

DOI: 10.7868/S3034574X26030014
УДК 615.281.9

Обзор

ЭНЗИБИОТИКИ КАК БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ: ОТ РАЗРАБОТКИ ДО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

А.М. Лендел^{1,*}, Н.П. Антонова¹, Д.В. Васина¹

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

*E-mail: kazejosei@gmail.com

Аннотация. Первая четверть XXI века ознаменована вниманием к проблеме микробной резистентности как одной из ключевых в глобальном здравоохранении. Более того, с XX века значительно расширилось представление о природе хронических инфекций, о механизмах приобретенной и природной лекарственной устойчивости патогенов. Эти два взаимосвязанных аспекта привели к исследованию многочисленных антибактериальных агентов, которые могли бы составить конкуренцию классическим антибиотикам. Особое место среди новых средств занимают энзибиотики — биотехнологические препараты на основе бактериолитических ферментов. Действующее вещество этой группы препаратов представляет собой белковые молекулы, характеризующиеся более сложной по сравнению с антибиотиками структурой, что, с одной стороны, обуславливает возможность более успешного лечения инфекций, не поддающихся действию антибиотиков, а с другой — требует дополнительных исследований с целью тщательного подбора состава и условий применения лекарственной формы. При этом за последние 10 лет значительный прогресс наблюдается в области создания препаратов для наружного применения: лечения инфекций кожи и мягких тканей. В настоящем обзоре проанализированы современные исследования, посвященные основным проблемам, возникающим при разработке состава энзибиотиков и их применении, обсуждение которых важно для формирования рациональных подходов к созданию биотехнологических антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: лизин, энзибиотик, инфекция кожи и мягких тканей, раневая инфекция

Финансирование работы. Работа проведена в рамках Государственного задания Минздрава России (Рег. номер темы 125021101874–6).

Соблюдение этических стандартов. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них отсутствует конфликт интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи.

Ссылка для цитирования: Лендел А.М., Антонова Н.П., Васина Д.В. Энзибиотики как биотехнологические лекарственные средства для лечения раневых инфекций: от разработки до клинического применения. *Прикладная биохимия и микробиология / Applied biochemistry and microbiology*. 2026. Т. 62. № 3. С. 319–341. <https://doi.org/10.7868/S3034574X26030014>

© А. М. Лендел, Н. П. Антонова, Д. В. Васина, 2026

Сокращения: АМП — антимикробный пептид, ГЛФ — готовая лекарственная форма, ДКИ — доклиническое исследование, ИКМТ — инфекция кожи и мягких тканей, КИ — клиническое исследование, ЛС — лекарственное средство, ЛФ — лекарственная форма, МИК — минимальная ингибирующая концентрация, МЛУ — множественная лекарственная устойчивость, МРЗС — метициллин-резистентный золотистый стафилококк, ФП — ферментный препарат.

ENZYBIOTICS AS BIOTECHNOLOGICAL MEDICINES IN WOUND HEALING: CURRENT STRATEGIES AND PERSPECTIVES

A.M. Lendel^{1,*}, N.P. Antonova¹, D.V. Vasina¹

¹ N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

*E-mail: kazejosei@gmail.com

Abstract. The first quarter of the 21st century has been marked by recognition of antimicrobial resistance as a critical global health challenge, prompting the scientific community to develop innovative strategies against high-risk multidrug-resistant pathogens. Furthermore, since the 20th century, knowledge has been progressively accumulating, enabling an understanding of the nature of chronic infections. These interconnected issues have driven the exploration of novel antibacterial agents as alternatives to conventional antibiotics. Among these, enzybiotics, which based on peptidoglycan-degrading enzymes, hold particular promise. However, the active substance of enzybiotics is double-edged sword because its structural complexity may be beneficial in combating difficult-to-treat infections, but demands precise stabilization and formulation optimization to ensure efficacy of a final dosage form. Over the past 10 years, significant research progress has been observed in the development of topical preparations for the treatment of skin and soft tissue infections. In this review we analyzed contemporary research focused on the development of formulations for such enzybiotics, identified key R&D directions and challenges, and discussed the importance of these aspects for establishing a pipeline for new generations of biotechnological antibacterial agents.

Keywords: lysin, enzybiotic, skin and soft tissue infection, wound infection

Funding. The work was supported by the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (Registration No. 125021101874-6).

Ethics declarations. This article does not contain any studies involving human participants or animals.

Conflict of interests. The authors of this work declare that they have no conflict of interest.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception, data acquisition, and writing of the article.

For citation: Lendel A.M., Antonova N.P., Vasina D.V. Enzybiotics as biotechnological medicines in wound healing: current strategies and perspectives. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya / Applied biochemistry and microbiology*. 2026;62(3): 319–341. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S3034574X26030014>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время система здравоохранения сталкивается с критическими вызовами, среди которых особую значимость приобретает проблема множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) бактерий [33]. Это явление представляет глобальную угрозу, снижая эффективность применения стандартной противомикробной терапии и вынуждая все чаще применять менее изученные альтернативы с потенциальным риском для уязвимых групп пациентов. Особенно эта проблема выражена в случае запущенных и хронических инфекционных процессов, в частности, осложненных инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), не менее 60 % которых связаны с естественной лекарственной устойчивостью бактериальных биопленок [29, 73, 91].

ИКМТ представляют собой широкий спектр заболеваний, затрагивающих кожу, подкожную клетчатку, фасции и мышцы — от заболеваний с легким течением, например, абсцессов, инфекций поверхностных ран до некротических поражений глубоких тканей и инфицирования трофических язв [84]. Наиболее опасны осложненные ИКМТ, для лечения которых необходима антимикробная химиотерапия и часто требуется инвазивное вмешательство для контроля очага инфекции.

В связи с высокой частотой распространения МЛУ при раневых инфекциях в настоящее время ускоренными темпами развиваются терапевтические альтернативы антибиотикам для их лечения. Среди наиболее активно исследуемых — наночастицы для доставки и иммобилизации антибактериальных агентов [67], «нанобиотики» — наноматериалы, функционально мимикрирующие под антибактериальные ферменты [101], а также биотехнологические решения: бактериофаги, антимикробные пептиды (АМП), бактериолитические ферменты [15, 19, 23].

Несмотря на высокий терапевтический потенциал для каждой группы агентов, перечисленных выше, характерны свои преимущества и недостатки. Так, успешное применение бактериофагов заключается в персонализированной стратегии лечения, при этом серийное производство бактериофаговых препаратов, несмотря на относительно невысокую себестоимость, затруднено [1]. АМП обладают быстрым антимикробным эффектом и широким спектром действия, однако зачастую их применение сопровождается серьезными побочными эффектами и системной токсичностью [19]. Несмотря на многообещающие результаты активности и специфичности в отношении антибиотикорезистентных организмов, профиль безопасности и механизмы действия предлагаемых для терапии наночастиц и нанобиотиков еще только предстоит изучить [67, 101]. Антибактериальные белки, наконец, представляют собой компромиссный вариант,

ограничения которого в терапии ИКМТ (иммуногенность, невысокая стабильность при хранении, короткое время жизни и инактивация *in vivo*) могут быть сравнительно легко преодолимы [8, 19, 23, 43, 98]. В настоящем обзоре обсуждается преимущественно применение бактериолитических ферментов бактерий и бактериофагов, или лизинов, в качестве потенциальных действующих веществ препаратов-энзибиотиков для лечения ИКМТ.

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ФЕРМЕНТОВ,
ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИКМТ
НА ПРАКТИКЕ

Среди бактерий, важнейших в этиологии инфекции кожи и мягких тканей, можно отметить анаэробов и широкий спектр аэробных бактерий. При этом аэробные возбудители ИКМТ, такие как *Staphylococcus aureus* и их метициллин-резистентные варианты (МРЗС), *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, представители семейства *Enterobacteriaceae*, зачастую обладают МЛУ (по данным национального проекта Amrmap, <https://amrmap.ru/>). Отдельное беспокойство вызывают *Acinetobacter baumannii* и нозокомиальные *Klebsiella pneumoniae* [5].

Эффективность антибиотикотерапии, даже при правильном подборе, сталкивается с существенными ограничениями: она критически зависит от своевременного начала лечения и часто сопровождается риском развития перекрестной устойчивости к препаратам резерва [3]. Наконец, стандартная терапия может быть малоэффективна при лечении хронических инфекций, в отношении сложных биопленкообразующих сообществ микроорганизмов. Для контроля возбудителей ИКМТ также применяются современные антисептические препараты ввиду простоты использования, низкой системной токсичности и широкого спектра действия, не ограничивающегося бактериями [4]. Однако показано, что широко применяемые антисептики, например, топические лекарственные формы (ЛФ) на основе хлоргексидина, мупироцина, также могут быть недостаточно эффективны, в особенности в отношении биопленок. Большинство антисептиков усложняют процесс заживления раны, могут провоцировать раздражение, имеют кратковременное антибактериальное действие. К ним так же, как и в случае с антибиотиками, возможно быстрое формирование перекрестной резистентности или толерантности микроорганизмов [16, 18].

В связи с перечисленными выше недостатками антисептиков и антибиотиков, активно внедряют альтернативные методы терапии, например, использование ферментных препаратов (ФП) на основе протеолитических и пептидогликан-литических ферментов бактериального, животного и растительного происхождения. В первую очередь это коллагеназы, а также трипсин, химотрипсин

и растительные протеолитические ферменты, отличающиеся высокой активностью [2]. В большинстве случаев протеолитические ферменты играют вспомогательную роль, способствуя удалению некротизированных тканей, но не устраняя возбудителя инфекции. Для антибактериального эффекта и непосредственного воздействия на инфекционные агенты рассматривается применение гидролаз пептидогликана. Среди ФП, вышедших на фармацевтический рынок: эндопептидаза *Lysobacter sp.*, лизоцимы эукариот (<https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1821/>, <https://www.rlsnet.ru/taa/lizoderm-89465/>). Кроме того, в качестве противобиопленочного агента в терапии ИКМТ предлагают нуклеазу ДНКазу I — активное вещество (Дорназа альфа) в составе популярных муколитических средств, показанных в настоящее время для терапии муковисцидоза (<https://www.rlsnet.ru/active-substance/dornaza-alfa-2077/>).

Во второй половине XX века в ряде стран Азии и Восточной Европы активно разрабатывались средства для топического применения лизоцима белка куриного яйца в форме мазей и повязок. Хотя дискуссии об эффективности и безопасности лизоцима продолжаются [53, 77], идеи его применения как иммуномодулирующего/противовоспалительного агента все еще актуальны при условии подбора оптимальных лекарственных форм [20, 35, 83, 104]. В частности, Сяо с соавт. [104] показали, что двухслойное гидрофильное покрытие (полиуретан/полидофамин) в раневых повязках улучшает фармакодинамику и фармакокинетику лизоцима, обеспечивая оптимальные условия для заживления раны.

Помимо средств на основе лизоцимов, среди наиболее известных действующих веществ-ферментов, применяемых на практике для лечения раневых инфекций человека или животных, можно отметить бактериальные ферменты. В частности, это клостридиопептидаза А (<https://www.vidal.ru/veterinar/iruxovetynum-28175/>), сerraпептаза [51] и доступные на отечественном рынке лекарственные средства (ЛС) на основе ферменты эукариот — химотрипсин и трипсин (<https://www.rlsnet.ru/drugs/ximotripsin-5161/>, <https://www.rlsnet.ru/drugs/ximopsin-5160/>). Кроме того, за рубежом доступен ФП местного применения на основе комбинации двух оксидоредуктаз и гваякола, поражающих как клетки грамотрицательных и грамположительных бактерий, так и сформированные ими биопленки [22].

Таким образом, ФП достаточно распространены среди средств, направленных на лечение поражений кожи и мягких тканей, однако большинство из них не связано с прямой элиминацией инфекционных агентов и не обладает антибактериальным эффектом.

РАЗНООБРАЗИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ — ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОСНОВЫ ЭНЗИБИОТИКОВ

В отличие от широко применяемых в лечении ИКМТ протеолитических ферментов, бактериолитические ферменты способны оказывать непосредственное бактерицидное или бактериостатическое действие на микроорганизмы, что является их преимуществом. В литературе в основном фигурируют эндолизины бактериофагов, пептидогликан-литическое действие которых в естественных условиях реализуется «изнутри» бактериальной клетки. Однако разнообразие белков, рассматриваемых в качестве потенциальных антибактериальных молекул, значительно шире. В частности, стоит отметить структурные (вирион-ассоциированные) пептидогликан-гидролазы бактериофагов, частично бактериоцины и автолизины бактерий, а также, в ряде случаев, деполимеразы полисахаридов [23]. Таким образом, термин «энзибиотик» в рамках данной работы определяет класс инновационных препаратов и включает в себя лекарственные средства, содержащие лизины в качестве действующего антибактериального агента [47].

