

УДК 615.272.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-27-31



Сравнительная оценка активности лизостафина против *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* и их биопленок

Е.М. Гордина¹, С.А. Божкова¹, Д.А. Гончарук², Е.Н. Ткач², А.Р. Касимова^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-технологический центр «БиоИнвест», Москва, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: сравнительная оценка активности фермента лизостафина против *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных от пациентов ортопедического профиля, и их биопленок. **Материалы и методы.** Изучено действие лизостафина в отношении 120 клинических (30 MSSA, 30 MRSA, 30 MSSE, 30 MRSE) и 4 эталонных штаммов стафилококков. МИК лизостафина определяли методом серийных разведений (0,06 до 512 мг/л). Влияние на биопленкообразование и биопленки оценивали по методу O'Toole. Анализ данных выполняли в GraphPad Prism. **Результаты.** Показано, что лизостафин был в 2 раза активнее в отношении чувствительных к метициллину штаммов, а также активнее в отношении *S. aureus*, чем против *S. epidermidis*. Изученные концентрации лизостафина эффективно предотвращали образование биопленок, более эффективно у штаммов MSSA. Показатель MBIC90 лизостафина определен в 4 раза выше для MRSE и в два раза выше для штаммов *S. aureus*. Показатель MBEC90 лизостафина в отношении *S. epidermidis* был в 32 раза выше, чем для культур *S. aureus*. **Заключение.** Выраженное антистафилококковое действие лизостафина, а также его активное деструктивное действие на биопленки *S. aureus* представляют особый интерес для дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику для борьбы со стафилококковой инфекцией, в том числе связанной с различными имплантатами в ортопедии, стоматологии, кардиологии.

Ключевые слова: *S. aureus*, *S. epidermidis*, лизостафин, биопленка, антибиотикорезистентность

Поступила в редакцию: 25.09.2024. Получена после доработки: 14.10.2024, 21.10.2024, 18.11.2024. Принята к публикации: 28.11.2024

Для цитирования: Гордина Е.М., Божкова С.А., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н., Касимова А.Р. Сравнительная оценка активности лизостафина против *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* и их биопленок. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;4:27–31. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-27-31

Для корреспонденции: Гордина Екатерина Михайловна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена (195427, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Байкова, 8); ORCID: 0000-0003-2326-7413; тел.: +7 (964) 339-25-08; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Comparative evaluation of lysostaphin activity against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and their biofilms

Е.М. Gordina¹, S.A. Bozhkova¹, D.A. Goncharuk², E.N. Tkach², A.R. Kasimova^{1,3}

¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

² Scientific and Technological Center "BioInvest", Moscow, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Objective. To conduct a comparative evaluation of lysostaphin activity against isolates of *S. aureus*, *S. epidermidis* and their biofilms, obtained from orthopedic patients. **Materials and methods.** The study examines the effect of lysostaphin on 120 clinical bacterial isolates (30 MSSA, 30 MRSA, 30 MSSE, and 30 MRSE) alongside four reference strains of staphylococci. The minimum inhibitory concentration of lysostaphin was determined using a serial dilution method (ranging from 0.06 to 512 mg/l). The effect on biofilms and their formation was assessed by means of the O'Toole method. Data analysis was performed using GraphPad Prism software. **Results.** According to the results, lysostaphin exhibited twice the activity against methicillin-sensitive strains and was more effective against *S. aureus* compared to *S. epidermidis*. The studied concentrations of lysostaphin effectively prevented biofilm formation, particularly in MSSA strains. The MBIC90 value for lysostaphin was found to be four times higher for MRSE strains and twice as high for *S. aureus*. Additionally, the MBEC90 value of lysostaphin against *S. epidermidis* was 32 times greater than that observed for *S. aureus*. **Conclusion.** The pronounced anti-staphylococcal activity of lysostaphin, along with its significant destructive effect on *S. aureus* biofilms, offers a considerable potential for further investigation and implementation in clinical practice to combat staphylococcal infections, including those associated with various implants in orthopedics, dentistry, and cardiology.

