



Новак А.И.✉, Канина И.В., Назарян А.Р., Зубцова Ю.В., Зайцев М.В.
Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Стратегия преодоления устойчивости *Staphylococcus aureus* к антибактериальным средствам на основе использования феномена фагоантибиотической синергии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Новак А.И., Канина И.В.; сбор материала, написание текста – Назарян А.Р., Зубцова Ю.В., Зайцев М.В.

Подана: 20.01.2026

Принята: 22.04.2026

Контакты: marieta69@mail.ru

Резюме

Введение. Повышению чувствительности резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* к антимикробным средствам способствует синергия фагов и антибиотиков (PAS-эффект).

Цель. Изучить влияние стафилококкового бактериофага на повышение чувствительности *S. aureus* к антибиотикам.

Материалы и методы. На желточно-солевом агаре выделяли *S. aureus* у контингента студентов-медиков (163 человека), определяли чувствительность бактерий к антибиотикам диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона, а к фагам – методом спот-теста на мясо-пептонном агаре. Изучали феномен синергии фагов и антибиотиков (Phage-Antibiotic Synergy, PAS) с использованием взвеси *S. aureus* в концентрации 10^9 КОЕ, определявшейся по стандарту мутности MacFarland на денситометре DEN-1 Biosan, и бактериофага в концентрации 10^8 БОЕ (методом Грация).

Результаты. Из полости носа и зева у $69,9 \pm 5,5\%$ (114 из 163) человек выделен *S. aureus*. Интенсивность колонизации слизистых оболочек варьировала от 6–11 до 350–700 КОЕ на тампон. Клинические изоляты *S. aureus* проявили резистентность к азитромицину в $95,7 \pm 3,9\%$ случаев, гентамицину – в $59,1 \pm 6,1\%$, тетрациклину – в $64,5 \pm 6,7\%$, амоксиклаву – в $61,3 \pm 6,4\%$, цефотаксиму – в $57,0 \pm 5,9\%$, стафилококковому фагу – в $17,2 \pm 1,8\%$ случаев. У 27 из 114 носителей *S. aureus* ($23,7 \pm 2,2\%$) выявлены полирезистентные к антибиотикам штаммы, у 6 из 27 человек изоляты проявили устойчивость и к бактериофагу. После совместного культивирования *S. aureus* с фагом число устойчивых к азитромицину изолятов сократилось до $73,1 \pm 7,6\%$, гентамицину – до $37,6 \pm 3,9\%$, тетрациклину – до $40,9 \pm 4,2\%$. Количество устойчивых к амоксиклаву и цефотаксиму штаммов практически не изменилось, составив $60,2 \pm 6,2\%$ и $58,1 \pm 6,0\%$ случаев соответственно. Устойчивые к фагам штаммы сохранили резистентность к антибиотикам.



Заключение. Сравнительная оценка резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных у носителей, в отношении антибиотиков показала статистически значимое ($p=0,015$) увеличение количества чувствительных к азитромицину, гентамицину и тетрациклину изолятов микроорганизмов после взаимодействия со стафилококковым бактериофагом.

Ключевые слова: носительство *S. aureus*, чувствительность к антибиотикам, стафилококковый бактериофаг, полирезистентные штаммы, PAS-феномен

Novak A.✉, Kanina I., Nazaryan A., Zubtsova Yu., Zaitsev M.

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

A Strategy for Overcoming Staphylococcus Aureus Resistance to Antibacterial Agents Based on the Phenomenon of Phage-Antibiotic Synergy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing, material collecting, processing, text writing – Novak A., Kanina I.; material collecting, processing, text writing – Nazaryan A., Zubtsova Yu., Zaitsev M.

Submitted: 20.01.2026

Accepted: 22.04.2026

Contacts: marieta69@mail.ru

Abstract

Introduction. The synergy between phages and antibiotics contributes to an increased sensitivity of resistant strains of *Staphylococcus aureus* to antimicrobial agents (PAS effect).

Purpose. To investigate the effect of staphylococcal bacteriophage on increasing the sensitivity of *S. aureus* to antibiotics.