Примечательно, что белки с высокой бактериолитической активностью, в частности, пептидогликан-гидролазы, нередко сочетают в себе несколько механизмов, влияющих на жизнедеятельность бактериальной клетки. Помимо того, что они осуществляют каталитическое расщепление пептидогликана в составе клеточной стенки, для таких ферментов также предполагается некаталитическое антибактериальное действие. В литературе исследуются следующие варианты противомикробного механизма у лизинов: дестабилизация компонентов внеклеточного матрикса биопленок [62, 88], деполяризация поверхностного заряда клетки, нарушение целостности и стабильности цитоплазматической мембраны, внешней мембраны грамотрицательных клеток [7, 8, 18, 39, 58, 64, 74] или слоя миколовых кислот у микобактерий [78]. При этом могут существовать и другие механизмы, которые в настоящее время еще не описаны.

Интересным феноменом представляется высокая эффективность некоторых эндолизинов, которую сложно было бы предсказать, опираясь на их основную природную функцию. Так, лизис зараженной бактериофагом клетки в большинстве случаев происходит в результате совместного действия лизинов, холинов, формирующих поры в цитоплазматической мембране, и в случае грамотрицательных бактерий, спанинов, нарушающих целостность обеих мембран [17]. Тем не менее, хорошо описаны белки с особенностями трехмерной структуры (signal-arrest-release (SAR) эндолизины и другие лизины с протяженными концевыми амфипатическими или поликатионными участками),

которые обеспечивают локализацию фермента в цитоплазматической, а в некоторых случаях во внешней мембране клеточной стенки грамотрицательной бактерии [8, 18, 64, 74]. Еще одна гипотеза мембранопермеабилizующего эффекта лизинов, склонных к олигомеризации, связана с их кластеризацией и на поверхности мембран [18]. В частности, предполагается, что этот процесс обеспечивает неспецифическое антимикробное действие лизоцима [7, 81].

Среди бактериолитических ферментов часто встречаются белки, проявляющие высокую антибактериальную активность в отношении штаммов с МЛУ. Так, одним из наиболее известных пептидогликан-гидролизующих ферментов, эффективных в отношении антибиотикоустойчивых бактерий, является эндопептидаза лизостафин, обладающая бактериолитическим действием в отношении золотистого стафилококка [14, 56, 70, 82, 86, 92, 99]. Также всесторонне были изучены следующие ферменты бактериофагов: противострептококковые — PlyC, Cpl-1, Pal, и противостафилококковые эндוליзины LysPhi11, CF-301, LysK, LysGH15, а также ферменты синегнойных бактериофагов KZ144 и EL188, которые стали первыми генно-инженерными лизинами, направленными на грамотрицательные бактерии [27, 28, 66].

В 20 гг. XXI века появились также сообщения о перспективах терапевтического применения эндOLIзинов бактериофагов, поражающих грамотрицательные бактерии, микобактериофагов и фагов, инфицирующих грам-вариабельные бактерии [8, 12, 59]. Стоит отметить, что бактериолитические ферменты, в отличие от бактериофагов, характеризуются более предсказуемыми фармакокинетическими показателями [25]. С этим может быть связан более широкий и менее специфичный бактерицидный эффект рекомбинантных эндOLIзинов по сравнению с кодирующими их бактериофагами [72, 103].

Результаты исследований *in vivo* и *ex vivo* ФП на основе лизинов свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности белков в рабочих концентрациях [106]. Также для них показано отсутствие выраженного негативного влияния на желудочно-кишечную и кожную микробиоту [93, 97]. В ряде исследований для природных и химерных лизинов показан вероятный противовоспалительный эффект [43, 89]. Кроме того, важнейшим преимуществом их использования является феномен отсутствия формирования генетической устойчивости бактерий к ферментам бактериофагов и низкие темпы ее возникновения в отношении лизинов из бактериальных клеток [37].

Большинство недостатков характерно для немодифицированных ферментов, которые могут показывать неоднозначные результаты на ранних этапах разработки, в ходе доклинических испыта-

ний (ДКИ): их действие сильно зависит от условий среды, они могут быть подвержены протеолизу и/или ингибированию в крови [52] или экссудате раны. Немодифицированные эндOLIзины, направленные против грамотрицательных бактерий, часто менее эффективны по сравнению с антибиотиками и лизинами, действующими в отношении грамположительных бактерий, из-за трудностей с преодолением внешней мембраны бактериальной клетки [16]. При этом на примере Cpl-1 и SAL200 показано, что лизины, как и многие другие белковые препараты, могут быть иммуногенны, играя роль антигенов, к которым формируется приобретенный иммунный ответ при длительном терапевтическом использовании [42, 52].

В связи с этим в настоящее время все большее внимание уделяется созданию модифицированных лизинов — химерных белков, полученных на базе последовательностей нескольких каталитических доменов, других доменов для связывания с рецепторами на поверхности бактериальных клеток или антимикробных пептидов. Можно выделить три поколения лизинов в фармацевтической разработке, связанных с модификацией антимикробного действия, фармакокинетических или фармакодинамических свойств лизинов. Так, ко второму поколению относят артилизины и лизоцины, сшитые с трансмембранным участком колицин-подобных белков [46], позволяющие более эффективно преодолевать внешнюю клеточную мембрану и обеспечивающие доступ к субстрату (пептидогликану). Модификации лизинов, модулирующие распределение и метаболизм в организме [8], а также иммуногенность, ассоциированы с третьим поколением энзибиотиков [24]. Помимо рационального дизайна белковой молекулы, необходимая эффективность энзибиотиков против инфекций различной этиологии может быть достигнута и иными путями: за счет комбинации ферментов, подбора оптимальной формы и состава ЛС.

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНЗИБИОТИКОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ИКМТ

На сегодняшний день известны как готовые продукты, нацеленные на высокоприоритетные виды условно-патогенных микробов с МЛУ, так и работы по конструированию молекул, потенциально применимых в отношении широкого спектра бактерий. Несмотря на множество доклинических разработок ферментов бактериофагов, гидролизующих пептидогликаны [23, 24], лишь несколько препаратов (показанных при терапии ИКМТ) достигли клинических исследований (КИ) или применяются на практике, причем все они обладают узким спектром действия, преимущественно против грамположительных патогенов.

Химерные ферменты Staphefekt™ (пилотная линейка препаратов) и Microbalance® (Microeos,

Швейцария) в составе косметических средств Gladskin используются для контроля микробных дерматитов, вызванных золотистым стафилококком, и профилактики ассоциированных инфекций кожи. Для лечения ожогов, гнойных ран и полимикробной инфекции разработан отечественный энзибиотик Лизоамидаза (на основе композиции ферментов *Lysobacter* sp. XL1) в форме антисептического средства для наружного и местного применения, а также марлевых салфеток. Для лечения хронических ран, инфицированных полирезистентными бактериями, на основе композиции артилизинов компанией Lysando AG (Лихтенштейн) был разработан спрей Medolysin®, который прошел испытания на добровольцах.

Следует подчеркнуть, что последние два препарата на данный момент не зарегистрированы как лекарственные или космецевтические средства, а клинические испытания, проведенные для данных ФП, не представлены в общедоступной литературе. В то же время для крема с лизином Staphefekt SA.100 (Bilthoven, Нидерланды) опубликовано относительно небольшое клиническое исследование, проведенное на 100 участниках с отягощенным atopическим дерматитом, которое показало выраженный профилактический эффект применения крема (ClinicalTrials.gov ID NCT02840955). Кроме того, в настоящее время проводят КИ второго топического энзибиотика от Microcos Human Health на основе лизина XZ.700. Эффективность данного средства предполагают исследовать в отношении легкой или умеренной стадии дерматита, уделяя внимание изучению возникающих иммунологических реакций (<https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54877>). Наконец, КИ аналогичного профилактического энзибиотика проводят в настоящее время в Китае (<https://www.chictr.org.cn/showprojEN.html?proj=267909>).

В открытом доступе есть завершенные фазы клинических исследований ФП на основе лизинов, показанных для профилактики инфекционных заболеваний (ClinicalTrials.gov ID NCT01746654), лечения кишечных (ClinicalTrials.gov ID NCT04893239) и системных инфекций, вызванных грамположительными бактериями (ClinicalTrials.gov ID NCT04160468, ClinicalTrials.gov ID NCT03089697). В частности, по промежуточным результатам КИ III фазы, энзибиотик на основе лизина CF-301 (Ehexacase) не показал эффективность в дополнение к стандартной антимикробной терапии [31]. По мнению авторов исследования, это могло быть связано с неоднородностью исследуемой популяции и относительно небольшим размером выборки пациентов. Тем не менее, в настоящий момент продолжается ряд исследований других форм энзибиотиков: для интраназального (ClinicalTrials.gov ID NCT06290557) и парентерального применения (ClinicalTrials.gov

ID NCT05330182), а также в виде антисептического раствора (ClinicalTrials.gov ID NCT06791746).

Результаты существующих доклинических и клинических исследований позволяют сформировать представление о профиле безопасности энзибиотиков в качестве препаратов системного или местного применения [9, 10, 85, 94]. Наибольшие вопросы вызывает иммуногенность таких препаратов в силу их белковой природы и высоких доз ферментов, необходимых для обеспечения эффекта, аллергенность и их стабильность в организме [10, 23, 43]. Помимо этого, недостаточно изучены особенности энзибиотиков в качестве вспомогательных лекарственных средств на живых системах. Следует упомянуть также то, что при дизайне и оценке результатов ДКИ и КИ сложно учесть важное потенциальное преимущество лизинов перед антибиотиками — снижение темпов развития антибиотикорезистентности при использовании ФП.

В контексте терапии ИКМТ возможности энзибиотиков остаются нераскрытыми. Частично освоена область применения лизинов, эффективных в отношении *S. aureus*, и ФП, показанных для профилактики или лечения заболеваний, в этиологии которых этот микроорганизм играет основную роль. Единичные исследования освещают аспекты проникновения лизинов через тканевые барьеры, достижения эффективных концентраций в очаге инфекции и их доступа к кровеносному руслу [10]. При этом для вышедшего на рынок топического препарата Gladskin (Microcos, Швейцария) эти фундаментальные вопросы остались без ответа, что подчеркивает пробел в трансляционных исследованиях бактериолитических ферментов [94]. Таким образом, представленность препаратов на основе энзибиотиков на рынке крайне ограничена, несмотря на растущую потребность в инновационных лекарственных средствах. Очевидно, что накопление результатов ДКИ, связанных с различными готовыми лекарственными формами (ГЛФ) энзибиотиков, и мониторинг эффективности современной химиотерапии инфекций позволят дать оценку всем фактам за или против учета важных, но неявных факторов в КИ данных препаратов. Очевидно, что успешность терапии с использованием ФП во многом будет зависеть от грамотной фармацевтической разработки лекарственного средства. При этом белковая природа энзибиотиков определяет необходимость тщательного подбора типа ГЛФ, ее состава и может значительно расширить арсенал терапевтических ФП и показаний к их применению.

СТРАТЕГИИ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЭНЗИБИОТИКОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИКМТ

Для успешного применения лизинов в терапии осложненных ИКМТ требуется оптимизация лекарственных форм с учетом специфики раневой среды, подбор эффективных адьювантов, усиливающих действие ферментов, а также разработка композиций из нескольких антибактериальных агентов, способных одновременно воздействовать на все ключевые патогены, ассоциированные с заболеванием, но с минимальным воздействием на микробиом человека или животных.

Перспективные стратегии получения эффективных препаратов-энзибиотиков для терапии ИКМТ включают создание ЛФ с направленной доставкой и модифицированным пролонгированным высвобождением действующего вещества, введением эксципиентов, повышающих активность ферментов.

Подбор основы лекарственной формы энзибиотика

Для разработки ЛС на основе макромолекул с каталитической активностью критически важно сохранить неизменными биохимические свойства действующего вещества, которые сильнее, чем у низкомолекулярных веществ (антибиотиков), зависят от условий среды (рН, ионная сила, температура и прочее). В связи с этим пристальное внимание уделяют эксципиенту/растворителю, основная задача которого — обеспечить стабильную работу фермента. В противном случае, несмотря на благоприятный эффект потенциального ЛС, отсутствие воспроизводимости результатов исследований может привести к невозможности использования препарата. Кроме того, при создании мягких лекарственных форм для лечения ИКМТ основа-эксципиент может обеспечивать благоприятную среду для ранозаживления, препятствуя развитию хронической инфекции.

