

Bacteriocin của vi khuẩn coagulase negative staphylococcus (CoNS) trên da người khỏe mạnh và khả năng ứng dụng

Trần Đình Bình¹, Nguyễn Thị Châu Anh^{1*}, Ngô Viết Quỳnh Trâm¹, Lê Văn An¹,
Nguyễn Đức Huy³, Dương Thị Ngọc Mai²

(1) Bộ môn Vi sinh, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Khoa Vi sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(3) Viện Công nghệ sinh học, Đại học Huế

Tóm tắt

Các vi khuẩn trong hệ vi khuẩn chí thường trú trên cơ thể người đóng một vai trò quan trọng trong việc bảo vệ vật chủ khỏi sự xâm nhập của các sinh vật gây bệnh. Hoạt động bảo vệ này có thể được thực hiện qua trung gian của các vi khuẩn qua sản xuất bacteriocin là chất kháng khuẩn có bản chất là peptid được sinh ra bởi một loài vi khuẩn để chống lại vi khuẩn khác. Do đó, các bacteriocin trở thành giải pháp hữu hiệu thay thế kháng sinh trong điều trị các bệnh nhiễm trùng hiện nay. Hơn nữa, bacteriocin do các loài vi khuẩn sản xuất ra còn có thể ứng dụng trong nhiều lĩnh vực như trong công nghệ bảo quản thực phẩm, trong nuôi trồng thủy sản, chăn nuôi.

Từ khóa: Bacteriocin, hệ vi khuẩn chí ở người.

Bacteriocin of coagulase negative staphylococcus (CoNS) bacteria on healthy human skin and their application

Tran Dinh Binh¹, Nguyen Thi Chau Anh^{1*}, Ngo Viet Quynh Tram¹, Le Van An¹,
Nguyen Duc Huy³, Duong Thi Ngoc Mai²

(1) Department of Microbiology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Department of Microbiology, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

(3) Institute of Biotechnology, Hue University

Summary

Bacteria in the human microbiota that colonize on the human body play an important role in protecting the host from invasion by pathogenic organisms. This protective activity can be mediated by bacteria through producing bacteriocins are antimicrobial peptides produced by one species of bacteria to inhibit the growth of others. Therefore, bacteriocins become an effective solution to replace antibiotics in the treatment of current infections. Furthermore, bacteriocins produced by bacteria can also be applied in many fields such as food preservation technology, aquaculture, and animal husbandry.

Keywords: Bacteriocin, human microbiota.

Vi sinh vật phân bố khắp nơi trong tự nhiên, trong đất, trong nước, trong không khí, trên cơ thể người, động vật và thực vật. Chúng cùng với động vật, thực vật tạo nên một sự cân bằng sinh thái để sinh giới tồn tại vĩnh cửu trong tự nhiên. Trong số các vi sinh vật, có một số ít có khả năng gây bệnh khi chúng có khả năng bám dính, khả năng xâm nhiễm và khả năng sinh độc tố, chúng được y học gọi chung là vi trùng. Khi các vi trùng xâm nhập cơ thể có thể gây nên bệnh nhiễm trùng. Phần lớn các vi sinh vật cùng chung sống với các động vật (kể cả con người), thực vật và góp phần vào sự tồn tại,

phát triển của sinh giới. Hệ vi sinh vật ở con người là một yếu tố quan trọng và có tác động lớn đến sức khỏe cũng như cuộc sống của mỗi người. Trong các nhóm vi sinh vật trên con người thì các vi khuẩn chí là nhóm vi khuẩn rất đa dạng và có thể đem lại một số lợi ích cho sức khỏe. Chúng hiện diện trên da, trên niêm mạc trong đường ruột và cũng được tìm thấy trong khoang miệng, âm đạo... Chúng có khả năng sản sinh nhiều hoạt chất kháng khuẩn như acid lactic, bacteriocin tạo môi trường bất lợi, từ đó ức chế sự phát triển của các vi sinh vật gây bệnh. Bài viết nhằm tổng hợp những vấn đề liên quan đến

bacteriocin hay các chất kháng khuẩn do vi sinh vật trên da người khoẻ mạnh sản xuất ra, trong đó chủ yếu là các loài CoNS để chúng ta có thể ứng dụng trong việc tìm kiếm biện pháp điều trị hiệu quả các vi khuẩn kháng thuốc [1, 2, 3].