Materials and methods. *S. aureus* was isolated from medical students ($n=163$) on yolk-salt agar; the sensitivity of bacteria to antibiotics was determined by the disco-diffusion method on Muller-Hinton agar and that to phages by the spot test method on meat-peptone agar. The phenomenon of synergy of phages and antibiotics (Phage-Antibiotic Synergy, PAS) was investigated using *S. aureus* suspension in concentration of 109 CFU according to the MacFarland turbidity standard (determination using a DEN-1 Biosan densitometer), and bacteriophage suspension in concentration of 108 BOE (Grazia method).

Results. *S. aureus* was isolated from the nasal cavity and pharynx in $69.9\pm5.5\%$ (114 of 163) subjects. The intensity of colonization of the mucous membranes varied from 6–11 to 350–700 CFU per tampon. Clinical isolates of *S. aureus* showed resistance against azithromycin in $95.7\pm3.9\%$ of cases, against gentamicin in $59.1\pm6.1\%$, against tetracycline in $64.5\pm6.7\%$, against amoxiclav in $61.3\pm6.4\%$, against cefotaxime in $57.0\pm5.9\%$, and against staphylococcal phage in $17.2\pm1.8\%$. In 27 of 114 *S. aureus* carriers ($23.7\pm2.2\%$), antibiotic-resistant strains were identified, and isolates showed resistance against bacteriophage in 6 of 27 subjects. After co-cultivation of *S. aureus* with phage, the number of azithromycin-resistant isolates decreased to $73.1\pm7.6\%$, those of gentamicin-resistant to $37.6\pm3.9\%$,

and those of tetracycline-resistant to $40.9 \pm 4.2\%$. The number of strains resistant against amoxiclav and cefotaxime remained virtually unchanged: $60.2 \pm 6.2\%$ and $58.1 \pm 6.0\%$, respectively. Phage-resistant strains remained resistant against antibiotics.

Conclusion. A comparative assessment of antibiotic resistance among *S. aureus* strains isolated from carriers revealed a statistically significant ($p=0.015$) increase in the number of isolates sensitive to azithromycin, gentamicin, and tetracycline following interaction with staphylococcal bacteriophage.

Keywords: *S. aureus* carrier, antibiotic sensitivity, staphylococcal bacteriophage, polyresistant strains, PAS phenomenon

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема устойчивости клинических изолятов *Staphylococcus aureus* к антибактериальным средствам является одной из наиболее актуальных для современной медицины. Резистентные штаммы широко распространены в условиях медицинских учреждений среди врачей, медицинского персонала и пациентов, выявляются в помещениях разного класса чистоты [1].

Для преодоления резистентности стафилококков разрабатываются новые поколения антибиотиков, но этот подход не решает проблему, а лишь расширяет спектр устойчивости бактерий.

Альтернативой антибиотикотерапии является применение специфических фагов. Однако и в отношении бактериофагов стафилококки также вырабатывают различные механизмы устойчивости [2, 3].

Способом повышения чувствительности резистентных бактерий к антимикробным средствам является синергия фагов и антибиотиков (PAS-эффект). При сочетании их применении усиливается бактерицидное действие препаратов и тем самым обеспечивается наилучший результат этиотропной терапии [4–7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние стафилококкового бактериофага на повышение чувствительности *S. aureus* к антибиотикам.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены в 2020–2025 гг. на базе кафедры микробиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Министерства здравоохранения России совместно с испытательным лабораторным центром ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Рязанской области». Материал отбирали тампоном из полости зева и носа у клинически здоровых 163 студентов-добровольцев, подписавших информированное согласие; проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 2 от 07.10.2020).

Первичный посев проводили на желточно-солевом агаре. По лецитиназной активности выделяли колонии *S. aureus*, определяли их чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона, к бактериофагам – методом спот-теста на МПА. Изучали феномен синергии фагов и антибиотиков (Phage-Antibiotic Synergy, PAS).



Для определения чувствительности к антибиотикам были использованы диски с разными препаратами антибиотиков, в числе которых: азитромицин (15 мкг), гентамицин (10 мкг), тетрациклин (30 мкг), амоксиклав (амоксициллин 20 мкг + клавулановая кислота 10 мкг), цефотаксим (30 мкг) (НИЦФ, г. Санкт-Петербург).

При проведении спот-теста на поверхность ГРМ агар «газоном» инокулировали суточную бульонную культуру *S. aureus*, наносили точечно 20 мкл стафилококкового бактериофага (ФГУП НПО «Микроген», г. Уфа).