Наиболее общий подход основан на подборе раствора для энзибиотика как для жидких ЛФ, так и для более сложных мягких и твердых форм. Правильно подобранный раствор повышает эффективность бактериолитического фермента за счет стабилизации его биохимических свойств и снижает защиту возбудителя от лизина.

Следующий пример иллюстрирует возможность использования раствора лизина в фосфатном буфере с добавлением 5 мМ хлорида натрия, без прочих эксципиентов, в лечении неосложненной ИКМТ — импетиго. Так, рекомбинантный эндолизин S25-3LYS-his продемонстрировал выраженную антистафилококковую активность при местном применении в концентрации 1 мг/мл в модели импетиго у мышей. Обработка раствором фермента приводила к снижению титра *S. aureus* в коже, сокращению площади образованных пустул и препятствовала интраэпидермальной инвазии бактерий [50].

Также для препаратов местного применения были показаны преимущества формуляции с добавлением буфера HEPES [49] и аналогичных, содержащих вещества пиперазинового ряда, а также с буфером Трис-гидрохлоридом [99]. Среди преимуществ указанных выше буферных растворов — относительная биосовместимость с организмом млекопитающих в составе топических энзибиотиков, физико-химическая стабилизация молекул лизинов, а за счет поликатионной природы дополнительная дестабилизация внешней мембраны бактерии. В 2025 г. также продемонстрировали высокоэффективную в отношении карбапенем-резистентных *A. baumannii* субстанцию на основе химерного лизина широкого спектра и диспергирующего биоупаковки глубокого эвтектического растворителя релина — смеси холина хлорида и мочевины [55].

Наиболее приемлемыми вариантами готовой лекарственной формы биопрепаратов для ИКМТ представляются гидрофильные мази, кремы и гели, как правило, эти ЛФ обеспечивают локально высокую концентрацию действующего вещества, его относительно пролонгированный выход, но не затрудняют ранозаживление. Например, за последние 5 лет компания Micreos (Швейцария) расширила линейку средств на основе нового химерного фермента (Micreobalance®). На данный момент ее представляют гель, крем и лосьон, показанные как для повседневного ухода, так и для лечения кожных инфекций легкой и средней тяжести, а также крем для направленного лечения экземы.

Что касается исследовательских разработок, то наиболее полно был показан потенциал следующих основ ЛФ в виде гидрофильных полусинтетических и природных полимерных гелей, отличающихся биосовместимостью и приемлемых для терапии ИКМТ.

Среди новейших разработок — гель, содержащий противостафилококковый химерный лизин XZ.700 и гидроксиэтилпропилцеллюлозу. Примечательно, что в работе впервые действие энзибиотика было показано не только на животной модели раневой инфекции, но и на трехмерной модели искусственной кожи человека [69].

Кроме того, проведены исследования препарата, содержащего немодифицированные лизины LysECD7, LysAm24 и LysAp22 на основе гидроксиэтилцеллюлозы, предназначенного для подавления распространенного анаэроба — возбудителя тяжелых ИКМТ *Fusobacterium necrophorum* [3]. Хотя авторы отмечают, что действие препарата может быть недостаточным для подавления патогена, разработанная ЛФ перспективна для использования с модифицированными ферментами [100]. В 2024 г. была показана эффективность и безопасность (даже в случае многократного применения) геля с близким составом ЛФ на основе генетически мо-

дифицированного лизина LysECD7-SMAP. При этом исследования не ограничивались моделями кожных инфекций и разработкой ЛФ в качестве средства местного применения. Однако именно на моделях трофической инфекции и ожоговой инфекции мышей был показан высокий потенциал данного энзибиотика [98].

Также был показан потенциал геля SiL-gel в качестве антибактериального и ранозаживляющего средства на альгинатной основе, содержащего комбинацию лизостафина и эндолизина, активную в отношении широкого спектра грамотрицательных бактерий [99]. Отмеченное синергическое действие пары ферментов демонстрирует перспективность комбинации нескольких ферментов различного действия.

Последние 10 лет набирает популярность формуляция гидрофильных мазей, содержащих ферменты, лизирующие пептидогликаны, эффективные в отношении МРЗС. В активной разработке находятся несколько вариантов мазей с эндолизинами. Во-первых, это смесь растительного флаваноида апигенина, рекомбинантного эндолизина LysGH15 и эмолента Aquaphor® (Beiersdorf Inc, США), содержащего 41 % вазелин. Полученная ГЛФ показала оптимальное противовоспалительное действие и умеренный антибактериальный эффект [21]. Во-вторых, на основе, близкой по свойствам и составу к Aquaphor®, была предложена ГЛФ с композицией из двух активных ферментов, более эффективная по сравнению с антибиотиком местного применения [41].

Еще одна потенциальная ЛФ энзибиотиков для лечения ИКМТ — раневые повязки. На протяжении XXI века ведутся активные разработки различных нанотехнологичных нетканых материалов с энзибиотиками в качестве основы современных лечебных повязок [70, 92]. Например, в исследовании [92] разработали антистафилококковые перевязочные материалы на основе хитозан-белковых молекулярных решеток с лизостафином и продемонстрировали, что биополимерная матрица обеспечивает контролируемое высвобождение фермента (до 50 % за 90 мин). Материалы показали высокую эффективность *in vitro* против сотни клинических изолятов (раны, мастит), быстрый антибактериальный эффект и сохранение активности белка на протяжении полугода при 4 °С. Наиболее современные работы посвящены различным наноматериалам с модифицированными лизинами. К данным инновациям можно отнести материал из нанопибрилл, дополненный химерным антистафилококковым лизином AuresinePlus [95], и нановолокно, модифицированное комплексом из антисинегнойного лизина и дендритных наночастиц серебра [61].

Таким образом, современные разработки энзибиотиков, потенциально применимых в борьбе с ИКМТ, охватывают широкий спектр различных ЛФ, включая жидкие (растворы), мягкие (гели, кремы, мази) и твердые (нетканые раневые покрытия и лиофилизаты). Исследования показали, что, подбирая основу ЛФ, можно оптимизировать и стандартизировать терапевтический эффект потенциального энзибиотика. Тем не менее, помимо стабилизации свойств лизина в составе ГЛФ для лечения хронических инфекций и инфекций глубоких ран желательнее обеспечить его направленную доставку к труднодоступному возбудителю.

Таргетная терапия и энзибиотики

Один из способов решения проблемы доступа лизинов к патогенам, существующих в форме, связанной с хронизацией инфекционного процесса, предложили Рёриг с соавт. [82]. Для улучшения проникновения в эукариотические клетки, инфицированные персистирующими *S. aureus*, пептидогликан-гидролазы были трансляционно слиты с пептидами CPP (cell-penetrating peptides). В моделях инфекции *in vitro* комбинации этих лизинов показали выраженный синергический антибактериальный эффект. В мышинной модели абсцесса комбинация двух модифицированных CPP-ферментов привела к умеренному уменьшению общей бактериальной нагрузки и значительному снижению числа внутриклеточных стафилококков.

Недавно был представлен похожий перспективный генно-инженерный подход по доставке ферментов. В исследовании провели оценку действия противостафилококковых пептидогликан-гидролаз, трансляционно слитых с остеотропными CPP. Наличие таких пептидов обеспечивало доставку ферментов к *S. aureus*, персистирующим внутри остеообластов. В ходе работы было также показано, что модифицированные ферменты на основе бактериоцинов лизостафина или ALE-1 приводили к эффективному снижению бактериальной нагрузки в мышинной модели глубокой раны [54].

Исследования не ограничены только внутриклеточными формами патогенов в качестве фактора рецидивирующей инфекции. Например, Девлин с соавт. [26] разработали мезопористые кремниевые наночастицы (МКН) с ферментами для борьбы с биопленками *S. aureus*, включающими его полирезистентные варианты. Имобилизованные ферменты (лизостафин, серрапептаза, ДНКаза I) в индивидуальном порядке показали повышенную стабильность и эффективность. Так, серрапептаза и ДНКаза I разрушали матрикс сформированных биопленок, усиливая действие лизина. Таким образом, МКН потенциально обеспечивали не только направленную доставку бактериолитического фермента, но и повышение эффективности терапии за счет диспергирования биопленок.

Инкапсулированные лизины

В литературе известны примеры, связанные как с таргетной доставкой к возбудителю, так и с улучшением фармакокинетических свойств лизинов с помощью их включения в капсулы из липидов (липосомы) [44, 48, 79] или из незаряженных поверхностно-активных сурфактантов (ниосомы) [68].

Так, одно из новейших исследований направлено на создание препаратов на основе липосом, несущих комбинацию из бактериофаговых литических белков [48]. Полученная энзиматическая композиция была активна в отношении капсул, слоя миколовых кислот и пептидогликана различных нетуберкулезных микобактерий, включая редких возбудителей кожных микобактериозов, требующих внимания ввиду повышенной сложности их полного излечения. Помимо того, исследователи показали, что за счет инкапсуляции в липосомы лизины сравнительно легко достигают внутриклеточных патогенов.

Гидрогели с лизинами

Развивается направление, связанное с ЛФ в виде гидрогелей. Гидрогели одновременно позволяют стабилизировать лизин в своем составе, что увеличивает срок годности средства и обеспечивает относительно контролируемый выход активного вещества. Таким образом, можно достичь пролонгированного действия литического белка. Кроме того, гидрогели могут облегчать процессы репарации ран. В частности, был продемонстрирован энзибиотик, эффективный в отношении *A. baumannii*, на основе лизина LysP53 на термопластичном синтетическом сополимере Poloxamer 407. В последнем исследовании [63] ГЛФ содержала только действующее вещество, сополимер и воду. Авторы признают, что активность препарата *ex vivo* оказалась недостаточной, и им не удалось продлить сроки хранения энзибиотика. Однако отмечают выраженное улучшение фармакокинетических свойств лизина, в частности, постепенный выход фермента в количестве, достаточном для проявления его антибактериального действия.

Аналогичный подход был также реализован в виде энзибиотика на основе LysSYL на pH-чувствительном носителе из пептидной решетки противомикробного пептида L5, который при кислых pH среды демонстрировал комплексное антибактериальное действие в отношении *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [65]. *In vivo* эксперименты на модели инфицированных ран у мышей показали, что гидрогель L5@LysSYL не только значительно снижает бактериальную нагрузку, но и ускоряет заживление раны.

Иной принцип был использован для создания pH-чувствительных ЛФ на основе микрогранул альгината кальция, содержащих немодифицированные эндолизины колиформных бактериофагов T4

и T7. В этом случае полимерная матрица, несущая ферменты, формировалась за счет электростатических связей, стабильных в кислой среде, но относительно легко разрушающихся при pH=7,4. Оценивая литическую активность *in vitro*, исследователи показали состоятельность полученной формулы и увеличение сроков хранения лизинов в гидрогеле [34]. Такой состав, в первую очередь, интересен с точки зрения разработки ЛФ для перорального применения. В то же время, этот принцип формуляции ФП может быть востребован и в случае терапии ИКМТ.

Вспомогательные и активные вещества в составе ЛФ, повышающие антибактериальное действие лизина

Внесение определенных молекул в состав ГЛФ может усиливать бактерицидное действие лизинов, например, за счет повышения проницаемости мембран бактерий или разрушения биопленок. К классическим вспомогательным веществам, допустимым к применению для лечения ИКМТ, относят ЭДТА и органические поликарбоксикислоты [16]. Наиболее изученным примером является динатриевая соль ЭДТА: добавление даже небольшого количества этого хелатора в инкубационную смесь значительно повышает активность эндолизина, что было показано *in vitro* для LysPA26, PlyE146, LysECD7, EL188 и LysB4 [11, 38, 60, 90]. Интересно, что синергизм ЭДТА и лизинов может быть связан сразу с несколькими известными межмолекулярными механизмами. В частности, это дестабилизация ЛПС внешней мембраны или матрикса биопленок за счет хелатирования бивалентных ионов сближенными карбоксигруппами ЭДТА, а также ингибирование широкого спектра сериновых протеаз [30], что потенциально снижает скорость деградации бактериолитических белков.

Еще одним популярным направлением можно считать внедрение второго активного антибактериального компонента в состав энзибиотика. Описаны случаи синергизма или аддитивного лекарственного/антибактериального эффекта под действием не только лизина и антибиотика [13, 31, 40, 87], но также композиции литических белков с бактериофагами [6, 36], пептидами [13, 32, 96], комбинации двух или нескольких лизинов с различными бактериолитическими активностями [26, 48, 82, 99, 100].

