

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616-078:578.7

НАБОР ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ЭНТЕРОКОККОВЫХ БАКТЕРИОФАГОВ

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
 «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ткачев Павел Владимирович,
 ФГБНУ «ИЭМ»,
 ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 197376.
 E-mail: weaver.paul94@gmail.com

Статья поступила в редакцию 23.11.2022
 и принята к печати 04.12.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Разработка и применение терапевтических препаратов на основе вирусов бактерий, или бактериофагов, является перспективным направлением борьбы с бактериальными инфекциями. Состав фаговых препаратов должен постоянно обновляться, что требует поиска новых вирусов посредством скрининга биологического материала и образцов из окружающей среды. **Цель.** Разработка метода поиска и идентификации вирулентных энтерококковых бактериофагов, основанного на полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Материалы и методы.** Известное разнообразие вирусов энтерококков было изучено по базам данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI) и Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV). Подбор праймеров осуществляли при помощи программ NCBI PrimerBlast и Primer3. Тестирование праймеров проводилось на семи коммерческих фаговых коктейлях и 46 образцах биоматериала. Специфичность ПЦР была подтверждена определением нуклеотидных последовательностей ПЦР-продуктов. **Результаты.** Описанные в литературе облигатно вирулентные энтерококковые бактериофаги относятся к пяти утвержденным ICTV родам: *Copernicovirus*, *Efquatrovirus*, *Kochikohdavirus*, *Saphexavirus* и *Schiekvirus*. Представители шестого рода, *Phifelvirus*, обладают умеренным жизненным циклом. Разработанная нами схема ПЦР предназначена для специфичной амплификации фрагментов гена основного белка капсида упомянутых родов бактериофагов. В коммерческих фаговых коктейлях с ее помощью были выявлены представители всех пяти родов вирулентных энтерококковых бактериофагов. В образцах биологического материала были выявлены вирусы — представители родов *Efquatrovirus*, *Kochikohdavirus*, *Saphexavirus* и *Schiekvirus*. **Заключение.** Представленная в настоящей работе схема ПЦР позволяет выявлять в фаголизатах и образцах биологического материала все описанные к настоящему времени облигатно вирулентные бактериофаги, инфицирующие *Enterococcus* spp., а также может быть использована для определения родовой принадлежности вирусов.

Ключевые слова: бактериофаги, детекция, полимеразная цепная реакция, *Enterococcus* spp.

Для цитирования: Ткачев П.В., Кулешевич Е.В., Гончаров А.Е. Набор праймеров для детекции энтерококковых бактериофагов. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(6):91-97. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-91-97.

PRIMER SET FOR DETECTING ENTEROCOCCAL BACTERIOPHAGES

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

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tkachev Pavel V.,
Institute of Experimental Medicine,
Academician Pavlov str., 12, Saint
Petersburg, Russia, 197376.
E-mail: weaver.paul94@gmail.com

Received 03 October 2022; accepted
10 November 2022.

ABSTRACT

Introduction. The development and use of therapeutic drugs based on bacterial viruses, or bacteriophages, is a promising direction in the fight against bacterial infections. The composition of phage preparations must be constantly updated, which requires the search for new viruses through the screening of biological material and samples from the environment. **Purpose.** Development of a method for the search and identification of virulent enterococcal bacteriophages based on the polymerase chain reaction (PCR). **Materials and methods.** The known diversity of enterococcal viruses was assessed by database searches of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) and the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Primers were selected using the NCBI PrimerBlast and Primer3 programs. Primers were tested on seven commercial phage cocktails and 46 biomaterial samples. The specificity of PCR was confirmed by determining the nucleotide sequences of PCR products. **Results.** The obligately virulent enterococcal bacteriophages described in the literature belong to five ICTV approved genera: *Copernicovirus*, *Efquatrovirus*, *Kochikohdavirus*, *Saphexavirus*, and *Schiekvirus*. Representatives of the sixth genus, *Phifelvirus*, have a temperate life cycle. The PCR scheme developed by us is intended for specific amplification of fragments of the gene of the main capsid protein of the mentioned genera of bacteriophages. It was used to identify representatives of all five genera of virulent enterococcal bacteriophages in commercial phage cocktails. In samples of biological material, we identified representatives of the genera *Efquatrovirus*, *Kochikohdavirus*, *Saphexavirus* and *Schiekvirus*. **Conclusion.** The PCR scheme presented in this work makes it possible to detect all currently described obligately virulent bacteriophages infecting *Enterococcus* spp. in phagolysates and samples of biological material, and can also be used to determine the genera of viruses.

Key words: bacteriophages, detection, *Enterococcus* spp., polymerase chain reaction.