При изучении PAS-феномена использовали взвесь *S. aureus* в концентрации 10^9 КОЕ по стандарту мутности MacFarland (определение при помощи денситометра DEN-1 Biosan) и бактериофаг в концентрации 10^8 БОЕ (определяли методом Грация в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Рязанской области»).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием программы Microsoft Office Excel 7.0 и интернет-ресурса <http://medstatistic.ru>. Для сравнения зависимых переменных применяли парный t-критерий Стьюдента. Статистическая достоверность гипотезы принималась при уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При посеве клинического материала из полости носа и зева на желточно-солевой агар *S. aureus* выделен у $69,9 \pm 5,5\%$ (114 из 163) добровольцев. Интенсивность колонизации слизистых оболочек варьировала от 6–11 до 350–700 КОЕ на тампон.

При сборе анамнеза установлены факторы, способствующие носительству *S. aureus* у клинически здоровых студентов: постоянный контакт с людьми, бессистемно принимающими антибиотики; хронический гайморит, тонзиллит в периоде ремиссии с регулярной антибиотикотерапией при обострении заболевания; аллергический ринит на фоне применения глюкокортикостероидов, пониженный иммунный статус (по результатам многолетних исследований), атопический дерматит, акне; в анамнезе тонзиллэктомия.

Выделенные штаммы протестированы на чувствительность к антибиотикам из разных их групп, а также к стафилококковому бактериофагу.

Максимальная устойчивость клинических изолятов золотистого стафилококка установлена к азитромицину – в $95,7 \pm 9,9\%$ случаев. К другим антибиотикам большинство выделенных штаммов также оказалось резистентно, но их количество варьировало в пределах $57,0 \pm 5,9$ – $64,5 \pm 6,7\%$.

К стафилококковому бактериофагу чувствительность проявили $82,8 \pm 8,6\%$ изолятов (рис. 1).

У 27 из 114 носителей *S. aureus* ($23,7 \pm 2,2\%$) выявлены полирезистентные штаммы, устойчивые ко всем использованным антибиотикам. Причем у 6 из 27 человек выделенные штаммы стафилококков проявили устойчивость и к бактериофагу.

После определения чувствительности выделенных клинических изолятов *S. aureus* к антибиотикам выполнили оценку PAS-феномена. Провели совместное культивирование бульонных культур *S. aureus* с бактериофагом в МПБ 24 часа при температуре 37°C . Затем инокулировали по 100 мкл взвеси *S. aureus* на поверхность питательного агара с целью выявления жизнеспособных бактерий после совместного культивирования с фагом, пересеяли изолированные колонии на скошенный питательный агар с последующим получением суточной бульонной культуры и выполнили повторное определение чувствительности изолятов *S. aureus* к антибиотикам.

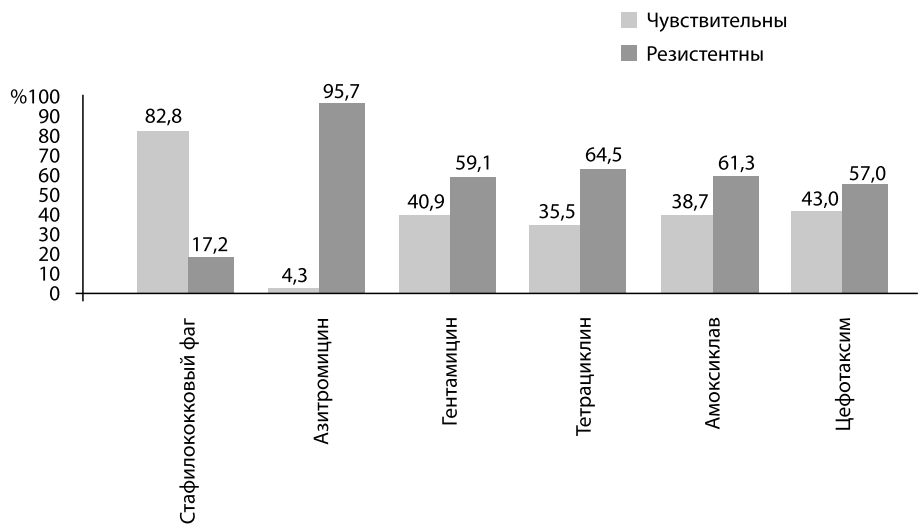


Рис. 1. Результаты оценки чувствительности клинических изолятов *S. aureus* к антибиотикам и бактериофагу
Fig. 1. Results of the assessment of *S. aureus* clinical isolates sensitivity against antibiotics and bacteriophages

Оценка результатов диско-диффузионного метода показала, что количество устойчивых к антибиотикам штаммов уменьшилось после взаимодействия с бактериофагом (рис. 2).

Число устойчивых к азитромицину изолятов сократилось до $73,1\pm7,6\%$, к гентамицину – до $37,6\pm3,9\%$, тетрациклину – до $40,9\pm4,2\%$. Чувствительность к амоксилаву и цефотаксиму практически не изменилась, составив $39,8\pm4,1\%$ и $41,9\pm4,3\%$

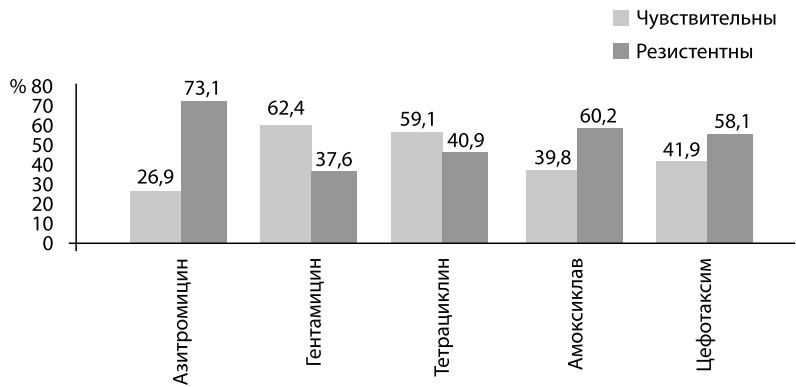


Рис. 2. Результаты оценки чувствительности изолятов *S. aureus* к антибиотикам после совместного культивирования с бактериофагом
Fig. 2. Results of the assessment of *S. aureus* clinical isolates sensitivity against antibiotics after co-cultivation with a bacteriophage

соответственно. Критическое значение t-критерия Стьюдента составило 2,101 при уровне значимости $p=0,015$.

Устойчивые к бактериофагам штаммы сохранили полирезистентность к антибиотикам.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных у носителей, в отношении различных групп антибактериальных препаратов показала статистически значимое увеличение количества чувствительных к азитромицину, гентамицину и тетрациклину изолятов после взаимодействия со стафилококковым бактериофагом.

Результат синергии бактериофагов и антибиотиков объясняется рядом авторов не простым суммированием бактерицидного действия этих препаратов, а иными механизмами [8]. Повышение чувствительности к антибиотикам среди устойчивых до взаимодействия со специфическим фагом изолятов золотистого стафилококка было объяснено вытеснением генов устойчивости из плазмид бактерий. Аналогичный эффект наблюдался при применении антибиотиков из групп β -лактамов и фторхинолонов против *E. coli* и *Yersinia* spp. [9], даптомицина и ванкомицина в отношении метициллинрезистентного *S. aureus* [10]. Рядом авторов установлено потенциальное влияние фага на подавление образования внеклеточных мембранных везикул.

Бактерии быстро приобретают устойчивость к бактериофагам за счет мутаций в генах, локализованных в плаزمиде. Однако установлено, что даже невысокая концентрация меропенема и цiproфлоксацина препятствует формированию мутаций, которые обеспечивают резистентность *P. aeruginosa* к фагам [11].

Культивирование *S. aureus* в жидкой питательной среде с кларитромицином, линезолидом, цефотаксимом, тетрациклином, цiproфлоксацином в концентрации, при которой бактерии не погибают, значительно увеличивает скорость размножения стафилококкового фага [10].

В ряде случаев воздействие антибиотиков приводит к филаментации бактерий и истончению клеточной стенки, что также облегчает взаимодействие литических фагов с ними [12].

Таким образом, синергическое действие антибиотиков и бактериофагов позволяет преодолеть сформированные бактериями механизмы устойчивости и восстановить их чувствительность к различным антибактериальным препаратам. Использование комбинаций специфических фагов и антибиотиков является эффективной и перспективной стратегией борьбы с полирезистентными микроорганизмами.

