

М. В. Рибалкін, Н. В. Хохленкова, К. Є. Нікіфорова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження ефективності антибактеріальної дії комбінації бактеріофага з пробіотиком

Кишкові інфекції посідають одне з провідних місць з-поміж захворювань шлунково-кишкового тракту в людей і тварин. Одним зі збудників кишкової інфекції є штами *Staphylococcus spp.* Для лікування кишкової інфекції, викликаной стафілококом, найчастіше застосовують антибіотики, однак останніми роками спостерігається формування резистентності у штамів стафілокока до цих препаратів, використовуваних уже багато років. Одним із перспективних напрямів розв'язання проблеми стійкості до антимікробних препаратів є використання лікарських засобів на основі бактеріофагів, що чинять специфічну літичну дію на збудників захворювання, але з цим вони позбавлені побічної токсичної і алергенної дії на організм людини й не викликають резистентності.

Метою роботи було дослідження антибактеріальної дії комбінації бактеріофага стафілококового та пробіотика на основі лактобактерій *L. acidophilus* до різних штамів стафілокока.

Матеріали та методи. У дослідженні використовували штами бактерій *St. aureus* ATCC 25923 та *St. epidermidis* ATCC 12228. Для дослідів як об'єкт було обрано бактеріофаг стафілококовий «Поліфаг стаф» (виробник НВК МВК, Україна) та пробіотик «Лактофор» (виробник Ананта Медікеар Лімітед, Індія) на основі лактобактерій *L. acidophilus*. У дослідженні використовували як препарат порівняння антибіотик «Еритроміцин» таблетки по 100 мг (виробник Борщагівський ХФЗ, Україна). Для виявлення антибактеріальної активності до дослідних штамів *St. aureus* та *St. epidermidis* використовували методи Апельмана та дифузії в агар.

Результати та їх обговорення. Визначено, що за використання комбінації бактеріофага стафілококового та пробіотика з лактобактеріями *L. acidophilus* рівень антибактеріальної активності до дослідних штамів *St. aureus* і *St. epidermidis* був вищий, ніж за використання окремо бактеріофага, що напевно зумовлено синергізмом взаємодії складових компонентів запропонованої комбінації діючих речовин. Також визначено, що антибактеріальна активність запропонованої комбінації лікарських засобів та антибіотика еритроміцину перебуває на одному рівні. Отже, комбінація бактеріофага, який знищує бактерії стафілокока, не має побічних дій і не викликає резистентності, та пробіотика, який покращує мікрофлору шлунково-кишкового тракту, має низку переваг над антибіотиками у лікуванні кишкових інфекцій, викликаних різними штамми стафілокока.

Висновки. Проведені дослідження свідчать про перспективність використання комбінації бактеріофага стафілококового та пробіотика на основі лактобактерій *L. acidophilus* для лікування кишкової інфекції, викликаной різними штамми стафілокока.

Ключові слова: бактеріофаг; пробіотик; лактобактерії; стафілокок; антибіотик

M. V. Rybalkin, N. V. Khokhlenkova, K. Ye. Nikiforova

National University of Pharmacy of the Ministry of Public Health of Ukraine

The study of the effectiveness of the antibacterial action of the combination of a bacteriophage with a probiotic

Intestinal infections occupy one of the leading places in diseases of the gastrointestinal tract in humans and animals. Strains of *Staphylococcus spp.* are one of the causative agents of an intestinal infection. When treating an intestinal infection caused by staphylococcus, antibiotics are most often used, but in recent years there has been the formation of resistance in staphylococcus strains to antibiotics that have been used for many years. One of the promising ways to solve the problem of antimicrobial resistance is the use of drugs based on bacteriophages, which have a specific effect on the disease pathogens, however, they are free of toxic and allergenic side effects on the human body and do not cause resistance.

Aim. To study the antibacterial effect of the combination of a staphylococcal bacteriophage and a probiotic based on *L. acidophilus* lactobacilli to different staphylococcal strains.

Materials and methods. The following bacterial strains were used in the study: *St. aureus* ATCC 25923 and *St. epidermidis* ATCC 12228. The "Polyphag Staf" staphylococcal bacteriophage (manufactured by NVK MVK, Ukraine) and the "Lactofor" probiotic (manufactured by Ananta Medicare Limited, India) based on *L. acidophilus* lactobacilli were selected as objects. In the study, the antibiotic "Erythromycin" in tablets of 100 mg (the manufacturer – Borschagovsky HFZ, Ukraine) was used as a reference drug. To detect the antibacterial activity to the experimental strains of *St. aureus* and *St. epidermidis*, the methods of Appelman and agar diffusion were used.

Results and discussion. It was found that when using the combination of a staphylococcal bacteriophage and a probiotic with *L. acidophilus* lactobacilli the level of the antibacterial activity to the experimental strains of *St. aureus* and *St. epidermidis* was higher than when using only the bacteriophage. This is probably due to the synergism of the interaction of the components of the combination of active substances proposed. It was also found that the antibacterial activity of the combination of drugs and the antibiotic erythromycin proposed was at the same level. Thus, the combination of a bacteriophage that destroys staphylococcal bacteria, has no side effects, and does not cause resistance and a probiotics that improves the microflora of the gastrointestinal tract has a number of advantages over antibiotics in the treatment of intestinal infections caused by staphylococcal strains.

Conclusions. The studies conducted indicate the prospects of using the combination of a staphylococcal bacteriophage and a probiotic based on *L. acidophilus* lactobacilli for the treatment of intestinal infections caused by different staphylococcal strains.

Key words: bacteriophage; probiotic; lactobacilli; staphylococcus; antibiotic

Н. В. Рыбалкин, Н. В. Хохленкова, К. Е. Никифорова

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Исследование эффективности антибактериального действия комбинации бактериофага с пробиотиком

Кишечные инфекции занимают одно из ведущих мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта у людей и животных. Одним из возбудителей кишечной инфекции являются штаммы of *Staphylococcus spp.* При лечении кишечной инфекции, вызванной стафилококком, чаще всего используют антибиотики, однако в последние годы наблюдается формирование резистентности у штаммов стафилококка к антибиотикам, которые используются уже много лет. Одним из перспективных направлений решения проблемы устойчивости к антимикробным препаратам является использование лекарственных средств на основе бактериофагов, оказывающих специфическое действие на возбудителей заболевания, но при этом они лишены побочного токсического и аллергенного действия на организм человека и не вызывают резистентность.

Целью работы было исследование антибактериального действия комбинации бактериофага стафилококка и пробиотика на основе лактобактерий *L. acidophilus* к разным штаммам стафилококка.

Материалы и методы. В исследовании использовали штаммы бактерий *St. aureus* ATCC 25923 и *St. epidermidis* ATCC 12228. Для исследований в качестве объекта были выбраны бактериофаг стафилококковый «Полифаг стаф» (производитель УВК МВК, Украина) и пробиотик «Лактофор» (производитель Ананта Медикаер Лимитед, Индия) на основе лактобактерий *L. acidophilus*. В исследовании использовали в качестве препарата сравнения антибиотик «Эритромицин» таблетки по 100 мг (производитель Борщаговский ХФЗ, Украина). Для обнаружения антибактериальной активности к опытным штаммам *St. aureus* и *St. epidermidis* использовали методы Апельмана и диффузии в агар.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что при использовании комбинации стафилококкового бактериофага и пробиотика с лактобактериями *L. acidophilus* уровень антибактериальной активности к опытным штаммам *St. aureus* и *St. epidermidis* был выше, чем при использовании отдельно бактериофага, что наверняка обусловлено синергизмом взаимодействия составляющих компонентов предлагаемой комбинации действующих веществ. Также установлено, что антибактериальная активность предлагаемой комбинации лекарственных средств и антибиотика эритромицина находится на одном уровне. Таким образом, комбинация бактериофага, который уничтожает бактерии стафилококка, не имеет побочных действий и не вызывает резистентности, и пробиотика, улучшающего микрофлору желудочно-кишечного тракта, имеет ряд преимуществ перед антибиотиками при лечении кишечных инфекций, вызванных разными штаммами стафилококка.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности использования комбинации стафилококкового бактериофага и пробиотика на основе лактобактерий *L. acidophilus* для лечения кишечной инфекции, вызванной разными штаммами стафилококка.

Ключевые слова: бактериофаг; пробиотик; лактобактерии; стафилококк; антибиотик

Вступ. Кишкові інфекції посідають одне з провідних місць з-поміж захворювань шлунково-кишкового тракту в людей і тварин. Одним зі збудників кишкової інфекції є бактерії стафілокока. [1-3]. Для лікування кишкової інфекції, викликані бактеріями стафілокока, найчастіше застосовують антибіотики, однак останніми роками спостерігається формування резистентності в бактерій стафілокока до антибіотиків, використовуваних уже багато років [4, 5]. Одним із перспективних напрямів розв'язання проблеми стійкості до антимікробних препаратів є використання лікарських засобів на основі бактеріофагів, що чинять специфічну літичну дію на збудників захворювання, але з цим вони позбавлені побічної токсичної і алергенної дії на організм людини та не викликають резистентності [6, 7]. Бактеріофаги специфічно вражають патогенні бактеріальні клітини, розмножуються всередині та руйнують їх шляхом лізису. Дія бактеріофагів перешкоджає появі рецидивів інфекційних захворювань і хронізації запального процесу, з цим не порушуючи стан нормальної мікробіоти людини. Бактеріофагову терапію вже доволі довго досліджують. Є повідомлення про багаточисельні успіхи у лікуванні деяких захворювань, зокрема шигельозу, черевного тифу, холери, піогенних інфекцій, інфекцій сечостатевої системи тощо [8-10]. З-поміж недоліків бактеріофагів можна зазначити таке: бакте-

ріофаг діє тільки проти одного виду бактерій і не ефективний щодо інших; для отримання позитивного результату необхідне постійне і тривале застосування бактеріофага (не менше 5-7 днів, в ідеальному випадку – 2-3 тижні); для визначення виду збудника хвороби потрібен бактеріологічний посів, результати якого можуть бути отримані не раніше, ніж на 4-5 день хвороби.

Бактеріофаг стафілококовий становить собою стерильний фільтрат фаголізату штамів *Staphylococcus spp.* Має властивість безпосередньо вибірково діяти на штамі бактерій *Staphylococcus spp.* різного походження та викликати їх лізис. Тому для лікування стафілокової інфекції в кишковому тракті перспективно використовувати бактеріофаг стафілококовий. Різні вчені проводили дослідження бактеріофага стафілококового в терапії інфекцій, викликаних бактеріями *St. aureus*, і результати їх свідчать про ефективність застосування бактеріофага в лікуванні стафілокової інфекції [11, 12].

Необхідно зазначити, що в шлунково-кишковому тракті всіх здорових людей є мільярди корисних бактерій, необхідних для нормального травлення, засвоєння поживних речовин і позбавлення від відходів. Нормальна мікрофлора тонкого кишківника зазвичай представлена лактобактеріями, ентерококами, біфідумбактеріями, кишковою паличкою тощо [13].

Для лікування та запобігання стафілококовій кишковій інфекції необхідно використовувати пробіотичні лікарські засоби, які містять корисні бактерії. Більшість дослідників схиляється до ідеї використання як пробіотиків представників нормальної мікрофлори кишківника. Частіше за все це молочнокислі бактерії родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus* та *Enterococcus*. Та серед сучасних пробіотичних препаратів існують і такі, що містять мікроорганізми роду *Bacillus*, дріжджі, пропіоново- та оцтовокислі бактерії, кишкову паличку [13, 14]. Основні принципи дії пробіотичних препаратів – антагонізм щодо патогенних та умовно-патогенних бактерій, вірусів, грибів і дріжджів. Це здійснюється за різними механізмами, наприклад, шляхом створення та підтримки несприятливого для сторонньої мікрофлори низького рН середовища [14]. Бактерії родини *Lactobacillus* – непатогенні коротколанцюгові неспороутворювальні облигатні або факультативні анаероби з високою ферментативною активністю. До лактобацил, що мешкають у кишківнику, належать: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*.