Keywords: *S. aureus*, *S. epidermidis*, lysostaphin, biofilm, antibiotic resistance

Received 25 September 2024; Revised 14, 21 October, 18 November 2024; Accepted 28 November 2024

For citation: Gordina E.M., Bozhkova S.A., Goncharuk D.A., Tkach E.N., Kasimova A.R. Activity of lysostaphin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, and their biofilms. Pacific Medical Journal. 2024;4:27–31. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-27-31

Corresponding author: Ekaterina M. Gordina, Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the division of wound infection treatment and prevention Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8 Akademika Baykova street, St. Petersburg, 195427, Russia); ORCID: 0000-0003-2326-7413; phone: +7 (964) 339-25-08; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Хотя техника медицинских и хирургических манипуляций совершенствуется, стафилококки остаются основными бактериями, вызывающими широкий спектр заболеваний [1]. Несмотря на варьирование соотношения частоты выделения патогенов, *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis* занимают лидирующие позиции не только среди всех видов стафилококков, но и в структуре возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции в травматологии-ортопедии в целом. В нашем исследовании 2024 года показано, что в течение 12-летнего периода в 33% случаях возбудителями ортопедической инфекции были *S. aureus*, в 19% – *S. epidermidis* [2]. Аналогичные данные представили А.В. Цискарашвили и соавт., показав, что в течение 6 лет в структуре ведущих возбудителей перипротезной инфекции доля *S. aureus* составила 31,9 %, *S. epidermidis* – 20% [3].

В дополнение к хорошо известным генетическим механизмам, лежащим в основе устойчивости стафилококков к антибиотикам, эти бактерии способны демонстрировать и другие стратегии противостояния воздействию противомикробных препаратов, одна из которых – формировать биопленки. Стафилококковые биопленки являются основной причиной развития инфекций, связанных с установкой различных имплантатов в травматологии и ортопедии, в стоматологии и кардиологии [4]. После образования биопленки на имплантированном медицинском устройстве или поврежденной ткани ее трудно разрушить. Имплантированный суставной протез является бессосудистым, а область контакта кости и протеза относительно слабо васкуляризирована, поэтому инфекции могут развиваться несмотря на все усилия по профилактике, трудно поддаются лечению и в подавляющем большинстве случаев требуют удаления инфицированной металлоконструкции или эндопротеза, а также всех пораженных тканей для купирования инфекции. Современные подходы к антимикробной терапии инфекций, связанных с биопленками, в значительной степени оказались безуспешными, и необходима разработка дополнительных методов для эффективной элиминации возбудителя из инфекционного очага.

Антимикробная пептидаза лизоцифин, бактериоцин класса III, является Zn-зависимой антибактериальной эндопептидазой, вырабатываемой *Staphylococcus simulans biovar staphylolyticus* [5]. Лизоцифин эффективен против активно растущих стафилококков и бактерий со сниженной метаболической активностью за счет деструкции пептидогликана их клеточной стенки [5, 6]. Определенный интерес представляют исследования возможного применения лизоцифина для профилактики развития и лечения уже существующих инфекционных заболеваний, вызванных различными видами стафилококков.

Цель исследования – сравнительная оценка активности фермента лизоцифина против *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных от пациентов ортопедического профиля, и их биопленок.

Материалы и методы

Для выполнения исследований фермент лизоцифин был получен генно-инженерным методом [7]. Протестировано 120 клинических штаммов стафилококков, фенотипически различных *S. aureus* ($n = 60$) и *S. epidermidis* ($n = 60$), выделенных в 2023 г. Идентификацию выделенных культур выполняли методом Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (Score $\geq 2,0$). Чувствительность к различным антибактериальным препаратам изучали в соответствии с EUCAST v.13 дискосиффузионным методом, а также E-тестом.