Так, уже упоминаемая в тексте пептидогликан-гидролаза AuresinePlus в комбинации с двумя некаталитическими бактериоцинами (микрококцин P1 и низин А) рассматривалась в качестве основы потенциального ветеринарного препарата [57]. *In vitro* она продемонстрировала примечательно низкую для лизина минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) $\leq 0,1$ мкг/мл против 116 штаммов грамположительных патогенов, ассоциированных с маститом, включая МРЗС.

In vivo эксперименты на мышинных моделях кожной инфекции и мастита показали, что комбинация снижала бактериальную нагрузку на $2-3 \log_{10}$ КОЕ/мл в течение 5 сут терапии, а также эффективно подавляла образование биопленок. Авторы подчеркивают потенциал такого подхода для сокращения использования антибиотиков в ветеринарии, отмечая необходимость оптимизации дозировок и дальнейшего изучения устойчивости.

На модели листериоза у мыши [76] было описано выраженное синергическое антибактериальное и, возможно, аддитивное противовоспалительное действие комбинации из антибактериальных белков, лизоцима и лактоферрина (pH-чувствительный белок-предшественник АМП). Для комбинации лизоцима и лактоферрина был показан только слабый аддитивный антибактериальный эффект *in vitro*. Добавление в состав композиции поликатионных растительных белков, пуроиндолинов, приводило к выраженному синергизму противомикробного действия, вероятно, связанного с образованием каналов в цитоплазматической мембране бактерии. При этом *in vivo* только четырехкомпонентная комбинация позволяла элиминировать листерий из организма на пятые сут инфекции. В ответ на индивидуальное применение пуроиндолинов и лактоферрина было показано достоверное снижение экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, а также содержание маркеров воспаления в плазме крови и Т-клеток в печени (CD4+, CD8+) на уровне неинфицированных контролей.

Ряд исследований лизоцимов эукариот и лизинов, действующих в отношении *S. aureus*, демонстрируют способность пептидогликан-лизирующих ферментов самостоятельно ограничивать системные воспалительные реакции, локально снижать уровень продукции провоспалительных цитокинов и воспалительных патологий [21, 75, 80]. Данные эффекты интересны и в контексте обсуждения ИКМТ, где локальные иммунные реакции модулируют переход из одной фазы ранозаживления в другие. Хотя для ряда ферментов показаны умеренные иммуномодулирующие свойства, по всей видимости, они могут быть индивидуальны для каждого бактериолитического белка.

В настоящий момент ДКИ, охватывающие задачу оптимизации иммуномодулирующих свойств энзибиотиков, направлены на комбинацию лизинов с кателицидинами — мультифункциональными АМП, источником которых служат различные иммунные клетки организма. Некоторые из них известны в качестве мембранопроницающих структур в составе химерных лизинов [16, 98], описанных в литературе как молекулы-иммуномодуляторы. В частности, кателицидин LL-37 повышает уровень ряда противовоспалительных цитокинов, снижает уровень IL-1 α , TNF- α , нейтрализует ЛПС и способствует восстановлению поврежден-

ных тканей [45]. При этом, несмотря на хороший ранозаживляющий эффект препаратов на основе этого АМП, лекарственное действие LL-37 может быть сильно ограничено сформированными биопленками [71], в то время как для индивидуальных лизинов это, по всей видимости, не так критично. Так, Чжан с соавт. [105] продемонстрировали выраженное синергическое антибактериальное и противобиопленочное действие комбинации LL-37 и эндолизина Ply2660 в отношении полирезистентных *Enterococcus faecalis*, полностью ассоциированных с инфекциями мочевыводящих путей и последующей септициемией. При этом исследователям удалось снизить терапевтическую дозу LL-37 и подтвердить контролируемое воспаление тканей в процессе лечения модельных животных.

Таким образом, современные подходы расширяют спектр действия энзибиотиков. Исследования охватывают как грамположительные (преимущественно МРЗС), так и грамотрицательные (включая высокоприоритетные антибиотикоустойчивые варианты *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*) возбудители ИКМТ, а также физиологически сложные мишени: внутриклеточные *S. aureus*, микобактерии, поливидовые микробные биопленки. Особое внимание уделяется преодолению резистентности и биопленок через комбинации лизинов с адъювантами (ЭДТА, пептиды), другими антимикробными агентами (антибиотики, бактериофаги, бактериоцины) и инновационные системы доставки (таргетные пептиды, липосомы, гидрогели, наноматериалы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные вызовы, связанные с распространением множественной лекарственной устойчивости бактерий и сложностью лечения хронических и рецидивирующих инфекций, требуют инновационных антибактериальных стратегий. Энзибиотики, содержащие в качестве действующей основы бактериолитические ферменты, представляют собой перспективную альтернативу традиционным антибиотикам, особенно в терапии инфекций кожи и мягких тканей. Их ключевые преимущества включают в себя высокую специфичность в отношении бактериальных мишеней, активность против антибиотикорезистентных штаммов (МРЗС, резистентные к карбапенемам *P. aeruginosa* и *A. baumannii* и др.), а также низкий риск развития устойчивости и эффективность в отношении биопленок. Последние достижения в области молекулярного дизайна и разработка комбинированных препаратов значительно расширили терапевтический потенциал энзибиотиков. Инновационные лекарственные формы, включая гидрогели, липосомные частицы и повязки из наноматериалов, обеспечивают контролируемую доставку и пролонгированное действие ферментов,

что особенно важно для лечения хронических ран и инфекций, ассоциированных с биопленками. При этом, несмотря на успехи, остаются до конца нерешенными вопросы оптимизации стабильности ферментов в биологических средах, минимизации иммуногенности компонентов действующего вещества и масштабирование производства для клинического применения. Кроме того, фактически отсутствуют формы, направленные на борьбу со смешанными грамотрицательными и грамположительными инфекциями, которые широко распространены при ИКМТ. Дальнейшие исследования могут быть направлены на углубленное изучение

механизмов действия и модернизацию подходов к доклиническим исследованиям [107], проведение масштабных клинических испытаний и разработку платформ для персонализированной терапии.

В целом, энзибиотики демонстрируют значительный потенциал в борьбе с устойчивыми инфекциями, сочетая высокую эффективность с благоприятным профилем безопасности. Их интеграция в клиническую практику, вероятнее всего, вопрос времени и может стать важным шагом в преодолении грядущего кризиса антимикробной резистентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ландышев Н.Н., Воронько Я.Г., Тимошина О.Ю. и др. Обзор законодательства в области обращения персонализированных препаратов бактериофагов // Вопросы вирусологии. 2020. Т. 65. № 5. С. 259–266. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-2>
2. Майорова А.В., Сысеев Б.Б., Иванкова Ю.О., Ханалиева И.А. Коллагеназы в медицинской практике: современные средства на основе коллагеназы и перспективы их совершенствования // Фармация и фармакол. 2019. Т. 7. № 5. С. 260–270. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270>
3. Пасечник И.Н., Рыбинцев В.Ю. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: каковы возможности фармакотерапии? // Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. 2019. Т. 2. С. 48–52. <https://doi.org/10.26442/26583739.2019.2.190421>
4. Привольнев В.В., Зубарева Н.А., Каракулина Е.В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? // КМАХ. 2017. Т. 19. № 2. С. 131–138.
5. Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования // КМАХ. 2024. Т. 26. № 1. С. 67–78. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>
6. Abdelkader K., Gutiérrez D., Grimon D., et al. Lysin LysMK34 of *Acinetobacter baumannii* bacteriophage PMK34 has a turgor pressure-dependent intrinsic antibacterial activity and reverts colistin resistance // Appl. Environ. Microbiol. 2020. V. 86. № 19. P. e01311-20. <https://doi.org/10.1128/AEM.01311-20>
7. Al Kayal T., Nappini S., Russo E., et al. Lysozyme interaction with negatively charged lipid bilayers: protein aggregation and membrane fusion // Soft Matter. 2012. V. 8. № 16. P. 4524. <https://doi.org/10.1039/c2sm06906g>
8. Antonova N.P., Abdullaeva S.D., Vasina D.V., et al. Modifying Pharmacokinetic Properties of the Gram-Negative Bacteria Targeting Endolysin ML06 Without Affecting Antibacterial Activity // IJMS. 2025. V. 26. № 9. P. 4376. <https://doi.org/10.3390/ijms26094376>
9. Antonova N.P., Vasina D.V., Grigoriev I.V., et al. Pharmacokinetic and preclinical safety studies of endolysin-based therapeutic for intravenous administration // Int. J. Antimicrob. Agents. 2024. V. 64. № 5. P. 107328. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107328>
10. Antonova N.P., Vasina D.V., Grigoriev I.V., et al. Pharmacokinetics and Preclinical Safety Studies of Modified Endolysin-based Gel for Topical Application // J. Pharm. Sci. 2024. V. 113. № 8. P. 2093–2100. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.04.028>
11. Antonova N., Vasina D., Rubalsky E., et al. Modulation of Endolysin LysECD7 Bactericidal Activity by Different Peptide Tag Fusion // Biomolecules. 2020. V. 10. № 3. P. 440. <https://doi.org/10.3390/biom10030440>
12. Arroyo-Moreno S., Cummings M., Corcoran D.B., Coffey A., McCarthy R.R. Identification and characterization of novel endolysins targeting *Gardnerella vaginalis* biofilms to treat bacterial vaginosis // npj Biofilms Microbiomes. 2022. V. 8. № 1. P. 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00285-0>
13. Blasco L., Ambroa A., Trastoy R., et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy of combinations of colistin and different endolysins against clinical strains of multi-drug resistant pathogens // Sci Rep. 2020. V. 10. № 1. P. 7163. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64145-7>

14. Bonar E., Bukowski M., Chlebicka K., et al. Human skin microbiota-friendly lysostaphin // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 183. P. 852–860.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.04.154>
15. Borzilov A.I., Volozhantsev N.V., Korobova O.V., et al. Bacteriophage and Phage-Encoded Depolymerase Exhibit Antibacterial Activity Against K9-Type *Acinetobacter baumannii* in Mouse Sepsis and Burn Skin Infection Models // *Viruses.* 2025. V. 17. № 1. P. 70.
<https://doi.org/10.3390/v17010070>
16. Briers Y., Lavigne R. Breaking barriers: expansion of the use of endolysins as novel antibacterials against Gram-negative bacteria // *Future Microbiol.* 2015. V. 10. № 3. P. 377–390.
<https://doi.org/10.2217/fmb.15.8>
17. Cahill J., Young R. Chapter Two - Phage Lysis: Multiple Genes for Multiple Barriers // in *Adv. Vir. Res.* / Ed. Kielian M., Mettenleiter T.C., Roossinck M. J. Academic Press. Cambridge. 2019. pp. 33–70.
<https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.09.003>
18. Cernooka E., Zrelavs N., Kazaks A. C-terminal anchor endolysins—proposing a third class of tailed bacteriophage endolysins // *FEBS Letters.* 2025. V. 599. № 11. P. 1499–1508.
<https://doi.org/10.1002/1873-3468.70042>
19. Chen C.H., Lu T.K. Development and Challenges of Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications. // *Antibiotics.* 2020. V. 9. № 1. P. 24.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9010024>
20. Chen L.L., Shi W.P., Zhang T.D., et al. Antibacterial activity of lysozyme-loaded cream against MRSA and promotion of scalded wound healing // *Int. J. Pharm.* 2022. V. 627. P. 122200.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122200>
21. Cheng M., Zhang L., Zhang H., et al. An Ointment Consisting of the Phage Lysin LysGH15 and Apigenin for Decolonization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Skin Wounds // *Viruses.* 2018. V. 10. № 5. P. 244.
<https://doi.org/10.3390/v10050244>
22. Cooper R.A. Inhibition of biofilms by glucose oxidase, lactoperoxidase and guaiacol: the active antibacterial component in an enzyme alginate // *Int. Wound J.* 2013. V. 10. № 6. P. 630–637.
<https://doi.org/10.1111/iwj.12083>
23. Danis-Wlodarczyk K.M., Wozniak D.J., Abedon S.T. Treating Bacterial Infections with Bacteriophage-Based Enzybiotics: *In vitro*, *In vivo* and Clinical Application // *Antibiotics.* 2021. V. 10. № 12. P. 1497.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10121497>
24. De Maesschalck V., Gutiérrez D., Paeshuyse J., Lavigne R., Briers Y. Advanced engineering of third-generation lysins and formulation strategies for clinical applications // *Crit. Rev. Microbiol.* 2020. V. 46. № 5. P. 548–564.
<https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1809346.78>
25. Defraigne V., Schuermans J., Grymonprez B., et al. Efficacy of Artilysin Art-175 against Resistant and Persistent *Acinetobacter baumannii* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. V. 60. № 6. P. 3480–3488.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00285-16>
26. Devlin H., Fulaz S., Hiebner D.W., O’Gara J.P., Casey E. Enzyme-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles to Target *Staphylococcus aureus* and Disperse Biofilms // *Int. J. Nanomedicine.* 2021. V. 16. P. 1929–1942.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S293190>
27. Donovan D.M., Lardeo M., Foster-Frey J. Lysis of staphylococcal mastitis pathogens by bacteriophage phi11 endolysin // *FEMS Microbiol. Lett.* 2006. V. 265. № 1. P. 133–139.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00483.x>
28. Drulis-Kawa Z., Majkowska-Skrobek G., Maciejewska B., Delattre A.S., Lavigne R. Learning from Bacteriophages - Advantages and Limitations of Phage and Phage-Encoded Protein Applications // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2012. V. 13. № 8. P. 699–722.
<https://doi.org/10.2174/138920312804871193>
29. Eze E., Chenia H., El Zowalaty M. *Acinetobacter baumannii* biofilms: Effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments // *Infect. Drug Resist.* 2018. V. 11. P. 2277–2299.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S169894>
30. Finnegan S., Percival S.L. EDTA: An Antimicrobial and Antibiofilm Agent for Use in Wound Care // *Adv. Wound Care.* 2015. V. 4. № 7. P. 415–421. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0577>

31. Fowler V.G., Das A.F., Lipka-Diamond J., et al. Exebacase in Addition to Standard-of-Care Antibiotics for *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections and Right-Sided Infective Endocarditis: A Phase 3, Superiority-Design, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial (DISRUPT) // *Clin. Infect. Dis.* 2024. V. 78. № 6. P. 1473–1481.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciae043>
32. García P., Martínez B., Rodríguez L., Rodríguez A. Synergy between the phage endolysin LysH5 and nisin to kill *Staphylococcus aureus* in pasteurized milk // *Int. J. Food Microbiol.* 2010. V. 141. № 3. P. 151–155.
<https://doi.org/10.1016/J.IJFOODMICRO.2010.04.029>
33. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050 // *The Lancet.* 2024. V. 404. № 10459. P. 1199–1226.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
34. Ghate M.M., Poluri K.M. *In vitro* evaluation of alginate as an encapsulation matrix for pH-dependent delivery of bacteriophage T4L and T7L endolysins // *Int. J. Biol. Macromol.* 2025. V. 323. P. 147135.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147135>
35. Gojković Z., Rožić J., Gašpar N., et al. Lysozyme-based spray for treatment of radiotherapy-induced oral mucositis // *Explor. Drug Sci.* 2025. P. 100886. <https://doi.org/10.37349/eds.2025.100886>
36. Gontijo M., Pereira Teles M., Martins Correia H., et al. Combined effect of SAR-endolysin LysKpV475 with polymyxin B and *Salmonella* bacteriophage phSE-5 // *Microbiology.* 2024. V. 170. № 5. P. 001462.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.001462>
37. Grishin A.V., Karyagina A.S., Vasina D.V., et al. Resistance to peptidoglycan-degrading enzymes // *Crit. Rev. Microbiol.* 2020. V. 46. № 6. P. 703–726. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1825333>
38. Guo M., Feng C., Ren J., et al. A Novel Antimicrobial Endolysin, LysPA26, against *Pseudomonas aeruginosa* // *Front. Microbiol.* 2017. V. 8. P. 293. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00293>
39. Gutiérrez D., Briers Y. Lysins breaking down the walls of gram-negative bacteria, no longer a no-go // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2021. V. 68. P. 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.08.014>
40. Hajiahmadi F., Alikhani M.Y., Shariatifar H., Arabestani M.R., Ahmadvand D. The bactericidal effect of lysostaphin coupled with liposomal vancomycin as a dual combating system applied directly on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infected skin wounds in mice // *Int. J. Nanomedicine.* 2019. V. 14. P. 5943–5955.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S214521>
41. Hamed Z.O., Awni A.A., Abdulmir A.S. Novel recombinant endolysin ointment with broad antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from wounds and burns // *Arch. Microbiol.* 2023. V. 205. № 4. P. 104.
<https://doi.org/10.1007/s00203-023-03434-x>
42. Harhala M.A., Gembara K., Nelson D.C., Miernikiewicz P., Dąbrowska K. Immunogenicity of Endolysin PlyC // *Antibiotics.* 2022. V. 11. № 7. P. 966. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070966>
43. Harhala M.A., Nelson D., Miernikiewicz P., et al. Safety Studies of Pneumococcal Endolysins Cpl-1 and Pal // *Viruses.* 2018. V. 10. № 11. P. 638.
<https://doi.org/10.3390/v10110638>
44. Hathaway H., Ajuebor J., Stephens L., et al. Thermally triggered release of the bacteriophage endolysin CHAPK and the bacteriocin lysostaphin for the control of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) // *J. Control. Release.* 2017. V. 245. P. 108–115.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.11.030>
45. Heilborn J.D., Nilsson M.F., Sørensen O., et al. The Cathelicidin Anti-Microbial Peptide LL-37 is Involved in Re-Epithelialization of Human Skin Wounds and is Lacking in Chronic Ulcer Epithelium // *J. Investig. Dermatol.* 2003. V. 120. № 3. P. 379–389.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x>
46. Heselpoth R.D., Euler C.W., Schuch R., Fischetti V.A. Lysocins: Bioengineered antimicrobials that deliver lysins across the outer membrane of Gram-negative bacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019. V. 63. № 6. P. e00342-19.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00342-19>
47. Heselpoth R.D., Swift S.M., Linden S.B., Mitchell M.S., Nelson D.C. Enzybiotics: Endolysins and Bacteriocins // in *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy.* / Ed. Harper D.R., Abedon S.T., Burrowes B.H., McConville M.L. Springer International Publishing. Cham. 2021. P. 989–1030.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-41986-2_34

48. Holder J.W., Slayden R.A. Targeted enzymes delivered by liposomes could address an unmet need in mycobacterial respiratory infections // *Future Microbiol.* 2025. V. 20. № 1. P. 1–3.
<https://doi.org/10.1080/17460913.2024.2423558>
49. Hong H.-W., Kim Y.D., Jang J., et al. Combination Effect of Engineered Endolysin EC340 With Antibiotics // *Front. Microbiol.* 2022. V. 13. P. 821936.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.821936>
50. Imanishi I., Uchiyama J., Tsukui T., et al. Therapeutic Potential of an Endolysin Derived from Kayvirus S25-3 for Staphylococcal Impetigo // *Viruses.* 2019. V. 11. № 9. P. 769.
<https://doi.org/10.3390/v11090769>
51. Jadhav S.B., Shah N., Rath i A., Rath i V., Rath i A. Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications // *Biotechnol. Rep.* 2020. V. 28. P. e00544.
<https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00544>
52. Jun S.Y., Jang I.J., Yoon S., et al. Pharmacokinetics and tolerance of the phage endolysin-based candidate drug SAL200 after a single intravenous administration among healthy volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017. V. 61. № 6. P. e02629-16.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02629-16>
53. Kawai Y., Mickiewicz K., Errington J. Lysozyme Counteracts β -Lactam Antibiotics by Promoting the Emergence of L-Form Bacteria // *Cell.* 2018. V. 172. № 5. P. 1038-1049.e10.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.021>
54. Keller A.P., Huemer M., Chang C.-C., et al. Systemic application of bone-targeting peptidoglycan hydrolases as a novel treatment approach for staphylococcal bone infection // *mBio.* 2023. V. 14. № 5. P. e01830-23.
<https://doi.org/10.1128/mbio.01830-23>
55. Kocot A.M., Swebocki T., Ciemińska K., et al. Deep eutectic solvent enhances antibacterial activity of a modular lytic enzyme against *Acinetobacter baumannii* // *Sci. Rep.* 2025. V. 15. № 1. P. 2047.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-80440-z>
56. Kokai-Kun J.F., Chanturiya T., Mond J.J. Lysostaphin as a treatment for systemic *Staphylococcus aureus* infection in a mouse model. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. V. 60. № 5. P. 1051–1059.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkm347>
57. Kranjec C., Oftedal T.F., Ovchinnikov K.V., et al. An antibiotic-free antimicrobial combination of bacteriocins and a peptidoglycan hydrolase: *in vitro* and *in vivo* assessment of its efficacy // *Appl. Environ. Microbiol.* 2024. P. e02433-24.
<https://doi.org/10.1101/2024.11.19.624290>
58. Lai M.-J., Lin N.-T., Hu A., et al. Antibacterial activity of *Acinetobacter baumannii* phage ϕ AB2 endolysin (LysAB2) against both Gram-positive and Gram-negative bacteria // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011. V. 90. № 2. P. 529–539.
<https://doi.org/10.1007/s00253-011-3104-y>
59. Lai M.-J., Liu C.-C., Jiang S.-J., et al. Antimycobacterial Activities of Endolysins Derived From a Mycobacteriophage, BTCU-1 // *Molecules.* 2015. V. 20. № 10. P. 19277–19290.
<https://doi.org/10.3390/molecules201019277>
60. Larpin Y., Oechslin F., Moreillon P., et al. *In vitro* characterization of PlyE146, a novel phage lysin that targets Gram-negative bacteria // *PLoS ONE.* 2018. V. 13. № 2. P. e0192507.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192507>
61. Lasak M., Łysek-Gładysińska M., Lach K., et al. Electrospun Nanofibers for the Delivery of Endolysin/Dendronized Ag-NPs Complex Against *Pseudomonas aeruginosa* // *Nanotechnol. Sci. Appl.* 2025. V. 18. P. 57–70.
<https://doi.org/10.2147/NSA.S498942>
62. Lendel A.M., Antonova N.P., Grigoriev I.V., et al. Biofilm-disrupting effects of phage endolysins LysAm24, LysAp22, LysECD7, and LysSi3: breakdown the matrix // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2024. V. 40. № 6. P. 186.
<https://doi.org/10.1007/s11274-024-03999-9>
63. Li C., Nyaruaba R., Zhao X., et al. Thermosensitive Hydrogel Wound Dressing Loaded with Bacteriophage Lysin LysP53 // *Viruses.* 2022. V. 14. № 9. P. 1956.
<https://doi.org/10.3390/v14091956>
64. Lim J.-A., Shin H., Heu S., Ryu S. Exogenous lytic activity of SPN9CC endolysin against gram-negative bacteria // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2014. V. 24. № 6. P. 803–811.
<https://doi.org/10.4014/jmb.1403.03035>