На сьогодні вважають перспективним поєднання бактеріофагів та пробіотиків в одній лікарській формі з метою розширення спектра терапевтичної дії.

Над створенням комбінованих лікарських засобів на основі комбінацій бактеріофага та пробіотиків активно працюють за кордоном [15, 16]. Проведені дослідження із сумісного застосування бактеріофага та пробіотику на основі *B. lactis* свідчать про перспективність застосування цієї комбінації у лікуванні шлунково-кишкових інфекцій [15-16]. Спостерігається зникнення симптомів, поліпшення самопочуття, збільшення кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.* Для лікування інфекції шлунково-кишкового тракту комбінацію бактеріофага та пробіотику можна застосовувати у формі подвійних капсул або супозиторіїв.

Мета. Метою роботи було дослідження антибактеріальної дії комбінації бактеріофага стафілококового та пробіотику на основі лактобактерій *L. acidophilus* до різних штамів стафілокока.

Матеріали та методи. У дослідженнях використовували бактеріофаг стафілококовий «Поліфаг стаф» (виробник НВК МВК, Україна), де діюча речовина – стерильна суміш очищених фільтратів фаголізатів бактерій *St. aureus* та *St. epidermidis*. «Поліфаг стаф» має здатність специфічно лізувати бактерії *St. aureus* та *St. epidermidis*. Щоб визначити активності бактеріофага стафілококового, використовували метод Апельмана, заснований на методі серійних розведень, культивували добові культури *St. aureus* і *St. epidermidis* на поживному середовищі – м'ясопептонному бульйоні (МПБ) – за температури 37 ± 2 °C протягом 24 годин і перевіряли на чистоту культури. Для проведення досліджень з визначення рівня антибактеріальної дії використовували метод дифузії в агар. В усіх дослідженнях використовували штами мікроорганізмів *St. aureus* ATCC 25923 та *St. epidermidis* ATCC 12228.

Також у дослідженні використовували пробіотик «Лактофор» (виробник Ананта Медікеар Лімітед, Індія), який містить лактобактерії *L. acidophilus* з концентрацією клітин 12×10^6 у 1 мл. Для проведення досліджень методом дифузії в агар лактобактерії розчиняли в стерильному фізіологічному розчині, культивували їх на рідкому поживному середовищі МПБ за температури 37 ± 2 °C протягом 48 годин та перевіряли на мікробіологічну чистоту. Для отримання комбінації бактеріофага стафілококового та пробіотику проводили змішування бактеріофага та добової культури *L. acidophilus* у співвідношенні 1:1 і досліджували антибактеріальну активність методами Апельмана та дифузії в агар.

Для досліджень як препарат порівняння використовували антибіотик «Еритроміцин» таблетки по 100 мг (виробник Борщагівський ХФЗ, Україна). Еритроміцин – макролідний антибіотик бактеріостатичної дії. У великих концентраціях щодо високочутливих мікроорганізмів може виявляти бактерицидний ефект. Проникає крізь клітинну мембрану бактерій і зворотно зв'язується із субодиноцею 50S бактеріальних рибосом; гальмує транслокацію пептидів з акцепторної ділянки рибосоми до донорської, перешкоджаючи подальшому синтезу білка. Активний щодо таких грампозитивних бактерій: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Listeria monocytogenes*. Антибактеріальну активність антибіотика еритроміцин досліджували методом дифузії в агар. Для проведення досліду таблетку еритроміцину розтирали в ступці та розчиняли в стерильному фізіологічному розчині. Усі отримані результати було оброблено статистично.

Результати та їх обговорення. На першому етапі нами було проведено дослідження антибактеріальної активності бактеріофага стафілококового методами Апельмана та дифузії в агар. Результати досліджень двома методами підтвердили наявність антибактеріальної активності бактеріофага до дослідних штамів *St. aureus* і *St. epidermidis* на рівні (див. табл. 1). Це свідчить, що досліджуваний бактеріофаг буде ефективний у лікуванні захворювань, викликаних як штамом *St. Aureus*, так і *St. epidermidis*, а також це розширює спектр застосування цього бактеріофага.