For citation: Tkachev PV, Kuleshevich EV, Goncharov AE. Primer set for detecting enterococcal bacteriophages. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(6):91-97. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-91-97.

ВВЕДЕНИЕ

Представители рода *Enterococcus*, в частности, *E. faecium* и *E. faecalis*, относятся к числу ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций. Глобальной проблемой здравоохранения стало распространение полирезистентных штаммов энтерококков, устойчивых к гликопептидам, включая ванкомицин, а также к линезолиду [1]. В данной связи представляется актуальным поиск альтернатив классическим антимикробным препаратам, применяемым для борьбы с энтерококковой инфекцией. К подобным альтернативам относится использование бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике [2].

В России выпускается широкий спектр фаговых препаратов для лечения бактериальных инфекций различной этиологии, включая энтерококковые. Однако изменчивость популяционной структуры возбудителя требует постоянного совершенствования состава препаратов, включая поиск и использование новых бактериофагов, обладающих тропизмом к циркулирующим вариантам возбудителя.

Определение таксономической принадлежности бактериофагов является необходимым условием для их включения в состав лечебных препаратов [3], при этом референтным методом признано полногеномное секвенирование [4]. В то же время задачи массового скрининга штаммов — кандидатов для практического использования, а также масштабные исследования фаговых виромов в различных местообитаниях требуют развития более простых и быстрых методов молекулярной идентификации отдельных таксономических групп вирусов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Известное разнообразие облигатно вирулентных вирусов энтерококков было оценено посредством поиска в базах данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI) и Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV). Подбор праймеров осуществлялся к консервативным участкам последовательностей гена основного белка головки капсида (major capsid protein), общего для геномов представителей шести родов облигатно вирулентных энтерококковых бактериофагов *Copernicovirus*, *Efquatrovirus*, *Kochikohdavirus*, *Phifelvirus*, *Saphexavirus* и *Schiekvirus*. Выбор данной молекулярной мишени был обусловлен ее эволюционной консервативностью [5, 6]. Подбор праймеров осуществляли при помощи программ NCBI PrimerBlast и Primer3. Последовательности праймеров приведены в таблице 1.

Для апробации предложенного набора праймеров использовали коллекцию образцов ДНК, выделенных из нескольких комплексных бактериофаговых препаратов (бактериофаговых коктейлей), произведенных НПО «Микроген» (Россия), и 46 образцов биологического материала (фекалии), полученных от людей. ДНК выделяли с помощью набора ДНК-Сорб-В («Интерлабсервис», Россия) согласно инструкции производителя. Кроме того, в качестве контрольного образца использовалась ДНК секвенированного ранее энтерококкового бактериофага GVEsP-1, отнесенного к роду *Schiekvirus* (номер доступа Генбанк MZ333462.1) [7]. Амплификация ДНК выполнялась на термоциклере ТП4-ПЦР-01-«Терцик» («ДНК-Технология», Россия) по следующей программе: первичная денатурация — 95 °С, 3 мин; 34 цикла, включающих денатурацию — 95 °С, 1 мин, отжиг — 59 °С, 1 мин, элонгацию — 72 °С, 1 мин; финальная элонгация — 72 °С, 5 мин. Детекцию результатов проводили методом электрофореза в 1 % агарозном геле. Валидация продуктов ПЦР осуществлялась методом секвенирования по Сэнгеру на приборе GenomeLab GeXP (Beckman Coulter, США) с использованием GenomeLab DTCS — Quick Start Kit (Beckman Coulter) согласно рекомендациям производителя. Очистка продуктов ПЦР из реакционной смеси проводилась с помощью набора GeneJET™ PCR Purification Kit (Thermo Scientific, США). После очистки концентрация ДНК измерялась на UV-Visible-спектрофотометре NanoDrop OneC.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В базах данных ICTV и GenBank удалось выявить шесть таксономических групп бактериофагов, использующих в качестве хозяев бактерии рода *Enterococcus*, преимущественно *Enterococcus faecalis*. Выделенные таксоны бактериофагов относятся без исключения к классу *Caudoviricetes*, то есть хвостатым бактериофагам. Представители родов *Saphexavirus*, *Efquatrovirus* и *Phifelvirus*, на настоящий момент не отнесенные к какому-либо семейству, обладают несократимым хвостом. Фаги родов *Kochikohdavirus* и *Schiekvirus* обладают сократимым хвостом и относятся к семейству *Herelleviridae*. Род *Copernicovirus* классифицируется в семействе *Rountreeviridae*. Всего в исследовании были рассмотрены шесть родов вирусов энтерококков: пять облигатно вирулентных и один род вирусов, способных интегрироваться в геном бактерии (*Phifelvirus*). На ген основного белка головки капсида, характерного для таксономической