65. Liu H., Wei X., Peng H., et al. LysSYL-Loaded pH-Switchable Self-Assembling Peptide Hydrogels Promote Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Elimination and Wound Healing // *Adv. Mater.* 2024. V. 36. № 52. P. 2412154.
<https://doi.org/10.1002/adma.202412154>
66. Love M., Bhandari D., Dobson R., Billington C. Potential for Bacteriophage Endolysins to Supplement or Replace Antibiotics in Food Production and Clinical Care // *Antibiotics.* 2018. V. 7. № 1. P. 17.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics7010017>
67. Makabenta J.M.V., Nabawy A., Li C.H., et al. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections // *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. V. 19. № 1. P. 23–36.
<https://doi.org/10.1038/s41579-020-0420-1>
68. Marchianò V., Duarte A.C., Agún S., et al. Phage Lytic Protein CHAPSH3b Encapsulated in Niosomes and Gelatine Films // *Microorganisms.* 2024. V. 12. № 1. P. 119.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms12010119>
69. Meloni M., De Rooij B., Janssen F.W., Rescigno F., Lombardi B. Targeted Antibacterial Endolysin to Treat Infected Wounds on 3D Full-Thickness Skin Model: XZ.700 Efficacy // *Pharmaceutics.* 2024. V. 16. № 12. P. 1539.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121539>
70. Miao J., Pangule R.C., Paskaleva E.E., et al. Lysostaphin-functionalized cellulose fibers with antistaphylococcal activity for wound healing applications // *Biomaterials.* 2011. V. 32. № 36. P. 9557–9567.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.08.080>
71. Miranda E., Bramono K., Yunir E., et al. Efficacy of LL-37 cream in enhancing healing of diabetic foot ulcer: a randomized double-blind controlled trial // *Arch. Dermatol. Res.* 2023. V. 315. № 9. P. 2623–2633.
<https://doi.org/10.1007/s00403-023-02657-8>
72. Oliveira H., São-José C., Azeredo J. Phage-Derived Peptidoglycan Degrading Enzymes: Challenges and Future Prospects for *In vivo* Therapy // *Viruses.* 2018. V. 10. № 6. P. 292.
<https://doi.org/10.3390/v10060292>
73. Omar A., Wright J.B., Schultz G., Burrell R., Nadworny P. Microbial biofilms and chronic wounds // *Microorganisms.* 2017. V. 5. № 1. P. 1–15.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms5010009>
74. Orito Y., Morita M., Hori K., Unno H., Tanji Y. *Bacillus amyloliquefaciens* phage endolysin can enhance permeability of *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane and induce cell lysis // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2004. V. 65. № 1.
<https://doi.org/10.1007/s00253-003-1522-1>
75. Pallesen E.M.H., Gluud M., Vadivel C.K., et al. Endolysin Inhibits Skin Colonization by Patient-Derived *Staphylococcus aureus* and Malignant T-Cell Activation in Cutaneous T-Cell Lymphoma // *J. Investig. Dermatol.* 2023. V. 143. № 9. P. 1757–1768.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.01.039>
76. Palumbo D., Iannaccone M., Porta A., Capparelli R. Experimental antibacterial therapy with puroidolines, lactoferrin and lysozyme in *Listeria monocytogenes*-infected mice // *Microbes Infect.* 2010. V. 12. № 7. P. 538–545.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.03.010>
77. Park H.S., Nahm D. New Occupational Allergen in a Pharmaceutical Industry: Serratial Peptidase and Lysozyme Chloride // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997. V. 78. № 2. P. 225–229.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63392-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63392-3)
78. Payne K.M., Hatfull G.F. Mycobacteriophage Endolysins: Diverse and Modular Enzymes with Multiple Catalytic Activities // *PLoS ONE.* 2012. V. 7. № 3. P. e34052.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034052>
79. Portilla S., Fernández L., Gutiérrez D., Rodríguez A., García P. Encapsulation of the Antistaphylococcal Endolysin LysRODI in pH-Sensitive Liposomes // *Antibiotics.* 2020. V. 9. № 5. P. 242.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9050242>
80. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme // *PLoS Pathog.* 2017. V. 13. № 9. P. e1006512.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006512>
81. Rivas G., Minton A.P. Influence of Nonspecific Interactions on Protein Associations: Implications for Biochemistry *In vivo* // *Annu. Rev. Biochem.* 2022. V. 91. № 1. P. 321–351.
<https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-040320-104151>

82. Röhrig C., Huemer M., Lorgé D., et al. Targeting Hidden Pathogens: Cell-Penetrating Enzybiotics Eradicate Intracellular Drug-Resistant *Staphylococcus aureus* // mBio. 2020. V. 11. № 2. P. e00209-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00209-20>
83. Saito H., Sakakibara Y., Sakata A., et al. Antibacterial activity of lysozyme-chitosan oligosaccharide conjugates (LYZOX) against *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // PLoS ONE. 2019. V. 14. № 5. P. e0217504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217504>
84. Sartelli M., Malangoni M.A., May A.K., et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections // World J. Emerg. Surg. 2014. V. 9. № 1. P. 57. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-57>
85. Schmelcher M., Loessner M.J. Bacteriophage endolysins — extending their application to tissues and the bloodstream // Curr. Opin. Biotechnol. 2021. V. 68. P. 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.09.012>
86. Schuhardt V.T., Schindler C.A. Lysostaphin therapy in mice infected with *Staphylococcus aureus* // J. Bacteriol. 1964. V. 88. № 3. P. 815–816. <https://doi.org/10.1128/jb.88.3.815-816.1964>
87. Shavrina M.S., Zimin A.A., Molochkov N.V., et al. *In vitro* study of the antibacterial effect of the bacteriophage T5 thermostable endolysin on *Escherichia coli* cells // J. Appl Microbiol. 2016. V. 121. № 5. P. 1282–1290. <https://doi.org/10.1111/jam.13251>
88. Shen Y., Köller T., Kreikemeyer B., Nelson D.C. Rapid degradation of *Streptococcus pyogenes* biofilms by PlyC, a bacteriophage-encoded endolysin // J. Antimicrob. Chemother. 2013. V. 68. № 8. P. 1818–1824. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt104>
89. Singh P.K., Donovan D.M., Kumar A. Intravitreal Injection of the Chimeric Phage Endolysin Ply187 Protects Mice from *Staphylococcus aureus* Endophthalmitis // Antimicrob. Agents Chemother. 2014. V. 58. № 8. P. 4621–4629. <https://doi.org/10.1128/AAC.00126-14>
90. Son B., Yun J., Lim J.A., et al. Characterization of LysB4, an endolysin from the *Bacillus cereus*-infecting bacteriophage B4 // BMC Microbiol. 2012. V. 12. № 1. P. 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-33>
91. Stewart P.S. Antimicrobial Tolerance in Biofilms // Microbiol. Spectr. 2015. V. 3. № 3. P. 269–285. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.mb-0010-2014>
92. Szweda P., Gorczyca G., Tylingo R., et al. Chitosan-protein scaffolds loaded with lysostaphin as potential antistaphylococcal wound dressing materials // J. Appl. Microbiol. 2014. V. 117. № 3. P. 634–642. <https://doi.org/10.1111/jam.12568>
93. Tisakova L.P., Schweps T., Berdaguer R., et al. Endolysin selectively kills *Gardnerella* ex vivo in vaginal samples from women with bacterial vaginosis // npj Biofilms Microbiomes. 2025. V. 11. № 1. P. 161. <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00764-0>
94. Totté J.E.E., van Doorn M.B., Pasmans S.G.M.A. Successful Treatment of Chronic *Staphylococcus aureus*-Related Dermatoses with the Topical Endolysin Staphfect SA.100: A Report of 3 Cases. Case Reports in Dermatology. // Case Rep. Dermatol. 2017. V. 9. № 2. P. 19–25. <https://doi.org/10.1159/000473872>
95. Urbanek O., Wysocka A., Nakielski P., et al. *Staphylococcus aureus* Specific Electrospun Wound Dressings: Influence of Immobilization Technique on Antibacterial Efficiency of Novel Enzybiotic // Pharmaceutics. 2021. V. 13. № 5. P. 711. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050711>
96. Usvaliev A.D., Belogurova N.G., Pokholok K.V., et al. Cell Lysis Induced by Lys394 Enzyme Assisted by Magnetic Nanoparticles Exposed to Non-Heating Low-Frequency Magnetic Field // Pharmaceutics. 2023. V. 15. № 7. P. 1871. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071871>
97. Vasina D.V., Antonova N.P., Grigoriev I.V., et al. Discovering the Potentials of Four Phage Endolysins to Combat Gram-Negative Infections // Front. Microbiol. 2021. V. 12. P. 748718. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.748718>
98. Vasina D.V., Antonova N.P., Gushchin V.A., et al. Development of novel antimicrobials with engineered endolysin LysECD7-SMAP to combat Gram-negative bacterial infections // J. Biomed. Sci. 2024. V. 31. № 1. P. 75. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01065-y>

99. Vasina D.V., Antonova N.P., Shidlovskaya E.V., et al. Alginate Gel Encapsulated with Enzybiotics Cocktail Is Effective against Multispecies Biofilms // Gels. 2024. V. 10. № 1. P. 60. <https://doi.org/10.3390/gels10010060>
100. Vasina D.V., Antonova N.P., Vorobev A.M., et al. Efficacy of the Endolysin-Based Antibacterial Gel for Treatment of Anaerobic Infection Caused by *Fusobacterium necrophorum* // Antibiotics. 2021. V. 10. № 10. P. 1260. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101260>
101. Wang H., Wan K., Shi X. Recent Advances in Nanozyme Research // Adv. Mater. 2019. V. 31. № 45. P. 1805368. <https://doi.org/10.1002/adma.201805368.8>
102. Westfall C., Flores-Mireles A.L., Robinson J.I., et al. The widely used antimicrobial triclosan induces high levels of antibiotic tolerance *in vitro* and reduces antibiotic efficacy up to 100-fold *in vivo* // Antimicrob. Agents Chemother. 2019. V. 63. № 5. P. AAC.02312-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02312-18>
103. Wu M., Hu K., Xie Y., et al. A Novel Phage PD-6A3, and Its Endolysin Ply6A3, With Extended Lytic Activity Against *Acinetobacter baumannii* // Front. Microbiol. 2019. V. 9. P. 3302. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03302>
104. Xiao L., Ni W., Zhao X., et al. A moisture balanced antibacterial dressing loaded with lysozyme possesses antibacterial activity and promotes wound healing // Soft Matter. 2021. V. 17. № 11. P. 3162–3173. <https://doi.org/10.1039/D0SM02245D>
105. Zhang H., Zhang X., Liang S., et al. Bactericidal synergism between phage endolysin Ply2660 and cathelicidin LL-37 against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* biofilms // npj Biofilms Microbiomes. 2023. V. 9. № 1. P. 16. <https://doi.org/10.1038/s41522-023-00385-5>
106. Zhang W., Mi Z., Yin X., et al. Characterization of *Enterococcus faecalis* Phage IME-EF1 and Its Endolysin // PLoS ONE. 2013. V. 8. № 11. P. e80435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080435>
107. Zomer H.D., Trentin A.G. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research // J. Dermatol. Sci. 2018. V. 90. № 1. P. 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.12.009>

REFERENCES

1. Landyshev N.N., Voronko Y.G., Timoshina O.Yu., et al. A review of the regulatory framework for personalized bacteriophages registration. *Voprosy Virusologii*, 2020, vol. 65, no. 5, P. 259–266. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-2>
2. Mayorova A.V., Sysuev B.B., Ivankova J.O., Hanalieva I.A. Collagenases in medical practice: modern collagenase-based preparations and prospects for their improvement. *Pharmacy Pharmacol*, 2019, vol. 7, no. 5, P. 260–270. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-5-260-270>
3. Pasechnik I.N., Rybintsev V.Yu. Surgical infections of the skin and soft tissues: what are the opportunities of pharmacotherapy? *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum*, 2019, vol. 2, P. 48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26583739.2019.2.190421>
4. Privolnev V.V., Zubareva N.A., Karakulina E.V. Topical therapy of wound infections: antiseptics or antibiotics? *СМАС*, 2017, vol. 19, no. 2, P. 131–138. (In Russ.)
5. Eidelstein M.V., Shaidullina E.R., Ivanchik N.V., et al. Antimicrobial resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study. *СМАС*, 2024, vol. 26, no. 1, P. 67–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>
6. Abdelkader K., Gutiérrez D., Grimon D., et al. Lysin LysMK34 of *Acinetobacter baumannii* bacteriophage PMK34 has a turgor pressure-dependent intrinsic antibacterial activity and reverts colistin resistance. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2020, vol. 86, no. 19, P. e01311–20. <https://doi.org/10.1128/AEM.01311-20>
7. Al Kayal T., Nappini S., Russo E., et al. Lysozyme interaction with negatively charged lipid bilayers: protein aggregation and membrane fusion. *Soft Matter*, 2012, vol. 8, no. 16, P. 4524. <https://doi.org/10.1039/c2sm06906g>
8. Antonova N.P., Abdullaeva S.D., Vasina D.V., et al. Modifying Pharmacokinetic Properties of the Gram-Negative Bacteria Targeting Endolysin ML06 Without Affecting Antibacterial Activity. *IJMS*, 2025, vol. 26, no. 9, P. 4376. <https://doi.org/10.3390/ijms26094376>
9. Antonova N.P., Vasina D.V., Grigoriev I.V., et al. Pharmacokinetic and preclinical safety studies of endolysin-based therapeutic for intravenous administration. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2024, vol. 64, no. 5, P. 107328. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107328>

10. Antonova N.P., Vasina D.V., Grigoriev I.V., et al. Pharmacokinetics and Preclinical Safety Studies of Modified Endolysin-based Gel for Topical Application. *J. Pharm. Sci.*, 2024, vol. 113, no. 8, P. 2093–2100. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.04.028>
11. Antonova N., Vasina D., Rubalsky E., et al. Modulation of Endolysin LysECD7 Bactericidal Activity by Different Peptide Tag Fusion. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no. 3, P. 440. <https://doi.org/10.3390/biom10030440>
12. Arroyo-Moreno S., Cummings M., Corcoran D.B., Coffey A., McCarthy R.R. Identification and characterization of novel endolysins targeting *Gardnerella vaginalis* biofilms to treat bacterial vaginosis. *npj Biofilms Microbiomes*, 2022, vol. 8, no. 1, P. 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00285-0>
13. Blasco L., Ambroa A., Trastoy R., et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy of combinations of colistin and different endolysins against clinical strains of multi-drug resistant pathogens. *Sci Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1, P. 7163. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64145-7>
14. Bonar E., Bukowski M., Chlebicka K., et al. Human skin microbiota-friendly lysostaphin. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, vol. 183, P. 852–860. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.04.154>
15. Borzilov A.I., Volozhantsev N.V., Korobova O.V., et al. Bacteriophage and Phage-Encoded Depolymerase Exhibit Antibacterial Activity Against K9-Type *Acinetobacter baumannii* in Mouse Sepsis and Burn Skin Infection Models. *Viruses*, 2025, vol. 17, no. 1, P. 70. <https://doi.org/10.3390/v17010070>
16. Briers Y., Lavigne R. Breaking barriers: expansion of the use of endolysins as novel antibacterials against Gram-negative bacteria. *Future Microbiol.*, 2015, vol. 10, no. 3, P. 377–390. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.8>
17. Cahill J., Young R. Chapter Two – Phage Lysis: Multiple Genes for Multiple Barriers. in *Adv. Vir. Res.*, Ed. Kielian M., Mettenleiter T. C., Roossinck M. J., Cambridge: Academic Press, 2019, pp. 33–70. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.09.003>
18. Cernooka E., Zrelavs N., Kazaks A. C-terminal anchor endolysins—proposing a third class of tailed bacteriophage endolysins. *FEBS Letters*, 2025, vol. 599, no. 11, P. 1499–1508. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.70042>
19. Chen C.H., Lu T.K. Development and Challenges of Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications. *Antibiotics*, 2020, vol. 9, no. 1, P. 24. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010024>
20. Chen L. L., Shi W. P., Zhang T. D., et al. Antibacterial activity of lysozyme-loaded cream against MRSA and promotion of scalded wound healing. *Int. J. Pharm.*, 2022, vol. 627, P. 122200. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122200>
21. Cheng M., Zhang L., Zhang H., et al. An Ointment Consisting of the Phage Lysin LysGH15 and Apigenin for Decolonization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Skin Wounds. *Viruses*, 2018, vol. 10, no. 5, P. 244. <https://doi.org/10.3390/v10050244>
22. Cooper R.A. Inhibition of biofilms by glucose oxidase, lactoperoxidase and guaiacol: the active antibacterial component in an enzyme alginate gel. *Int. Wound J.*, 2013, vol. 10, no. 6, P. 630–637. <https://doi.org/10.1111/iwj.12083>
23. Danis-Wlodarczyk K.M., Wozniak D.J., Abedon S.T. Treating Bacterial Infections with Bacteriophage-Based Enzybiotics: *In vitro*, *In vivo* and Clinical Application. *Antibiotics*, 2021, vol. 10, no. 12, P. 1497. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121497>
24. De Maesschalck V., Gutiérrez D., Paeshuysse J., Lavigne R., Briers Y. Advanced engineering of third-generation lysins and formulation strategies for clinical applications. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2020, vol. 46, no. 5, P. 548–564. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1809346.78>
25. Defraigne V., Schuermans J., Grymonprez B., et al. Efficacy of Artilysin Art-175 against Resistant and Persistent *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 6, P. 3480–3488. <https://doi.org/10.1128/AAC.00285-16>
26. Devlin H., Fulaz S., Hiebner D.W., O’Gara J.P., Casey E. Enzyme-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles to Target *Staphylococcus aureus* and Disperse Biofilms. *Int. J. Nanomedicine*, 2021, vol. 16, P. 1929–1942. <https://doi.org/10.2147/IJN.S293190>
27. Donovan D.M., Lardeo M., Foster-Frey J. Lysis of staphylococcal mastitis pathogens by bacteriophage phi11 endolysin. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2006, vol. 265, no. 1, P. 133–139. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00483.x>
28. Drulis-Kawa Z., Majkowska-Skrobek G., Maciejewska B., Delattre A.S., Lavigne R. Learning from Bacteriophages - Advantages and Limitations of Phage and Phage-Encoded Protein Applications. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2012, vol. 13, no. 8, P. 699–722. <https://doi.org/10.2174/138920312804871193>
29. Eze E., Chenia H., El Zowalaty M. *Acinetobacter baumannii* biofilms: Effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infect. Drug Resist.*, 2018, vol. 11, P. 2277–2299. <https://doi.org/10.2147/IDR.S169894>

30. Finnegan S., Percival S.L. EDTA: An Antimicrobial and Antibiofilm Agent for Use in Wound Care. *Adv. Wound Care*, 2015, vol. 4, no. 7, P. 415–421. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0577>
31. Fowler V.G., Das A.F., Lipka-Diamond J., et al. Exebacase in Addition to Standard-of-Care Antibiotics for Staphylococcus aureus Bloodstream Infections and Right-Sided Infective Endocarditis: A Phase 3, Superiority-Design, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial (DISRUPT). *Clin. Infect. Dis.*, 2024, vol. 78, no. 6, P. 1473–1481. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae043>
32. García P., Martínez B., Rodríguez L., Rodríguez A. Synergy between the phage endolysin LysH5 and nisin to kill Staphylococcus aureus in pasteurized milk. *Int. J. Food Microbiol.*, 2010, vol. 141, no. 3, P. 151–155. <https://doi.org/10.1016/J.IJFOODMICRO.2010.04.029>
33. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 2024, vol. 404, no. 10459, P. 1199–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
34. Ghatte M.M., Poluri K.M. *In vitro* evaluation of alginate as an encapsulation matrix for pH-dependent delivery of bacteriophage T4L and T7L endolysins. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2025, vol. 323, P. 147135. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147135>
35. Gojković Z., Rožić J., Gašpar N., et al. Lysozyme-based spray for treatment of radiotherapy-induced oral mucositis. *Explor. Drug Sci.*, 2025, P. 100886. <https://doi.org/10.37349/eds.2025.100886>
36. Gontijo M., Pereira Teles M., Martins Correia H., et al. Combined effect of SAR-endolysin LysKpV475 with polymyxin B and Salmonella bacteriophage phSE-5. *Microbiology*, 2024, vol. 170, no. 5, P. 001462. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001462>
37. Grishin A.V., Karyagina A.S., Vasina D.V., et al. Resistance to peptidoglycan-degrading enzymes. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2020, vol. 46, no. 6, P. 703–726. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1825333>
38. Guo M., Feng C., Ren J., et al. A Novel Antimicrobial Endolysin, LysPA26, against Pseudomonas aeruginosa. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8, P. 293. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00293>
39. Gutiérrez D., Briers Y. Lysins breaking down the walls of gram-negative bacteria, no longer a no-go. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2021, vol. 68, P. 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.08.014>
40. Hajiahmadi F., Alikhani M.Y., Shariatifar H., Arabestani M.R., Ahmadvand D. The bactericidal effect of lysostaphin coupled with liposomal vancomycin as a dual combating system applied directly on methicillin-resistant Staphylococcus aureus infected skin wounds in mice. *Int. J. Nanomedicine*, 2019, vol. 14, P. 5943–5955. <https://doi.org/10.2147/IJN.S214521>
41. Hamed Z.O., Awni A.A., Abdulmir A.S. Novel recombinant endolysin ointment with broad antimicrobial activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from wounds and burns. *Arch. Microbiol.*, 2023, vol. 205, no. 4, P. 104. <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03434-x>
42. Harhala M.A., Gembara K., Nelson D.C., Miernikiewicz P., Dąbrowska K. Immunogenicity of Endolysin PlyC. *Antibiotics*, 2022, vol. 11, no. 7, P. 966. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070966>
43. Harhala M.A., Nelson D., Miernikiewicz P., et al. Safety Studies of Pneumococcal Endolysins Cpl-1 and Pal. *Viruses*, 2018, vol. 10, no. 11, P. 638. <https://doi.org/10.3390/v10110638>
44. Hathaway H., Ajuebor J., Stephens L., et al. Thermally triggered release of the bacteriophage endolysin CHAPK and the bacteriocin lysostaphin for the control of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *J. Control. Release*, 2017, vol. 245, P. 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.11.030>
45. Heilborn J.D., Nilsson M.F., Sørensen O., et al. The Cathelicidin Anti-Microbial Peptide LL-37 is Involved in Re-Epithelialization of Human Skin Wounds and is Lacking in Chronic Ulcer Epithelium. *J. Investig. Dermatol.*, 2003, vol. 120, no. 3, P. 379–389. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x>
46. Heselpoth R.D., Euler C.W., Schuch R., Fischetti V.A. Lysocins: Bioengineered antimicrobials that deliver lysins across the outer membrane of Gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 6, P. e00342-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00342-19>
47. Heselpoth R.D., Swift S.M., Linden S.B., Mitchell M.S., Nelson D.C. Enzybiotics: Endolysins and Bacteriocins. in *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Ed. Harper D.R., Abedon S.T., Burrowes B.H., McConville M.L. Cham: Springer International Publishing, 2021, pp. 989–1030. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41986-2_34
48. Holder J.W., Slayden R.A. Targeted enzymes delivered by liposomes could address an unmet need in mycobacterial respiratory infections. *Future Microbiol.*, 2025, vol. 20, no. 1, P. 1–3. <https://doi.org/10.1080/17460913.2024.2423558>

49. Hong H.-W., Kim Y.D., Jang J., et al. Combination Effect of Engineered Endolysin EC340 With Antibiotics. *Front. Microbiol.*, 2022, vol. 13, P. 821936. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.821936>
50. Imanishi I., Uchiyama J., Tsukui T., et al. Therapeutic Potential of an Endolysin Derived from Kayvirus S25-3 for Staphylococcal Impetigo. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 9, P. 769. <https://doi.org/10.3390/v11090769>
51. Jadhav S.B., Shah N., Rathi A., Rathi V., Rathi A. Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications. *Biotechnol. Rep.*, 2020, vol. 28, P. e00544. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00544>
52. Jun S.Y., Jang I.J., Yoon S., et al. Pharmacokinetics and tolerance of the phage endolysin-based candidate drug SAL200 after a single intravenous administration among healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, vol. 61, no. 6, P. e02629-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02629-16>
53. Kawai Y., Mickiewicz K., Errington J. Lysozyme Counteracts β -Lactam Antibiotics by Promoting the Emergence of L-Form Bacteria. *Cell*, 2018, vol. 172, no. 5, P. 1038-1049.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.021>
54. Keller A.P., Huemer M., Chang C.-C., et al. Systemic application of bone-targeting peptidoglycan hydrolases as a novel treatment approach for staphylococcal bone infection. *mBio*, 2023, vol. 14, no. 5, P. e01830-23. <https://doi.org/10.1128/mbio.01830-23>
55. Kocot A.M., Swebocki T., Ciemińska K., et al. Deep eutectic solvent enhances antibacterial activity of a modular lytic enzyme against *Acinetobacter baumannii*. *Sci. Rep.*, 2025, vol. 15, no. 1, P. 2047. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80440-z>
56. Kokai-Kun J.F., Chanturiya T., Mond J.J. Lysostaphin as a treatment for systemic *Staphylococcus aureus* infection in a mouse model. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, vol. 60, no. 5, P. 1051–1059. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm347>
57. Kranjec C., Oftedal T.F., Ovchinnikov K.V., et al. An antibiotic-free antimicrobial combination of bacteriocins and a peptidoglycan hydrolase: *in vitro* and *in vivo* assessment of its efficacy. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2024, P. e02433-24. <https://doi.org/10.1101/2024.11.19.624290>
58. Lai M.-J., Lin N.-T., Hu A., et al. Antibacterial activity of *Acinetobacter baumannii* phage ϕ AB2 endolysin (LysAB2) against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2011, vol. 90, no. 2, P. 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3104-y>
59. Lai M.-J., Liu C.-C., Jiang S.-J., et al. Antimycobacterial Activities of Endolysins Derived From a Mycobacteriophage, BTCU-1. *Molecules*, 2015, vol. 20, no. 10, P. 19277–19290. <https://doi.org/10.3390/molecules201019277>
60. Larpin Y., Oechslin F., Moreillon P., et al. *In vitro* characterization of PlyE146, a novel phage lysin that targets Gram-negative bacteria. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 2, P. e0192507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192507>
61. Lasak M., Łysek-Gładysińska M., Lach K., et al. Electrospun Nanofibers for the Delivery of Endolysin/Dendronized Ag-NPs Complex Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Nanotechnol. Sci. Appl.*, 2025, vol. 18, P. 57–70. <https://doi.org/10.2147/NSA.S498942>
62. Lendel A.M., Antonova N.P., Grigoriev I.V., et al. Biofilm-disrupting effects of phage endolysins LysAm24, LysAp22, LysECD7, and LysSi3: breakdown the matrix. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 2024, vol. 40, no. 6, P. 186. <https://doi.org/10.1007/s11274-024-03999-9>
63. Li C., Nyaruaba R., Zhao X., et al. Thermosensitive Hydrogel Wound Dressing Loaded with Bacteriophage Lysin LysP53// *Viruses* 2022, vol. 14, no. 9, P. 1956. <https://doi.org/10.3390/v14091956>
64. Lim J.-A., Shin H., Heu S., Ryu S. Exogenous lytic activity of SPN9CC endolysin against gram-negative bacteria. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2014, vol. 24, no. 6, P. 803–811. <https://doi.org/10.4014/jmb.1403.03035>
65. Liu H., Wei X., Peng H., et al. LysSYL-Loaded pH-Switchable Self-Assembling Peptide Hydrogels Promote Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Elimination and Wound Healing. *Adv. Mater.*, 2024, vol. 36, no. 52, P. 2412154. <https://doi.org/10.1002/adma.202412154>
66. Love M., Bhandari D., Dobson R., Billington C. Potential for Bacteriophage Endolysins to Supplement or Replace Antibiotics in Food Production and Clinical Care. *Antibiotics*, 2018, vol. 7, no. 1, P. 17. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7010017>
67. Makabenta J.M.V., Nabawy A., Li C.H., et al. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2021, vol. 19, no. 1, P. 23–36. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0420-1>
68. Marchianò V., Duarte A.C., Agùn S., et al. Phage Lytic Protein CHAPSH3b Encapsulated in Niosomes and Gelatine Films. *Microorganisms*, 2024, vol. 12, no. 1, P. 119. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010119>
69. Meloni M., De Rooij B., Janssen F.W., Rescigno F., Lombardi B. Targeted Antibacterial Endolysin to Treat Infected Wounds on 3D Full-Thickness Skin Model: XZ.700 Efficacy. *Pharmaceutics*, 2024, vol. 16, no. 12, P. 1539. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121539>