Антистафилококковое действие в отношении эталонных штаммов метициллин-чувствительного *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA), метициллин-резистентного ATCC 43300 (MRSA), метициллин-чувствительного *S. epidermidis* ATCC 12228 (MSSE), метициллин-резистентного *S. epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) определяли кинетическим исследованием (SPECTROstar NANO) в течение суток с периодическим измерением оптической плотности (ОП) МХБ (бульон Мюллера – Хинтона) с бактериями (0,5 McF) и различным содержанием лизоцифина (0,125 до 16 мг/л) при 37 °С. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) изучали методом серийных разведений в МХБ (от 0,06 до 512 мг/л). Сравнительная оценка действия лизоцифина на образование биопленок выполнена путем внесения в лунки 96-луночного планшета 180 мкл бульона LB с 1% глюкозы и лизоцифина (от 0,25 до 512 мг/л). Далее в питательную среду добавляли взвесь стафилококков (1×10^8 КОЕ/мл). Планшеты инкубировали в течение суток при 37 °С, затем дважды промывали и окрашивали 0,1% раствором генцианвиолета (20 минут) с последующей спиртовой экстракцией. Результаты оценивали по ОП полученных экстрактов (570 нм). Концентрацией предупреждения образования биопленки ВРС (biofilm prevention concentration) считали наименьшую концентрацию фермента, при которой ОП экстрактов генцианвиолета опытных лунок не имела статистической значимой разницы с ОП лунок отрицательного контроля с питательной средой без бактерий.

Для формирования биопленок в лунки планшета вносили 180 мкл бульона Luria-Bertani (LB) с 1% глюкозы и 20 мкл взвеси суточной культуры бактерий (0,5 по шкале МакФарланда). Через 24 часа среду сливали, лунки промывали, обрабатывали лизоцифином (0,125–256 мг/л) и оставляли на 2 часа. Далее промывали и добавляли в лунку водный раствор резазурина,

инкубировали 2 часа в темноте при 37 °С. За значение MBIC (minimal biofilm inhibitory concentration) принимали наименьшую концентрацию лизостафина, при которой не регистрировали изменение окраски резазурина с синего на розовый.

Для определения MBEC (minimal biofilm eradication concentration) сформированные по методике описанной выше биопленки обрабатывали лизостафином (от 4 до 256 мг/л) в течение 24 часов, а затем промывали и окрашивали. За значение MBEC принимали наименьшую концентрацию, при которой ОП с экстрактами генцианвиолета опытных лунок не имела статистической значимой разницы с ОП лунок отрицательного контроля. Для всех показателей рассчитывали минимальные концентрации, ингибирующие 50 и 90% бактериальных штаммов или их биопленок. Полученные данные были проанализированы в программе GraphPad Prism 9.0 с использованием t-теста. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Выполненное кинетическое исследование показало, что среди протестированных эталонных штаммов более восприимчивыми к действию лизостафина были *S. aureus*, чем *S. epidermidis* (рис.). МИК лизостафина в отношении *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) составила 0,06 мг/л, для *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA) – 0,125 мг/л, *S. epidermidis* ATCC 12228 (MSSE) – 2 мг/л, *S. epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) – 0,5 мг/л.

В отношении всех клинических штаммов *S. aureus* МИК варьировали от 0,03 до 0,5 мг/л (табл. 1). Показано, что фенотип чувствительности культур к антибактериальным препаратам не оказывал влияния на чувствительность стафилококков к лизостафину, однако лизостафин был в 2 раза более активен против MSSA, чем против MRSA.

В отношении клинических культур MSSE также регистрировали более выраженную активность лизостафина, чем против MRSE, но показатель МИК90 был одинаков для всех штаммов данного вида. Отмечено, что лизостафин был значительно активнее в отношении *S. aureus*, чем *S. epidermidis*. Так, МИК90 лизостафина был в 4 раза выше для представителей КОС.

Лизостафин в тестируемых концентрациях активно ингибировал процесс биопленкообразования эталонными штаммами, а также предотвращал образование биопленок всеми клиническими культурами стафилококков. При этом фермент проявлял большую активность в отношении *S. aureus* (табл. 2). Так, показатель ВРС для культур *S. aureus* определяли в 2–4 раза ниже, чем для *S. epidermidis*. Концентрация лизостафина 4 мг/л полностью предотвращала биопленкообразование практически у всех клинических изолятов.

Установлено, что для предупреждения формирования биопленок, устойчивых к метициллину *S. aureus*, требовалась большая концентрация лизостафина, и показатель ВРС50/90 для штаммов MRSA был в 2 раза выше, при этом аналогичных различий для *S. epidermidis* не выявлено.