Таблица 1. Праймеры, использованные в исследовании

Table 1. Primers used in the study

Таксономическая принадлежность/ Taxonomy	Последовательности праймеров, 5'-3'		Референсная последовательность, GenBank accession
	Прямой праймер/ Forward primer	Обратный праймер/ Reverse primer	
<i>Copernicivirus</i>	CCGTAGAACTACCCTCTTT	GACAGACCATATTTACCAAGG	NC_055866.1
<i>Efqatrovirus</i>	GCTAATGAAGCCGTGTTGGC	GCGAATGCATCAGGTTGTCC	MZ272341.1
<i>Kochikohdavirus</i>	GCACATGGACGTGTAGGTCA	AACCTGAACCTGCATCTGGG	MN854830.2
<i>Phifelvirus</i>	GATGCGCGGTGATCTTGAAC	TTCAGCTCTTGAACGCGCTA	GQ478085.1
<i>Saphexavirus</i>	AAGCCCGGTGCAGCTGGTATG	ACAGGCCTTCGTCAACTCCAT	MZ333457.1
<i>Schiekvirus</i>	ATCTGCTCCATCTGACGTGGC	GGTGACGAAGAGCTAAAGCG	MW004544.1

Таблица 2. Результаты детекции бактериофагов различных родов в коммерческих фаговых препаратах

Table 2. Detection of bacteriophages belonging to various genera in commercial phages

№	Название препарата	Наличие энтерококковых бактериофагов в составе	Род бактериофагов / Bacteriophage genera			
			<i>Copernicivirus</i>	<i>Efqatrovirus</i>	<i>Kochikohdavirus</i>	<i>Saphexavirus</i>
1	«Интести-бактериофаг» (Н41)	Да	+	+	+	+
2	«Пиобактериофаг» (Н45)	Да	+	+	+	+
3	«Интести-бактериофаг» (П78-1)	Да	-	+	-	+
4	«Бактериофаг стрептококковый» (П76)	Нет	-	+	+	+
5	«Бактериофаг стрептококковый» (П60)	Нет	-	+	+	+
6	«Интести-бактериофаг» (П78-2)	Да	-	+	-	+
7	«Секстафаг пиобактериофаг» (П70)	Да	-	+	-	+

группы вирусов, были подобраны праймеры для проведения ПЦР (табл. 1).

В результате проведенного ПЦР-анализа удалось получить положительные результаты со всеми семью образцами коктейлей при идентификации гена капсида вирусов рода *Saphexavirus* и *Efquatrovirus* (табл. 2). Также положительные результаты ПЦР были получены при идентификации гена основного белка капсида вирусов рода *Kochikohdavirus* в фаговых коктейлях под номерами 1, 2, 4 и 5, а также вирусов рода *Schiekvirus* в коктейле под номером 5. Кроме того, удалось обнаружить ДНК рода вирусов *Copernicivirus* семейства *Sarlesvirinae* в двух коктейлях 1 и 2. Умеренные бактериофаги рода *Phifelvirus* в коммерческих фаговых коктейлях обнаружить не удалось. Далее, после выполнения секвенирования ампликонов, удалось подтвердить, что фрагменты, получаемые в ходе ПЦР-амплификации, относятся к гену белка капсида, специфичного для идентифицируемого рода вирусов.

Разработанный набор праймеров, за исключением праймеров на ДНК представителей рода *Copernicivirus*, был использован для детекции ДНК бактериофагов в биологическом материале (табл. 3). В ходе экспериментов были выявлены вирулентные бактериофаги, относящиеся к четырем родам. Неспецифическая амплификация с человеческой и микробной ДНК не наблюдалась, что позволяет использовать праймеры для прямой ПЦР-детекции вирусов в биологическом материале.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2018 году метагеномное исследование фагового коктейля «Пиобактериофаг» производства НПО «Микроген» выявило только сифовирусы рода *Saphexavirus* [8]. Наши результаты позволяют говорить о гораздо более широком разнообразии входящих в его состав вирусов. Наблюдаемое несо-

ответствие выявляемого таксономического состава терапевтического коктейля, возможно, объясняется значительной переработкой его рецептуры [9]. Напротив, присутствие в обоих коктейлях «Бактериофаг стрептококковый» вирусов рода *Efquatrovirus*, *Kochikohdavirus*, *Saphexavirus* и *Schiekvirus* может отображать продолжительную историю развития рецептуры препарата. Известно, что данные бактериофаги размножаются исключительно на бактериях рода *Enterococcus*. В свою очередь, до 1984 года энтерококки классифицировались как стрептококки группы D [10].