На наступному етапі досліджень необхідно було визначити вплив введення пробіотику з лактобактеріями *L. acidophilus* на рівень антибактеріальної активності бактеріофага. Дослідження проводили також методами Апельмана та дифузії в агар. Для порівняння рівня антибактеріальної активності запропонованої комбінації з антибіотиком нами було проведено дослідження антибактеріальної активності антибіотика еритроміцину.

Результати досліджень антибактеріальної активності запропонованої комбінації засвідчують збільшення її рівня щодо дослідних штамів *St. aureus* та *St. epidermidis*. На наш погляд, це зумовлено синергізмом взаємодії складових компонентів запропонованої комбінації. Бактеріофаг знищує патогенні бактерії

Таблиця 1

Результати дослідження антибактеріальної дії бактеріофага стафілококового

№	Штами бактерій	Метод визначення антибактеріальної активності	Бактеріофаг стафілококовий
1	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	Апельмана	$10^{-4,8 \pm 0,3}$
		Метод дифузії в агар, мм	$18,5 \pm 0,4$
2	<i>St. epidermidis</i> ATCC 12228	Апельмана	$10^{-4,7 \pm 0,3}$
		Метод дифузії в агар, мм	$18,3 \pm 0,3$

Примітка: n = 6, P = 95.

Таблиця 2

Результати дослідження антибактеріальної дії комбінації бактеріофага з пробіотиком

№	Штами бактерій	Метод визначення антимікробної активності	Комбінація бактеріофага та лактобактерій	Еритроміцин
1	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	Апельмана	$10^{-5,0 \pm 0,4}$	–
		Метод дифузії в агар, мм	$23,1 \pm 0,6$	$20,4 \pm 0,6$
2	<i>St. epidermidis</i> ATCC 12228	Апельмана	$10^{-5,2 \pm 0,3}$	–
		Метод дифузії в агар, мм	$22,3 \pm 0,7$	$20,5 \pm 0,7$

Примітка: n = 6, P = 95.

і тим самим створює сприятливі умови для самостійного розвитку лактобактерій. Як сприятливі умови можна зазначити також відсутність токсичних продуктів життєдіяльності патогенних бактерій і створення комфортного рН середовища. Варто зауважити, що рівень антибактеріальної активності комбінації бактеріофага з пробіотиком відповідає рівню антибактеріальної активності еритроміцину (табл. 2).

Отже, у лікуванні інфекцій, викликаних бактеріями стафілокока, запропонована комбінація лікарських засобів буде такою ж ефективною, як і антибіотик еритроміцин. Окрім цього, необхідно зазначити дію пробіотика, який входить до складу такої комбінації лікарських засобів і нормалізує мікрофлору шлунково-кишкового тракту, що розширює спектр терапевтичної дії запропонованої комбінації.

Висновки та перспективи подальших досліджень. За результатами проведених досліджень можна стверджувати, що комбінація бактеріофага стафілококового

«Поліфаг стаф» та пробіотика на основі лактобактерій *L. acidophilus* володіє вираженою антибактеріальною активністю щодо дослідних штамів *St. aureus* і *St. epidermidis*. Запропонована комбінація може стати альтернативою антибіотикам у лікуванні кишкових інфекцій, викликаних штамми *Staphylococcus spp.*, і не матиме таких побічних дій, як пригнічення імунної системи, токсичний вплив на печінку, порушення мікрофлори шлунково-кишкового тракту, формування резистентності тощо.