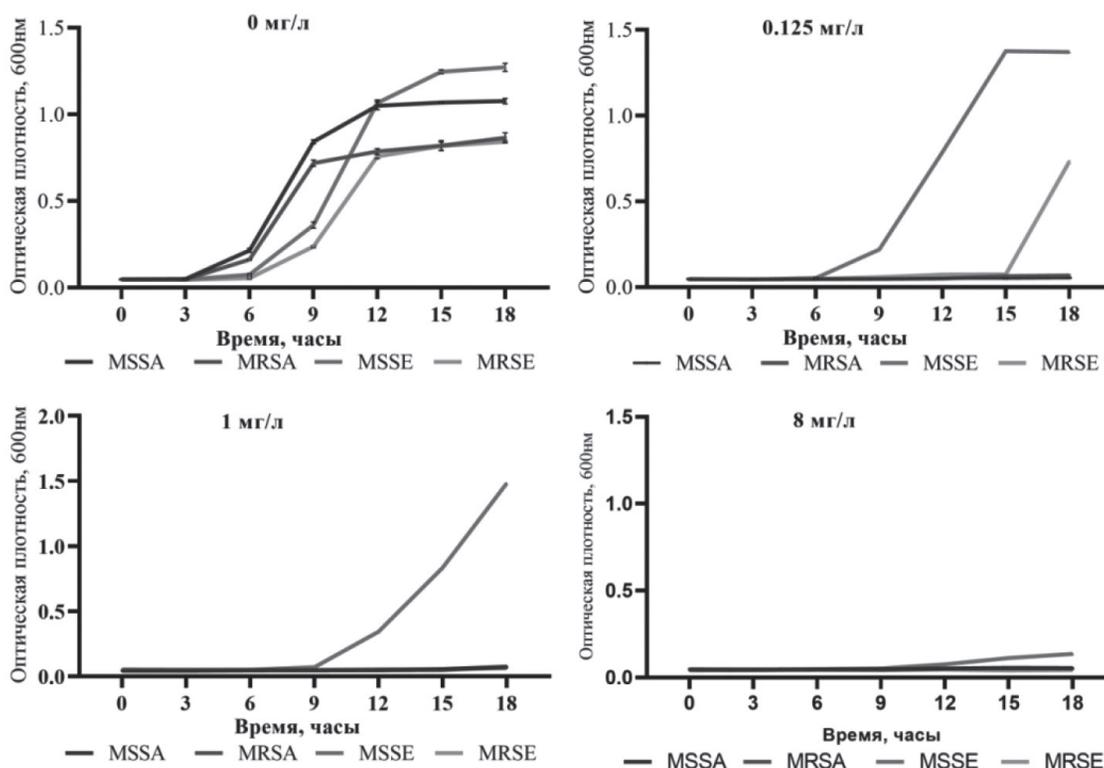


Рис. Динамика нарастания биомассы стафилококков в течение 18 часов в присутствии различных концентраций лизостафина.

Таблица 1

Минимальные ингибирующие концентрации лизостафина в отношении клинических штаммов стафилококков

Показатель	MSSA (n = 30)	MRSA (n = 30)	MSSE (n = 30)	MRSE (n = 30)
МИК _{50/90} (мг/л)	0,125/0,25	0,25/0,5	0,5/2	1/2

Примечание: MSSA – метициллин-чувствительные *S. aureus*; MRSA – метициллин-резистентные; MSSE – метициллин-чувствительные *S. epidermidis*; MRSE – метициллин-резистентного *S. epidermidis*.

Таблица 2

Сравнение активности лизостафина в отношении биопленок, мг/л

Показатель	MSSA (n = 30)	MRSA (n = 30)	MSSE (n = 28)	MRSE (n = 30)
BPC _{50/90}	0,5/2	1/4	2/4	2/4
MBIC _{50/90}	2/8	1/8	2/4	2/16
MBEC _{50/90}	4/8	4/8	32/256	32/256

Примечание: BPC – концентрация предупреждения образования биопленки; MBIC – минимальная концентрация, ингибирующая биопленку; MBEC – минимальная концентрация эрадикации биопленки.