В двух препаратах была обнаружена ДНК подовирусов *Copernicivirus*, относящихся к новому семейству *Rountreeviridae* [11]. Несмотря на довольно быстрое формирование устойчивости к этим вирусам, продемонстрированное экспериментально, бактериофаги этой группы являются облигатно вирулентными и описаны во множестве статей, посвященных новым терапевтическим бактериофагам [12].

В четырех коммерческих фаговых препаратах обнаружены вирусы рода *Schiekvirus*, и в одном коктейле — вирусы рода *Kochikohdavirus* (семейство *Herelleviridae*) [13]. Это семейство крупных вирусов, содержащих геномы от 120 до 170 тысяч пар нуклеотидов, имеющих морфологию, отдаленно напоминающую *Enterobacteria virus T4* [14]. Если проводить аналогию с другими вирусами этого семейства, а также крупными миовирусами энтеробактерий, геномы этих бактериофагов могут содержать детерминанты широкого спектра литической активности, а также гены, позволяющие выдерживать конкуренцию с другими фагами, в том числе интегрированными в геном бактериями, гены, отвечающие за синтез модифицированных нуклеотидов, делающих их невосприимчивыми к эндонуклеазам рестрикции, гены транспортных РНК. Кроме того, представители семейства не способны интегрироваться в геном бактерии. Все эти

Таблица 3. Результаты детекции бактериофагов в биологическом материале

Table 3. Detection of bacteriophages belonging to various genera in biological material

Биологический материал	Число положительных образцов (Доля положительных образцов)			
	<i>Saphexavirus</i>	<i>Efquatrovirus</i>	<i>Kochikohdavirus</i>	<i>Schiekvirus</i>
Фекалии человека (n = 46)	17 (37 %)	24 (52 %)	6 (13 %)	14 (30 %)

особенности делают их идеальными кандидатами на роль терапевтических фагов [15, 16].

Таким образом, применение системы родовой идентификации вирусов энтерококков показало высокое разнообразие входящих в состав коктейлей вирусов энтерококков, что, по-видимому, обеспечивает препаратам широкую литическую активность.

Ограничением предложенного метода является то, что с его помощью возможно оценить разнообразие только вирусов энтерококков с известными полногеномными последовательностями. В данный момент по всему миру ведутся активные исследования в области фаготерапии и выделяются новые вирусы энтерококков. Известное биологическое разнообразие вирусов других бактерий, например кишечной палочки (*Escherichia coli*), гораздо шире даже в классе *Caudoviricetes* [17]. В базе данных Генбанк имеются одиночные геномные последовательности вирусов энтерококков, не отнесенные ни к одному таксону. При увеличении количества загруженных геномов в базе данных, согласно имеющейся тенденции, Международный комитет по таксономии вирусов выделит новый таксон энтерококковых фагов на основе генетического сходства, и для его идентификации понадобится новый набор праймеров. Существуют еще «бесхвостые» вирусы, например *Tectiviridae*, которые так же, как и представители класса *Caudoviricetes*, используют в качестве генетического материала двухцепочечную молекулу ДНК. Такие вирусы обнаружены у бацилл, которые также относятся к порядку *Firmicutes*, как и энтерококки [18]. Также встречаются фаги с одноцепочечной молекулой ДНК и РНК-содержащие вирусы [19]. Вполне возможно, что со временем все эти группы вирусов будут найдены, охарактеризованы, и схема идентификации вирусов должна быть дополнена новыми праймерами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен набор праймеров для детекции и идентификации облигатно вирулентных энтерококковых фагов, относящихся к пяти родам, утвержденным ICTV. Схема детекции апробирована на коммерческих фаговых препаратах и образцах биологического материала и валидирована методом секвенирования по Сэнгеру. Таким образом, предлагаемая схема может быть применена при первичном скрининге образцов биологического материала для поиска новых видов бактериофагов, относящихся к пяти известным родам облигатно вирулентных вирусов энтеробактерий, а также при