Заплановано в подальшому провести дослідження з визначення антагоністичної активності пробіотика на основі лактобактерій *L. acidophilus* до дослідних штамів *St. aureus* і *St. Epidermidis*, а також дослідити вплив бактеріофага на активність цього пробіотика. Крім того, заплановано розробити лікарську форму запропонованої комбінації бактеріофага та пробіотика.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Staphylococci in poultry intestines: a comparison between farmed and household chickens / M. Ali Syed et al. *Microbiology and Food Safety*. 2020. Vol. 99. Iss. 9. P. 4549–4557. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.05.051>.
2. Characterization of staphylococci and their role in pathology of children / M. A. Haryfulina et al. *Visnyk of Dnipropetrovsk University Biology medicine*. 2014. Vol. 5, Iss. 2. P. 115–120. DOI: <https://doi.org/10.15421/021422>.
3. Molecular diversity of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* detected in animals: a focus on aquatic animals / V. Silva et al. *Diversity*. 2021. Vol. 13, Iss. 9. P. 417. DOI: <https://doi.org/10.3390/d13090417>.
4. de Kraker M. E., Stewardson A. J., Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLOS Medicine*. 2016. Vol. 13, Iss. 11. P. e1002184. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002184>.
5. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach / M. Bassetti et al. *Intensive Care Medicine*. 2017. Vol. 43. P. 1464–1475. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4878-x>.
6. Сучасні можливості запобігання антибіотикорезистентності: бактеріофаги як антимікробні агенти / О. К. Дуда та ін. *Сімейна медицина*. 2017. № 4 (72). С. 16–21.
7. Furfaro L., Payne M., Chang B. Bacteriophage therapy: clinical trials and regulatory hurdles. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018. № 8. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00376>.

8. Lin D., Koskella B., Lin H. Phage therapy: an alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2017. Vol. 8, Iss. 3. P. 162–173. DOI: <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>.
9. Abedon S. T. Information phage therapy research should report. *Pharmaceuticals*. 2017. Vol. 10, Iss. 2. P. 43. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph10020043>.
10. Phage study: effects of supplemental bacteriophage intake on inflammation and gut microbiota in healthy adults / H. P. Febvre et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, Iss. 3. P. 666. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030666>.
11. Azam A. H., Tanji Y. Peculiarities of *Staphylococcus aureus* phages and their possible application in phage therapy. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019. № 103. P. 4279–4289. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09810-2>.
12. Antimicrobial activity of bacteriophage derived triple fusion protein against *Staphylococcus aureus* / N. Y. Kovalskaya et al. *AIMS Microbiology*. 2019. Vol. 5, Iss. 2. P. 158–175. DOI: <https://doi.org/10.3934/microbiol.2019.2.158>.
13. Fava F., Rizzetto L., Tuohy K. M. Gut microbiota and health: Connecting actors across the metabolic system. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018. Vol. 78, Iss. 2. P. 177–188. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665118002719>.
14. Лях В. Р., Червцова В. Г., Кричківська А. М. Пробиотики як сучасні превентивні препарати захворювань шлунково-кишкового тракту. *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2018. Вип. 1, № 1. С. 72–77. DOI: <https://doi.org/10.23939/ctas2018.01.072>.
15. Bacteriophages as modulator for the human gut microbiota: Release from dairy food systems and survival in a dynamic human gastrointestinal model / M. Samtlebe et al. *LWT*. 2018. Vol. 91. P. 235–241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.01.033>.
16. Phage-2 study: supplemental bacteriophages extend *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BL04 benefits on gut health and microbiota in healthy adults / D. S. Grubb et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, Iss. 8. P. 2474. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082474>.