В экспериментах по оценке минимальной концентрации, ингибирующей биопленку (MBIC), установлено, что наибольшее влияние лизостафин оказывал на MSSE, и концентрация 4 мг/л вызывала гибель стафилококков в составе суточной биопленки у 90% метициллин-чувствительных *S. epidermidis* (табл. 2). В свою очередь показатель MBIC₉₀ лизостафина был в 4 раза выше для MRSE и в 2 раза выше для *S. aureus* вне зависимости от их чувствительности к метициллину.

В соответствии с полученными минимальными концентрациями эрадикации биопленки (MBEC) установлено, что активность лизостафина против биопленок *S. aureus* в 32 раза выше, чем в отношении биопленок *S. epidermidis* (табл. 2).

Обсуждение

Стафилококки характеризуются наличием значительного количества факторов патогенности и персистенции [4]. Кроме того, все чаще регистрируют штаммы, устойчивые к антибактериальным препаратам, и лизостафин является одним из перспективных антистафилококковых агентов [8, 9]. В нашем исследовании все протестированные клинические изоляты стафилококков показали чувствительность к данному ферменту. В своей работе X. Yang и соавт. установили, что все протестированные штаммы стафилококков (n = 257) были восприимчивы к действию фермента и МИК регистрировали в диапазоне концентраций лизостафина от 0,03 до 2 мкг/мл [10].

Эффективность действия ферментных агентов связана с наличием субстрата действия, именно поэтому лизостафин как представитель группы эндопептидаз демонстрирует различную активность против матрикса биопленок разных видов стафилококков. В нашем исследовании показаны различия по трем сравниваемым показателям действия лизостафина на стафилококковые биопленки, что может быть связано с различными компонентами продуцируемого матрикса

у *S. aureus* и *S. epidermidis*. Матрикс биопленок стафилококков состоит из полисахаридов, белков, тейхоевых кислот и экстрацеллюлярной ДНК [4]. Процентное соотношение компонентов матрикса варьирует, однако в настоящее время установлено, что преобладание какого-либо из компонентов не зависит от вида и является штаммовой характеристикой [4, 11, 12]. Несмотря на это, существуют закономерности, позволяющие предположить состав матрикса определенного вида стафилококков. По полученным нами данным четко прослеживается активность лизостафина именно против биопленок *S. aureus*, основной компонент матрикса которых состоит из белковых компонентов. В ряде исследований показано, что MRSA и клинические изоляты *S. epidermidis* продуцируют белковый матрикс, в то время как MSSA чаще демонстрируют PIA-зависимый тип биопленкообразования, однако данные нашего исследования позволяют предположить явные различия состава матрикса протестированных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*.

Биоактивные соединения, направленные на разрушение биопленки, подразделяют на две категории: вещества, разрушающие матрикс биопленки, и вещества, активные в отношении бактерий, встроенных в биопленку, включая метаболически неактивные клетки [19]. Результаты выполненного нами экспериментального исследования с резазурином показали значительное ингибирование биопленок *S. aureus* и *S. epidermidis* через 2 часа инкубации с лизостафином в концентрации до 16 мг/л, что подтверждает способность лизостафина проникать в биопленку и оказывать бактерицидное действие на sessile формы стафилококков.

Для борьбы с инфекциями, связанными с биопленками, в частности с развитием имплантат-ассоциированной инфекции, главным является не допустить адгезию бактерий на поверхность имплантата и окружающих его тканей, а также предупредить формирование микробных биопленок. В свою очередь, наличие новых

эффективных действующих веществ для ингибирования и диспергирования биопленок будет способствовать выбору адекватных терапевтических стратегий для борьбы с конкретными инфекциями.

Заключение

Выполненное экспериментальное исследование демонстрирует высокую антистафилококковую активность фермента лизоцифина в отношении клинических штаммов, выделенных от пациентов ортопедического профиля. Протестированная эндопептидаза характеризуется отсутствием избирательного действия на штаммы с различной чувствительностью к антибактериальным препаратам, однако установлены различия в видовой восприимчивости к лизоцифину у стафилококков. Так, МИК фермента были ниже против клинических культур *S. aureus*. Бактерицидная активность лизоцифина на клетки стафилококков в составе сформированной биопленки, характеризующихся сниженными метаболическими процессами, а также способность разрушать компоненты матрикса указывают на необходимость дальнейших исследований данного соединения с целью потенциального и перспективного использования лизоцифина в качестве активного действующего вещества для профилактики развития стафилококковых инфекций, а также для лечения уже существующих хронических инфекций, связанных с имплантатами в ортопедии, кардиологии и стоматологии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания № 056-00123-21-00.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЕМГ, САБ

Экспериментальные работы – ЕМГ, ДАГ, ЕНТ, АРК

Статистическая обработка – ЕМГ, САБ.

Написание текста – ЕМГ, САБ, ДАГ, ЕНТ, АРК

Редактирование – ЕМГ, САБ

Литература / References

- Chen H, Zhang J, He Y, Lv Z, Liang Z, Chen J, et al. Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel)*. 2022;14(7):464. doi: 10.3390/toxins14070464
- Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Радаева К.С., Рукина А.Н., Божкова С.А., Тихилов Р.М. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(1):66–75. [Kasimova AR, Tufanova OS, Gordina EM, Gvozdetsky AN, Radaeva KS, Rukina AN, Bozhkova SA, Tikhilov RM. Twelve-Year Dynamics of Leading Pathogens Spectrum Causing Orthopedic Infections from 2011 to 2022: A Retrospective Study. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(1):66–75 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-16720
- Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Новожилова Е.А. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности. *Гений ортопедии*. 2022;28(2):179–188. [Tsiskarashvili AV, Melikova RE, Novozhilova EA. Analysis of six-year monitoring of common pathogens causing periprosthetic joint infection of major joints and the tendency to resistance. *Genij Ortopedii*. 2022;28(2):179–188 (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188
- Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701–1718. doi: 10.1007/s42770-021-00624-x
- Yue Y, Chen K, Sun C, Ahmed S, Ojha SC. Antimicrobial peptidase lysostaphin at subinhibitory concentrations modulates staphylococcal adherence, biofilm formation, and toxin production. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):311. doi: 10.1186/s12866-023-03052-z
- Mitkowski P, Jagielska E, Nowak E, Bujnicki JM, Stefaniak F, Niedzialek D, et al. Structural bases of peptidoglycan recognition by lysostaphin SH3b domain. *Sci Rep*. 2019;9(1):5965. doi: 10.1038/s41598-019-42435-z
- Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н. Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизоцифина. *КМАХ*. 2023;1(25):77–82. [Gordina EM, Bozhkova SA, Labutin DV, Goncharuk DA, Tkach EN. Antistaphylococcal activity and cytocompatibility of lysostaphin. *Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaya Himioterapiya*. 2023;1(25):77–82 (In Russ.)]. doi:10.36488/cmacc.2023.1.77-82
- Liu J, Chen D, Peters BM, Li L, Li B, Xu Z, et al. Staphylococcal chromosomal cassettes mec (SCCmec): A mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*. 2016;101:56–67. doi: 10.1016/j.micpath.2016.10.028
- Sadoogh AS, Ghaznavi-Rad E, Sadelaji S, Abtahi H. *In vivo* efficiency of the produced recombinant lysostaphin antimicrobial peptide in treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin infection in a mouse model. *Iran J Microbiol*. 2023;15(2):243–250. doi: 10.18502/ijm.v15i2.12476
- Yang XY, Li CR, Lou RH, Wang YM, Zhang WX, Chen HZ, et al. *In vitro* activity of recombinant lysostaphin against *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals in Beijing, China. *J Med Microbiol*. 2007;56(Pt1):71–76. doi: 10.1099/jmm.0.46788-0
- Uruén C, Chopo-Escuin G, Tommassen J, Mainar-Jaime RC, Arenas J. Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance. *Antibiotics (Basel)*. 2020;10(1):3. doi: 10.3390/antibiotics10010003
- François P, Schrenzel J, Götz F. Biology and Regulation of Staphylococcal Biofilm. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5218. doi: 10.3390/ijms24065218
- Grishin AV, Lavrova NV, Lyashchuk AM, Strukova NV, Generalova MS, Ryazanova AV, et al. The Influence of Dimerization on the Pharmacokinetics and Activity of an Antibacterial Enzyme Lysostaphin. *Molecules*. 2019;24(10):1879. doi: 10.3390/molecules24101879