производстве фаговых препаратов для контроля их идентичности и возможной кросс-контаминации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated that there is no potential conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование проведено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Соглашение № 075-15-2022-302 (20.04.2022). / The study was conducted with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Agreement No. 075-15-2022-302 (04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of enterococci. *Microbiology spectrum*. 2019;7(4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0053-2018. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0053-2018.
2. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00066-18. DOI: 10.1128/CMR.00066-18.
3. Pirnay JP, Blasdel BG, Bretaudeau L, Buckling A, Chanishvili N, Clark JR, Corte-Real S, Debarbieux L, Dublanchet A, De Vos D, et al. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res*. 2015;32(7):2173–9. DOI: 10.1007/s11095-014-1617-7.
4. Sboner A, Mu XJ, Greenbaum D, Auerbach RK, Gerstein MB. The real cost of sequencing: higher than you think! *Genome Biol*. 2011;12(8):125. DOI: 10.1186/gb-2011-12-8-125.
5. Duda RL, Teschke CM. The amazing HK97 fold: versatile results of modest differences. *Curr Opin Virol*. 2019;36:9–16. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.02.001.
6. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M, Varsani A, Wolf YI, Yutin N, Zerbini FM, Kuhn JH. Global organization and proposed megataxonomy of the virus world. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84(2):e00061-19. DOI: 10.1128/MMBR.00061-19.
7. Tkachev PV, Pchelin IM, Azarov DV, Gorshkov AN, Shamova OV, Dmitriev AV, Goncharov AE. Two novel lytic bacteriophages infecting *Enterococcus* spp. are promising candidates for targeted antibacterial therapy. *Viruses*. 2022;14(4):831. DOI: 10.3390/v14040831.
8. McCallin S, Sarker SA, Sultana S, Oechslin F, Brüssow H. Metagenome analysis of Russian and Georgian Pyophage cocktails and a placebo-controlled safety trial of single phage versus phage cocktail in healthy *Staphylococcus aureus* carriers. *Environ*

Microbiol. 2018;20(9):3278–3293. DOI: 10.1111/1462-2920.14310.

9. Алешкин А.В., Селькова Е.П., Ершова О.Н., Савин И.А., Шкода А.С., Бочкарева С.С., Митрохин С.Д., Киселева И.А., Орлова О.Е., Рубальский Е.О., Зулькарнеев Э.Р. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(2):66–74.

10. Schleifer KH, Kilpper-Bälz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1984;34(1):31–4.

11. Turner D, Kropinski AM, Adriaenssens EM. A roadmap for genome-based phage taxonomy. *Viruses*. 2021;13(3):506. DOI: 10.3390/v13030506.

12. Duan Y, Llorente C, Lang S, Brandl K, Chu H, Jiang L, White RC, Clarke TH, Nguyen K, Torralba M, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019;575(7783):505–511. DOI: 10.1038/s41586-019-1742-x.

13. Barylski J, Kropinski AM, Alikhan NF, Adriaenssens EM, Ictv Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Herelleviridae. *J Gen Virol*. 2020;101(4):362–363. DOI: 10.1099/jgv.0.001392.

14. Khalifa L, Brosh Y, Gelman D, Copenhagen-Glazer S, Beyth S, Poradosu-Cohen R, Que YA, Beyth N, Hazan R. Targeting *Enterococcus faecalis* biofilms with phage therapy. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(8):2696–705. DOI: 10.1128/AEM.00096-15.

15. Miller ES, Kutter E, Mosig G, Arisaka F, Kunisawa T, Rüger W. Bacteriophage T4 genome. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67(1):86–156. DOI: 10.1128/MMBR.67.1.86-156.2003.

16. Takeuchi I, Osada K, Azam AH, Asakawa H, Miyanaga K, Tanji Y. The presence of two receptor-binding proteins contributes to the wide host range of staphylococcal Twort-like phages. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(19):5763–74. DOI: 10.1128/AEM.01385-16.

17. Korf IHE, Meier-Kolthoff JP, Adriaenssens EM, Kropinski AM, Nimtz M, Rohde M, van Raaij MJ, Wittmann J. Still something to discover: novel insights into *Escherichia coli* phage diversity and taxonomy. *Viruses*. 2019;11(5):454. DOI: 10.3390/v11050454.

18. Sozhamannan S, McKinstry M, Lentz SM, Jalasvuori M, McAfee F, Smith A, Dabbs J, Ackermann HW, Bamford JK, Mateczun A, et al. Molecular characterization of a variant of *Bacillus anthracis*-specific phage AP50 with improved bacteriolytic activity. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(21):6792–6. DOI: 10.1128/AEM.01124-08.

19. Hyman P, Abedon ST. Smaller fleas: viruses of microorganisms. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:734023. DOI: 10.6064/2012/734023.

Информация об авторах:

Ткачев Павел Владимирович, младший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

Кулешевич Евгения Владимировна, к.б.н., научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

Гончаров Артемий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной геномики и протеомики микроорганизмов отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Author information:

Tkachev Pavel V., Postgraduate student of the Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine;

Kuleshevich Eugenia V., Ph.D., Researcher, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine; 1

Goncharov Artemiy E., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genomics and Proteomics of Microorganisms, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine.