо перебором химических структур с последующим моделированием расположения (молекулярным докингом) перспективной структуры в активном центре предполагаемой мишени.

В настоящий момент получение новых антибиотиков практически приостановлено по нескольким причинам. Во-первых, мишень большинства антибиотиков — это один из трех ключевых прокариотических метаболических путей или процессов, а именно: 1) биосинтез белка, 2) репликация ДНК, 3) биосинтез клеточной стенки бактерий [7]. Большинство принципиально новых подходов к данным мишеням были найдены ранее. Кроме того, спонтанные мутации бактерий могут за несколько дней уничтожить труд нескольких лет работы научно-исследовательской лаборатории, что делает подобный подход очень рискованным и дорогостоящим. Во-вторых, примерно один миллион новых актиномицетов необходимо проанализировать, чтобы найти всего лишь один новый антибиотик [8], и это сильно удорожает исследования.

Более 90 % всех видов бактерий, обнаруженных во внешней среде, являются некультивируемыми в обычных лабораторных условиях [9], но в настоящее время стало возможным создание специальных условий для их культивирования и поиска среди них продуцентов новых антибиотиков. В связи с этим возникли две принципиально различные стратегии поиска новых антибиотиков: поиск антибиотиков среди «некультивируемых» бактерий и создание принципиально новых искусственных молекул антибиотиков. Обе стратегии уже дают результаты. Так, при скрининге некультивируемых почвенных бактерий был обнаружен новый антибиотик тейкосбактин, действующий на грамположительные микроорганизмы [10]. Также был синтезирован новый антибиотик PEG-2S, являющийся ингибитором переносящей Na^+ НАДН-убихинон-оксидоредуктазы [11].

Особенно перспективно применение синтетических антибиотиков, нацеленных на бактериальную биоэнергетику

[12]. Так, в 2012 г. впервые за четыре десятилетия поисков был получен и разрешен к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) антибиотик бедаквилин для лечения туберкулеза, особенностью которого является нацеленность на АТФ-синтазу микобактерий: клетки с угнетенной биоэнергетикой погибают [13].

Также на основе симбиотической теории было выдвинуто предположение, что митохондриально направленные антиоксиданты, снижающие потенциал мембраны митохондрий, могут являться эффективными антибиотиками, и это предположение нашло подтверждение на практике: было обнаружено новое свойство митохондриально направленного антиоксиданта SkQ1, синтетического производного трифенилфосфония, убивать бактерии за счет снижения их мембранного потенциала [14, 15].

Альтернативы антибиотикам

Несмотря на довольно большое разнообразие подходов к получению эффективных альтернатив антибиотикам и их изучение на протяжении более чем десяти лет, ярких прорывов в лечении инфекций с их помощью не произошло. Лишь некоторые альтернативы антибиотикам являются таковыми, что связывают прежде всего с по-прежнему более высокой эффективностью антибиотикотерапии.

Наиболее интересными альтернативами являются: вакцины, антитела, пробиотики, иммуностимуляторы, фотосенсибилизаторы, бактериофаги, фаголизины, искусственные бактериофаги, антимикробные пептиды, пептиды, защищающие хозяина, антибиопленочные соединения, ингибиторы помп множественной лекарственной устойчивости, иммуносупрессанты, липосомные ловушки для токсинов, хелаторы металлов, антибактериальные нуклеиновые кислоты, противорезистентные нуклеиновые кислоты, противобактериальные пептиды. Этот список не является исчерпывающим.

Основываясь на оценке клинического потенциала и относительной простоты применения, можно сказать, что наибольшим потенциалом в качестве альтернативы антибиотикам обладают фаголизины и ингибиторы помп множественной лекарственной устойчивости — как терапевтические агенты, вакцины и антитела — для профилактики и пробиотики — для лечения и профилактики. Большим потенциалом обладают также бактериофаги и антибиопленочные соединения, антимикробные пептиды и фотосенсибилизаторы, однако их появление на рынке готовых препаратов для замены антибиотиков пока остается под вопросом. Значение иммуностимуляторов, уже используемых для профилактики заболеваний и в качестве дополнительных средств при терапии, для клинической практики неясно, поэтому они не выглядят полноценной заменой антибиотикам.

Многие из вышеперечисленных подходов находятся на этапе экспериментальных исследований или даже разработаны только теоретически. Подробную информацию о большинстве из них можно найти в обзоре [16], написанном исследователями из академических и промышленных кругов по заказу фонда Wellcome Trust (Великобритания). В данном обзоре рассматриваются наиболее перспективные и интересные альтернативы антибиотикам, такие как вакцины, антитела, ингибиторы помп множественной лекарственной устойчивости, фотосенсибилизаторы, бактериофаги и фаголизины.

Вакцины

Вакцины являются одним из наиболее разработанных подходов с большим профилактическим потенциалом. В 2015 г. в Великобритании начала применяться мультикомпонентная вакцина Bexsero (GlaxoSmithKline Biologicals, Великобритания) против бактерии *Neisseria meningitidis*, возбудителя детского менингита и бактериемии. Из-за того, что капсулярный полисахарид MenB, определяющий вирулентность бактерии, похож на молекулы клеточной адгезии человека, получение эффективных антител к менингококкам является непростой задачей. Она была решена за счет биоинформатического поиска потенциального антигена, который затем в составе частиц наружной менингококковой мембраны оказался способен давать иммунный ответ при вакцинации. Данный подход называется обратной вакцинологией (reverse vaccinology), и полученная британцами вакцина эффективна против 73–88 % штаммов менингококков группы B (MenB) [17]. Однако замена антибиотиков подобными вакцинами в настоящее время маловероятна.

Антитела

Наряду с антибиотиками краеугольным камнем современной медицины являются антитела, которые обладают широким спектром уникальных свойств. Существуют две концепции их применения: 1) патоген-специфичные моноклональные антитела используются самостоятельно для предотвращения развития инфекции или 2) в комбинации с антибиотиками для лечения бактериальных инфекций [18]. Антитела используются как анатоксины для нейтрализации эффектов бактериальных токсинов [19–22], а также могут быть направлены на бактериальные антигены [23–25] и сигналы чувства кворума [26, 27]. Использование антител в комбинации со стандартными антибиотиками открывает возможности для подавления развития биопленок, что повышает эффективность антибиотикотерапии, и для борьбы с популяцией клеток-персисторов, не чувствительных к антибиотикам [28, 29].

Ингибиторы помп множественной лекарственной устойчивости

Этот подход использовался ранее, но в настоящее время ему уделяется пристальное внимание [30, 31] в связи с особенностями взаимодействия субстратов помп множественной лекарственной устойчивости и их ингибиторов [15, 32]. Этот подход является принципиально новым и не описан в обзоре [16]. Он позволяет снизить терапевтическую концентрацию антибиотиков на 1–2 порядка. Впервые это было показано на антибиотике SkQ1, где удаление помпы приводило к снижению минимальной ингибирующей концентрации примерно в 50 раз. К сожалению, все осложняется тем, что обычно в выкачке антибиотиков участвует не одна помпа, а ингибиторы часто действуют на множество помп одновременно. Тем ценнее тот факт, что антибиотик SkQ1 является уникальным для основной помпы множественной лекарственной устойчивости *Escherichia coli* — AcrAB-TolC [15]. Несомненно, применение ингибиторов помп множественной лекарственной устойчивости во многом снимает проблему резистентности бактерий к антибиотикам.

Фотосенсибилизаторы

Антимикробная фотодинамическая терапия и антимикробная фотодинамическая инактивация (aPDT и aPDI) являются новыми эффективными способами уничтожения грамотрицательных и грамположительных бактерий и дрожжей [33–36]. aPDI является нетермической реакцией, вызываемой взаимодействием квантов видимого света с фотосенсибилизаторами (метиленовый синий, хлорины, порфирины, хлорофиллы и их производные) в присутствии кислорода. Активные формы кислорода, возникающие при этом по механизму I или II (рис. 1), эффективно уничтожают бактериальные клетки, включая клетки *Pseudomonas aeruginosa*. Данная терапия особенно эффективна в стоматологии и дерматологии [36], где способна заменить антибиотики «местного действия».