70. Miao J., Pangule R.C., Paskaleva E.E., et al. Lysostaphin-functionalized cellulose fibers with antistaphylococcal activity for wound healing applications. *Biomaterials*, 2011, vol. 32, no. 36, P. 9557–9567. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.08.080>
71. Miranda E., Bramono K., Yunir E., et al. Efficacy of LL-37 cream in enhancing healing of diabetic foot ulcer: a randomized double-blind controlled trial. *Arch. Dermatol. Res.*, 2023, vol. 315, no. 9, P. 2623–2633. <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02657-8>
72. Oliveira H., São-José C., Azeredo J. Phage-Derived Peptidoglycan Degrading Enzymes: Challenges and Future Prospects for *In vivo* Therapy. *Viruses*, 2018, vol. 10, no. 6, P. 292. <https://doi.org/10.3390/v10060292>
73. Omar A., Wright J.B., Schultz G., Burrell R., Nadworny P. Microbial biofilms and chronic wounds. *Microorganisms*, 2017, vol. 5, no. 1, P. 1–15. <https://doi.org/10.3390/microorganisms5010009>
74. Orito Y., Morita M., Hori K., Unno H., Tanji Y. Bacillus amyloliquefaciens phage endolysin can enhance permeability of Pseudomonas aeruginosa outer membrane and induce cell lysis. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2004, vol. 65, no. 1. <https://doi.org/10.1007/s00253-003-1522-1>
75. Pallesen E.M.H., Gluud M., Vadivel C.K., et al. Endolysin Inhibits Skin Colonization by Patient-Derived Staphylococcus Aureus and Malignant T-Cell Activation in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J. Investig. Dermatol.*, 2023, vol. 143, no. 9, P. 1757-1768.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.01.039>
76. Palumbo D., Iannaccone M., Porta A., Capparelli R. Experimental antibacterial therapy with puroindolines, lactoferrin and lysozyme in Listeria monocytogenes-infected mice. *Microbes Infect.*, 2010, vol. 12, no. 7, P. 538–545. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.03.010>
77. Park H.S., Nahm D. New Occupational Allergen in a Pharmaceutical Industry: Serratia Peptidase and Lysozyme Chloride. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1997, vol. 78, no. 2, P. 225–229. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63392-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63392-3)
78. Payne K.M., Hatfull G.F. Mycobacteriophage Endolysins: Diverse and Modular Enzymes with Multiple Catalytic Activities. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 3, P. e34052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034052>
79. Portilla S., Fernández L., Gutiérrez D., Rodríguez A., García P. Encapsulation of the Antistaphylococcal Endolysin LysRODI in pH-Sensitive Liposomes // *Antibiotics*, 2020, vol. 9, no. 5, P. 242. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050242>
80. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.*, 2017, vol. 13, no. 9, P. e1006512. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006512>
81. Rivas G., Minton A.P. Influence of Nonspecific Interactions on Protein Associations: Implications for Biochemistry *In vivo*. *Annu. Rev. Biochem.*, 2022, vol. 91, no. 1, P. 321–351. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-040320-104151>
82. Röhrig C., Huemer M., Lorgé D., et al. Targeting Hidden Pathogens: Cell-Penetrating Enzybiotics Eradicate Intracellular Drug-Resistant Staphylococcus aureus. *mBio*, 2020, vol. 11, no. 2, P. e00209-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00209-20>
83. Saito H., Sakakibara Y., Sakata A., et al. Antibacterial activity of lysozyme-chitosan oligosaccharide conjugates (LYZOX) against Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii and Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 5, P. e0217504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217504>
84. Sartelli M., Malangoni M.A., May A.K., et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J. Emerg. Surg.*, 2014, vol. 9, no. 1, P. 57. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-57>
85. Schmelcher M., Loessner M.J. Bacteriophage endolysins — extending their application to tissues and the bloodstream. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2021, vol. 68, P. 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.09.012>
86. Schuhardt V.T., Schindler C.A. Lysostaphin therapy in mice infected with Staphylococcus aureus. *J. Bacteriol.*, 1964, vol. 88, no. 3, P. 815–816. <https://doi.org/10.1128/jb.88.3.815-816.1964>
87. Shavrina M.S., Zimin A.A., Molochkov N.V., et al. *In vitro* study of the antibacterial effect of the bacteriophage T5 thermostable endolysin on Escherichia coli cells. *J. Appl. Microbiol.*, 2016, vol. 121, no. 5, P. 1282–1290. <https://doi.org/10.1111/jam.13251>
88. Shen Y., Köller T., Kreikemeyer B., Nelson D.C. Rapid degradation of Streptococcus pyogenes biofilms by PlyC, a bacteriophage-encoded endolysin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, vol. 68, no. 8, P. 1818–1824. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt104>

89. Singh P.K., Donovan D.M., Kumar A. Intravitreal Injection of the Chimeric Phage Endolysin Ply187 Protects Mice from *Staphylococcus aureus* Endophthalmitis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 8, P. 4621–4629. <https://doi.org/10.1128/AAC.00126-14>
90. Son B., Yun J., Lim J.A., et al. Characterization of LysB4, an endolysin from the *Bacillus cereus*-infecting bacteriophage B4// *BMC Microbiol.*, 2012, vol. 12, no. 1, P. 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-33>
91. Stewart P.S. Antimicrobial Tolerance in Biofilms. *Microbiol. Spectr.*, 2015, vol. 3, no. 3, P. 269–285. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.mb-0010-2014>
92. Szweda P., Gorczyca G., Tylingo R., et al. Chitosan-protein scaffolds loaded with lysostaphin as potential antistaphylococcal wound dressing materials. *J. Appl. Microbiol.*, 2014, vol. 117, no. 3, P. 634–642. <https://doi.org/10.1111/jam.12568>
93. Tisakova L.P., Schwebs T., Berdager R., et al. Endolysin selectively kills *Gardnerella* ex vivo in vaginal samples from women with bacterial vaginosis. *npj Biofilms Microbiomes*, 2025, vol. 11, no. 1, P. 161. <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00764-0>
94. Totté J.E.E., van Doorn M.B., Pasmans S.G.M.A. Successful Treatment of Chronic *Staphylococcus aureus*-Related Dermatoses with the Topical Endolysin Staphefekt SA.100: A Report of 3 Cases. *Case Reports in Dermatology. Case Rep. Dermatol.*, 2017, vol. 9, no. 2, P. 19–25. <https://doi.org/10.1159/000473872>
95. Urbanek O., Wysocka A., Nakielski P., et al. *Staphylococcus aureus* Specific Electrospun Wound Dressings: Influence of Immobilization Technique on Antibacterial Efficiency of Novel Enzybiotic // *Pharmaceutics*, 2021, vol. 13, no. 5, P. 711. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050711>
96. Usvaliev A.D., Belogurova N.G., Pokholok K.V., et al. Cell Lysis Induced by Lys394 Enzyme Assisted by Magnetic Nanoparticles Exposed to Non-Heating Low-Frequency Magnetic Field. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no. 7, P. 1871. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071871>
97. Vasina D.V., Antonova N.P., Grigoriev I.V., et al. Discovering the Potentials of Four Phage Endolysins to Combat Gram-Negative Infections. *Front. Microbiol.*, 2021, vol. 12, P. 748718. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.748718>
98. Vasina D.V., Antonova N.P., Gushchin V.A., et al. Development of novel antimicrobials with engineered endolysin LysECD7-SMAP to combat Gram-negative bacterial infections. *J. Biomed. Sci.*, 2024, vol. 31, no. 1, P. 75. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01065-y>
99. Vasina D.V., Antonova N.P., Shidlovskaya E.V., et al. Alginate Gel Encapsulated with Enzybiotics Cocktail Is Effective against Multispecies Biofilms. *Gels*, 2024, vol. 10, no. 1, P. 60. <https://doi.org/10.3390/gels10010060>
100. Vasina D.V., Antonova N.P., Vorobev A.M., et al. Efficacy of the Endolysin-Based Antibacterial Gel for Treatment of Anaerobic Infection Caused by *Fusobacterium necrophorum*. *Antibiotics*, 2021, vol. 10, no. 10, P. 1260. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101260>
101. Wang H., Wan K., Shi X. Recent Advances in Nanozyme Research. *Adv. Mater.*, 2019, vol. 31, no. 45, P. 1805368. <https://doi.org/10.1002/adma.201805368>
102. Westfall C., Flores-Mireles A.L., Robinson J.I., et al. The widely used antimicrobial triclosan induces high levels of antibiotic tolerance *in vitro* and reduces antibiotic efficacy up to 100-fold *in vivo*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 5, P. AAC.02312-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02312-18>
103. Wu M., Hu K., Xie Y., et al. A Novel Phage PD-6A3, and Its Endolysin Ply6A3, With Extended Lytic Activity Against *Acinetobacter baumannii*. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 9, P. 3302. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03302>
104. Xiao L., Ni W., Zhao X., et al. A moisture balanced antibacterial dressing loaded with lysozyme possesses antibacterial activity and promotes wound healing. *Soft Matter*, 2021, vol. 17, no. 11, P. 3162–3173. <https://doi.org/10.1039/D0SM02245D>
105. Zhang H., Zhang X., Liang S., et al. Bactericidal synergism between phage endolysin Ply2660 and cathelicidin LL-37 against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* biofilms. *npj Biofilms Microbiomes*, 2023, vol. 9, no. 1, P. 16. <https://doi.org/10.1038/s41522-023-00385-5>
106. Zhang W., Mi Z., Yin X., et al. Characterization of *Enterococcus faecalis* Phage IME-EF1 and Its Endolysin. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 11, P. e80435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080435>
107. Zomer H.D., Trentin A.G. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *J. Dermatol. Sci.*, 2018, vol. 90, no. 1, P. 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.12.009>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лендел Анастасия Михайловна — младший научный сотрудник НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: kazejosei@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-8439-6370>

Антонова Наталия Петровна — кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: northernnatalia@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7025-8056>

Васина Дарья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией энзимологии НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: d.v.vasina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1965-0700>

Поступила в редакцию 15.09.2025

После доработки 30.10.2025

Принята к публикации 28.11.2025

ABOUT THE AUTHORS

Lendel, Anastasiya M. — Junior Researcher, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

E-mail: kazejosei@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-8439-6370>

Antonova, Nataliia P.— Ph.D in Pharmaceutical Science, Researcher, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

E-mail: northernnatalia@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7025-8056>

Vasina, Daria V. — Ph.D in Biology, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Enzymology, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

E-mail: d.v.vasina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1965-0700>

Received September 15, 2025

Revised October 30, 2025

Accepted November 28, 2025