REFERENCES

1. Ali Syed, M., Ullah, H., Tabassum, S. Bushra, F., Tiffanie, A. W., Hazem, R., Charlene, R. J. (2020). Staphylococci in poultry intestines: a comparison between farmed and household chickens. *Microbiology and Food Safety*, 99 (9), 4549-4557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.05.051>.
2. Haryfulina, M. A., Voronkova, O., Shevchenko, T. M., Vinnikov, A. I. (2014). Characterization of staphylococci and their role in pathology of children. *Visnyk of Dnipropetrovsk University Biology medicine*, 5 (2), 115. doi: <https://doi.org/10.15421/021422>.
3. Silva, V., Monteiro, A., Porto, M., Sampaio, A., Maltez, L., Pereira, J. E., Aonofriesei, F., Capelo, J. L., Igrejas, G., Poeta, P. (2021). Molecular diversity of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* detected in animals: a focus on aquatic animals. *Diversity*, 13 (9), 417. doi: <https://doi.org/10.3390/d13090417>.
4. De Kraker, M. E., Stewardson, A. J., Harbarth, S. (2016). Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med*, 13 (11), e1002184. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002184>.
5. Bassetti, M., Poulakou, G., Ruppe, E., Bouza, E., Hal, S. J. V., Brink, A. (2017). Antimicrobial resistance in the next 30 years, human-kind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med*, 43, 1464–1475. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4878-x>.
6. Duda, O. K., Boiko, V. O., Kotsiubailo, L. P., Holub, A. P. (2017). *Simeina medytsyna*, 72 (4), 16-21.
7. Furfaro, L., Payne, M., Chang, B. (2018). Bacteriophage therapy: clinical trials and regulatory hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.*, 8, 1–7. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00376>.
8. Lin, D, Koskella, B, Lin, H. (2017). Phage therapy: an alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.*, 8 (3), 162–173. doi: <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>.
9. Abedon, S. T. (2017). Information phage therapy research should report. *Pharmaceuticals*, 10 (2), 43. doi: <https://doi.org/10.3390/ph10020043>.
10. Febvre, H. P., Rao, S., Gindin, M., Goodwin, N. D. M., Finer, E., Vivanco, J. S. et al. (2019). Phage study: effects of supplemental bacteriophage intake on inflammation and gut microbiota in healthy adults. *Nutrients*, 11 (3), 666. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030666>.
11. Azam, A. H., Tanji, Y. (2019). Peculiarities of *Staphylococcus aureus* phages and their possible application in phage therapy. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 103, 4279–4289. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09810-2>.
12. Kovalskaya, N. Y., Herndon, E. E., Foster-Frey, J. A., Donovan, D. M., Hammond, R. W. (2019). Antimicrobial activity of bacteriophage derived triple fusion protein against *Staphylococcus aureus*. *AIMS Microbiol.* 5 (2), 158–175. doi: <https://doi.org/10.3934/microbiol.2019.2.158>.
13. Fava, F., Rizzetto, L., Tuohy, K. M. (2018). Gut microbiota and health: Connecting actors across the metabolic system. *Proc. Nutr. Soc.*, 78 (2), 177–188.
14. Liakh, V. R., Chervetsova, V. H., Krychkovska, A. M. (2018). Probiotics as a modern preventive drugs of gastrointestinal tract diseases. *Khimiia, tekhnolohiia rehovyn ta yikh zastosuvannia*, 1 (1), 72-77. doi: <https://doi.org/10.23939/ctas2018.01.072>.
15. Samtlebe, M., Denis, S., Chalancon, S., Atamer, Z., Wagner, N., Neve H. et al. (2018). Bacteriophages as modulator for the human gut microbiota: Release from dairy food systems and survival in a dynamic human gastrointestinal model. *LWT*, 91, 235–241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.01.033>.
16. Grubb, D. S., Wrigley, S. D., Freedman, K. E., Wei, Yu., Allegra R. V., Trotter, R. E. et al. (2020). Phage-2 study: supplemental bacteriophages extend *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BL04 benefits on gut health and microbiota in healthy adults. *Nutrients*, 12 (8), 2474. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082474>.

Відомості про авторів:

Рибалкін М. В., доктор фармацевт. наук, доцент кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ribalkin.nikolay@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1837-652X>

Хохленкова Н. В., докторка фармацевт. наук, професорка, завідувачка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Нікіфорова К. С., здобувачка вищої освіти ОП «Біотехнологія», Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: katy.nikiforova1@gmail.com

Information about authors:

Rybalkin M. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), assistant professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine. E-mail: ribalkin.nikolay@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1837-652X>

Khokhlenkova N. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Nikiforova K. Ye., applicant for higher education EP "Biotechnology", National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: katy.nikiforova1@gmail.com

Сведения об авторах:

Рыбалкин М. В., доктор фармацевт. наук, доцент кафедры биотехнологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ribalkin.nikolay@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1837-652X>

Хохленкова Н. В., доктор фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой биотехнологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Никифорова К. Е., соискатель высшего образования ОП «Биотехнология», Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: katy.nikiforova1@gmail.com

Надійшла до редакції 22.12.2021 р.