1. VI SINH VẬT TRÊN CƠ THỂ NGƯỜI

Trên cơ thể con người tồn tại một hệ vi sinh vật rất phong phú, còn gọi là microbiota hay các vi khuẩn chí. Thành phần các vi sinh vật này chủ yếu là các vi khuẩn, còn các virus, nấm và protozoa ít được tìm thấy thường xuyên ở những người khoẻ mạnh. Hệ vi sinh vật này có nhiều nhất là ở trên da, trong các khoang và hệ thống tiêu hóa, chúng bao gồm chủ yếu là các khuẩn chí bình thường trên cơ thể (Normal flora, Microbiota). Chúng hiện diện trên da, trên niêm mạc trong đường ruột và cũng được tìm thấy trong khoang miệng, âm đạo... Vi sinh vật trên cơ thể người, đặc biệt là vi sinh vật trên da người khoẻ mạnh là một yếu tố quan trọng có tác động lớn đến sức khỏe cũng như cuộc sống của mỗi người. Trong các nhóm vi sinh vật ở con người thì các vi khuẩn chí là nhóm vi khuẩn rất đa dạng và có thể đem lại một số lợi ích cho sức khỏe như ngăn cản các nhiễm trùng, tổng hợp một số vitamin hay yếu tố vi lượng...Vi da tiếp xúc thường xuyên với môi trường xung quanh, da chứa đựng nhiều vi sinh vật tạm thời, tuy nhiên những khuẩn chí bình thường không đối được tìm thấy ở những vùng giải phẫu khác nhau do chất phân tiết, vùng có mang áo quần vùng tiếp cận với niêm mạc miệng, mũi, hậu môn [3, 4, 5].

Thành phần các vi sinh vật sống trên da rất thay đổi, chúng phụ thuộc vào hoàn cảnh sống, tình hình vệ sinh cá nhân và nghề nghiệp... Hệ vi sinh vật trên da được gọi là khuẩn chí trên da (skin microbiota). Chúng là hàng rào bảo vệ cơ thể đầu tiên ngăn chặn sự xâm nhập các tác nhân nhiễm trùng bằng cơ chế cạnh tranh sinh tồn, giao hoán và đặc biệt một số có khả năng sản sinh nhiều hoạt chất kháng khuẩn như acid lactic, bacteriocin tạo môi trường bất lợi, từ đó ức chế sự phát triển của các vi sinh vật gây bệnh [6].

Các vi sinh vật bình thường thường thấy ở da là: các loài không gây bệnh thuộc Diphtheroides kỵ khí và hiếu khí, nấm và nấm men, các mycobacteria không gây bệnh, các Coagulase negative Staphylococcus (CoNS), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, coliforms, các loại trực khuẩn Gram dương... Ngoài ra, trên da còn có các vi sinh vật gây bệnh như tụ cầu gây bệnh (*Staphylococcus aureus*), trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*)... Số lượng và chủng loại vi sinh vật sống trên da thay đổi theo vùng: vùng có nhiều vi khuẩn như da đầu, mặt, kẽ ngón tay... , vùng có ít vi khuẩn như lòng bàn tay, da bụng... [1, 7]. Trong đó, *Staphylococcus epidermidis* là một trong những

CoNS phổ biến nhất trên da, chiếm khoảng 90% vi khuẩn hiếu khí với $10^3 - 10^4$ vi khuẩn/cm² [6].

Trong số các vi khuẩn hiện diện trên da, các Coagulase negative Staphylococcus (CoNS) là nhóm vi khuẩn thường gặp nhất, giữ vai trò quan trọng trong việc bảo vệ sự xâm nhập của các tác nhân có hại, có thể nhờ vào sự cạnh tranh sinh tồn, giao hoán vi khuẩn hoặc sản xuất ra các chất ức chế vi sinh vật khác như bacteriocin [4].

2. VI KHUẨN CoNS SINH BACTERIOCIN

2.1. Khái niệm về Bacteriocin và Staphylococcin

Bacteriocin là chất kháng khuẩn có bản chất là peptid được sinh ra bởi một loài vi khuẩn để chống lại vi khuẩn khác như là một tính chất đối kháng sinh học hay nói cách khác đó là một trong những cách mà vi khuẩn sống chung ngăn chặn sự xâm nhập của các mầm bệnh thông qua sản xuất bacteriocin. Đại đa số các loài vi khuẩn đường như có thể sản xuất ít nhất một bacteriocin, tuy nhiên hầu hết trong số đó chưa được biết. Bacteriocin thể hiện hoạt tính kháng khuẩn và cơ chế miễn dịch đặc hiệu đối với các chủng có quan hệ gần gũi với vi khuẩn sản xuất ra nó. Vì vậy, các loại bacteriocin do các loài vi khuẩn khác nhau sản sinh ra có những thuộc tính khác nhau và được ứng dụng khác nhau trong rất nhiều các lĩnh vực hoạt động của đời sống từ thực phẩm, công nghệ, nông nghiệp, nuôi trồng thủy sản, đặc biệt là trong y học... [8].

Trong y học, các bacteriocin được xem là chất kháng khuẩn mới, trong tình hình kháng thuốc đang trở thành nguy cơ nặng nề cho y học, đặc biệt là gia tăng đề kháng nhiều kháng sinh của loài tụ cầu gây bệnh *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) - một trong những tác nhân hàng đầu gây nhiễm trùng vết thương, vết mổ tại các bệnh viện thì việc chú trọng nghiên cứu các yếu tố đối kháng, trong đó có bacteriocin sản xuất bởi các chủng *Staphylococcus* được chú ý và triển khai rất nhiều. Nhiều kết quả nghiên cứu rất đáng khích lệ để ứng dụng các bacteriocin của staphylococci (Staphylococcin) trong điều trị một số bệnh nhiễm trùng [4, 5, 8].

So với thuốc kháng sinh truyền thống như một phương pháp điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn thì các bacteriocin có thể có một số ưu điểm như: chúng thường có hoạt phổ rất hẹp, chỉ tác động lên các loài vi khuẩn có quan hệ gần nên ít ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn chí; bacteriocin có hoạt tính kháng khuẩn ở nồng độ rất thấp so với kháng sinh; bacteriocin là các peptid được tổng hợp từ ribosom của vi khuẩn nên có thể ứng dụng các kỹ thuật công nghệ sinh học để điều chỉnh nhằm cải thiện các đặc tính của chúng như hiệu lực, độ hòa tan và tính ổn định...; ngoài ra, có lẽ cơ chế tác động của bacteriocin lên vi khuẩn khác với hầu hết các loại kháng sinh nên

chúng có hiệu quả chống lại các cơ chế đề kháng, vì vậy có thể dùng để điều trị các loài vi khuẩn gây bệnh kháng kháng sinh... [8].

2.2. CoNS sinh bacteriocin

Các Coagulase Negative Staphylococcus (CoNS) thường được tìm thấy trong hệ vi sinh vật sống ở da [5]. Vì vi khuẩn thường thể hiện hoạt tính kháng khuẩn chống lại các chủng có liên quan chặt chẽ về loài với vi khuẩn sản xuất bacteriocin, hoạt tính kháng khuẩn của bacteriocin do CoNS sản xuất sẽ chống lại các vi khuẩn có liên quan chặt chẽ về loài hoặc trong cùng một giống của vi khuẩn tụ cầu (Staphylococci), vì thế nên có thể gọi các bacteriocin do CoNS sản xuất có tên chung là staphylococin. Các staphylococin có thể là ứng cử viên đầy hứa hẹn để điều trị các nhiễm trùng do *S. aureus* gây ra [4]. Chúng ta đều biết *Staphylococcus aureus* là một tác nhân gây bệnh thường gặp ở người bao gồm nhiễm trùng sinh mủ da và mô mềm, nhiễm trùng đường tiết niệu (UTIs), viêm xương tủy xương, viêm màng não, ngộ độc thực phẩm, nhiễm trùng huyết... [9]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng *S. aureus* là nguyên nhân hàng đầu của các bệnh nhiễm trùng bệnh viện, chúng liên quan đến 30% các trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm trùng [5], và là nguyên nhân phổ biến thứ hai của viêm phổi mắc phải tại bệnh viện [10]. Tuy nhiên, *S. aureus* cũng là một loài vi khuẩn ký sinh bình thường ở 20–30% người khỏe mạnh, chúng thường có mặt trên da, các nếp gấp da, niêm mạc mũi... [11]. Khả năng gây bệnh của *S. aureus* được cho là do một loạt các yếu tố độc lực, bao gồm các độc tố và men như enterotoxin, chất diệt bạch cầu leucocidin, men đông huyết tương coagulase, men phá hủy tổ chức liên kết hyaluronidase... [1, 12].

Nhiều nghiên cứu đã phát hiện được nhiều loài Staphylococci có khả năng sản xuất bacteriocin. Ví dụ, chủng *S. epidermidis* BN280 sinh Epicidin 280 [13], chủng *S. epidermidis* Tü3298 sinh Epidermin [14], chủng *S. epidermidis* 15X154 sinh Epilancin 15X [15], chủng *S. epidermidis* K7 sinh Epilancin K7 [16], chủng *S. gallinarum* F16/P57 Tü3298 sinh Gallidermin [17], chủng *S. hominis* MBL2–9 sinh Hominicin [18], chủng *S. hyicus* 3682 sinh Hyicin 3682 [19], chủng *S. capitis* APC2923 sinh Nisin J [4, 20], chủng *S. epidermidis* 5 sản xuất bacteriocin được đặt tên là Pep5 [13], chủng *S. hyicus* 4244 sinh Hyicin 4244 [21], chủng vi khuẩn *S. pseudintermedius* sinh BacSp222 [22], vi khuẩn *S. capitis* CIT060 sinh bacteriocin Capidermin [23], chủng vi khuẩn *S. epidermidis* 224 sinh Epiderminic N101 [24], chủng *S. simulans* biovar Staphylolyticus ATCC1362 sinh Lysostaphin [25].

2.3. Kỹ thuật sàng lọc các chủng CoNS có sinh bacteriocin

Việc sàng lọc các chủng CoNS có sinh bacteriocin có thể thực hiện bằng phương pháp “nhỏ giọt” hoặc phương pháp “khuếch tán trên giếng thạch”. Phương pháp “nhỏ giọt” được thực hiện bằng cách cho những chủng vi khuẩn phân lập được nuôi trong 5ml Brain Heart Infusion lỏng ở 37°C trong 24 giờ. Lấy 10µl dung dịch nhỏ giọt trên đĩa thạch Mueller Hinton (MH). Tiến hành ủ các mẫu đã nhỏ giọt vi khuẩn lactic ở 30°C trong 18 giờ. Trộn và phủ môi trường bán đặc chứa vi khuẩn chỉ thị lên đĩa đã có chứa những chủng vi khuẩn thử nghiệm. Những đĩa này được ủ trong 24–48 giờ ở 37°C. Quan sát và ghi nhận kích thước vùng sáng vô khuẩn xuất hiện quanh khuẩn lạc vi khuẩn thử nghiệm [3, 4, 26, 27]. Phương pháp “khuếch tán trên giếng thạch” là phương pháp thường được áp dụng bằng cách chuẩn bị dịch huyền phù của dòng chỉ thị đã được nuôi cấy qua 24 giờ với mật số 10^8 tế bào/ml. Chủng 10% dung dịch vi khuẩn này vào môi trường thạch MH ở 50°C và tiến hành đổ đĩa. Những giếng nhỏ có đường kính 6 mm được tạo ra trên mặt môi trường bằng thanh kim loại vô trùng. Những chủng vi khuẩn phân lập thử nghiệm đã phát triển trong ml BHI lỏng trong 48 giờ, ly tâm 8.000 rpm trong 15 phút ở 4°C. Lấy phần nước trong của dung dịch sau ly tâm. Điều chỉnh dung dịch về pH 6,5 bằng NaOH 0,1N và trữ lạnh ở 4°C. Thu được dung dịch có khả năng có bacteriocin thô. Lấy 80µl dung dịch bacteriocin thô nhỏ vào mỗi giếng của đĩa thạch đã chứa dòng chỉ thị. Tiến hành ủ mẫu ở 4°C trong 15 phút cho dung dịch trong giếng khuếch tán. Sau đó, đĩa được ủ ở 37°C cho vi khuẩn chỉ thị phát triển. Quan sát và ghi nhận kích thước vùng sáng vô khuẩn xuất hiện quanh giếng thạch [4].

2.4. Khả năng ứng dụng của staphylococin

Cũng giống như nhiều bacteriocin do các loài vi khuẩn khác sản xuất ra, các bacteriocin do CoNS sản xuất (staphylococin) có thể ứng dụng trong công nghệ bảo quản thực phẩm, trong nuôi trồng thủy sản, chăn nuôi... Trong những năm gần đây, tầm quan trọng của hệ vi sinh vật tự nhiên đối với sức khỏe và bệnh tật đã được chú ý. Đặc biệt, các nghiên cứu quan tâm đến hệ vi sinh vật trên da người khỏe mạnh bình thường có thể giúp điều chỉnh tình trạng viêm và giúp ngăn chặn sự xâm nhập và xâm nhập của các sinh vật có khả năng gây bệnh [28, 31]. Sự xuất hiện ngày càng nhiều các chủng *S. aureus* kháng thuốc làm cho việc điều trị nhiễm trùng *S. aureus* trở thành một thách thức lâm sàng, đặc biệt nhiều chủng biểu hiện kháng methicillin (MRSA) hoặc đa kháng thuốc (MDR) [2,

9]. Vì vậy, việc tìm kiếm các phương pháp điều trị thay thế cho các bệnh nhiễm trùng do *S. aureus* đặc biệt là các chủng MRSA là một ưu tiên sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới [2, 4, 29]. Vì vậy, triển vọng ứng dụng các staphylococin trong y học rất tiềm năng, có thể là:

- Ứng dụng các staphylococin trong sản xuất mỹ phẩm và chế phẩm điều trị bệnh ngoài da: vì nhiều bệnh ở da do *S. aureus* gây ra như mụn trứng cá, nhiễm trùng da...nên sử dụng sản phẩm có staphylococin sẽ có tác dụng ức chế hoặc loại trừ *S. aureus* nên sẽ giúp điều trị bệnh mụn trứng cá hay một số nhiễm trùng da...[29].

- Ứng dụng các staphylococin trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do *S.aureus* gây ra: Nhiều nghiên cứu đã được công bố trong những năm gần đây, gợi ý rằng bacteriocin có thể được sử dụng như một chất thay thế cho các chất kháng khuẩn trong việc phòng ngừa hoặc điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn [4, 29, 30]. Các tác giả nhận thấy các bacteriocin có thể ức chế các chủng vi khuẩn đích thông qua một số cơ chế, cả kim khuẩn và diệt khuẩn [4]. Từ chủng vi khuẩn *Staphylococcus capitis* APC2923 đã chiết tách được một loại bacteriocin là một biến thể tự nhiên của nisin Lantibiotic (nisin J). Nisin J ức chế các loài vi khuẩn tụ cầu, bao gồm cả *S. aureus* [20]. Một loại bacteriocin có tên là hyicin 4244 được sản xuất bởi *Staphylococcus hyicus* 4244 đã được chứng minh là có hoạt tính ức chế chống lại các loài tụ cầu khác [21]. Bacteriocin này ức chế mười chủng *S. aureus* trên lâm sàng từ người và gia súc, và chứng minh hiệu quả chống lại các chủng MRSA và MDR. Hyicin 4244 cũng cho thấy tiềm năng như một chất ức chế hình thành vách tế bào của *S. aureus*. Nhiều CoNS khác cũng có khả năng tạo ra staphylococin và một số loại đã được chứng minh là có tác dụng ức chế *S. aureus* khiến các CoNS này đã trở thành ứng cử viên đầy hứa hẹn cho các nghiên cứu sâu hơn.

Một số ví dụ, một bacteriocin được sản xuất bởi *S. epidermidis* là Pep5 có thể liên kết với các acid lipoteichoic tích điện âm, bắt đầu quá trình tự phân hủy tế bào đích do giải phóng và kích hoạt các enzym thủy phân thành tế bào [31]. Pep5 cũng ức chế một chủng kháng mupirocin [32]. Các nghiên cứu sâu hơn cho thấy Pep5 ức chế 63% trong số 165 chủng *S. aureus* phân lập từ các trường hợp viêm vú bò ở Nam Mỹ [33]. Hyicin 3682 từ *S. Hyicus* đã ức chế 15 trong số 16 chủng *S. aureus* thử nghiệm [19]. Hominicin từ *S. hominis* thể hiện hoạt tính mạnh chống lại nhiều

chủng bao gồm *S. aureus* ATCC 25923, MRSA ATCC 11435 và *S. aureus* CCARM 3501 đề kháng trung gian với vancomycin (VISA) [34]. BacCh91, được sản xuất bởi *S. aureus* CH91, ức chế bốn chủng thử nghiệm của *S. aureus* (ATCC 25293, Newman, M-122 và RN4220) [35]. Gallidermin, được phân lập từ *Staphylococcus gallinarum* liên quan đến gia cầm, đã được chứng minh là có khả năng diệt khuẩn đối với cả MRSA và *S. aureus* nhạy cảm với methicillin (MSSA). Gallidermin còn có khả năng ức chế sự hình thành màng sinh học của *S. aureus* SA113 [17]. BacSp222 là một staphylococin được sản xuất bởi *S. pseudintermedius* đã ức chế bốn chủng *S. aureus* thử nghiệm, bao gồm MRSA và *S. aureus* CH91 [36].

3. KẾT LUẬN

Các vi khuẩn trong hệ vi khuẩn chí thường trú trên cơ thể người đóng một vai trò quan trọng trong việc bảo vệ vật chủ khỏi sự xâm nhập của các sinh vật gây bệnh. Hoạt động bảo vệ này có thể được thực hiện qua trung gian của các vi khuẩn qua sản xuất bacteriocin là các peptit được tổng hợp từ ribosom do vi khuẩn có hoạt tính kháng khuẩn tạo ra. Nhiều kỹ thuật đã được sử dụng để sàng lọc các vi khuẩn cư trú bình thường trên cơ thể người khỏe mạnh có tiềm năng sản xuất bacteriocin. Bacteriocin có thể là một công cụ có giá trị trong tương lai để chống lại các tác nhân vi khuẩn gây bệnh kháng thuốc kháng sinh do cơ chế hoạt động mới, phổ hoạt động hẹp và khả năng được sản xuất bằng công nghệ sinh học nên thuận lợi hơn trong cải thiện chất lượng để sản xuất các dược phẩm sinh học [4].

Trong tình hình kháng thuốc đang trở thành nguy cơ nặng nề cho y học, việc chú trọng nghiên cứu các yếu tố đối kháng trong đó có bacteriocin sản xuất bởi các chủng *Staphylococci* được chú ý và triển khai rất nhiều [33, 34, 37]. Nhiều kết quả nghiên cứu rất đáng khích lệ để ứng dụng các bacteriocin của *Staphylococci* (Staphylococin) trong điều trị một số bệnh nhiễm trùng [20, 29]. Tại Việt Nam hiện nay đang rất ít các nghiên cứu về loài *Staphylococci* sinh bacteriocin, do đó, việc xác định được các bacteriocin (Staphylococin) có hoạt độ kháng khuẩn cao từ các chủng vi khuẩn *Staphylococci* không gây bệnh trên da (*Staphylococcus coagulase âm tính*) là thiết yếu, nhằm đưa ra giải pháp hữu hiệu thay thế kháng sinh trong điều trị nhiễm trùng, đặc biệt là trong các trường hợp nhiễm trùng nặng do vi khuẩn đa đề kháng kháng sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Viết Quỳnh Trâm, Trần Đình Bình (2021). Giáo trình Vi sinh y học cho sinh viên chuyên ngành xét nghiệm Y học. Nhà xuất bản Đại học Huế, trang 117-124.
2. Howden B.P., Giulieri S.G., Wong Fok Lung T., et al. (2023). *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. *Nat Rev Microbiol*, **21**(6), 380–395.
3. Aeshah Basheer A, Ahmed Mahmoud AH, Amal Bakr S (2023). Bacteriocins as promising antimicrobial peptides, definition, classification, and their potential applications in cheeses. *Food Sci. Technol, Campinas*, **43**, e118021.
4. O'Sullivan J.N., Rea M.C., O'Connor P.M., et al. (2019). Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens. *FEMS Microbiol Ecol*, **95**(2), 1–10.
5. Otto M. (2010). Staphylococcus colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert Rev Dermatol*, **5**(2), 183–195.
6. Chiodini P.L., Goering R., Dockrell H.M., et al. (2018), *Mims' medical microbiology and immunology*, Elsevier Health Sciences.
7. Carroll K.C., Butel J.S., and Morse S.A. (2015), *Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology 27 E*, McGraw Hill Professional.
8. Cotter P.D., Ross R.P., and Hill C. (2013). Bacteriocins - a viable alternative to antibiotics?. *Nat Rev Microbiol*, **11**(2), 95–105.
9. Gherardi G. (2023). *Staphylococcus aureus* Infection: Pathogenesis and Antimicrobial Resistance. *Int J Mol Sci*, **24**(9).
10. Leshner B., Gao X., Chen Y., et al. (2016). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: role of linezolid in the People's Republic of China. *Clinicoecon Outcomes Res*, **8**, 63–72.
11. von Eiff C., Becker K., Machka K., et al. (2001). Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med*, **344**(1), 11–16.
12. Tong S.Y.C., Davis J.S., Eichenberger E., et al. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*, **28**(3), 603–661.
13. Heidrich C., Pag U., Josten M., et al. (1998). Isolation, characterization, and heterologous expression of the novel lantibiotic epicidin 280 and analysis of its biosynthetic gene cluster. *Appl Environ Microbiol*, **64**(9), 3140–3146.
14. Fontana M.B.C., Freire De Bastos M.D.C., and Brandelli A. (2006). Bacteriocins Pep5 and epidermin inhibit *Staphylococcus epidermidis* adhesion to catheters. *Curr Microbiol*, **52**(5), 350–353.
15. Ekkelenkamp M.B., Hanssen M., Hsu S.T.D., et al. (2005). Isolation and structural characterization of epilancin 15X, a novel lantibiotic from a clinical strain of *Staphylococcus epidermidis*. *FEBS Lett*, **579**(9), 1917–1922.
16. Van De Kamp M., Van Den Hooven H.W., Konings R.N.H., et al. (1995). Elucidation of the Primary Structure of the Lantibiotic Epilancin K7 from *Staphylococcus epidermidis* K7: Cloning and Characterisation of the Epilancin-K7–Encoding Gene and NMR Analysis of Mature Epilancin K7. *Eur J Biochem*, **230**(2), 587–600.
17. Bengtsson T., Lönn J., Khalaf H., et al. (2018). The lantibiotic gallidermin acts bactericidal against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* and antagonizes the bacteria-induced proinflammatory responses in dermal fibroblasts. *Microbiologyopen*, **7**(6), 1–13.
18. Sung C., Kim B. -G., Kim S., et al. (2010). Probiotic potential of *Staphylococcus hominis* MBBL 2–9 as anti-*Staphylococcus aureus* agent isolated from the vaginal microbiota of a healthy woman. *J Appl Microbiol*, **108**(3), 908–916.
19. Carlin Fagundes P., Nascimento de Sousa Santos I., Silva Mrancisco M., et al. (2017). Genetic and biochemical characterization of hyicin 3682, the first bacteriocin reported for *Staphylococcus hyicus*. *Microbiol Res*, **198**, 36–46.
20. O'Sullivan J.N., O'Connor P.M., Rea M.C., et al. (2020). Nisin J, a novel natural nisin variant, is produced by *Staphylococcus capitis* sourced from the human skin microbiota. *J Bacteriol*, **202**(3), 1–15.
21. Duarte A.F. de S., Ceotto-Vigoder H., Barrias E.S., et al. (2018). Hyicin 4244, the first sactibiotic described in staphylococci, exhibits an anti-staphylococcal biofilm activity. *Int J Antimicrob Agents*, **51**(3), 349–356.
22. Saeed K., Bal A.M., Gould I.M., et al. (2019). An update on *Staphylococcus aureus* infective endocarditis from the International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). *International journal of antimicrobial agents*, **53**, 9–15.
23. Lynch D., O'Connor P.M., Cotter P.D., et al. (2019). Identification and characterisation of capidermin, a novel bacteriocin produced by *Staphylococcus capitis*. *PLoS One*, **14**(10), 1–17.
24. Halliwell S., Warn P., Sattar A., et al. (2017). A single dose of epidermin NI01 is sufficient to eradicate MRSA from the nares of cotton rats. *J Antimicrob Chemother*, **72**(3), 778–781.
25. Climo M.W., Patron R.L., Goldstein B.P., et al. (1998). Lysostaphin treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* aortic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*, **42**(6), 1355–1360.
26. Phạm Hồng Hiên, Dương Văn Hoàn, Trần Thị Đào, Phạm Thị Dung, Nguyễn Thị Thu, Phạm Thị Thu Trang, Nguyễn Xuân Cảnh (2022). Phân lập, tuyển chọn và định danh chủng vi khuẩn *Enterococcus faecium* hn1 có khả năng sinh Bacteriocin. *Tạp chí Khoa học Nông nghiệp Việt Nam*, **20**(3): 370-380
27. Hong J., Kim J., Quan L.H., Heu S., Roh E (2018). Purification and characterization of pasteuricin produced by *Staphylococcus pasteurii* RSP-1 and active against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Food Prot.* **2018**;81:1768–1775.
28. Park E.J., Yadav H., and Singh T.P. (2023). Editorial:

Microbiota in skin inflammatory diseases. *Front Immunol*, **14**(June), 1–3.

29. Ovchinnikov K. V., Kranjec C., Thorstensen T., et al. (2020). Successful Development of Bacteriocins into Therapeutic Formulation for Treatment of MRSA Skin Infection in a Murine Model. *Antimicrob Agents Chemother*, **64**(12).

30. Raheel I., Mohammed A.N., and Mohamed A.A. (2023). The Efficacy of Bacteriocins Against Biofilm-Producing Bacteria Causing Bovine Clinical Mastitis in Dairy Farms: A New Strategy. *Curr Microbiol*, **80**(7), 1–11.

31. Bastos M., Ceotto H., Coelho M., et al. (2009). Staphylococcal Antimicrobial Peptides: Relevant Properties and Potential Biotechnological Applications. *Curr Pharm Biotechnol*, **10**(1), 38–61.

32. Nascimento J.S., Ceotto H., Nascimento S.B., et al. (2006). Bacteriocins as alternative agents for control of multiresistant staphylococcal strains. *Lett Appl Microbiol*, **42**(3), 215–221.

33. Varella Coelho M.L., Santos Nascimento J. dos, Fagundes P.C., et al. (2007). Activity of staphylococcal bacteriocins against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* involved in bovine mastitis. *Res*

Microbiol, **158**(7), 625–630.

34. Kim P. Il, Sohng J.K., Sung C., et al. (2010). Characterization and structure identification of an antimicrobial peptide, hominicin, produced by *Staphylococcus hominis* MBBL 2-9. *Biochem Biophys Res Commun*, **399**(2), 133–138.

35. Wladyka B., Wielebska K., Wloka M., et al. (2013). Isolation, biochemical characterization, and cloning of a bacteriocin from the poultry-associated *Staphylococcus aureus* strain CH-91. *Appl Microbiol Biotechnol*, **97**(16), 7229–7239.

36. Wladyka B., Piejko M., Bzowska M., et al. (2015). A peptide factor secreted by *Staphylococcus pseudintermedius* exhibits properties of both bacteriocins and virulence factors. *Sci Rep*, **5**(June), 1–15.

37. Rosa Fernández-Fernández, Carmen Lozano, Paula Eguizábal, Laura Ruiz-Ripa, Sandra Martínez-Álvarez, Idris Nasir Abdullahi, Myriam Zarazaga and Carmen Torre (2022). Bacteriocin-Like Inhibitory Substances in Staphylococci of Different Origins and Species With Activity Against Relevant Pathogens. *Front. Microbiol. Vol 13:p8705-10. doi: 10.3389/fmicb.2022.870510.*