■ ВЫВОДЫ

1. *S. aureus* на слизистых оболочках полости носа и зева выявлен у $69,9 \pm 5,5\%$ (114 из 163) студентов-медиков. Интенсивность колонизации слизистых варьировала от 6–11 до 350–700 КОЕ на тампон.
2. Клинические изоляты *S. aureus* проявили резистентность к азитромицину в $95,7 \pm 3,9\%$ случаев, гентамицину – в $59,1 \pm 6,1\%$, тетрациклину – в $64,5 \pm 6,7\%$, амоксиклаву – в $61,3 \pm 6,4\%$, цефотаксиму – в $57,0 \pm 5,9\%$, стафилококковому фагу –

в $17,2 \pm 1,8\%$ случаев. У $23,7 \pm 2,2\%$ (27 из 114 человек) носителей *S. aureus* выявлены полирезистентные ко всем использованным антибиотикам штаммы, у 6 из 27 человек изоляты проявили устойчивость и к бактериофагу.

3. После совместного культивирования *S. aureus* с фагом число устойчивых к азитромицину изолятов сократилось до $73,1 \pm 7,6\%$, гентамицину – до $37,6 \pm 3,9\%$, тетрациклину – до $40,9 \pm 4,2\%$ случаев. Количество устойчивых к амоксиклаву и цефотаксиму штаммов микроорганизмов практически не изменилось, составив $60,2 \pm 6,2\%$ и $58,1 \pm 6,0\%$ соответственно. Устойчивые к фагам штаммы сохранили резистентность к антибиотикам.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

4. Popov D.A. Unresolved issues of antibiotic therapy of infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(3):189–195. doi: 10.36488/cmac.2020.3.189-195 (in Russ.)
5. Grigorova E.V., Rychkova L.V., Belkova N.L., et al. Evaluation of the sensitivity of bacteriophage preparations to *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from the colon microbiota in children with functional gastrointestinal disorders. *Klin Lab Diagn*. 2021 Apr 17;66(4):217–222. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-4-217-222 (in Russ.)
6. Al-Wrafy F., Brzozowska E., Gyrsk S., et al. Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* – the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017;Feb 14;71(0):78–91. doi: 10.5604/01.3001.0010.3792
7. Vakarina A.A., Aleshkin A.V., Rubalsky E.O., et al. Effect of virulent bacteriophages on antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* bacteria. *Astrakhan Medical Journal*. 2020;15(4):29–39. doi: 10.17021/2020.15.4.29.39 (in Russ.)
8. Punchenko O.E., Gostev V.V., Punchenko E.V., et al. Study of bacterial susceptibility to antibiotic and phage combinations: a literature review. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024;101(5):699–705. doi: 10.36233/0372-9311-581 (in Russ.)
9. Shao X., Xie Y., Zhang Y., et al. Novel therapeutic strategies for treating *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Expert Opin Drug Discov*. 2020 Dec;15(12):1403–1423. doi: 10.1080/17460441.2020.1803274
10. Kovacs C.J., Rapp E.M., Rankin W.R., et al. Combinations of Bacteriophage Are Efficacious against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Enhance Sensitivity to Carbapenem Antibiotics. *Viruses*. 2024 Jun 21;16(7):1000. doi: 10.3390/v16071000
11. Abdraimova N.K., Kornienko M.A., Bespiatikh D.A., et al. Combined effects of bacteriophage vB_SauM-515A1 and antibiotics on the *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2022;5:23–30. doi: 10.24075/vrgmu.2022.052 (in Russ.)
12. Jusiak-Szelachowska M., Mikdzybrodzki R., Drulis-Kawa Z., et al. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *J. Biomed Sci*. 2022;29(23). doi: 10.1186/s12929-022-00806-1
13. Kebriaei R., Lev K., Morrisette T., et al. Bacteriophage-Antibiotic Combination Strategy: an Alternative against Methicillin-Resistant Phenotypes of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jun 23;64(7):e00461–20. doi: 10.1128/AAC.00461-20
14. Oechslin F., Piccardi P., Mancini S., et al. Synergistic Interaction Between Phage Therapy and Antibiotics Clears *Pseudomonas Aeruginosa* Infection in Endocarditis and Reduces Virulence. *J. Infect. Dis*. 2017 Mar 1;215(5):703–712. doi: 10.1093/infdis/jiw632
15. Chang R.Y.K., Das T., Manos J., et al. Bacteriophage PEV20 and Ciprofloxacin Combination Treatment Enhances Removal of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Isolated from Cystic Fibrosis and Wound Patients. *AAPS J*. 2019 Apr 4;21(3):49. doi: 10.1208/s12248-019-0315-0