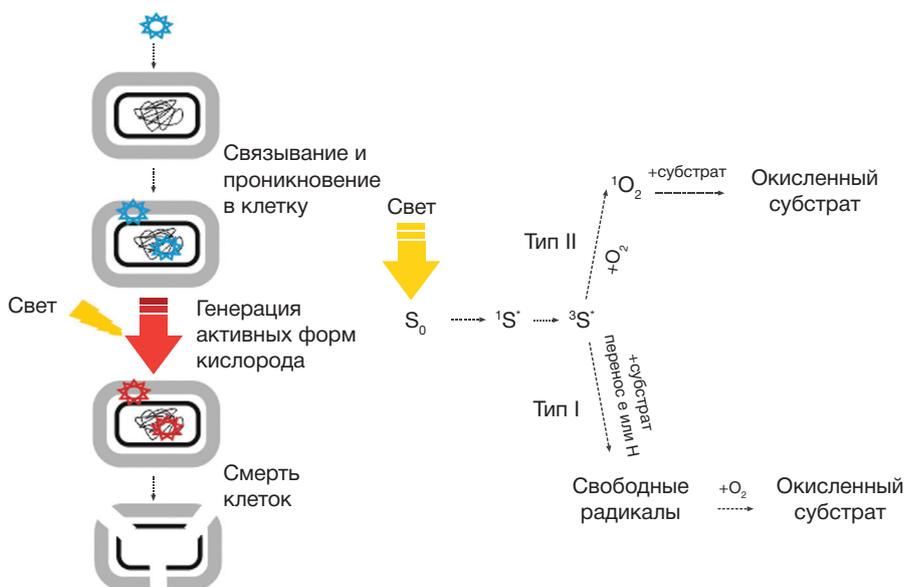


Рис. 1. Схема антибактериальной фотодинамической терапии (слева). Реализация фотодинамических эффектов на молекулярном уровне (справа). При поглощении кванта света молекула фотосенсибилизатора (S_0) переходит на короткоживущий синглетный уровень ($^1S^*$), а затем переходит в триплетное состояние ($^3S^*$). После этого реализуется один из двух сценариев: либо $^3S^*$ вступает в реакции с молекулами субстрата с образованием промежуточных радикалов, которые в присутствии кислорода повреждают биологические структуры и макромолекулы в клетке (тип I), либо энергия с $^3S^*$ переносится на кислород с образованием активного синглетного кислорода (1O_2), который также повреждает биологические структуры и макромолекулы в клетке (тип II)

Фаговая терапия

Вирусы бактерий (бактериофаги) — крупнейшая из известных групп вирусов, содержащих преимущественно двухцепочечную геномную ДНК, хотя встречаются небольшие группы фагов с одноцепочечной ДНК, а также с двух- и одноцепочечной РНК [37]. В мире насчитывается примерно 10^{31} – 10^{32} фагов [38], и они играют важную роль в регуляции мировой популяции бактерий. Так, бактериофаги ответственны за гибель 20–40 % морских бактерий ежедневно [39]. Использование фагов в качестве лечебных препаратов было предложено и успешно испытано Твортом [40], Д'Эрелем [41] и Бриноном и Майсином [42] в начале 20 в. Использование фагов в качестве лечебных препаратов не нашло своего распространения в связи с успехами антибиотикотерапии и нехваткой теоретических данных, которая не позволяла объяснить неудачи клинических испытаний [43].

В соответствии с современными представлениями для лечения бактериальной инфекции фаговыми препаратами должно соблюдаться несколько условий: 1) используемый бактериофаг должен быть литическим; 2) необходимо подбирать титр бактериофага под конкретную инфекцию; 3) фаговый рецептор должен быть известен; 4) препарат фага должен быть свободен от бактерий и 5) должен содержать живые частицы бактериофага [44–46]. При этом эффективность фаговой терапии, т. е. снижение количества патогенных бактерий до уровня, с которым уже может справиться защитная система организма [47], зачастую является индивидуальным параметром наряду с другими факторами, что препятствует выходу фаговых препаратов на рынки Европы и США [46].

Бактериофаги, так же как и антибиотики, напрямую уничтожают бактерии, поэтому можно сравнивать их эффективность. Без сомнения, бактериофаги более специфичны к конкретным штаммам бактерий, что может быть положительной стороной их использования, например в случае с антибиотик-ассоциированной диареей и инфекцией, вызванной *Clostridium difficile* [48]. При этом фаговая терапия наносит значительно меньший ущерб организму, чем антибиотикотерапия [49, 50]. Однако в условиях, когда инфекция вызвана рядом разных бактерий, как это происходит при раневых инфекциях, бактериофаги значительно уступают антибиотикам в эффективности [51].

Перекрестное заражение бактерий *E. coli* бактериофагами, полученными в Мексике и Бангладеш, географически удаленных регионах, показало высокую специфичность фагов к бактериям из своего региона [52]. Попытки же применить коктейль бактериофагов, производимый в России, в отношении когорты из 160 детей из Бангладеш, страдавших от диареи, вызванной кишечной палочкой, не выявил отличий в сравнении с плацебо [53]. При этом бактериофаги, поражающие антибиотикорезистентные бактерии, легче всего обнаруживаются в местах, где антибиотикорезистентные бактерии были получены [54]. Эти данные позволяют под другим углом посмотреть на проблему антибиотикорезистентности и применения фаговой терапии для лечения.

Применение бактериофагов для лечения инфекций, обычно вызываемых бактериями, образующими биопленки, представляется довольно интересным. В этом случае антибиотики недостаточно эффективны: только высокие и токсичные дозы антибиотиков способны останавливать рост биопленок [55]. Применение же бактериофагов *in vitro* не только препятствует формированию биопленок,

но приводит к полному уничтожению биопленок, образованных бактериями *Listeria monocytogenes*, *P. aeruginosa* и *Staphylococcus epidermidis* [56, 57].

Для оценки возможных осложнений во время фаговой терапии необходимо знание как нюансов биологии, так и полного генома бактериофага, т. к. некоторые фаги могут содержать гены факторов вирулентности или токсинов [58], а также гены антибиотикорезистентности [59–62]. Существование фаг-ассоциированных токсинов ботулизма [59], дифтерии [58], холеры [63], а также возможная конверсия нетоксичной бактерии в токсичную под действием фага, кодирующего токсины [64], делает фаговую терапию более сложной, чем использование антибиотикотерапии. Считается, что жизненные циклы бактериофагов (рис. 2) могут варьировать от литических до лизогенных через различные вариации псевдолизогенных и критических (дефектных) жизненных циклов [65, 66], а анализ геномов гигантских бактериофагов *P. aeruginosa* [67–69] показал, что продукты ряда генов имеют большое сходство с не охарактеризованными по функции белками различных организмов.

Таким образом, сложные жизненные циклы, потенциальная опасность конверсии и переноса генов резистентности, изменчивость как самих бактериофагов, так и мутации в бактериальной популяции делают фаговую терапию довольно нестабильной, что подтверждается недостаточным распространением этой потенциально эффективной альтернативы антибиотикам.

Литические ферменты бактериофагов (фаголизины)

Клеточная стенка бактерий — барьер, который ДНК любого бактериофага обязана преодолеть, чтобы инфицировать бактерию и уже в виде готовой вирусной частицы выйти из нее. Клеточная стенка бактерий является сложноорганизованной и упорядоченной системой липидных и

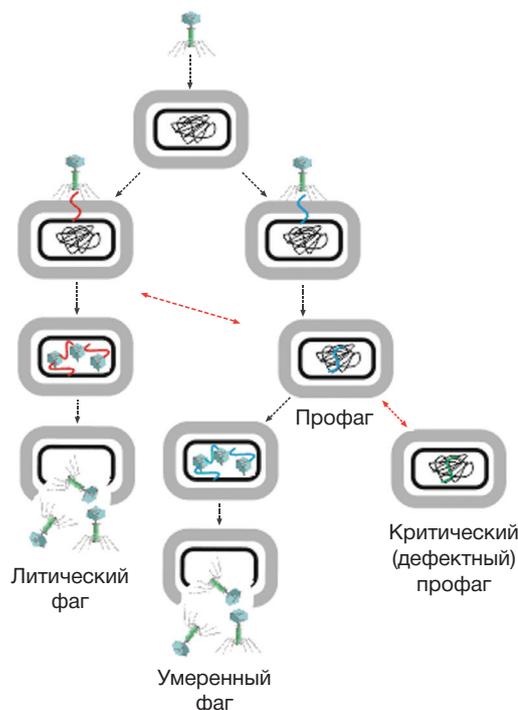


Рис. 2. Схема альтернатив развития фаговой инфекции в популяции бактерий. Красным цветом выделены возможные обратимые переходы, связанные с мутациями, обрывами генома на стадии профага, делециями, заменами и т. д.

пептидогликановых слоев, затрудняющих попадание чужеродных веществ внутрь бактериальной клетки. По своему составу она бывает трехслойной (грамтрицательный тип) и двухслойной (грамположительный тип). Трехслойная клеточная стенка состоит из внутренней (плазматической) мембраны, пептидогликанового слоя и наружной мембраны [70, 71], а двухслойная — лишена наружной мембраны.

Наиболее сложным для проникновения является пептидогликановый слой, который построен из чередующихся и соединенных посредством β -1,4-гликозидных связей остатков N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты с присоединенным пептидным фрагментом. Сшитые между собой блоки пептидогликанов (муреин) образуют, по существу, единую гигантскую макромолекулу, которая определяет прочность пептидогликанового слоя и его непроницаемость для вирусных частиц и токсических факторов большой массы [37, 70, 71]. Таким образом, для проникновения фаговой ДНК внутрь клетки фагу необходимо

локально нарушить целостность как клеточных мембран, так и пептидогликанового слоя. Задачу разрушения пептидогликанового слоя берут на себя литические ферменты, которые в литературе получили название лизинов бактериофагов (фаголизины, эндолизины или виролизины).

Необходимо отметить, что в процессе инфицирования бактерии происходят 2 акта лизиса пептидогликанового слоя [72]: «лизис извне» и проникновение ДНК фага и «лизис изнутри» и выход новых фаговых частиц. Обычно «лизис извне» осуществляется ассоциированным с капсидом фаголизином, например у бактериофага Т4 это структурный белок базальной пластинки gp5, который содержит функциональный домен, обладающий свойствами фаголизина [73, 74]. При этом «лизис извне» является точечным и ограничен в пространстве и времени, чтобы фаговая ДНК могла проникнуть в клетку, но при этом фаг не убил ее. «Лизис изнутри» обычно осуществляется растворимым фаголизином и, в противоположность «лизису извне», не

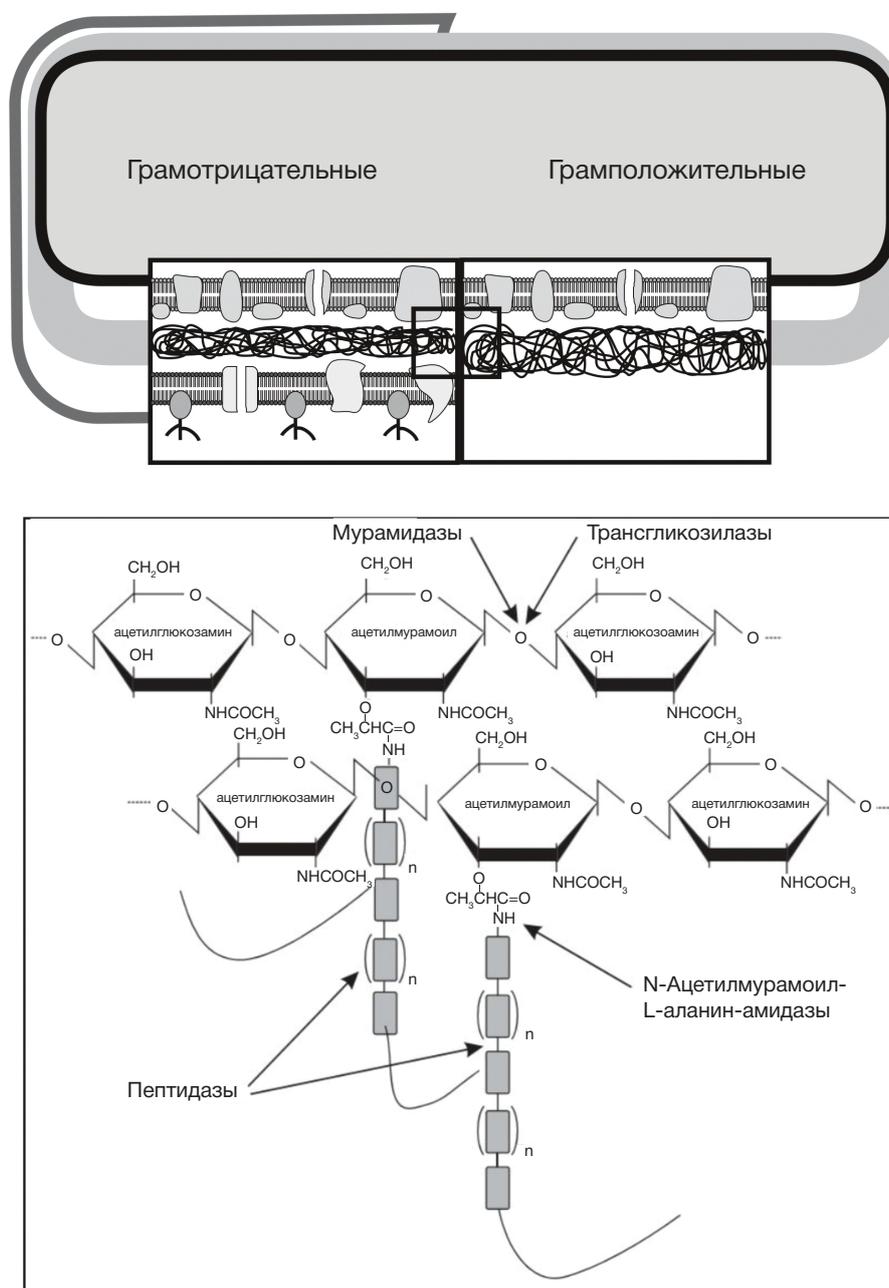


Рис. 3. Схема устройства бактериальной клеточной стенки и классы фаголизин, участвующих в деградации пептидогликанового слоя

ограничен в пространстве, но четко привязан ко времени. Он осуществляется после масштабного синтеза фаголизина в клетке и запускается одновременно с синтезом и встраиванием в мембрану специального регуляторного белка «холина» (от hole — дыра), образующего неселективные поры в бактериальной мембране. Эти поры нарушают метаболизм бактерии и одновременно открывают фаголизинам доступ к пептидогликановому слою, тем самым вызывая его тотальный лизис с последующим разрушением клетки и выходом фаговых частиц наружу [75–77].

Очевидно, что с точки зрения замены антибиотиков растворимые фаголизины, осуществляющие масштабный «лизис изнутри», представляют особый интерес, т. к. способны эффективно лизировать пептидогликан и, в отличие от фага, не требуют регуляторного белка «холина».

Существует несколько классификаций фаголизинов [78–85], наиболее интересной из которых является классификация по механизму действия: 1) лизоцимподобные мурамидазы (гидролизуют β 1–4-связь между остатками N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамином в молекуле пептидогликана; подразделяются на мурамидазы и литические трансгликозилазы); 2) N-ацетилмурамоил-L-аланин-амидазы (гидролизуют амидную связь между N-ацетилмурамовой кислотой и L-аланином); 3) пептидазы (гидролизуют пептидную связь между аминокислотами пептидогликана) и 4) эстеразы (рис. 3).

При изучении автолитических ферментов пневмококков *S. pneumoniae* было обнаружено, что фаголизины имеют модульное строение, где один домен узнает место лизиса, а другой — производит расщепление пептидогликана [86]. Модульное строение оказалось свойственно как новым, так и ранее открытым фаголизинам [87–89], а генно-инженерные эксперименты по комбинированию и перестановке функциональных доменов стали подтверждением этого факта [90].

Конечно, не все фаголизины имеют одинаковый терапевтический потенциал, однако ряд свойств, например свойство фаголизина PlySs2 после 10 последовательных этапов заморозки и оттаивания сохранять свою функциональность [91] и свойство фаголизина PlyG атаковать эндоспоры бацилл *Bacillus anthracis* [92], делает фаголизины

интересным и перспективным объектом исследований. Еще одним интересным свойством фаголизинов является их видоспецифичность, т. е. они способны убивать только те виды или подвиды бактерий, против которых направлены их фаги [93, 94].

Простота генно-инженерных манипуляций и модульное строение позволили создать комбинации гибридных фаголизинов для лечения сложных бактериальных инфекций, вызываемых метицилин-резистентным штаммом *S. aureus* (MRSA) [95], а комбинации с низкомолекулярными антибиотиками, например фаголизина Crp-1 и пенициллина или гентамицина, могут приводить к полному уничтожению пневмококков пенициллин-устойчивого штамма [96].

Однако отсутствие фаговой «машинерии», позволяющей проникать сквозь сложную бактериальную стенку, ограничивает применение фаголизинов. У грамотрицательных бактерий внешняя мембрана снижает эффективность терапии почти до нуля [94], тогда как в отношении грамположительных бактерий она остается высокой. Также остается опасность выработки антител к фаголизинам, препятствующих их работе. Было показано, что *in vitro* и *in vivo* антитела замедляют, но не полностью блокируют лизис бактериальных клеток [97], что может объясняться тем, что аффинность фаголизинов к своим субстратам может быть выше, чем аффинность антитела к ферменту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое число потенциально перспективных альтернатив, ни одну из них нельзя назвать полноценной заменой антибиотикам. Все они уступают в чем-либо: безопасности, предсказуемости лечения, масштабируемости, управляемости, простоте и эффективности лечения. При этом очевидно, что развитие альтернативных подходов к антибактериальной терапии — насущная потребность современного здравоохранения. По всей видимости, наиболее перспективными окажутся смешанные подходы антибиотикотерапии и альтернатив антибиотикам, где за счет синергии будет достигаться эффект, превосходящий таковой от антибиотикотерапии и альтернативного метода лечения по отдельности.

Литература

1. Назаров П. А. Человечество может выиграть войну против бактерий. Коммерсант Наука. 2017; (5): 20–2.
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2015. 21 p. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>.
3. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb; 16 (2): 161–8. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
4. Pader V, Hakim S, Painter KL, Wigneshweraraj S, Clarke TB, Edwards AM. Staphylococcus aureus inactivates daptomycin by releasing membrane phospholipids. *Nat Microbiol*. 2016 Oct 24; 2: 16194. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.194.
5. Chen L, Todd R, Kiehlauch J, Walters M, Kallen A. Notes from the Field: Pan-Resistant New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* — Washoe County, Nevada, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Jan 13; 66 (1): 33. DOI: 10.15585/mmwr.mm6601a7.
6. World Health Organization. Antibacterial agents in clinical development. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2017. 48 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258965/1/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf?ua=1>.
7. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Jun; 8 (6): 423–35. DOI: 10.1038/nrmicro2333.
8. Baltz RH. Antimicrobials from Actinomycetes: Back to the Future. *Microbe*. 2007; 2 (3): 125–31.
9. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 May; 12 (5): 371–87. DOI: 10.1038/nrd3975.
10. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015 Jan 22; 517 (7535): 455–9. DOI: 10.1038/nature14098.
11. Dibrov P, Dibrov E, Maddaford TG, Kenneth M, Nelson J, Resch C et al. Development of a novel rationally designed antibiotic to inhibit a nontraditional bacterial target. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017 May; 95 (5): 595–603. DOI: 10.1193/cjpp-2016-0505.
12. Hards K, Cook GM. Targeting bacterial energetics to produce

- new antimicrobials. *Drug Resistance Updates*. 2018; 36: 1–12.
13. Jones D. Tuberculosis success. *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12 (3): 175–6.
 14. Khailova LS, Nazarov PA, Sumbatyan NV, Korshunova GA, Rokitskaya TI, Dedukhova VI et al. Uncoupling and Toxic Action of Alkyltriphenylphosphonium Cations on Mitochondria and the Bacterium *Bacillus subtilis* as a Function of Alkyl Chain Length. *Biochemistry (Mosc)*. 2015 Dec; 80 (12): 1589–97. DOI: 10.1134/S000629791512007X.
 15. Nazarov PA, Osterman IA, Tokarchuk AV, Karakozova MV, Korshunova GA, Lyamzaev KG et al. Mitochondria-targeted antioxidants as highly effective antibiotics. *Sci Rep*. 2017 May 3; 7 (1): 1394. DOI: 10.1038/s41598-017-00802-8.
 16. Czaplowski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA et al. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb; 16 (2): 239–51. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
 17. Ladhani SN, Campbell H, Parikh SR, Saliba V, Borrow R, Ramsay M. The introduction of the meningococcal B (MenB) vaccine (Bexsero®) into the national infant immunisation programme—New challenges for public health. *J Infect*. 2015 Dec; 71 (6): 611–4. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.09.035.
 18. DiGiandomenico A, Sellman BR. Antibacterial monoclonal antibodies: the next generation? *Curr Opin Microbiol*. 2015 Oct; 27: 78–85. DOI: 10.1016/j.mib.2015.07.014.
 19. Babcock GJ, Broering TJ, Hernandez HJ, Mandell RB, Donahue K, Boatright N et al. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent *Clostridium difficile*-induced mortality in hamsters. *Infect Immun*. 2006 Nov; 74 (11): 6339–47. DOI: 10.1128/IAI.00982-06.
 20. Foletti D, Strop P, Shaughnessy L, Hasa-Moreno A, Casas MG, Russell M et al. Mechanism of action and in vivo efficacy of a human-derived antibody against *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin. *J Mol Biol* 2013 May 27; 425 (10): 1641–54. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.02.008.
 21. Oganessian V, Peng L, Damschroder MM, Cheng L, Sadowska A, Tkaczyk C et al. Mechanisms of neutralization of a human anti-alpha toxin antibody. *J Biol Chem*. 2014 Oct 24; 289 (43): 29874–80. DOI: 10.1017/jbc.M114.601328.
 22. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21; 362 (3): 197–205. DOI: 10.1056/NEJMoa0907635.
 23. Szijártó V, Lukaszewicz J, Gozdiewicz TK, Magyarics Z, Nagy E, Nagy G. Diagnostic potential of monoclonal antibodies specific to the unique O-antigen of multidrug-resistant epidemic *Escherichia coli* clone ST131-O25b:H4. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Jul; 21 (7): 930–9. DOI: 10.1128/CVI.00685-13.
 24. Kelly-Quintos C, Cavacini LA, Posner MR, Goldmann D, Pier GB. Characterization of the opsonic and protective activity against *Staphylococcus aureus* of fully human monoclonal antibodies specific for the bacterial surface polysaccharide poly-N-acetylglucosamine. *Infect Immun*. 2006 May; 74 (5): 2742–50. DOI: 10.1128/IAI.74.5.2742-2750.2006.
 25. Hazenbos WL, Kajihara KK, Vandlen R, Morisaki JH, Lehar SM, Kwakkenbos MJ et al. Novel staphylococcal glycosyltransferases SdgA and SdgB mediate immunogenicity and protection of virulence-associated cell wall proteins. *PLoS Pathog*. 2013; 9 (10): e1003653. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003653.
 26. Palliyil S, Downham C, Broadbent I, Charlton K, Porter AJ. High-sensitivity monoclonal antibodies specific for homoserine lactones protect mice from lethal *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Appl Environ Microbiol*. 2014 Jan; 80 (2): 462–9. DOI: 10.1128/AEM.02912-13.
 27. Palliyil S. Generation of High-Sensitivity Monoclonal Antibodies Specific for Homoserine Lactones. *Methods Mol Biol*. 2018; 1673: 325–52. DOI: 10.1007/978-1-4939-7309-5_25.
 28. Varshney AK, Wang X, MacIntyre J, Zollner RS, Kelleher K, Kovalenko OV et al. Humanized staphylococcal enterotoxin B (SEB)-specific monoclonal antibodies protect from SEB intoxication and *Staphylococcus aureus* infections alone or as adjunctive therapy with vancomycin. *J Infect Dis*. 2014 Sep 15; 210 (6): 973–81. DOI: 10.1093/infdis/jiu198.
 29. Hilliard JJ, Datta V, Tkaczyk C, Hamilton M, Sadowska A, Jones-Nelson O et al. Anti- alpha toxin monoclonal antibody and antibiotic combination therapy improves disease outcome and accelerates healing in a *Staphylococcus aureus* dermonecrosis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Jan; 59 (1): 299–309. DOI: 10.1128/AAC.03918-14.
 30. Zou L, Liu M, Wang Y, Lu J, Pang Y. Determination of in vitro synergy between linezolid and other antimicrobial agents against *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Dec; 95 (6): 839–42. DOI: 10.1016/j.tube.2015.07.003.
 31. Berditsch M, Jäger T, Stempel N, Schwartz T, Overhage J, Ulrich AS. Synergistic effect of membrane-active peptides polymyxin B and gramicidin S on multidrug-resistant strains and biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep; 59 (9): 5288–96. DOI: 10.1128/AAC.00682-15.
 32. Krishnamoorthy G, Leus IV, Weeks JW, Wolloscheck D, Rybenkov VV, Zgurskaya HI. Synergy between Active Efflux and Outer Membrane Diffusion Defines Rules of Antibiotic Permeation into Gram-Negative Bacteria. *MBio*. 2017; 8 (5): e01172-17. DOI: 10.1128/mBio.01172-17.
 33. Omarova EO, Nazarov PA, Firsov AM, Strakhovskaya MG, Arkhipova AY, Moisenovich MM et al. Carboranyl-Chlorin e6 as a Potent Antimicrobial Photosensitizer. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0141990. DOI: 10.1371/journal.pone.0141990.
 34. Maliszewska I, Kałas W, Wysokińska E, Tylus W, Pietrzyk N, Popko K et al. Enhancement of photo-bactericidal effect of tetrasulfonated hydroxyaluminum phthalocyanine on *Pseudomonas aeruginosa*. *Lasers Med Sci*. 2018 Jan; 33 (1): 79–88. DOI: 10.1007/s10103-017-2337-0.
 35. Fekrazad R, Zare H, Vand SM. Photodynamic therapy effect on cell growth inhibition induced by Radachlorin and toluidine blue O on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*: An in vitro study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016 Sep; 15: 213–7. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.07.001.
 36. Sperandio FF, Huang YY, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2013 Aug; 8 (2): 108–20.
 37. Мирошников К. А., Чертков О. В., Назаров П. А., Месяжников В. В. Пептидо-гликанлизирующие ферменты бактериофагов — перспективные противобактериальные агенты. Успехи биологической химии. 2006; 46: 65–98.
 38. Suttle CA. Marine viruses—major players in the global ecosystem. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Oct; 5 (10): 801–12. DOI: 10.1038/nrmicro1750.
 39. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence*. 2014 Jan 1; 5 (1): 226–35. DOI: 10.4161/viru.25991.
 40. Twort FW. An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. *Lancet*. 1915 Dec 4; (4814): 1241–3.
 41. D'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *C R Acad Sci (Paris)*. 1917; 165: 373–5. French.
 42. Bruynoghe R., Maisin J. Essais de thérapeutique au moyen du bacteriophage. *C R Soc Biol*. 1921; 85: 1120–1. French.
 43. Barrow PA, Soothill JS. Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential. *Trends Microbiol*. 1997 Jul; 5 (7): 268–71. DOI: 10.1016/S0966-842X(97)01054-8.
 44. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Mar; 45 (3): 649–59. DOI: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.
 45. Skurnik M, Strauch E. Phage therapy: facts and fiction. *Int J Med Microbiol*. 2006 Feb; 296 (1): 5–14. DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.09.002.
 46. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Aug 6; 8 (3): 162–173. DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162.
 47. Levin B, Bull JJ. Phage therapy revisited: the population biology of a bacterial infection and its treatment with bacteriophage and antibiotics. *Am Naturalist*. 1996; 147: 881–98.
 48. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of

- stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016 Oct; 4: 23–33. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.03.001.
49. Mai V, Ukhanova M, Reinhard MK, Li M, Sulakvelidze A. Bacteriophage administration significantly reduces *Shigella* colonization and shedding by *Shigella*-challenged mice without deleterious side effects and distortions in the gut microbiota. *Bacteriophage*. 2015 Aug; 5 (4): e1088124. DOI: 10.10180/21597081.2015.1088124.
 50. Galtier M, De Sordi L, Maura D, Arachchi H, Volant S, Dillies MA et al. Bacteriophages to reduce gut carriage of antibiotic resistant uropathogens with low impact on microbiota composition. *Environ Microbiol*. 2016 Jul; 18 (7): 2237–45. DOI: 10.1111/1462-2920.13284.
 51. Servick K. Drug development. Beleaguered phage therapy trial presses on. *Science*. 2016 Jun 24; 352 (6293): 1506. DOI: 10.1126/science.352.6293.1506.
 52. Bourdin G, Navarro A, Sarker SA, Pittet AC, Qadri F, Sultana S et al. Coverage of diarrhoea-associated *Escherichia coli* isolates from different origins with two types of phage cocktails. *Microb Biotechnol*. 2014 Mar; 7 (2): 165–76. DOI: 10.1111/1751-7915.12113.
 53. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, Moine D, Descombes P, Charton F et al. Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea with Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children from Bangladesh. *EBioMedicine*. 2016 Jan 5; 4: 124–37. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.023.
 54. Latz S, Wahida A, Arif A, Häfner H, Hoß M, Ritter K et al. Preliminary survey of local bacteriophages with lytic activity against multi-drug resistant bacteria. *J Basic Microbiol*. 2016 Oct; 56 (10): 1117–23. DOI: 10.1002/jbm.201600108.
 55. Abedon ST. Ecology of Anti-Biofilm Agents I: Antibiotics versus Bacteriophages. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015 Sep 9; 8 (3): 525–58. DOI: 10.3390/ph8030525.
 56. Gabisoniya TG, Loladze MZ, Nadiradze MM, Chakhunashvili NK, Alibegashvili MG, Tamarashvili NG et al. Effects of bacteriophages on biofilm formation by strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Biochem Microbiol*. 2016; 52: 293–7.
 57. Motlagh AM, Bhattacharjee AS, Goel R. Biofilm control with natural and genetically-modified phages. *World J Microbiol Biotechnol*. 2016 Apr; 32 (4): 67. DOI: 10.1007/s11274-016-2009-4.
 58. Brüssow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004 Sep; 68 (3): 560–602. DOI: 10.1128/MMBR.68.3.560-602.2004.
 59. Penadés JR, Chen J, Quiles-Puchalt N, Carpena N, Novick RP. Bacteriophage-mediated spread of bacterial virulence genes. *Curr Opin Microbiol*. 2015 Feb; 23: 171–8. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.019.
 60. Modi SR, Lee HH, Spina CS, Collins JJ. Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature*. 2013 Jul 11; 499 (7457): 219–22. DOI: 10.1038/nature12212.
 61. Quirós P, Colomer-Lluch M, Martínez-Castillo A, Miró E, Argente M, Jofre J et al. Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of human fecal samples. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (1): 606–9. DOI: 10.1128/AAC.01684-13.
 62. Colomer-Lluch M, Jofre J, Muniesa M. Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of environmental samples. *PLoS One*. 2011 Mar 3; 6 (3): e17549. DOI: 10.1371/journal.pone.0017549.
 63. Davis BM, Waldor MK. Filamentous phages linked to virulence of *Vibrio cholerae*. *Curr Opin Microbiol*. 2003 Feb; 6 (1): 35–42.
 64. Broudy TB, Fischetti VA. In Vivo Lysogenic Conversion of *Tox*-*Streptococcus pyogenes* to *Tox+* with Lysogenic *Streptococci* or Free Phage. *Infect Immun*. 2003 Jul; 71 (7): 3782–6. DOI: 10.1128/IAI.71.7.3782-3786.2003.
 65. Wang X, Wood TK. Cryptic prophages as targets for drug development. *Drug Resist Updat*. 2016 Jul; 27: 30–8. DOI: 10.1016/j.drug.2016.06.001.
 66. Weinbauer MG. Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol Rev*. 2004 May; 28 (2): 127–81. DOI: 10.1016/j.femsre.2003.08.001.
 67. Krylov VN, Pleteneva EL, Bourkaltseva M, Shaburova O, Volckaert G, Sykilinda N et al. Myoviridae bacteriophages of *Pseudomonas aeruginosa*: a long and complex evolutionary pathway. *Res Microbiol*. 2003 May; 154 (4): 269–75. DOI: 10.1016/S0923-2508(03)00070-6.
 68. Mesyanzhinov VV, Robben J, Grymonprez B, Kostyuchenko VA, Burkaltseva MV, Sykilinda NN et al. The genome of bacteriophage fKZ of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Mol Biol*. 2002 Mar 15; 317 (1): 1–19. DOI: 10.1006/jmbi.2001.5396.
 69. Hertveldt K, Lavigne R, Pleteneva E, Sernova N, Kurochkina L, Korchevskii R et al. Genome comparison of *Pseudomonas aeruginosa* large phages. *J Mol Biol*. 2005 Dec 2; 354 (3): 536–45. DOI: 10.1016/j.jmb.2005.08.075.
 70. Navarre WW, Schneewind O. Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1999 Mar; 63 (1): 174–229.
 71. Beveridge TJ. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *J Bacteriol*. 1999 Aug; 181 (16): 4725–33.
 72. Delbrück M. The Growth of Bacteriophage and Lysis of the Host. *J Gen Physiol*. 1940; 23 (5): 643–60.
 73. Leiman PG, Chipman PR, Kostyuchenko VA, Mesyanzhinov VV, Rossmann MG. Three-dimensional rearrangement of proteins in the tail of bacteriophage T4 on infection of its host. *Cell*. 2004 Aug 20; 118 (4): 419–29. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.022.
 74. Kanamaru S, Leiman PG, Kostyuchenko VA, Chipman PR, Mesyanzhinov VV, Arisaka F et al. Structure of the cell-puncturing device of bacteriophage T4. *Nature*. 2002 Jan 31; 415 (6871): 553–7. DOI: 10.1038/415553a.
 75. Roach DR, Donovan DM. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. *Bacteriophage*. 2015 Jul-Sep; 5 (3): e1062590. DOI: 10.1080/21597081.2015.1062590.
 76. Young R. Phage lysis: do we have the hole story yet? *Curr Opin Microbiol*. 2013 Dec; 16 (6): 790–7. DOI: 10.1016/j.mib.2013.08.008.
 77. Young R. Phage lysis: three steps, three choices, one outcome. *J Microbiol*. 2014 Mar; 52 (3): 243–58. DOI: 10.1007/s12275-014-4087-z.
 78. Henrissat B. A classification of glycosyl hydrolases based on amino acid sequence similarities. *Biochem J*. 1991 Dec 1; 280 (Pt 2): 309–16.
 79. Henrissat B, Bairoch A. Updating the sequence-based classification of glycosyl hydrolases. *Biochem J*. 1996 Jun 1; 316 (Pt 2): 695–6.
 80. Blackburn NT, Clarke AJ. Identification of four families of peptidoglycan lytic transglycosylases. *J Mol Evol*. 2001 Jan; 52 (1): 78–84.
 81. Höltje JV. Lytic transglycosylases. *EXS*. 1996; 75: 425–9.
 82. Fastrez J. Phage lysozymes. *EXS*. 1996; 75: 35–64.
 83. Weaver LH, Grütter MG, Remington SJ, Gray TM, Isaacs NW, Matthews BW. Comparison of goose-type, chicken-type, and phage-type lysozymes illustrates the changes that occur in both amino acid sequence and three-dimensional structure during evolution. *J Mol Evol*. 1984–1985; 21 (2): 97–111.
 84. Monzingo AF, Marcotte EM, Hart PJ, Robertus JD. Chitinases, chitosanases, and lysozymes can be divided into procaryotic and eucaryotic families sharing a conserved core. *Nat Struct Biol*. 1996 Feb; 3 (2): 133–40.
 85. Jaeger T, Arsic M, Mayer C. Scission of the lactyl ether bond of N-acetylmuramic acid by *Escherichia coli* "etherase". *J Biol Chem*. 2005 Aug 26; 280 (34): 30100–6. DOI: 10.1074/jbc.M502208200.
 86. Díaz E, López R, García JL. Chimeric phage-bacterial enzymes: a clue to the modular evolution of genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Oct; 87 (20): 8125–9.
 87. Desiere F, Lucchini S, Brüssow H. Evolution of *Streptococcus thermophilus* bacteriophage genomes by modular exchanges followed by point mutations and small deletions and insertions. *Virology*. 1998 Feb 15; 241 (2): 345–56.
 88. Sheehan MM, Stanley E, Fitzgerald GF, van Sinderen D. Identification and Characterization of a Lysis Module Present in a Large Proportion of Bacteriophages Infecting *Streptococcus thermophilus*. *Appl Environ Microbiol*. 1999 Feb; 65 (2): 569–77.

89. Hermoso JA, Monterroso B, Albert A, Galán B, Ahrazem O, García P, et al. Structural basis for selective recognition of pneumococcal cell wall by modular endolysin from phage Cp-1. *Structure*. 2003 Oct; 11 (10): 1239–49.
90. López R, García E, García P, García JL. The pneumococcal cell wall degrading enzymes: a modular design to create new lysins? *Microb Drug Resist*. 1997 Summer; 3 (2): 199–211.
91. Gilmer DB, Schmitz JE, Euler CW, Fischetti VA. Novel bacteriophage lysin with broad lytic activity protects against mixed infection by *Streptococcus pyogenes* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun; 57 (6): 2743–50. DOI: 10.1128/AAC.02526-12.
92. Yang H, Wang DB, Dong Q, Zhang Z, Cui Z, Deng J et al. Existence of separate domains in lysin PlyG for recognizing *Bacillus anthracis* spores and vegetative cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Oct; 56 (10): 5031–9. DOI: 10.1128/AAC.00891-12.
93. Loeffler JM, Fischetti VA. Synergistic lethal effect of a combination of phage lytic enzymes with different activities on penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jan; 47 (1): 375–7. DOI: 10.1128/AAC.47.1.375-377.2003.
94. Fischetti VA Bacteriophage lytic enzymes: novel anti-infectives. *Trends Microbiol*. 2005 Oct; 13 (10): 491–6. DOI: 10.1016/j.tim.2005.08.007.
95. Yang H, Zhang Y, Yu J, Huang Y, Zhang XE, Wei H. Novel chimeric lysin with high-level antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (1): 536–42. DOI: 10.1128/AAC.01793-13.
96. Djurkovic S, Loeffler JM, Fischetti VA. Synergistic killing of *Streptococcus pneumoniae* with the bacteriophage lytic enzyme Cpl-1 and penicillin or gentamicin depends on the level of penicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Mar; 49 (3): 1225–8. DOI: 10.1128/AAC.49.3.1225-1228.2005.
97. Schmelcher M, Donovan DM, Loessner MJ. Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future Microbiol*. 2012 Oct; 7 (10): 1147–71. DOI: 10.2217/fmb.12.97.

References

1. Nazarov PA. Chelovechestvo mozhet vyigrat' voynu protiv bakteriy. *Kommersant Nauka*. 2017; (5): 20–2. Russian.
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2015. 21 p. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>.
3. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb; 16 (2): 161–8. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
4. Pader V, Hakim S, Painter KL, Wigneshweraraj S, Clarke TB, Edwards AM. *Staphylococcus aureus* inactivates daptomycin by releasing membrane phospholipids. *Nat Microbiol*. 2016 Oct 24; 2: 16194. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.194.
5. Chen L, Todd R, Kiehlbauch J, Walters M, Kallen A. Notes from the Field: Pan-Resistant New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* — Washoe County, Nevada, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Jan 13; 66 (1): 33. DOI: 10.15585/mmwr.mm6601a7.
6. World Health Organization. Antibacterial agents in clinical development. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2017. 48 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258965/1/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf?ua=1>.
7. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Jun; 8 (6): 423–35. DOI: 10.1038/nrmicro2333.
8. Baltz RH. Antimicrobials from Actinomycetes: Back to the Future. *Microbe*. 2007; 2 (3): 125–31.
9. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 May; 12 (5): 371–87. DOI: 10.1038/nrd3975.
10. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015 Jan 22; 517 (7535): 455–9. DOI: 10.1038/nature14098.
11. Dibrov P, Dibrov E, Maddaford TG, Kenneth M, Nelson J, Resch C et al. Development of a novel rationally designed antibiotic to inhibit a nontraditional bacterial target. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017 May; 95 (5): 595–603. DOI: 10.1193/cjpp-2016-0505.
12. Hards K, Cook GM. Targeting bacterial energetics to produce new antimicrobials. *Drug Resistance Updates*. 2018; 36: 1–12.
13. Jones D. Tuberculosis success. *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12 (3): 175–6.
14. Khailova LS, Nazarov PA, Sumbatyan NV, Korshunova GA, Rokitskaya TI, Dedukhova VI et al. Uncoupling and Toxic Action of Alkyltriphenylphosphonium Cations on Mitochondria and the Bacterium *Bacillus subtilis* as a Function of Alkyl Chain Length. *Biochemistry (Mosc)*. 2015 Dec; 80 (12): 1589–97. DOI: 10.1134/S000629791512007X.
15. Nazarov PA, Osterman IA, Tokarchuk AV, Karakozova MV, Korshunova GA, Lyamzaev KG et al. Mitochondria-targeted antioxidants as highly effective antibiotics. *Sci Rep*. 2017 may 3; 7 (1): 1394. DOI: 10.1038/s41598-017-00802-8.
16. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA et al. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb; 16 (2): 239–51. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
17. Ladhani SN, Campbell H, Parikh SR, Saliba V, Borrow R, Ramsay M. The introduction of the meningococcal B (MenB) vaccine (Bexsero®) into the national infant immunisation programme—New challenges for public health. *J Infect*. 2015 Dec; 71 (6): 611–4. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.09.035.
18. DiGiandomenico A, Sellman BR. Antibacterial monoclonal antibodies: the next generation? *Curr Opin Microbiol*. 2015 Oct; 27: 78–85. DOI: 10.1016/j.mib.2015.07.014.
19. Babcock GJ, Broering TJ, Hernandez HJ, Mandell RB, Donahue K, Boatright N et al. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent *Clostridium difficile*-induced mortality in hamsters. *Infect Immun*. 2006 Nov; 74 (11): 6339–47. DOI: 10.1128/IAI.00982-06.
20. Foletti D, Strop P, Shaughnessy L, Hasa-Moreno A, Casas MG, Russell M et al. Mechanism of action and in vivo efficacy of a human-derived antibody against *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin. *J Mol Biol* 2013 May 27; 425 (10): 1641–54. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.02.008.
21. Oganessian V, Peng L, Damschroder MM, Cheng L, Sadowska A, Tkaczyk C et al. Mechanisms of neutralization of a human anti-alpha toxin antibody. *J Biol Chem*. 2014 Oct 24; 289 (43): 29874–80. DOI: 10.10174/jbc.M114.601328.
22. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21; 362 (3): 197–205. DOI: 10.1056/NEJMoa0907635.
23. Szijártó V, Lukaszewicz J, Gozdiewicz TK, Magyarics Z, Nagy E, Nagy G. Diagnostic potential of monoclonal antibodies specific to the unique O-antigen of multidrug-resistant epidemic *Escherichia coli* clone ST131-O25b:H4. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Jul; 21 (7): 930–9. DOI: 10.1128/CVI.00685-13.
24. Kelly-Quintos C, Cavacini LA, Posner MR, Goldmann D, Pier GB. Characterization of the opsonic and protective activity against *Staphylococcus aureus* of fully human monoclonal antibodies specific for the bacterial surface polysaccharide poly-N-acetylglucosamine. *Infect Immun*. 2006 May; 74 (5): 2742–50. DOI: 10.1128/IAI.74.5.2742-2750.2006.

25. Hazenbos WL, Kajihara KK, Vandlen R, Morisaki JH, Lehar SM, Kwakkenbos MJ et al. Novel staphylococcal glycosyltransferases SdgA and SdgB mediate immunogenicity and protection of virulence-associated cell wall proteins. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (10): e1003653. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003653.
26. Palliyil S, Downham C, Broadbent I, Charlton K, Porter AJ. High-sensitivity monoclonal antibodies specific for homoserine lactones protect mice from lethal *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Appl Environ Microbiol.* 2014 Jan; 80 (2): 462–9. DOI: 10.1128/AEM.02912-13.
27. Palliyil S. Generation of High-Sensitivity Monoclonal Antibodies Specific for Homoserine Lactones. *Methods Mol Biol.* 2018; 1673: 325–52. DOI: 10.1007/978-1-4939-7309-5_25.
28. Varshney AK, Wang X, MacIntyre J, Zollner RS, Kelleher K, Kovalenko OV et al: Humanized staphylococcal enterotoxin B (SEB)-specific monoclonal antibodies protect from SEB intoxication and *Staphylococcus aureus* infections alone or as adjunctive therapy with vancomycin. *J Infect Dis.* 2014 Sep 15; 210 (6): 973–81. DOI: 10.1093/infdis/jiu198.
29. Hilliard JJ, Datta V, Tkaczyk C, Hamilton M, Sadowska A, Jones-Nelson O et al. Anti- alpha toxin monoclonal antibody and antibiotic combination therapy improves disease outcome and accelerates healing in a *Staphylococcus aureus* dermonecrosis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Jan; 59 (1): 299–309. DOI: 10.1128/AAC.03918-14.
30. Zou L, Liu M, Wang Y, Lu J, Pang Y. Determination of in vitro synergy between linezolid and other antimicrobial agents against *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Tuberculosis (Edinb).* 2015 Dec; 95 (6): 839–42. DOI: 10.1016/j.tube.2015.07.003.
31. Berditsch M, Jäger T, Stempel N, Schwartz T, Overhage J, Ulrich AS. Synergistic effect of membrane-active peptides polymyxin B and gramicidin S on multidrug-resistant strains and biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Sep; 59 (9): 5288–96. DOI: 10.1128/AAC.00682-15.
32. Krishnamoorthy G, Leus IV, Weeks JW, Wolloscheck D, Rybenkov VV, Zgurskaya HI. Synergy between Active Efflux and Outer Membrane Diffusion Defines Rules of Antibiotic Permeation into Gram-Negative Bacteria. *MBio.* 2017; 8 (5): e01172-17. DOI: 10.1128/mBio.01172-17.
33. Omarova EO, Nazarov PA, Firsov AM, Strakhovskaya MG, Arkhipova AY, Moisenovich MM et al. Carboranyl-Chlorin e6 as a Potent Antimicrobial Photosensitizer. *PLoS One.* 2015; 10 (11): e0141990. DOI: 10.1371/journal.pone.0141990.
34. Maliszewska I, Kałas W, Wysockińska E, Tylus W, Pietrzyk N, Popko K et al. Enhancement of photo-bactericidal effect of tetrasulfonated hydroxyaluminum phthalocyanine on *Pseudomonas aeruginosa*. *Lasers Med Sci.* 2018 Jan; 33 (1): 79–88. DOI: 10.1007/s10103-017-2337-0.
35. Fekrazad R, Zare H, Vand SM. Photodynamic therapy effect on cell growth inhibition induced by Radachlorin and toluidine blue O on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*: An in vitro study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016 Sep; 15: 213–7. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.07.001.
36. Sperandio FF, Huang YY, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013 Aug; 8 (2): 108–20.
37. Miroshnikov KA, Chertkov OV, Nazarov PA, Mesyanzhinov VV. Peptido-glikanliziruyushchie fermenty bakteriofagov — perspektivnye protivobakterial'nye agenty. *Uspekhi biologicheskoy khimii.* 2006; 46: 65–98. Russian.
38. Suttle CA. Marine viruses—major players in the global ecosystem. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Oct; 5 (10): 801–12. DOI: 10.1038/nrmicro1750.
39. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence.* 2014 Jan 1; 5 (1): 226–35. DOI: 10.4161/viru.25991.
40. Twort FW. An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. *Lancet.* 1915 Dec 4; (4814): 1241–3.
41. D'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *C R Acad Sci (Paris).* 1917; 165: 373–5. French.
42. Bruynoghe R., Maisin J. Essais de thérapeutique au moyen du bacteriophage. *C R Soc Biol.* 1921; 85: 1120–1. French.
43. Barrow PA, Soothill JS. Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential. *Trends Microbiol.* 1997 Jul; 5 (7): 268–71. DOI: 10.1016/S0966-842X(97)01054-8.
44. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Mar; 45 (3): 649–59. DOI: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.
45. Skurnik M, Strauch E. Phage therapy: facts and fiction. *Int J Med Microbiol.* 2006 Feb; 296 (1): 5–14. DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.09.002.
46. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017 Aug 6; 8 (3): 162–173. DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162.
47. Levin B, Bull JJ. Phage therapy revisited: the population biology of a bacterial infection and its treatment with bacteriophage and antibiotics. *Am Naturalist.* 1996; 147: 881–98.
48. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress.* 2016 Oct; 4: 23–33. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.03.001.
49. Mai V, Ukhanova M, Reinhard MK, Li M, Sulakvelidze A. Bacteriophage administration significantly reduces *Shigella* colonization and shedding by *Shigella*-challenged mice without deleterious side effects and distortions in the gut microbiota. *Bacteriophage.* 2015 Aug; 5 (4): e1088124. DOI: 10.10180/21597081.2015.1088124.
50. Galtier M, De Sordi L, Maura D, Arachchi H, Volant S, Dillies MA et al. Bacteriophages to reduce gut carriage of antibiotic resistant uropathogens with low impact on microbiota composition. *Environ Microbiol.* 2016 Jul; 18 (7): 2237–45. DOI: 10.1111/1462-2920.13284.
51. Servick K. Drug development. Beleaguerd phage therapy trial presses on. *Science.* 2016 Jun 24; 352 (6293): 1506. DOI: 10.1126/science.352.6293.1506.
52. Bourdin G, Navarro A, Sarker SA, Pittet AC, Qadri F, Sultana S et al. Coverage of diarrhoea-associated *Escherichia coli* isolates from different origins with two types of phage cocktails. *Microb Biotechnol.* 2014 Mar; 7 (2): 165–76. DOI: 10.1111/1751-7915.12113.
53. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, Moine D, Descombes P, Charton F et al. Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea with Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children from Bangladesh. *EBioMedicine.* 2016 Jan 5; 4: 124–37. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.023.
54. Latz S, Wahida A, Arif A, Häfner H, Hoß M, Ritter K et al. Preliminary survey of local bacteriophages with lytic activity against multi-drug resistant bacteria. *J Basic Microbiol.* 2016 Oct; 56 (10): 1117–23. DOI: 10.1002/jbm.201600108.
55. Abedon ST. Ecology of Anti-Biofilm Agents I: Antibiotics versus Bacteriophages. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015 Sep 9; 8 (3): 525–58. DOI: 10.3390/ph8030525.
56. Gabisoniya TG, Loladze MZ, Nadiradze MM, Chakhunashvili NK, Alibegashvili MG, Tamarashvili NG et al. Effects of bacteriophages on biofilm formation by strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Biochem Microbiol.* 2016; 52: 293–7.
57. Motlagh AM, Bhattacharjee AS, Goel R. Biofilm control with natural and genetically-modified phages. *World J Microbiol Biotechnol.* 2016 Apr; 32 (4): 67. DOI: 10.1007/s11274-016-2009-4.
58. Brüssow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004 Sep; 68 (3): 560–602. DOI: 10.1128/MMBR.68.3.560-602.2004.
59. Penadés JR, Chen J, Quiles-Puchalt N, Carpena N, Novick RP. Bacteriophage-mediated spread of bacterial virulence genes. *Curr Opin Microbiol.* 2015 Feb; 23: 171–8. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.019.
60. Modi SR, Lee HH, Spina CS, Collins JJ. Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature.* 2013 Jul 11; 499 (7457): 219–22. DOI: 10.1038/nature12212.
61. Quirós P, Colomer-Lluch M, Martínez-Castillo A, Miró E, Argente M, Jofre J et al. Antibiotic resistance genes in the

- bacteriophage DNA fraction of human fecal samples. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (1): 606–9. DOI: 10.1128/AAC.01684-13.
62. Colomer-Lluch M, Jofre J, Muniesa M. Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of environmental samples. *PLoS One.* 2011 Mar 3; 6 (3): e17549. DOI: 10.1371/journal.pone.0017549.
 63. Davis BM, Waldor MK. Filamentous phages linked to virulence of *Vibrio cholerae*. *Curr Opin Microbiol.* 2003 Feb; 6 (1): 35–42.
 64. Broudy TB, Fischetti VA. In Vivo Lysogenic Conversion of *Tox-Streptococcus pyogenes* to Tox+ with Lysogenic Streptococci or Free Phage. *Infect Immun.* 2003 Jul; 71 (7): 3782–6. DOI: 10.1128/IAI.71.7.3782-3786.2003.
 65. Wang X, Wood TK. Cryptic prophages as targets for drug development. *Drug Resist Updat.* 2016 Jul; 27: 30–8. DOI: 10.1016/j.drup.2016.06.001.
 66. Weinbauer MG. Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol Rev.* 2004 May; 28 (2): 127–81. DOI: 10.1016/j.femsre.2003.08.001.
 67. Krylov VN, Pleteneva EL, Bourkaltseva M, Shaburova O, Volckaert G, Sykilinda N et al. Myoviridae bacteriophages of *Pseudomonas aeruginosa*: a long and complex evolutionary pathway. *Res Microbiol.* 2003 May; 154 (4): 269–75. DOI: 10.1016/S0923-2508(03)00070-6.
 68. Mesyanzhinov VV, Robben J, Grymonprez B, Kostyuchenko VA, Burkaltseva MV, Sykilinda NN et al. The genome of bacteriophage fKZ of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Mol Biol.* 2002 Mar 15; 317 (1): 1–19. DOI: 10.1006/jmbi.2001.5396.
 69. Hertveldt K, Lavigne R, Pleteneva E, Sernova N, Kurochkina L, Korchevskii R et al. Genome comparison of *Pseudomonas aeruginosa* large phages. *J Mol Biol.* 2005 Dec 2; 354 (3): 536–45. DOI: 10.1016/j.jmb.2005.08.075.
 70. Navarre WW, Schneewind O. Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1999 Mar; 63 (1): 174–229.
 71. Beveridge TJ. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *J Bacteriol.* 1999 Aug; 181 (16): 4725–33.
 72. Delbrück M. The Growth of Bacteriophage and Lysis of the Host. *J Gen Physiol.* 1940; 23 (5): 643–60.
 73. Leiman PG, Chipman PR, Kostyuchenko VA, Mesyanzhinov VV, Rossmann MG. Three-dimensional rearrangement of proteins in the tail of bacteriophage T4 on infection of its host. *Cell.* 2004 Aug 20; 118 (4): 419–29. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.022.
 74. Kanamaru S, Leiman PG, Kostyuchenko VA, Chipman PR, Mesyanzhinov VV, Arisaka F et al. Structure of the cell-puncturing device of bacteriophage T4. *Nature.* 2002 Jan 31; 415 (6871): 553–7. DOI: 10.1038/415553a.
 75. Roach DR, Donovan DM. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. *Bacteriophage.* 2015 Jul-Sep; 5 (3): e1062590. DOI: 10.1080/21597081.2015.1062590.
 76. Young R. Phage lysis: do we have the hole story yet? *Curr Opin Microbiol.* 2013 Dec; 16 (6): 790–7. DOI: 10.1016/j.mib.2013.08.008.
 77. Young R. Phage lysis: three steps, three choices, one outcome. *J Microbiol.* 2014 Mar; 52 (3): 243–58. DOI: 10.1007/s12275-014-4087-z.
 78. Henrissat B. A classification of glycosyl hydrolases based on amino acid sequence similarities. *Biochem J.* 1991 Dec 1; 280 (Pt 2): 309–16.
 79. Henrissat B, Bairoch A. Updating the sequence-based classification of glycosyl hydrolases. *Biochem J.* 1996 Jun 1; 316 (Pt 2): 695–6.
 80. Blackburn NT, Clarke AJ. Identification of four families of peptidoglycan lytic transglycosylases. *J Mol Evol.* 2001 Jan; 52 (1): 78–84.
 81. Höltje JV. Lytic transglycosylases. *EXS.* 1996; 75: 425–9.
 82. Fastrez J. Phage lysozymes. *EXS.* 1996; 75: 35–64.
 83. Weaver LH, Grütter MG, Remington SJ, Gray TM, Isaacs NW, Matthews BW. Comparison of goose-type, chicken-type, and phage-type lysozymes illustrates the changes that occur in both amino acid sequence and three-dimensional structure during evolution. *J Mol Evol.* 1984–1985; 21 (2): 97–111.
 84. Monzingo AF, Marcotte EM, Hart PJ, Robertus JD. Chitinases, chitosanases, and lysozymes can be divided into prokaryotic and eucaryotic families sharing a conserved core. *Nat Struct Biol.* 1996 Feb; 3 (2): 133–40.
 85. Jaeger T, Arsic M, Mayer C. Scission of the lactyl ether bond of N-acetylmuramic acid by *Escherichia coli* "etherase". *J Biol Chem.* 2005 Aug 26; 280 (34): 30100–6. DOI: 10.1074/jbc.M502208200.
 86. Díaz E, López R, García JL. Chimeric phage-bacterial enzymes: a clue to the modular evolution of genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Oct; 87 (20): 8125–9.
 87. Desiere F, Lucchini S, Brüssow H. Evolution of *Streptococcus thermophilus* bacteriophage genomes by modular exchanges followed by point mutations and small deletions and insertions. *Virology.* 1998 Feb 15; 241 (2): 345–56.
 88. Sheehan MM, Stanley E, Fitzgerald GF, van Sinderen D. Identification and Characterization of a Lysis Module Present in a Large Proportion of Bacteriophages Infecting *Streptococcus thermophilus*. *Appl Environ Microbiol.* 1999 Feb; 65 (2): 569–77.
 89. Hermoso JA, Monterroso B, Albert A, Galán B, Ahrazem O, García P, et al. Structural basis for selective recognition of pneumococcal cell wall by modular endolysin from phage Cp-1. *Structure.* 2003 Oct; 11 (10): 1239–49.
 90. López R, García E, García P, García JL. The pneumococcal cell wall degrading enzymes: a modular design to create new lysins? *Microb Drug Resist.* 1997 Summer; 3 (2): 199–211.
 91. Gilmer DB, Schmitz JE, Euler CW, Fischetti VA. Novel bacteriophage lysin with broad lytic activity protects against mixed infection by *Streptococcus pyogenes* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jun; 57 (6): 2743–50. DOI: 10.1128/AAC.02526-12.
 92. Yang H, Wang DB, Dong Q, Zhang Z, Cui Z, Deng J et al. Existence of separate domains in lysin PlyG for recognizing *Bacillus anthracis* spores and vegetative cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Oct; 56 (10): 5031–9. DOI: 10.1128/AAC.00891-12.
 93. Loeffler JM, Fischetti VA. Synergistic lethal effect of a combination of phage lytic enzymes with different activities on penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Jan; 47 (1): 375–7. DOI: 10.1128/AAC.47.1.375-377.2003.
 94. Fischetti VA Bacteriophage lytic enzymes: novel anti-infectives. *Trends Microbiol.* 2005 Oct; 13 (10): 491–6. DOI: 10.1016/j.tim.2005.08.007.
 95. Yang H, Zhang Y, Yu J, Huang Y, Zhang XE, Wei H. Novel chimeric lysin with high-level antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (1): 536–42. DOI: 10.1128/AAC.01793-13.
 96. Djurkovic S, Loeffler JM, Fischetti VA. Synergistic killing of *Streptococcus pneumoniae* with the bacteriophage lytic enzyme Cpl-1 and penicillin or gentamicin depends on the level of penicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Mar; 49 (3): 1225–8. DOI: 10.1128/AAC.49.3.1225-1228.2005.
 97. Schmelcher M, Donovan DM, Loessner MJ. Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future Microbiol.* 2012 Oct; 7 (10): 1147–71. DOI: 10.2217/fmb.12.97.